

Det er ikke bare et fedt!

Forskning i fedtstoffers virkning giver håb om, at man kan styre det menneskelige stofskifte over mod mere fedtforbrænding – og dermed undgå livsstilssygdomme

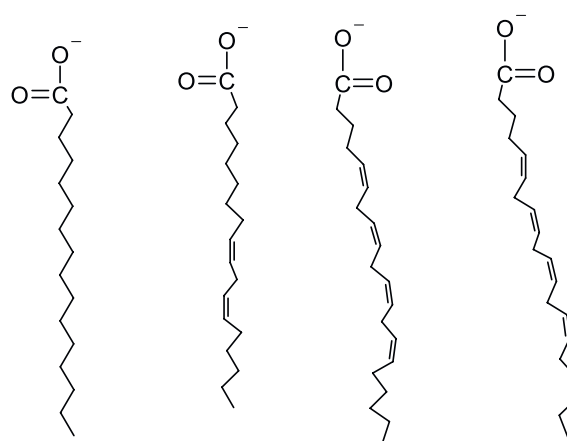
Af Lars I. Helligren, Center for Biologisk Sekvensanalyse, BioCentrum-DTU, DTU

Fedtstoffers virkning på vores cells funktion har i lang tid stået i skyggen af gen- og proteinforskning. Baggrunden er, at man har set på fedtstoffer (lipider) primært som en energikilde og en klasse af molekyler, der skaber et gunstigt miljø for proteinerne, men ikke som molekyler, der selv kan påvirke cellernes funktion. Billedet af lipider, som passive energibærere og matrix for de aktive proteiner, er nu i hurtig forandring. Nyere forskning viser nemlig, at forskellige typer af fedtstoffer kan regulere proteins funktion, og at sammensætningen af fedt i kosten direkte kan styre aktiveringen af specifikke gener. Det betyder, at sammensætningen af det fedtstof, vi spiser, kan påvirke, i hvor høj grad vores celler »vælger« at forbrænde fedtstoffer i stedet for kulhydrater. Det giver meget spændende perspektiver, især i vores stræben efter at finde kostsammensætninger som kan nedsætte risikoen for, at man udvikler de store livsstilssygdomme. Det er en forskning i sin vorden, og vi mangler stadig beviser på, at det også virker på mennesker og ikke kun på dyr.

Hvad er fedt?

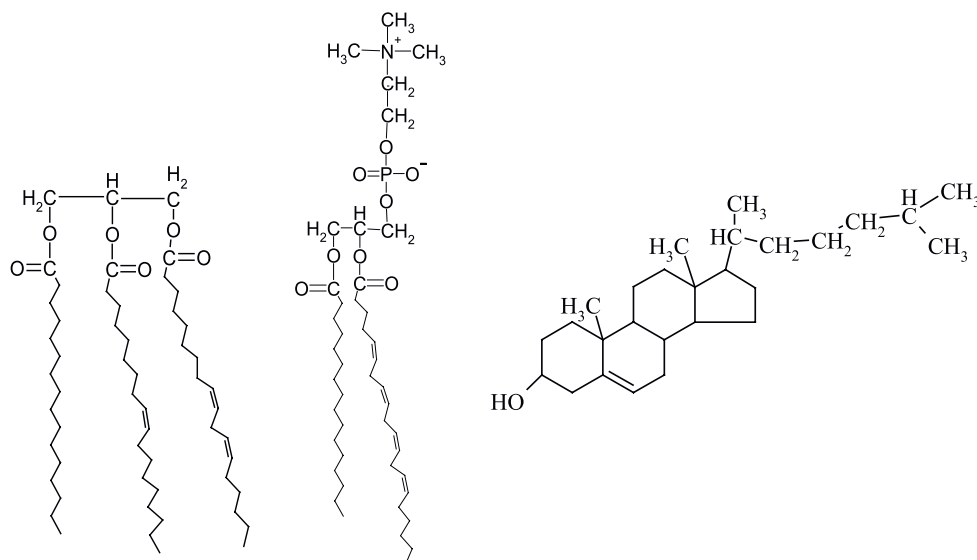
Når vi taler om fedtstoffer, mener vi for det meste molekyler, som er baserede på glycerol, hvortil der er esterbundet to eller tre fedtsyrer. Fedtsyrer danner acylkæder (figur 1). I vores kost udgøres omkring 95% af det samlede fedt af triacylglycerol, dvs. en glycerol med tre acylkæder. Resten af fedtet i kosten er hovedsageligt phosphoglycerider med to acylkæder, og så kolesterol.

Forskellen mellem de forskellige fedtstoffer består i, at fedtsyrerne har forskellig længde og forskellige antal dobbeltbindinger (figur 2 og faktaboks 1). Som det fremgår af faktaboks 1, inddeles fedtstofferne i de mættede, monumættede og de flerumættede fedtstoffer. Dobbeltbindingerne har stor betydning for fedtstoffets tekniske og biologiske egenskaber. Den mest åbenlyse er indvirkningen på smeltepunktet. Smeltepunktet er meget vigtigt for den tekniske kvalitet, da det har stor betydning, både for smagsoplevelsen og strukturen i det færdige



Figur 2. Forskellige fedtsyrer. Fra venstre til højre: Palmitinsyre (hexadekan-syre) - en fedtsyre som er almindelig i både dyrisk og vegetabilsk væv. Linol-syre ($\Delta^{cis9,12}$ octadekan-syre) - dominerer i mange vegetabiliske olier, men er også almindelig i dyrisk væv. Arakidonsyre ($\Delta^{cis5,8,11,14}$ eikosatetraensyre) - den dominerende langkædede polyumættede ω -6 fedtsyre i dyrisk væv, findes ikke i højere planter. DHA ($\Delta^{cis5,8,11,14}$ docosahexaensyre) - en af de dominerende langkædede ω -3 fedtsyrer, findes ikke i planter.

produkt. Dobbeltbindingernes indvirkning på smeltepunktet kan vi let illustrere ved at stille olivenolie og majsolie i køleskabet. Olivenolien bliver uklar og grumset, hvorimod majsolien ikke påvirkes af den lave temperatur. Begge olier domineres af triacylglycerol med 18 C fedtsyrer, men i olivenolien dominerer fedtsyren med en dobbeltbinding (oliesyre), hvorimod fedtsyren med to dobbeltbindinger (linolsyre) dominerer i majsolie. Den ekstra dobbeltbinding sænker smeltepunktet



Figur 1. De dominerende typer af lipider i føden. Fra venstre til højre: en triacylglycerol (eller triglycerid), en phosphoglycerid samt kolesterol.

så meget, at majsolien er upåvirket ved +4°C, hvorimod olivenolien er begyndt at størkne.

Forvirring om omega-3 eller omega-6 fedtsyrer

Den biologiske forskel er ikke lige så åbenlys, men lige så markant. Vi har alle hørt kostrådene om at undgå mættet fedt og forøge indtaget af monumættet og flerumættet fedt for at forbedre vores kolesterol-tal. Men placering af dobbeltbindingerne i de flerumættede fedtsyrer spiller også en vigtig rolle. Således ved vi i dag, at et øget indtag af de såkaldt langkædede ω -3 fedtsyrer, som vi typisk finder i fede fisk eller i fiskeolie, har en gunstig virkning på blodtrykket og mængden af fedt i blodbanen, ligesom det nedsætter risikoen for visse former for hjertelidelser. Det er desuden bevist, at en del lidelser, som skyldes uhensigtsmæssige reaktioner i immunforsvaret, f.eks. en del gigtlidelser, også lindres ved et øget indtag af denne type af fedtsyrer.

Opdelingen af de flerumættede fedtsyrer i ω -3 og ω -6 fedtsyrer er baseret på dobbeltbindingernes placering i molekylet. Denne nomenklatur kan virke forvirrende, da den går helt i mod IUPACs anbefalinger om navngivning af fedtsyrer (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/lipid/lip1n2.html#r3>). Navngivningen tager i dette tilfælde ikke udgangspunkt i karboxylgruppen, men, som beskrevet i faktaboks 1, i metylenden af molekylet. Når vi taler om ω -3, betyder det således, at den sidste dobbeltbinding er placeret 3 C-atomer fra metylenden, og ω -6 at den er placeret 6 C fra metylenden.

Hvorfor opdele i omega-3 og omega-6?

Som beskrevet i faktaboks 2 kan vi mennesker ikke indsætte eller lave om på dobbeltbindingernes position længere væk fra karboxylgruppen end 9 C-atomer. Da vi mangler evnen til at syntetisere fedtsyrer med dobbeltbindinger længere ned i molekylet, og de er nødvendige for vores overlevelse og sundhed, skal vi indtage disse med kosten. De udgør derfor de essentielle fedtsyrer. Den største kilde til ω -6 fedtsyrerne er vegetabiliske spiseolier (majsolie, sojaolie, solsikkeolie), der indeholder store mængder af linolsyre ($\Delta^{cis9,12}$ octadekadiensyre).

Den vigtigste kilde til de langkædede ω -3 fedtsyrer er fede fisk og/eller fiskeolier. Selvom der findes en 18 C-atomer lang ω -3 fedtsyre ($\Delta^{cis9,12,15}$ octadekatriensyre, α -linolensyre) i en del vegetabiliske olier, er det de 20 og 22 C lange fedtsyrer (som kaldes EPA og DHA), vi har brug for. Vi kan omdanne α -linolensyre til EPA og DHA i stofskiftet, men dette er normalt en meget ineffektiv proces. Årsagen er, at vi bruger samme enzymesystem til at forlænge og desaturere både α -linolensyre og linolsyre. En normal dansk kost indeholder store mængder linolsyre, men relativt lidt α -linolensyre. Linolsyren kommer derfor til at virke som en inhibitor af α -linolensyrens forlængelse og desaturering. Under disse forhold vil et forøget indtag af α -linolensyre ikke hjælpe nævneværdigt på koncentrationen af DHA og EPA i vores celler. For virkelig at forøge indholdet af langkædede ω -3 fedtsyrer er vi nødt til at spise produkter, der indeholder disse fedtsyrer. Det er en vigtig pointe, da der findes eksempler på fødevarer, som forøger indholdet af α -linolensyre, og markedsfører produktet som ω -3 rigt.

Det er rigtigt, ud fra kemisk synspunkt, men man vil ikke opnå de gunstige virkninger ved at spise dette produkt, som man opnår ved at spise produkter, der er rige på de langkædede ω -3 fedtsyrer.

Faktaboks 1. Forskellige fedtsyrer

I højere planter og i dyr dominerer fedtsyrer med en længde mellem 14 og 22 C-atomer. Disse indeholder mellem 0 og 6 dobbeltbindinger, som kan være placeret i forskellige positioner i fedtsyrekæden. Fedtsyrer uden dobbeltbindinger kaldes for mættede fedtsyrer, og fedtsyrer som indeholder dobbeltbindinger kaldes for umættede. Dobbeltbindingerne er normalt i *cis*-konfiguration, hvilket betyder, at hver dobbeltbinding forårsager et »knæk« i den alifatiske kæde, som sænker smeltepunktet for fedtsyren. Hvis dobbeltbindingerne i stedet sidder i *trans*-konfiguration, opstår ikke et lige så stort »knæk« i kæden, hvilket betyder, at disse fedtsyrer har et højere smeltepunkt. Tidligere blev denne egenskab udnyttet ved, at man partielt hærkede umættede vegetabiliske olier for at kunne udnytte dem til produktion af faste spisefedtstoffer. Da der i dag er stærk evidens for, at partielt hærkede vegetabiliske olier har en meget ugunstig indvirkning på sundheden, er denne type af fedtstoffer nu udfasede fra det danske marked. Figur 2 viser eksempler på nogle af de mest almindelige fedtsyrer.

Hvorfor påvirker omega-3 eller omega-6 fedtsyrer sundheden forskelligt?

Der er ikke et enkelt svar på, hvorfor det har så stor betydning, hvor den sidste dobbeltbinding sidder i kæden. Den nyere forskning viser, at de to fedtsyrefamilier adskiller sig i effekt på en hel række forskellige biologiske funktioner.

Effekten på betændelsestilstand

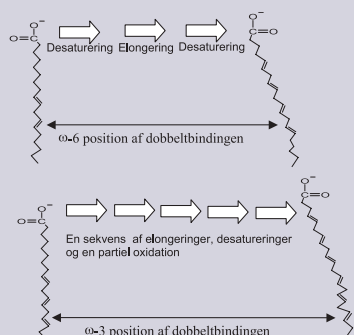
Flerumættede 20 C fedtsyrer, som arakidonsyre og EPA, omdannes til en gruppe hormonlignende stoffer, som kaldes eikosanoider. De virker som signalmolekyler med stor betydning, bl.a. ved blodstørkning og ved udvikling af betændelsestilstand. De eikosanoider, som dannes fra ω -6 fedtsyren arakidonsyre, har en meget stærk stimulerende virkning på blodstørkningen, hvorimod de, som dannes fra ω -3 fedtsyren, har en meget svagere virkning. Da et hjertetilfælde forårsages af, at blodstørkningen aktiveres i et af de kar, som forsyner hjertet med oxygen, betyder det, at risikoen for at der dannes en blodprop nedsættes, når man erstatter en del ω -6 fedtsyrer med ω -3. Eikosanoider som dannes fra ω -6 fedtsyrerne stimulerer også udvikling af betændelse (inflammation). Inflammation er en livsvigtig proces, som immunforsvaret sætter i gang, når det opdager invaderende sygdomsdannende mikroorganismer, og ω -6 eikosanoiderne agerer som vigtige signalmolekyler i denne proces. De sidste par år har man opdaget, at fedme forårsager aktivering af en betændelsestilstand på lavt blus, selv når der ikke er behov for det. Denne uhensigtsmæssige kroniske betændelsestilstand får meget alvorlige konsekvenser i form af udvikling af hjerte- og karsygdomme og andre livsstilssygdomme. Da udviklingen af betændelsestilstanden stimuleres af ω -6 eikosanoider, og ω -3 eikosanoiderne ikke har denne effekt, kan man nedsætte risikoen for dette ved at udskifte en del af ω -6 fedtsyrerne i kosten med ω -3 fedtsyrer. Ved at modvirke en kronisk betændelsestilstand vil man nedsætte risikoen for at udvikle hjerte- og karsygdomme.

Indvirkning på genaktivering

Fedtsyrerne kan også påvirke på vores sundhed ved direkte at indvirke på, hvilke gener som er aktive i cellerne. Aktivering af gener sker typisk ved at særskilte proteiner binder til et stykke DNA, som ligger uden for selve genet. Denne del kaldes promotorsekvens, og de proteiner, som binder her, afgør om generne skal aflæses og derefter producere det protein, som genet koder for. Proteiner som regulerer aktiviteten af gener kaldes for transkriptionsfaktorer. Nogle aktiveres af de flerumættede fedtsyrer, så det er de flerumættede fedtsyrer, der bestemmer om specifikke gener aktiveres. Det mest interessante i denne sammenhæng er, at de transkriptionsfaktorer, som styres af flerumættede fedtsyrer, på forskellig vis er involveret i regulering af fedtforbrændingen/stofskiftet eller indgår i dannelsen af fedtsyrer i organismen.

Faktaboks 2. Omega-3 og omega-6 fedtsyrer

Inddelingen af de polyumættede fedtsyrer i ω -3 eller ω -6 fedtsyrer tager udgangspunkt i afstanden fra den sidste dobbeltbinding til molekylets methylen. Baggrunden for denne inddeling er, at pattedyr ikke kan indsatte nye dobbeltbindinger længere ned end position 9 fra karboxylsyregruppen. Vi kan dog metabolisere de vegetabiliske 18 C fedtsyrer fra føden til de mere langkædede polyumættede fedtsyrer ved at elongere og desaturere dem. Elongeringen sker ved, at der påsættes 2 C-atomer i karboxylenden, og desaturering sker ved, at vi kan indsætte nye dobbeltbindinger i position 9, 6 og 5 fra karboxylenden. Det betyder, at når vi spiser den vegetabiliske ω -6 fedtsyre linolsyre, som har 18 C-atomer og dobbeltbindinger i position 9 og 12, kan vi omsætte den til den vigtigste langkædede polyumættede ω -6 fedtsyre, arakidonsyre (20 C, 4 dobbeltbindinger i position 5, 8, 11, 14), men vi kan aldrig lave den om til andre fedtsyrer end ω -6 typen. På samme måde kan de ω -3 fedtsyrer, vi får sammen med maden, kun bruges som substrat til syntese af andre ω -3 fedtsyrer (se figur). Derfor hører ω -6 og ω -3 fedtsyrerne til forskellige fedtsyrefamilier, og det er livsnødvendigt, at vi spiser begge typer.



Billedet illustrerer, hvordan de vegetabiliske ω -6 og ω -3 fedtsyrer linolsyre ($\Delta^{cis 9,12}$ octadecadiensyre) (øverst) og α -linolensyre ($\Delta^{cis 9,12,15}$ octadecatriensyre) (nederst) omsættes til de langkædede polyumættede fedtsyrer arakidonsyre ($\Delta^{cis 5,8,11,14}$ eicosatetraensyre) og DHA ($\Delta^{cis 4,7,10,13,16,19}$ docosahexaensyre). Notér at strukturen i den nedre del af hydrocarbonkæden er uforandret, selvom strukturen i den øvre del af fedtsyren forandres markant med nye dobbeltbindinger.

Studier i mus har vist, at øget indtag af ω -3 fedtsyre øger produktionen af enzymer, som er involveret i fedtsyreforbrænding, og nedsætter produktionen af dem, der er involveret i syntese af fedtsyrer. ω -6 fedtsyrerne kan også aktivere fedtforbrændingen, men ikke lige så effektivt som ω -3 fedtsyrerne. Denne virkning er en del af forklaringen på, at fiskeolie i dag bruges som et supplement til lægemidler ved behandling af patienter med for høj koncentration af blodfedt. Da fiskeolien fører til øget forbrænding og nedsat syntese af fedtsyrer i leveren, falder fedtkoncentrationen i blodbanen.

Kan omega-3 fedt påvirke akkumulering af fedt i organer

Ophobning af fedt i lever og muskler er en vigtig risikofaktor for udvikling af type-2 diabetes, og det er vist, at overvægt ofte fører til fedtakkumulering i hjertet, hvilket forøger risikoen for hjertesvigt. Muligheden for at man ved sit valg af kostfedt kan styre aktiveringen af generne, så stofskiftet styres over til øget fedtforbrug, er derfor meget interessant. Selvom det er blevet vist, at det kan gøres i gnave, mangler der stadig evidens for, at dette også sker i mennesket.

Måske vil vi inden for den nærmeste fremtid få flere beviser for, at vi ved hjælp af kosten kan styre stofskiftet mod et større forbrug af fedt. Det vil i så fald danne grundlag for et nyt paradigme for, hvordan kosten systematisk kan bruges til at styre vores grundlæggende fysiologi.

Hvordan fedt i kosten påvirker immunsystemets funktion og regulering af stofskiftet, er vigtige forskningsområder for Ernæringsimmunologi-gruppen i Center for Biologisk Sekvensanalyse på BioCentrum-DTU. DTUs bachelorprogram i Sundhed og Produktion tilbyder også en bacheloruddannelse, der er rettet mod at kunne udnytte den forøgede viden omkring kostens fysiologiske virkninger til udvikling af nye sundhedsfremmende fødevarer.

E-mail-adresse

Lars Hellgren: lih@biocentrum.dtu.dk

Kilder

Om fedtsyrers betydning for genregulering:

Sampath H, Ntambi JM. Polyunsaturated fatty acid regulation of genes of lipid metabolism. *Annual Review in Nutrition*. 2005;25:317-40.

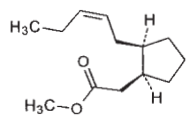
Om ω -3 og ω -6 fedtsyrers betydning for sygdomsudvikling:

Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr*. 2006 Jun;83:1505S-19S.

Nyt om...

... planter der taler sammen

Selv om vi ikke kan høre planterne tale sammen, kommunikerer de med hinanden endog med planter af en anden art.



1R, 2S(+)-2-methyl jasmonat

Californiske forskere har fundet ud af, at planter kan advare hinanden, hvis de bliver angrebet. Man klippede blade af nogle bynkeplanter for at simulere et insektangreb. Bynkeplanterne reagerede straks ved at udsende methyljasmonat, der lugter af jasmin. Nogle tobaksplanter, der stod i vindretningen, reagerede ved at øge produktionen af et enzym, PPO, der fik planteædende insekter til at synes mindre godt om bladenes smag. Få minutter efter at der var klippet i bynkens blade, var produktionen af PPO i tobaksplanterne fordoblet.

Den viste isomer har den kraftigste virkning af samtlige isomerer.

Carl Th.

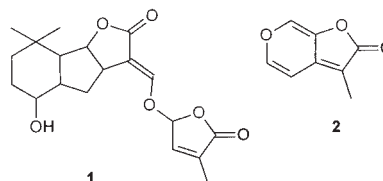
Hvad taler planterne om *Naturens Verden* 2005(5) side 16.

Nyt om...

...skovbrande

Planter afhængige af røg

Man har iagttaget, at frøene fra visse planter i f.eks. den australske bush først spirer efter en brand. Man har tilskrevet det, at frøene først skulle varmes kraftigt op for at spire. Det er nu vist, at det spiringsfremmende middel er røgen fra branden. Fra røgen er der isoleret nogle *butenolider*, der fremmer spiringen hos en lang række forskellige planters frø. Disse butenolider dannes ved kraftig opvarmning af cellulose. Dette kan muligvis udnyttes i landbrug og gartneri.



Figur 1 og 2 viser opbygningen af de butenolider, der er påvist i røg.

Carl Th.

Litteratur: Compounds in smoke provides the spark for germination, *Journal of Chemical Education*. 82: 2005: 348. A compound from Smoke that Promotes seed germination. *Science* 305; 2004: 977