

# LİPİD METABOLİZMASI

## **Lipidlerin vücuda alınması**

Besin maddelerinin büyük bir kısmı önemli oranda lipid içerir. Lipidler, yağlı yiyecek ve içeceklerde, ette bulunurlar ki günlük diyet 15-40 g kadar lipid içerir. Diyetteki lipidlerin büyük çoğunluğu trigliserid, az bir kısmı da fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esteridir.

Trigliseridler, fosfolipidler, kolesterol ve kolesterol esterleri ağızda ve midede değişikliğe uğramadan ince bağırsağa gelirler; ağızda ve midede bunlara etkili enzim yoktur.

Mideden ince bağırsağa gelen kimus, asit reaksiyondadır; safra ve pankreas sıvısı tarafından nötralize edilir. Nötralize kimus içindeki lipidler üç basamakta sindirilirler.

Nötralize kimus içindeki lipidlerin ince bağırsakta sindiriminde ilk basamak **emülsiyon** oluşumudur. Emülsiyon oluşumu, bir sıvının başka bir sıvı içinde kolloidal olarak dağılmasıdır; lipidler, ince bağırsak sıvısı içinde kolloidal parçacıklar halinde dağılırlar. Safra tuzları, bağırsak peristaltizmini artırarak mekanik etki ile lipidlerin küçük partiküllere ayrılmasına yardımcı olurlar ve yüzey gerilimini azaltarak suda çözünmeyen sıvı maddelerin emülsiyonlaşmasını sağlarlar; bunun sonucu olarak 0,3-1 µ çapında **emülsiyon partikülleri** oluşur. Emülsiyon partiküllerinde merkezde nonpolar yapılar yer alırlar; lesitindeki kolin fosfat grubu, serbest kolesteroldeki hidroksil grubu gibi polar yapılar ise dış kısımda yer alırlar.

Lipid sindiriminin ikinci basamağında emülsiyon partiküllerine safra tuzlarının katılmasıyla 16-20 A° çapında **miseller** oluşur. Misellerde de nonpolar yapılar merkezde, polar yapılar dış tarafta yer alırlar.

Misellerdeki lipidlere **enzimlerin etkisi** sonucu lipidler hidrolitik olarak parçalanırlar ve parçalanma ürünlerinin de miselle katılmasıyla miks miseller oluşur. Lipidlerin hidrolitik parçalanması, miseldeki sulu faz ile lipid fazı arasındaki temas yüzeyinde ester bağlarının kopması suretiyle gerçekleşir.

Trigliseridlerin hidrolizini katalize eden enzim, pankreas tarafından salgılanan ve optimal etkisini pH 7-9'da gösteren **pankreatik lipaz**dır. Pankreatik lipaz, Ca<sup>2+</sup>, safra tuzları, bazı proteinler ve bazı amino asitler tarafından aktive edilir. Aktif lipaz, önce trigliseridlerin 3 nolu ester bağına parçalayarak 1 molekül yağ asidi ve 1 molekül 1,2-digliserid oluşturur. Lipazın 1,2-digliseride etkisiyle 1 nolu ester bağı da kopar ve tekrar 1 molekül yağ asidi ile 2-monogliserid oluşur. Lipaz, 2-monogliseride etki etmez; ancak **izomeraz** enzimi 2-monogliseridi 1-monogliserid haline dönüştürür ve bundan sonra lipazın 1-monogliseride etkisiyle 1-monogliserid de 1 molekül yağ asidi ve gliserole parçalanır. Sonuç olarak; 1 molekül trigliseridin tam hidrolizi ile 3 molekül yağ asidi ve 1 molekül gliserol oluşur.

Fosfolipidlerin hidrolizi, pankreastan salgılanan **fosfolipaz** ve **fosfataz** ile ince bağırsak kaynaklı **fosfodiesteraz**ın etkisi sonucu gerçekleşir. Fosfolipaz, fosfolipiddeki iki yağ asidini ayırır; gliserol-3-fosforil kolin, gliserol-3-fosforil etanolamin, gliserol-3-fosforil serin gibi ara ürünler oluşturur. Fosfodiesteraz, fosfolipiddeki amino alkolü ayırır; fosfataz da fosfatı ayırır ve gliserolü serbestleştirir.

Kolesterol esterleri, **pankreatik kolesterol esteraz** yardımı ile yağ asidi ve serbest kolesterole parçalanırlar.

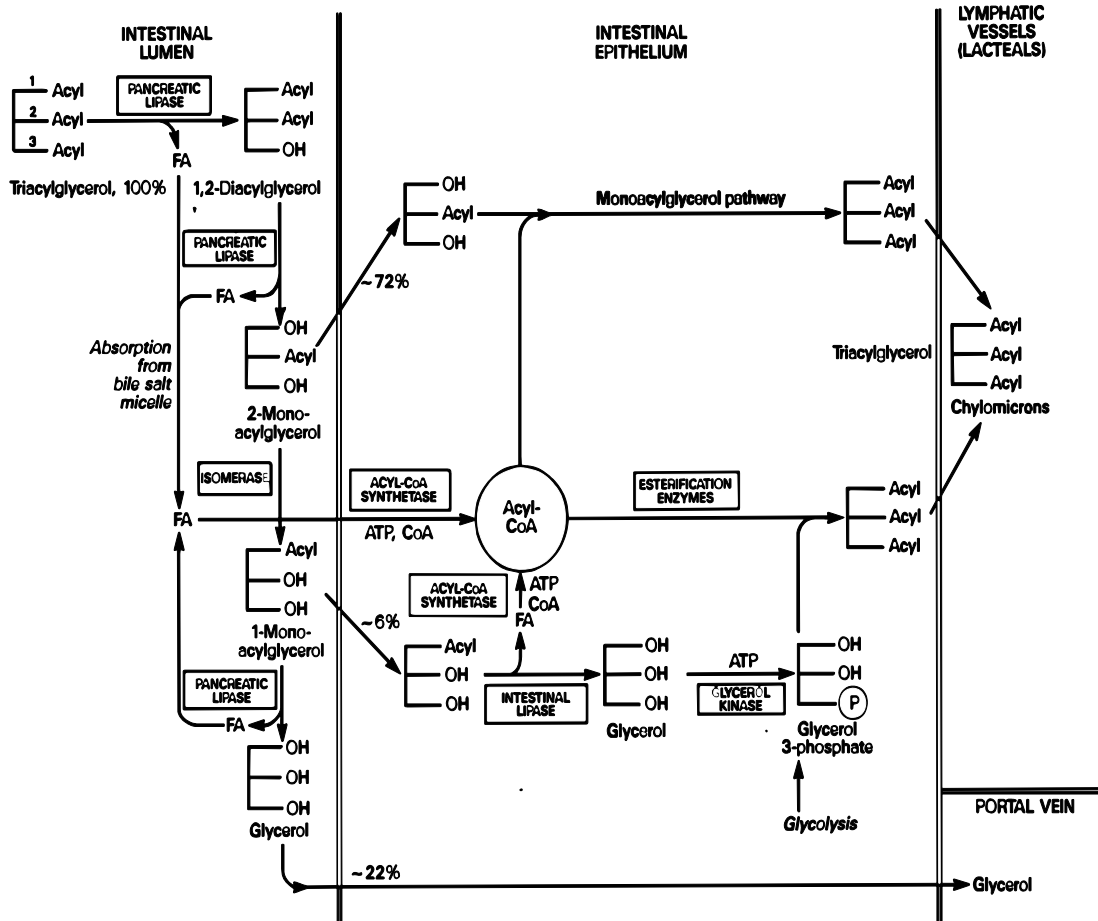
Lipidlerin ince bağırsakta sindirilmelerinin sonunda, ince bağırsaktaki misellerde az miktarda trigliserid, bol miktarda 2-monogliserid, yağ asidi, gliserol, fosfolipid, serbest kolesterol ve safra tuzları bulunur. Bunların %95'i ileumdan pinositoz veya pasif diffüzyonla emilerek ince bağırsak mukoza hücresi içine geçerler. *Civcivlerde ve yumurta tavuklarında emilim, daha çok jejunumdan olur.*

İnce bağırsak mukoza hücresinde yağ asitleri, koenzim A ile aktiflendikten sonra 2-monogliseridlerle esterleşirler ve tekrar trigliserid oluştururlar. Az miktarda emilen 1-monogliseridler de, pankreatik lipazdan farklı bir lipaz etkisiyle gliserole parçalandıktan sonra trigliserid sentezi için kullanılırlar. *İnce bağırsak mukoza hücresinde sentezlenen trigliseridlerin %85'i 2-monogliseridten ve %15'i gliserolden sentezlenir.*

Diyetle alınan fosfolipidler, doğrudan doğruya emilebilirler. Ayrıca lipid emilimi sırasında bağırsak duvarında fosfolipid sentezi de artmaktadır.

Kolesterolün %85-90'ı da bağırsak mukoza hücresinde tekrar esterleştirilir.

İnce bağırsak mukoza hücresinde 2-monogliseridlerden oluşan eksojen trigliseridler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile biraraya gelirler; bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünebilir ve transport edilebilir **şilomikronları** oluştururlar. Şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar:



Yağ asitlerinin 12 karbondan daha fazla uzunlukta olanları esterleşmiş olarak lenf sistemine geçtikleri halde 12 karbondan daha az uzunlukta olanları vena portaya geçerler. Doğrudan doğruya emilen fosfolipidler de vena portaya geçerler.

*Ruminantların beslenmesinde önem taşıyan yapraklı besinlerde kuru maddenin %4-10 kadarı, daha çok mono- ve digalaktosil digliserid halinde lipid içerir. Rumende monogalaktosil digliserid ve digalaktosil digliserid hidrolize olurlar; doymamış yağ asitleri doymuş hale geçer, galaktoz ve gliserol oluşur. Gliserol ve galaktoz, rumende uçucu yağ asitlerine çevrilirler ki gliserolden daha çok propiyonik asit oluşur; galaktozdan ise asetik asit, propiyonik asit ve butirik asitler oluşur.*

*Civcivlerde fonksiyonel intestinal lenf sisteminin yokluğunda emilen lipidler, VLDL'ler halinde portal sisteme geçerler. Yumurtlamayan tavuklarda ve horozlarda plazmada VLDL, LDL ve HDL olduğu bilinmektedir; yumurtlayan tavuklarda bunlara ek olarak lipofosfoprotein bulunur ki lipofosfoprotein ve VLDL, yumurta sarısındaki lipidlerin kaynak maddeleridir.*

Lipidlerin emiliminden sonra duktus torasikusta süt beyazlığında **şilus** görülür; şilusun beyazlığı, içerdiği şilomikronlardan ileri gelir. Beslenmeden sonra, emilen ve lipoproteinler halinde kana karışan lipidler nedeniyle plazma da bulanık görülür ki bu durum, **emilim lipemisi** olarak tanımlanır. Emilim lipemisinin şiddeti ve plazmada lipoproteinler halinde bulunan lipid miktarı, yağlı madde alınmasından 5-6 saat sonra maksimum olur; daha sonra yavaş yavaş azalır ve yemekten 8-10 saat sonra plazma yeniden berrak görünümünü kazanır. *Heparin, emilim lipemisine bağlı bulanıklığı, lipoprotein lipaz enzimini aktive ederek in vivo olarak giderir.*

Sağlıklı bir erişkinin kan plazmasında 8-10 saatlik açlıktan sonra total olarak %400-700 mg kadar lipid bulunur; bunun ¼'ü trigliserid, %140-200 mg'ı kolesterol ve %160 mg kadarı fosfolipiddir. Plazmada yağ asitleri az miktarda bulunurlar. *Plazmadaki kolesterolün 2/3'ü yağ asitleriyle esterleşmiştir, 1/3'ü serbest haldedir.*

Plazmada az miktarda bulunan yağ asitleri, hızlı bir metabolik değişim hızına sahiptirler. Ayrıca tüm lipidler ya gerçekten ya da potansiyel olarak yağ asitleriyle ilişkileri olan bileşikler olduklarından, lipid metabolizmasını incelemeye yağ asidi metabolizması ile başlayacağız.

### **Yağ asitlerinin biyosentezi**

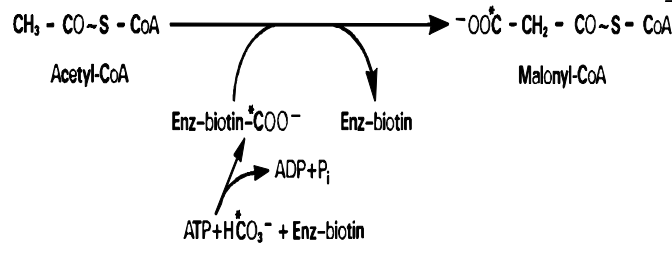
Yağ asitleri, hücrelerin büyük ölçüde indirgenmiş yakıt maddeleridirler; yetersiz beslenme halinde okside olarak organizmaya enerji sağlarlar. Organizmanın enerji ihtiyacı olmadığı durumlarda da organizmanın enerji yedeğini oluşturan trigliseridlerin yapısına girerler. Yağ asitleri ayrıca fosfolipidler ve glikolipidler gibi yapısal komponentleri de oluştururlar.

Yağ asitleri, çeşitli lipidlerin yapısında esterleşmiş halde vücuda alınmaktadırlar; ayrıca asetil-CoA haline dönüşebilen karbohidrat, amino asit, etil alkol gibi maddelerden de gerektiğinde kullanılmak üzere **de novo** yağ asidi biyosentezi olur. Yağ asitlerinin biyosentezi, hücrenin sitoplazma, mikrozo ve mitokondri fraksiyonlarında gerçekleşir. Sitoplazmada yağ asitlerinin **de novo** biyosentezi olur; mikrozoamlarda malonil-CoA eklenmesi suretiyle, mitokondrilerde ise asetil-CoA eklenmesi suretiyle yağ asidi zinciri uzar.

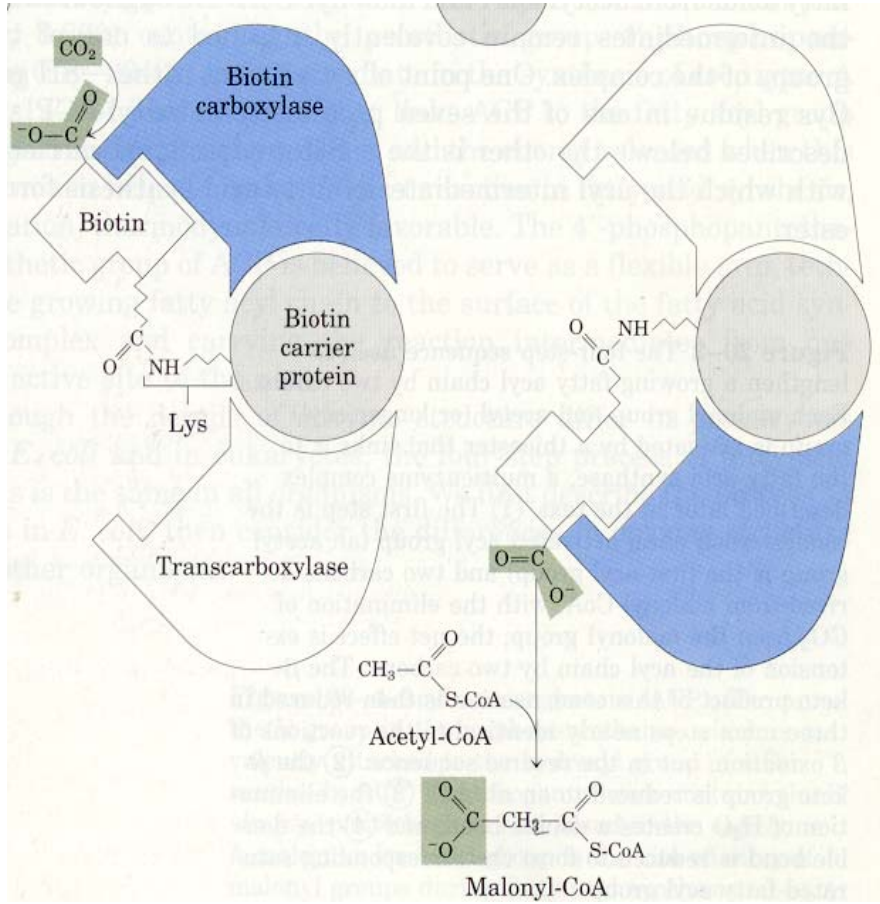
### **Yağ asitlerinin sitoplazmada de novo biyosentezi (lipojenez)**

Karaciğer, böbrek, beyin, akciğer, meme bezi ve yağ dokusu gibi birçok organ ve dokuda yağ asidi sentezi gerçekleşir. Bunun için, asetil-CoA ile birlikte NADPH, ATP,  $Mn^{2+}$ ,  $CO_2$  kaynağı olarak  $HCO_3^-$  ve biotin gereklidir.

**Sitoplazmada de novo yağ asidi biyosentezinin ilk basamağı** asetil-CoA'nın irreversibl bir reaksiyonda malonil-CoA'ya karboksilasyonudur ki reaksiyon, ATP'den sağlanan enerji ile **asetil-CoA karboksilaz** tarafından katalizlenir;  $CO_2$ , biotin varlığında bikarbonattan sağlanır:



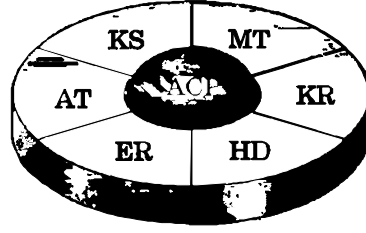
**Asetil-CoA karboksilaz**, prostetik grup olarak biotin içerir. Biotin, enzim molekülünün üç alt ünitesinden biri üzerindeki bir lizin kalıntısının ε-amino grubuna, amid bağı vasıtasıyla bağlanmıştır. Asetil-CoA karboksilazın asetil-CoA'yı malonil-CoA'ya karboksile etmesi, pirüvat karboksilazın pirüvati oksaloasetata karboksile etmesine çok benzer. İki basamaklı reaksiyonda önce bikarbonattan türeyen karboksil grubu, ATP'ye bağımlı reaksiyonla biotine transfer edilir; ikinci basamakta da biotinil grubu, geçici olarak taşıdığı karboksili asetil-CoA'ya transfer ederek malonil-CoA oluşturur:



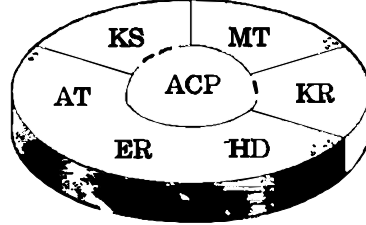
Sitoplazmada asetil-CoA'nın irreversibl bir reaksiyonda malonil-CoA'ya karboksilasyonu gerçekleştikten sonra yağ asitlerinin biyosentezi özel bir yolda ilerler.

Yağ asidi sentezindeki reaksiyonların tümü **yağ asidi sentaz** diye bilinen bir multienzim kompleksi tarafından katalizlenir. Yağ asidi sentaz multienzim kompleksinin ayrıntılı yapısı ve hücredeki lokalizasyonu türden türe farklılık gösterir:

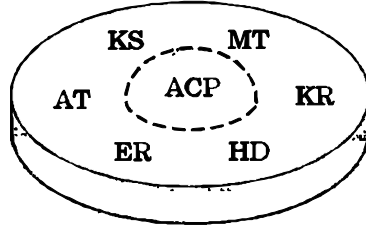
**Bacteria, Plants**  
Seven activities  
in seven separate  
polypeptides



**Yeast**  
Seven activities  
in two separate  
polypeptides



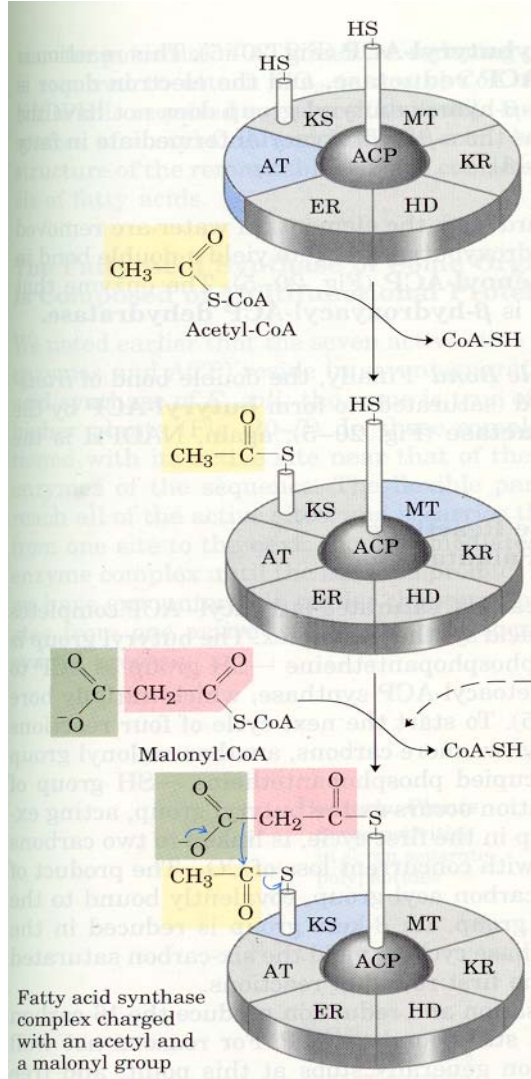
**Vertebrates**  
Seven activities  
in one large  
polypeptide



Yağ asidi sentaz multienzim kompleksinde yedi farklı aktivite vardır ki bu aktiviteler şunlardır:

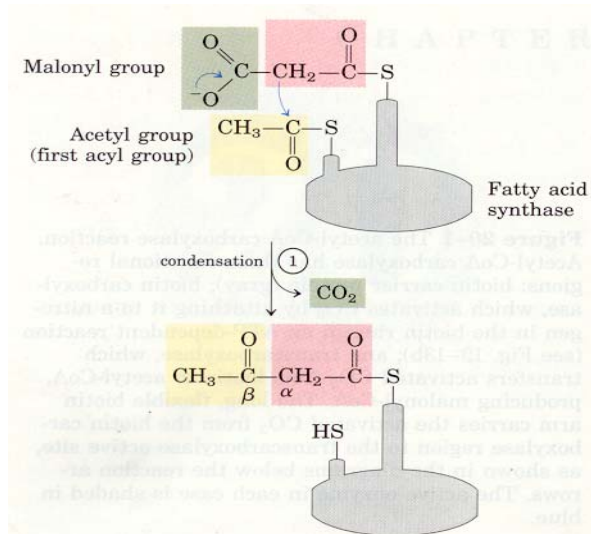
Protein	Role
Acyl carrier protein (ACP)	Carries acyl groups in thioester linkage
Acetyl-CoA-ACP transacetylase (AT)	Transfers acyl group from CoA to Cys residue of KS
Malonyl-CoA-ACP transferase (MT)	Transfers malonyl group from CoA to ACP
$\beta$ -Ketoacyl-ACP synthase (KS)	Condenses acyl and malonyl groups
$\beta$ -Ketoacyl-ACP reductase (KR)	Reduces $\beta$ -keto group to $\beta$ -hydroxy group
$\beta$ -Hydroxyacyl-ACP dehydratase (HD)	Removes H <sub>2</sub> O from $\beta$ -hydroxyacyl-ACP, creating double bond
Enoyl-ACP reductase (ER)	Reduces double bond, forming saturated acyl-ACP

Yağ asidi sentezi için, yağ asidi sentaz multienzim kompleksinin uygun açıl gruplarıyla yüklenmesi gerekir. Önce asetil-CoA'nın asetil grubu, kompleksdeki  $\beta$ -ketoaçil-ACP sentazın (KS) Cys-SH grubuna transfer edilir ki bu reaksiyonu *asetil-CoA-ACP transasetilaz (AT)* katalizler. İkinci bir reaksiyonla malonil-CoA'nın malonil grubu da ACP'in prostetik grubu olan 4'-fosfopanteteindeki -SH grubuna transfer edilir ki bu reaksiyonu da *malonil-CoA-ACP transferaz (MT)* katalizler:

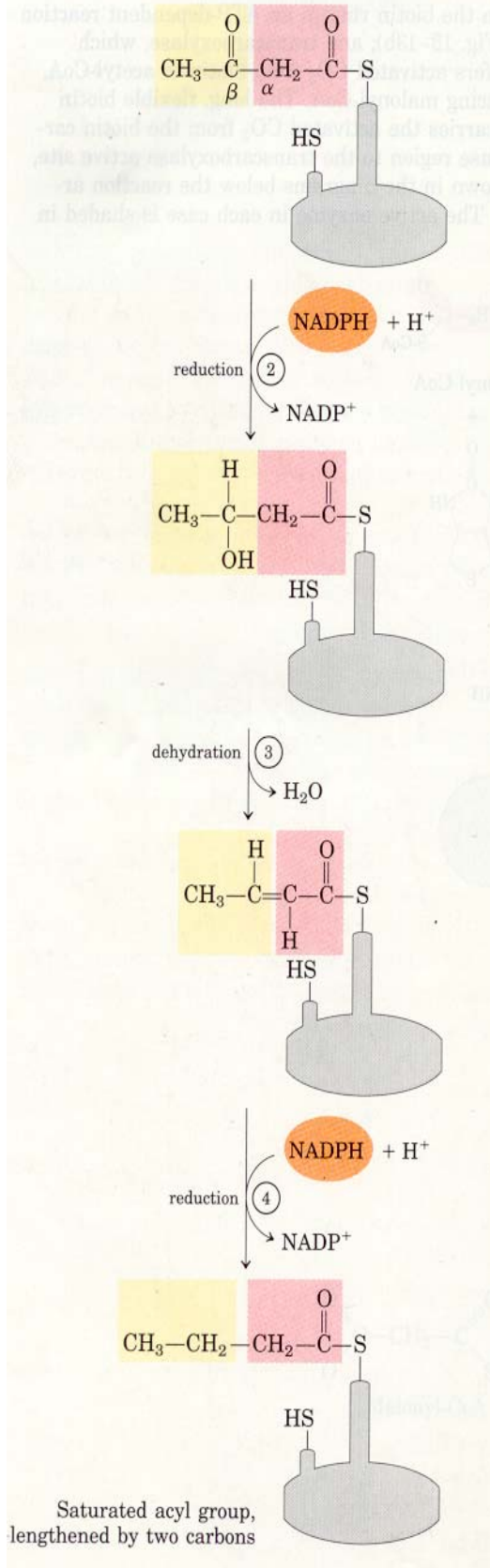


Yüklenmiş yağ asidi sentaz multienzim kompleksinde **malonil** ve **asetil** grupları birbirine çok yakındırlar ve zincir uzaması proçesi için aktiflenmişlerdir.

Yağ asitlerindeki uzun karbon atomları zincirlerinin kurulmasını sağlayan temel reaksiyon dizisi, dört basamaktan oluşur. Bir yağ asidi zincirinin oluşmasında ilk basamak, aktif asetil ve malonil gruplarının ACP'e bağlı **asetoasetil** grubu oluşturmak üzere kondensasyondur:



Bu reaksiyon,  $\beta$ -ketoasil-ACP sentaz (KS) tarafından katalizlenir ve asetoasetil-ACP ile birlikte bir molekül CO<sub>2</sub> de oluşur ki bu CO<sub>2</sub>, evvelce asetil-CoA karboksilaz reaksiyonu vasıtasıyla HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>tan malonil-CoA'ya giren CO<sub>2</sub>'tir.



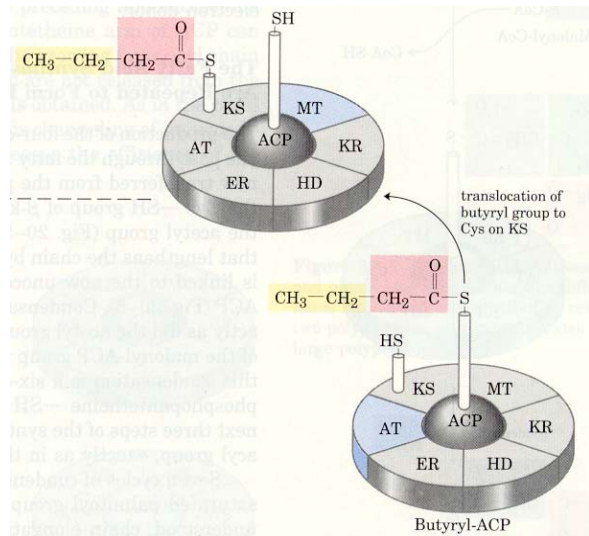
Bir yağ asidi zincirinin oluşmasının ilk basamağında aktif asetil ve malonil gruplarının kondensasyonu ile ACP'e bağlı **asetoasetil** grubu oluştuktan sonra karbonil grubunun indirgenmesi, dehidrasyon ve son olarak çift bağın indirgenmesi basamaklarından sonra ACP'e bağlı butiril grubu oluşur.

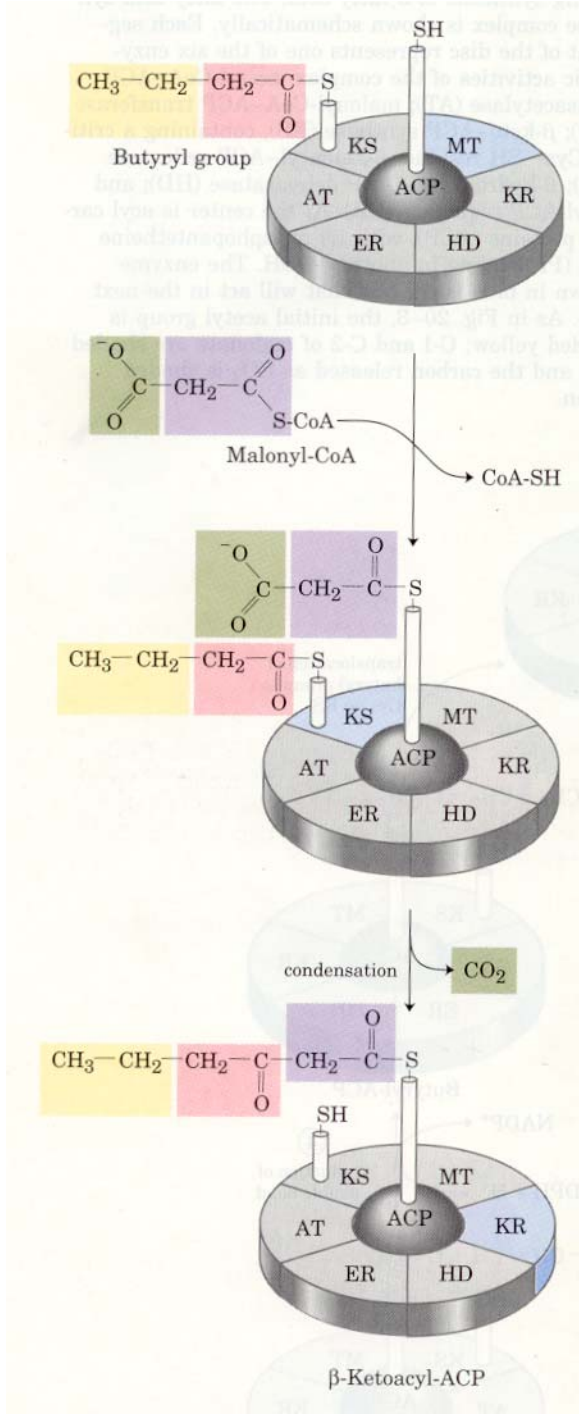
İkinci basamakta,  $\beta$ -ketoasil-ACP redüktaz (KR), asetoasetil-ACP'in C-3'teki karbonil grubunu indirgeyerek  $\beta$ -hidroksibutiril-ACP oluşmasını sağlar ki reaksiyonda elektron donörü olarak NADPH kullanılır.

Üçüncü basamakta,  $\beta$ -hidroksibutiril-ACP'in C-2 ve C-3'ünden su çıkarılarak çift bağ içeren **trans-Δ<sup>2</sup>-butenoil-ACP** oluşturulur; bu dehidrasyon reaksiyonunu,  $\beta$ -hidroksiaasil-ACP dehidrataz (HD) katalizler.

Dördüncü basamakta, trans-Δ<sup>2</sup>-butenoil-ACP'in çift bağı indirgenir (doyurulur) ve sonuçta **butiril-ACP** oluşur; bu indirgeme reaksiyonunu **enoil-ACP redüktaz (ER)** katalizler ve elektron donörü olarak yine NADPH kullanılır.

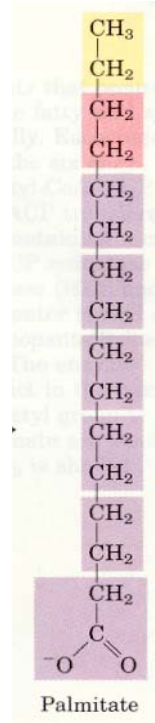
Bundan sonra butiril-ACP'deki butiril grubu, **asetil-CoA-ACP transasetilaz (AT)** etkisiyle  $\beta$ -ketoasil-ACP sentazın (KS) Cys-SH grubuna transfer edilir:





Yağ asidi zincirini 2 karbon daha uzatacak sonraki dört reaksiyon döngüsünü başlatmak için, bir başka malonil-CoA'daki malonil grubu, ACP'in boşalmış olan 4'-fosfopantetein -SH grubuna bağlanır; reaksiyonu, **malonil-CoA-ACP transferaz (MT)** katalizler.

Malonil-CoA'nın yağ asidi sentaz multienzim kompleksinde dört reaksiyonluk döngüye girişiyle yağ asidi zinciri 2 karbon uzamaktadır. Yedi malonil-CoA'nın bu döngüye girişi sonunda, halen ACP'ye bağlı, 16 karbonlu doymuş **palmitoil** grubu oluşur. İyice anlaşılmayan nedenlerle zincir uzaması bu noktada durur ve yağ asidi sentaz kompleksindeki bir hidrolitik aktivitenin etkisiyle ACP'den serbest palmitat ayrılır:

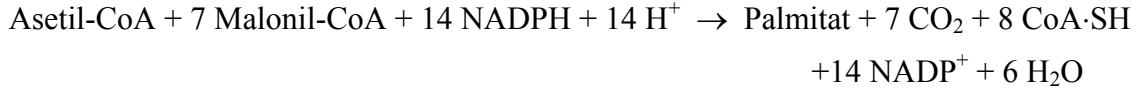


Palmitatın C-16 ve C-15 atomları asetil grubundan gelir; diğer karbon atomları ise malonil-CoA'dan gelir. Ancak malonil-CoA'nın da **asetil-CoA karboksilaz** tarafından katalizlenen irreversibl bir reaksiyonda biotin varlığında bikarbonattan sağlanan  $\text{CO}_2$  ile asetil-CoA'nın karboksilasyonu sonucu oluştuğunu ve kondensasyon basamağında bikarbonattan sağlanan  $\text{CO}_2$ 'in elimine edildiğini düşünürsek, "palmitat, **asetil-CoA**'dan sentezlenir." diyebiliriz.

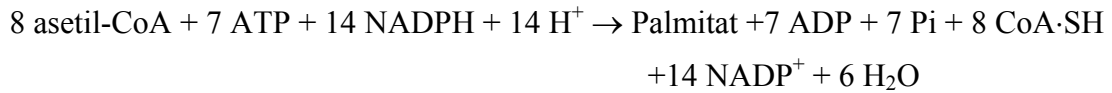


Palmitat, yağ asidi sentaz tarafından sentez edilen en uzun zincirli yağ asididir. Daha uzun zincirli doymuş yağ asitlerinin ve doymamış yağ asitlerinin sentezi başka reaksiyonlarda gerçekleşir.

Asetil-CoA'dan palmitat sentezinin tüm reaksiyonu, asetil-CoA'dan yedi malonil-CoA molekülünün oluşması ve bu yedi malonil-CoA molekülünün yağ asidi sentaz kompleksinde kondensasyon ve indirgenme döngüsüne girmesi olmak üzere iki bölüme ayrılabilir:



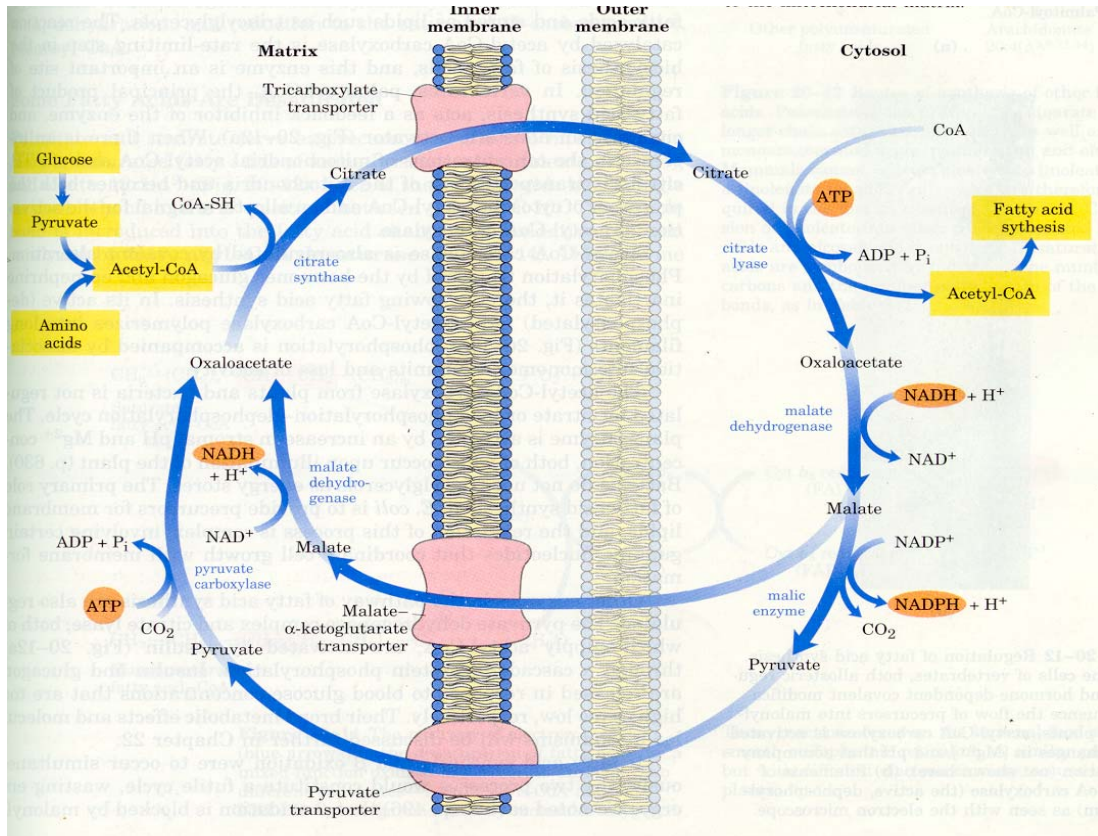
+



Yağ asidi biyosentezi, asetil-CoA, ATP ve NADPH gerektirmektedir ki ATP, malonil-CoA oluşturmak üzere asetil-CoA'ya CO<sub>2</sub> bağlamak için gerekir, NADPH ise indirgeme reaksiyonları için gerekir.

Yağ asidi sentezi için asetil-CoA ve NADPH kaynakları

Yağ asidi sentezi için gerekli asetil-CoA, glukoz, bazı amino asitler ve yağ asitlerinden mitokondride oluşmaktadır. Oysa yağ asidi sentezi ile ilgili enzimler sitozolde bulunur; mitokondride oluşan asetil-CoA'nın yağ asidi sentezine katılabilmesi için sitozole geçmesi gerekir. Asetil-CoA, mitokondriden sitozole doğrudan geçemez; mekik mekanizmasıyla geçer:

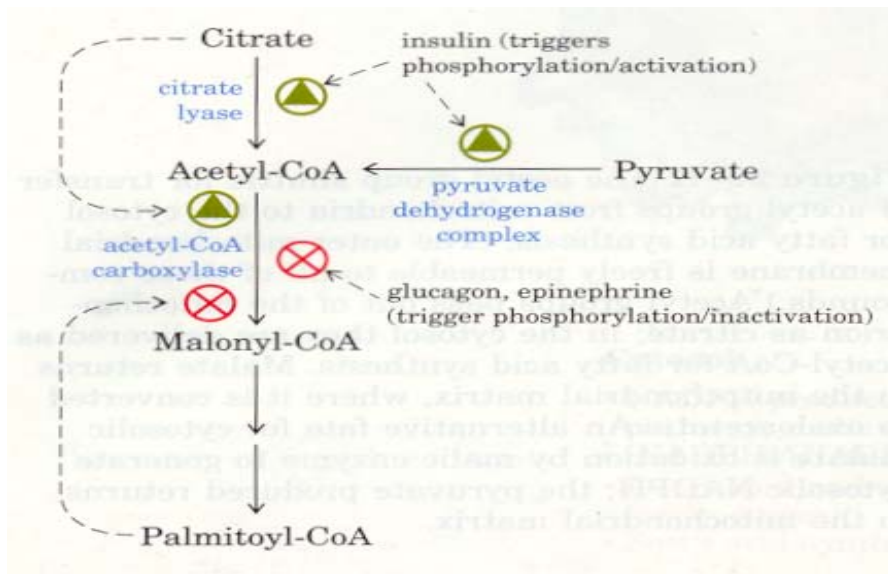


Sitratın mitokondriden sitoplazmaya geçmesi ve oksaloasetatın sitoplazmadan mitokondriye çekilmesiyle mitokondride tekrar oluşması **BALL döngüsü** olarak tanımlanır.

Yağ asidi sentezi için gerekli olan NADPH'nin başlıca iki kaynağı vardır: Birinci ve en önemli NADPH kaynağı, glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımdır. İkinci NADPH kaynağı, sitoplazmada oksaloasetatın indirgenmesiyle oluşan malatın **malik enzim** etkisiyle pirüvata oksidatif dekarboksilasyonudur.

### Yağ asidi sentezinin düzenlenmesi

Yağ asidi sentezi, **asetil-CoA karboksilaz** ve **yağ asidi sentaz**ın aktivitelerinin kontrolüyle düzenlenir; **sitrat liyaz** ve **pirüvat dehidrojenaz kompleksi** de yağ asidi sentezinde düzenleyici enzimlerdir. **Palmitoil-CoA**, yağ asidi sentezinin güçlü regülatörüdür; sitrat ve izositratın etkilerine karşı etki göstererek asetil-CoA karboksilazı inhibe eder:



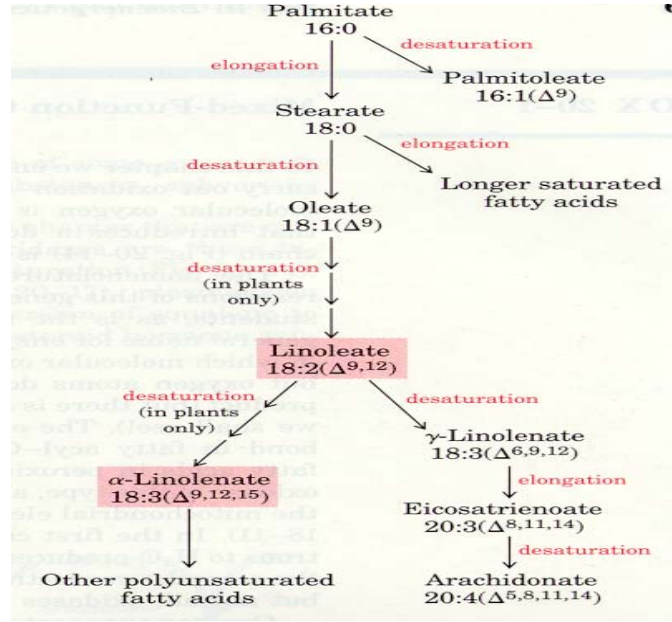
Palmitoil-CoA, yağ asidi sentazı da inhibe eder. Palmitoil-CoA, sitrat sentazı inhibe ederek sitrat konsantrasyonunu kontrol eder; mitokondrinin trikarboksilat taşıyıcısını inhibe ederek sitratın sitozole çıkışını kontrol eder; glukoz-6-fosfat dehidrojenazı inhibe ederek yağ asidi sentezi için gerekli NADPH oluşumunu sınırlar ki bu etkilerin hepsi birlikte sitrik asit döngüsü, yağ asidi sentezi ve pentoz fosfat yolunun bütünlüğünü sağlar.

İnsülin hormonu, **sitrat liyaz** ve **pirüvat dehidrojenaz kompleksini** aktive ederek asetil-CoA oluşumunu artırır. Glukagon ve epinefrin(adrenalin) hormonları, **asetil-CoA karboksilazı** inhibe ederek asetil-CoA'nın yağ asidi sentezinde kullanılmasını engellerler. **İnsülin/glukagon oranı yüksekliğinde yağ asidi sentezi artar.**

**Karbonhidrattan zengin diyet ve yağsız diyet yağ asidi sentezini artırır; açlık ve yağdan zengin diyet ise yağ asidi sentezini azaltır.**

### Yağ asidi zincirinin uzaması ve desatürasyonu

Palmitat, yağ asidi sentaz tarafından sentez edilen en uzun zincirli yağ asididir; diğer uzun zincirli yağ asitleri, palmitattan oluşturulurlar:

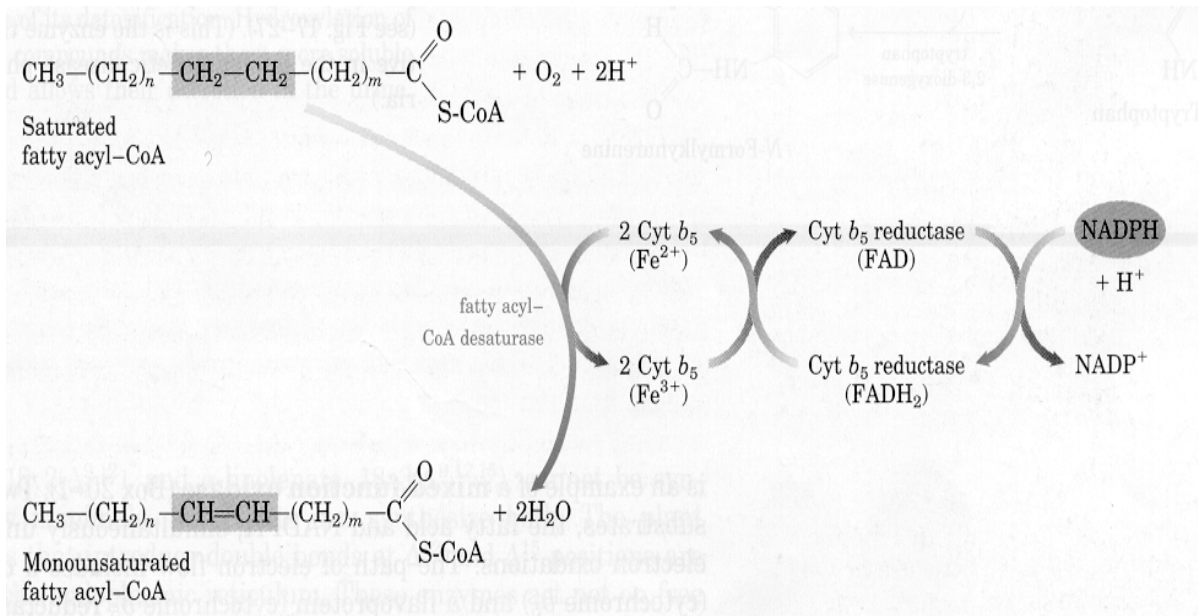


Yağ asidi zinciri uzaması, ya endoplazmik retikulumdan türeyen ve mikrozom denen partiküllerde ya da mitokondrilerde meydana gelir.

**Mikrozomlarda yağ asidi zincirlerinin uzaması** için, **malonil-CoA** asetil vericisi olarak ve NADPH indirgeyici olarak kullanılır; *de novo* sentezdeki gibi sırasıyla sentaz, redüktaz, hidrolaz, redüktaz enzimleri rol alır; sonuçta yağ asitlerinin açıl-CoA bileşikleri, 2 karbonu fazla açıl-CoA bileşiklerine dönüşürler. Açlık, yağ asidi zinciri uzamasını büyük ölçüde ortadan kaldırır.

**Mitokondrilerde yağ asidi zincirlerinin uzaması**, bir uzun zincirli açıl-CoA ile **asetil-CoA**'nın tiyolaz tarafından katalize edilen bir reaksiyon sonucu kondensasyonunu kapsar. Burada bir ACP gerekmez ve malonil-CoA kullanılmaz; asetil-CoA kullanılır. Bu yol, karaciğerde anaerobik koşullarda ve aşırı etanol oksidasyonunda işler.

**Memelilerde yağ asitlerinin desatürasyonu**, karaciğerdeki mikrozomal enzimler sayesinde gerçekleşir:



Palmitatın desatürasyonu ile palmitoleat 16:1( $\Delta^9$ ) oluşur; stearatın desatürasyonu ile oleat 18:1( $\Delta^9$ ) oluşur.

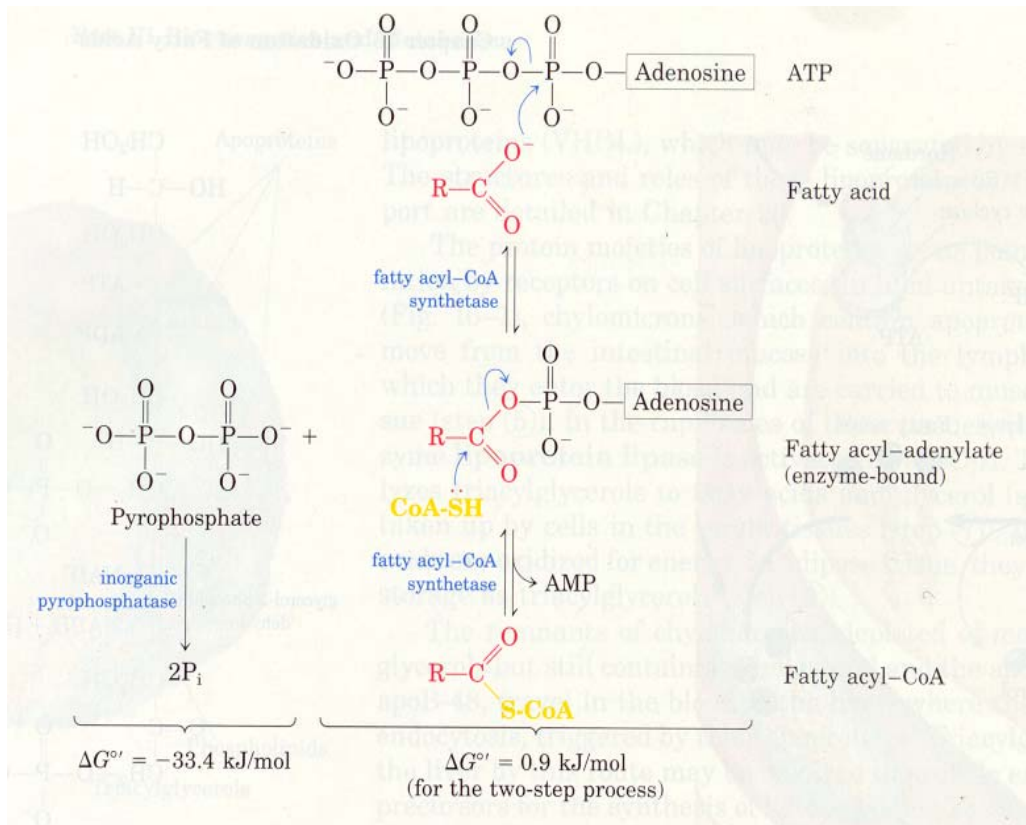
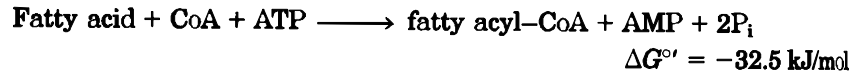
Memelilerde linoleat 18:2( $\Delta^{9,12}$ ) ve  $\alpha$ -linolenat 18:3( $\Delta^{9,12,15}$ ) sentez edilemezler. Linoleat ve  $\alpha$ -linolenat, diğer ürünlerin sentezi için gerekli prekürsörler olduklarından, memeliler için **esansiyel yağ asitleridirler**; diyetteki bitkisel gıdalarla alınmaları gerekir. Diyetle alınan linoleat, özellikle  $\gamma$ -linolenat 18:3( $\Delta^{6,9,12}$ ), eikozatrienoat 20:3( $\Delta^{8,11,14}$ ) ve eikozatetraenoat (araşidonat) 20:4( $\Delta^{5,8,11,14}$ ) gibi diğer poliansatüre yağ asitlerine dönüştürülebilir. Araşidonat da eikozanoidler diye bilinen düzenleyici lipidler için esansiyel prekürsördür.

*Ruminantların rumeninde, karbonhidratların ve amino asitlerin karbon zincirlerinin parçalanma ürünü olarak özellikle asetik asit, propiyonik asit ve butirik asit gibi uçucu yağ asitleri oluşur. Uçucu yağ asitleri, ruminantlar için önemli enerji kaynağıdır; ruminantların enerji ihtiyacının %60'ını karşılarlar.*

### Yağ asitlerinin oksidasyonu

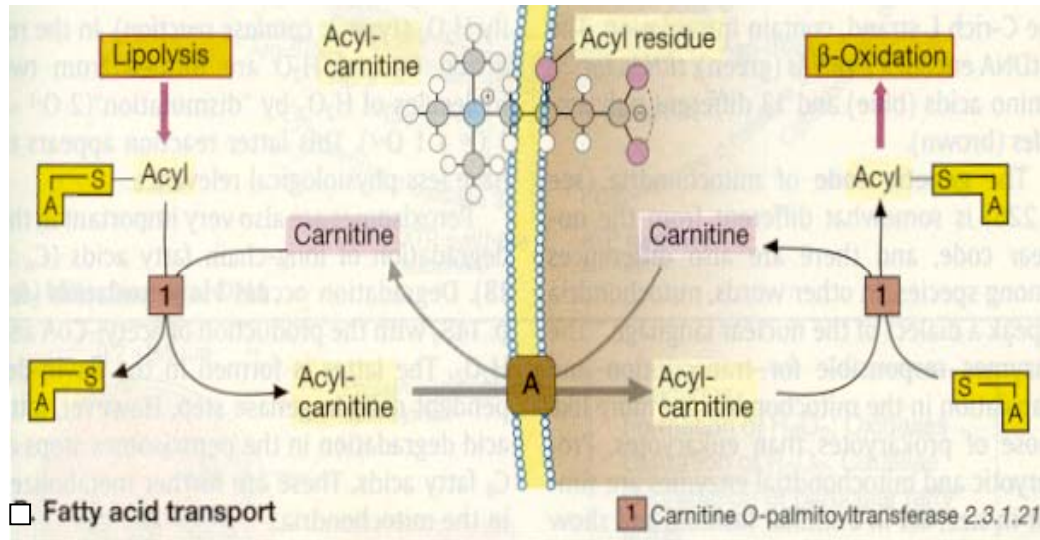
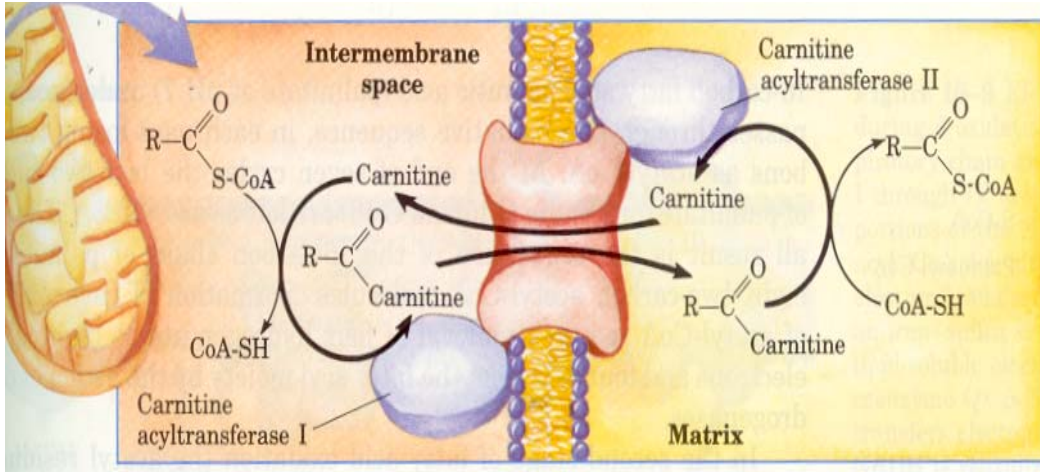
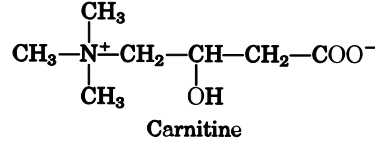
Hayvan hücrelerinde yağ asidi oksidasyonu mitokondride gerçekleşir; bunun için gerekli enzimler mitokondriyal matrikste lokalizedirler.

Kandan sitozole giren yağ asitleri, mitokondriyal membranları doğrudan geçemezler; ancak bir seri enzimatik reaksiyona uğradıktan sonra oksidasyon için mitokondri matriksine alınırlar. Bunun için önce yağ asidi, dış mitokondriyal membranda bulunan **yağ açıl-CoA sentetaz** tarafından katalizlenen bir reaksiyonda aktiflenir; **yağ açıl-CoA** oluşur.



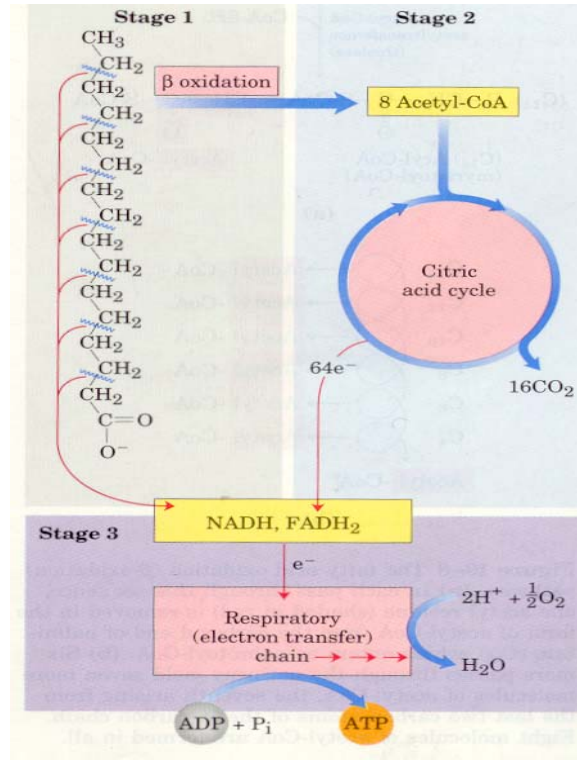
**Yağ açıl-CoA sentetaz** enziminin kısa, orta ve uzun zincirli yağ asitlerine etkili izoenzimleri vardır.

Dış mitokondriyal membranda oluşan yağ açıl-CoA bileşikleri, iç mitokondriyal membrandan geçemezler; bunların mitokondriyal matrikse alınmaları için karnitin gerekir:

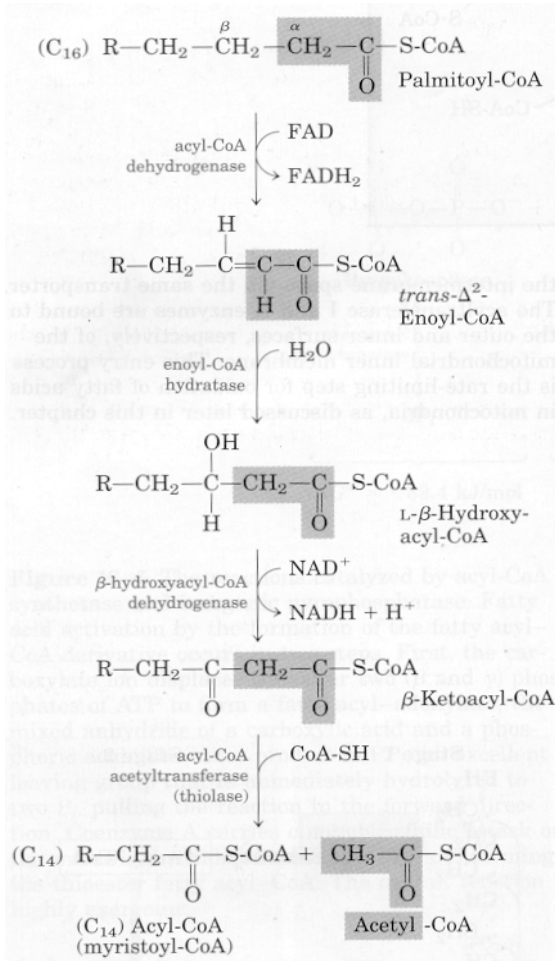


Mitokondriyal matrikse alınan yağ açıl-CoA, mitokondriyal matriksteki bir grup enzim tarafından, yağ asidi komponentinin oksidasyonu için hazırlanır.

Yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonu, üç evrede gerçekleşir:  $\beta$  oksidasyon denen ilk evrede, yağ asitlerinden, karboksilli uçtan başlayarak asetil-CoA şeklinde iki karbonlu üniteler art arda çıkarılır. İkinci evrede,  $\beta$  oksidasyon sonucu oluşan asetil-CoA'nın asetil kalıntıları sitrik asit döngüsünde  $\text{CO}_2$ 'e oksitlenir. Üçüncü evrede,  $\beta$  oksidasyon ve sitrik asit döngüsünde oluşan NADH ve  $\text{FADH}_2$ 'ler solunum zincirine girerler ve oksidatif fosforilasyon sonucu ATP üretilir:



**Doymuş yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunda, dört temel basamak vardır:**



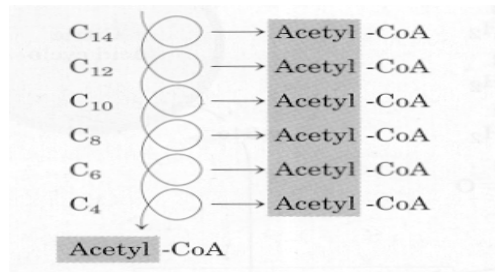
Doymuş yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun ilk basamağında, **açil-CoA dehidrojenaz** etkisiyle, yağ açil-CoA'nın  $\alpha$  ve  $\beta$  karbonları(C-2 ve C-3) arasında bir çift bağ oluşturulması suretiyle bir **trans- $\Delta^2$ -enoyl-CoA** meydana gelir. **Açil-CoA dehidrojenaz**, *prostatik grup olarak FAD içerir. Yağ açil-CoA'dan çıkarılan elektronlar FAD'e transfer edilirler ve sonra hemen iç mitokondriyal membranın bir integral proteini olan elektron transfer eden flavoproteine (ETFP) aktarılırlar ve böylece mitokondriyal solunum zincirine girerler; solunum zinciri de elektronların  $O_2$ 'e aktarılmasıyla bir  $FADH_2$ 'den 2 molekül ATP oluşmasını sağlar. Açil-CoA dehidrojenaz vasıtasıyla katalizlenen reaksiyon, sitrik asit döngüsünde süksinatın dehidrojenasyonu ile analogdur.*

Yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun ikinci basamağında, trans- $\Delta^2$ -enoyl-CoA'nın çift bağına su eklenir ve **L- $\beta$ -hidroksiaçil-CoA (L-3-hidroksiaçil-CoA)** oluşur. Bu reaksiyonu, **enoyl-CoA hidrataz** katalizler ve reaksiyon, sitrik asit döngüsündeki fumaraz reaksiyonu ile analogdur.

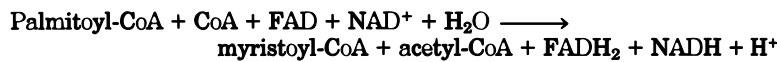
Yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun üçüncü basamağında, L- $\beta$ -hidroksiaçil-CoA,  $\beta$ -**hidroksiaçil-CoA dehidrojenaz** etkisiyle,  $\beta$ -**ketoaçil-CoA**'ya oksitlenir; bu reaksiyonda elektron akseptörü,  $\text{NAD}^+$ 'dir ve reaksiyon sırasında aynı zamanda NADH oluşur.  $\beta$ -**hidroksiaçil-CoA dehidrojenaz**, L stereoizomer için spesifiktir. Bu reaksiyon sırasında oluşan NADH, elektronlarını, solunum zincirinin bir elektron taşıyıcısı olan **NADH dehidrojenaza (kompleks I)** verir; solunum zincirinde de bir NADH'den 3 ATP molekülü oluşur.  $\beta$ -hidroksiaçil-CoA dehidrojenaz vasıtasıyla katalizlenen reaksiyon, sitrik asit döngüsünün **malat dehidrojenaz** reaksiyonu ile analogdur.

Yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun dördüncü ve son basamağı, **açil-CoA asetiltransferaz (tiyolaz)** vasıtasıyla katalizlenir;  $\beta$ -ketoaçil-CoA ile bir serbest CoA arasındaki reaksiyon sonunda, orijinal yağ asidinin karboksil ucundaki iki karbon parçası, **asetil-CoA** olarak ayrılır ve geriye **karbon sayısı orijinal yağ asidinden iki eksik yağ açil-CoA** kalır. Bu reaksiyon, **tiyoliz** olarak adlandırılır; **hidroliz reaksiyonu**yla analogdur.

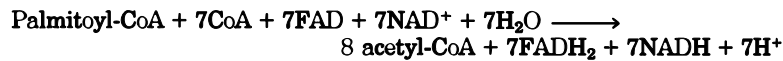
Yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun açıklanan bu dört reaksiyonunun tekrarlanmasıyla yağ asidi tamamen asetil-CoA'lara yıkılmış olur:



Palmitatın  $\beta$  oksidasyonunun dört temel basamağından bir geçişinin toplu reaksiyonu şu şekilde gösterilebilir:



Palmitatın tamamen yıkılıp 8 molekül asetil-CoA oluşturması için  $\beta$  oksidasyonunun dört temel basamağından yedi kez geçmesi gerekmektedir ki bu yedi geçişin toplu reaksiyonu da şu şekilde gösterilebilir:



Yağ asitlerinin oksidasyonunun ikinci evresinde,  $\beta$  oksidasyon sonunda oluşan asetil-CoA'lar, sitrik asit döngüsüne girip daha ileri okside olmaktadır; üçüncü evrede ise,  $\beta$  oksidasyon ve sitrik asit döngüsünde oluşan NADH ve  $\text{FADH}_2$ 'ler solunum zincirine girerler ve oksidatif fosforilasyon sonucu ATP üretilir. Buna göre bir molekül palmitoil-CoA'nın  $\text{CO}_2$  ve  $\text{H}_2\text{O}$ 'ya oksidasyonu sonucunda üretilen ATP sayısı, 131 olarak hesaplanabilir:

Enzyme catalyzing oxidation step	Number of NADH or $\text{FADH}_2$ formed	Number of ATP ultimately formed
Acyl-CoA dehydrogenase	7 $\text{FADH}_2$	14
$\beta$ -Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase	7 NADH	21
Isocitrate dehydrogenase	8 NADH	24
$\alpha$ -Ketoglutarate dehydrogenase	8 NADH	24
Succinyl-CoA synthetase		8*
Succinate dehydrogenase	8 $\text{FADH}_2$	16
Malate dehydrogenase	8 NADH	24
<b>Total</b>		<b>131</b>

Palmitik asidin oksidasyon için palmitoil-CoA'şekline dönüşmesi sırasında 1 molekül ATP kullanıldığı ve bunun AMP'a parçalandığı hesaba katılırsa, 1 molekül palmitatın CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya yıkılması sonucu oluşan net ATP sayısı 129'dur. Standart şartlar altında 129 molekül ATP, 30,5 x 129 = 3940 kJ/mol verir; palmitatın CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya oksidasyonunun standart serbest enerji değişimi ise yaklaşık 9800 kJ/mol'dür. Buna göre yağ asidi oksidasyonunda verimin %40 olması gerekir. Ancak intrasellüler şartlar altında bu, %80'in üzerindedir.

### Yağ asitlerinin β oksidasyonunun yararları

Yağ asitlerinin β oksidasyonu, hücre için gerekli enerjiyi sağlar.

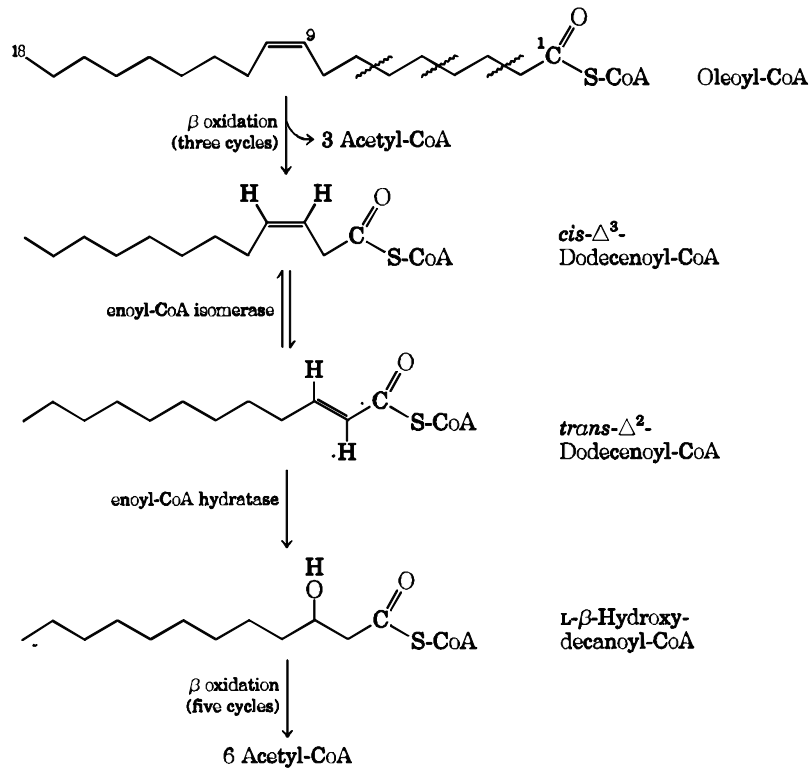
Yağ asitlerinin β oksidasyonu, karaciğer ve yağ doku arasındaki dengenin devamına yardım eder.

Yağ asitlerinin β oksidasyonu, yağ asitlerini, diğer dokuların da yararlanabileceği suda çözünür maddeler haline dönüştürür.

Yağ asitlerinin β oksidasyonu, asetil-CoA sağlar ki asetil-CoA'lar da 1) Başka yağ asitlerinin sentezinde kullanılır. 2) Keton cisimlerinin yapımında kullanılır. 3) Kolesterol sentezinde kullanılır. 4) Steroidlerin ön maddesi olarak kullanılır. 5) N-asetilglukozamin gibi maddelerin oluşumu için bazı maddelerin asetillendirilmesinde kullanılır. 6) Sitrik asit döngüsünde yıkılarak organizmaya gerekli olan enerjinin sağlanmasında kullanılır.

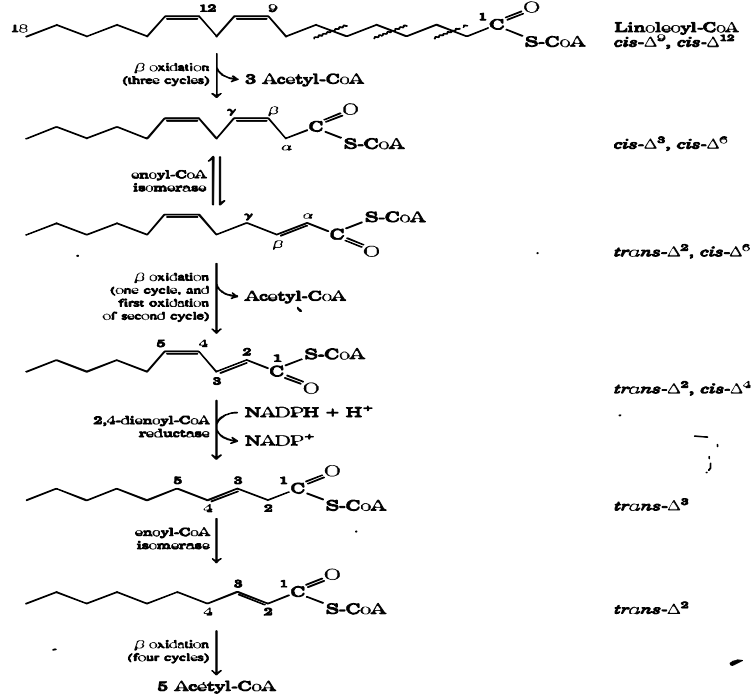
### Doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu

**Oleoil-CoA(Δ<sup>9</sup>) gibi bir monoansatüre yağ açıl-CoA'nın oksidasyonu**, çift bağa kadar, doymuş yağ asitlerinin β oksidasyonundaki gibi olur. Daha sonra **enoil-CoA izomeraz** enzimi çift bağı **cis-Δ<sup>3</sup>-izomer** durumundan **trans-Δ<sup>2</sup>-izomer** durumuna dönüştürür. Trans-Δ<sup>2</sup>-izomer durumundan sonra β oksidasyon devam eder; trans-Δ<sup>2</sup>-izomer durumu, β oksidasyonda ara üründür:



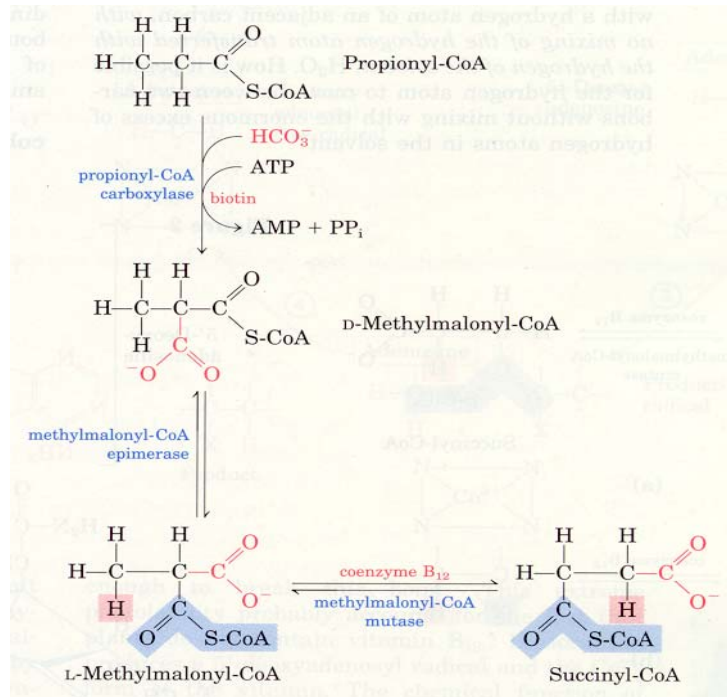


**Poliansatüre yağ asitlerinin oksidasyonu, enoil-CoA izomerazdan başka NADPH'ye bağımlı 2,4-dienoil-CoA redüktaz** enzimini de gerektirir; bu iki enzimin etkisiyle **trans- $\Delta^2$ , cis- $\Delta^4$ -dienoil-CoA** ara ürünü, **trans- $\Delta^2$ -enoil-CoA** haline dönüştürülür. Bundan sonraki olaylar da  $\beta$  oksidasyondaki gibi devam eder; trans- $\Delta^2$ -enoil-CoA,  $\beta$  oksidasyonda ara üründür:



### Tek karbon sayılı yağ asitlerinin oksidasyonu

Tek karbon sayılı yağ asitleri,  $\beta$  oksidasyon ile **propiyonil-CoA**'ya kadar çift karbon sayılı yağ asitleri gibi yıkılırlar. Propiyonil-CoA da **propiyonil-CoA karboksilaz**, **metilmalonil-CoA epimeraz** ve **metilmalonil-CoA mutaz** enzimlerinin etkisiyle sitrat döngüsünün ara ürünü olan **süksinil-CoA**'ya çevrilir:



### Yağ asidi oksidasyonunun düzenlenmesi

Aktiflenmiş yağ asidinin (yağ açıl-CoA) mitokondriyal matrikse taşınması süreci, yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun düzenlenmesinde hız sınırlayıcıdır. Asetil-CoA'dan uzun zincirli yağ asitlerinin sitozolik biyosentezinde ara ürün olan **malonil-CoA**, karaciğerde yakıt olarak bol miktarda glukoz bulunduğu ve bu glukozun aşırısından trigliserid yapıldığında, **karnitin açiltransferaz I** enzimini inhibe ederek yağ açıl-CoA'nın ve asetil-CoA'nın mitokondri içine girmesini, dolayısıyla yağ asidi oksidasyonunu önler.

Yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonu enzimlerinden ikisi de enerji yeterliliği için sinyal olan metabolitler vasıtasıyla düzenlenir: NADH/NAD<sup>+</sup> oranı yüksek olduğunda,  **$\beta$ -hidroksiaçil-CoA dehidrojenaz** enzimi inhibe edilir; asetil-CoA konsantrasyonunun yüksek olduğu hallerde ise **tiyolaz (açil-CoA asetiltransferaz)** inhibe edilir ve sonuçta yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonu durur.

*Açlıkta , insülin/glukagon oranı düşük olduğunda yağ asidi oksidasyonu artar.*

### Yağ asitlerinin $\alpha$ ve $\omega$ oksidasyonu

Yağ asitleri,  $\beta$  oksidasyondan başka  $\alpha$  ve  $\omega$  oksidasyon ile de yıkılırlar; fakat bu tür yıkılım yaygın değildir.

Yağ asitlerinin  $\alpha$  oksidasyonu, beyinde fosfolipidlerin yıkılışında izlenebilmektedir; sfingolipid sentezi için gereklidir; mikrozoamlarda gerçekleşir. Yağ asitlerinin  $\alpha$  oksidasyonunda, moleküler oksijen, demir ve vitamin C gereklidir; molekülün karboksil ucundan her seferinde 1 karbon ayrılır; CoA-SH ve yüksek enerjili fosfatlar oluşmaz; her seferinde 1 NADH elde edilir ve 1 karbon eksik yağ asidi oluşur.

Yağ asitlerinin  $\omega$  oksidasyonu, birçok dokuda endoplazmik retikulumda, karaciğerde mikrozoamlarda gerçekleşir; moleküler oksijen, NADPH ve siptokrom P-450 gereklidir. Yağ asitlerinin  $\omega$  oksidasyonunda, önce  $\omega$  karbonu oksitlenerek dikarboksilik asit oluşur; oluşan dikarboksilik asit de  $\beta$  veya  $\alpha$  oksidasyonla yıkılır.

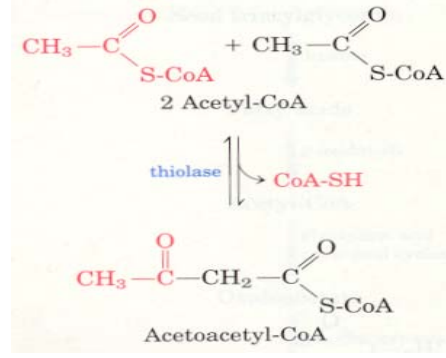
### **Keton cisimlerinin biyosentezi**

Karaciğerde yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonu sonucu oluşan asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne girebilir veya yakıt olarak diğer dokulara gönderilmek üzere keton cisimlerine dönüştürülebilir. *Keton cisimleri olan asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibütirat ve aseton, karaciğerde sentezlenirler ve buradan diğer organlara gönderilirler.*

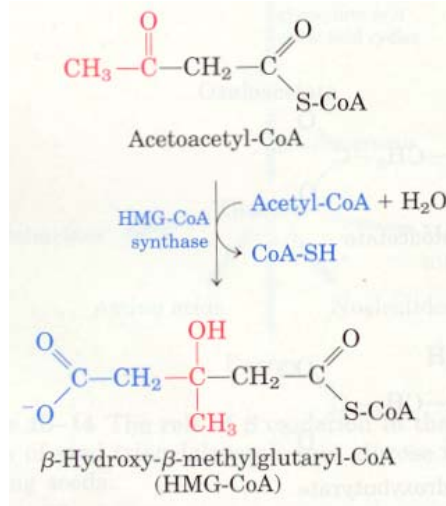
Açlık gibi bazı durumlarda oksaloasetat, glukoz biyosentezinde (glukoneojenez) kullanılmak üzere sitrik asit döngüsünden çekilir. Şiddetli açlıkta glukoneojenez oksaloasetatı tüketir ve karaciğer hücreleri mitokondrilerinde oksaloasetat konsantrasyonu çok düşerse, asetil-CoA'nın az miktarı sitrik asit döngüsüne girer; çoğu keton cismi oluşmasında kullanılır. Tedavi edilmemiş diyabette insülin yetersizliği nedeniyle ekstrahepatik dokular glukozu kandan yeterince alamazlar; enerji gereksinimini karşılamak için yağ asidi oksidasyonu artar ve bunun sonucunda fazla miktarda oluşan asetil-CoA'nın bir kısmı keton cismi biyosentezine sapar. *Şiddetli açlık ve kontrol edilmemiş diyabet durumlarında, aşırı keton cismi oluşabilir.*

### Asetoasetatın oluşması

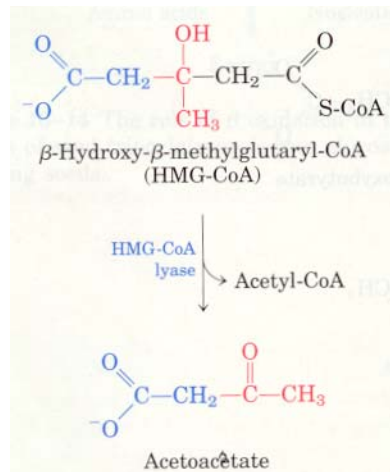
Karaciğerde ilk oluşan keton cismi asetoasetattır. Asetoasetat oluşmasında ilk basamak 2 molekül asetil-CoA'nın enzimatik kondensasyonudur. İki molekül asetil-CoA'nın enzimatik kondensasyonu, **tiyolaz** tarafından katalizlenir; yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonunun son basamağının basit olarak geri dönüşü biçiminde gerçekleşir ve **asetoasetil-CoA** oluşur:



Keton cisimleri olan asetoasetat,  $\beta$ -hidroksibutirat ve aseton, asetoasetil-CoA'dan oluşurlar. Bunun için asetoasetil-CoA, bir molekül asetil-CoA ile kondense olarak  $\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA) oluşturur ki bu reaksiyon, mitokondriyal matrikste gerçekleşir ve *HMG-CoA sentaz* tarafından katalizlenir.



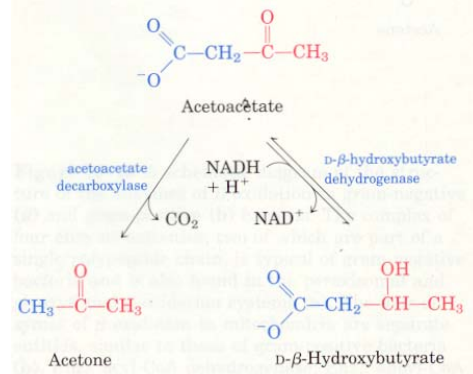
$\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), *HMG-CoA liyaz* tarafından serbest asetoasetat ve asetil-CoA'ya yıkılır:



$\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA), aynı zamanda sterol biyosentezinde ara üründür. Fakat bu yolda HMG-CoA oluşturan enzim, sitozoliktir; ayrıca mitokondride bulunan HMG-CoA liyaz, sitozolde bulunmaz.

## $\beta$ -hidroksibutirat ve aseton oluşumu

$\beta$ -hidroksibutirat, serbest asetoasetatın, mitokondriyal bir enzim olan  **$\beta$ -hidroksibutirat dehidrojenaz** etkisiyle indirgenmesi suretiyle oluşur; koenzim olarak NADH gerekir. Aseton, sağlıklı kişilerde, asetoasetatın karboksil grubunun kaybı ile çok küçük miktarlarda oluşur; tedavi edilmemiş diyabetlilerde ise, fazla miktarda oluşan asetoasetat, spontan olarak veya **asetoasetat dekarboksilaz** etkisiyle karboksil grubunu kaybeder ve önemli miktarda aseton oluşur:

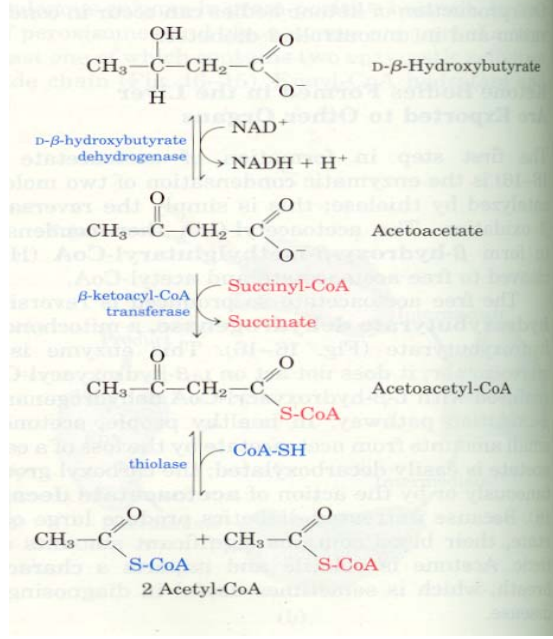


Aseton, toksiktir ve uçucudur; nefesle atıldığından nefese karakteristik bir koku verir ki bu koku, bazen hastalığın şiddetinin tanısında yararlı olur.

## **Keton cisimlerinin yıkılımı**

Karaciğerde sentezlenen keton cisimlerinden asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibutirat, ekstrahepatik dokulara kanla taşınırlar ve buralarda yakıt olarak kullanılırlar. Bu keton cisimleri, iskelet kası, kalp kası, renal korteks gibi dokulara gerekli enerjinin büyük kısmını sağlayabilirler. Normalde yakıt olarak glukozu kullanan beyin dokusu, açlık durumlarında glukoz olmadığında asetoasetat ve  $\beta$ -hidroksibutirata kullanabilir.

$\beta$ -hidroksibutirat, ekstrahepatik dokularda **D- $\beta$ -hidroksibutirat dehidrojenaz** vasıtasıyla asetoasetata okside edilir; reaksiyon sırasında NADH oluşur. Asetoasetat da sitrat döngüsünün ara ürünü olan süksinil-CoA'dan -CoA transferiyle asetoasetil-CoA şeklinde aktive edilir ki reaksiyonu  **$\beta$ -ketoaçil-CoA transferaz** enzimi katalizler. Son olarak asetoasetil-CoA da **tiyolaz** vasıtasıyla 2 asetil-CoA vermek üzere parçalanır:



Keton cisimlerinin yıkılımı ile oluşan asetil-CoA'lar sitrat döngüsünde değerlendirilerek enerji oluşumunda kullanılırlar.

### Keton cisimlerinin aşırı oluşması

Şiddetli açlık ve tedavi edilmemiş diyabet, keton cisimlerinin aşırı üretilmesine yol açar. Açlık sırasında glukoneojenez, sitrik asit döngüsü ara ürünlerini tüketir; asetil-CoA, keton cisimi biyosentezine sapar. Tedavi edilmemiş diyabette insülin yeterli değildir; ekstrahepatik dokular glukozu kandan yererince alamadığından karaciğerde ve kasta yağ asidi oksidasyonu artarken aşırı miktarda keton cisimi oluşur.

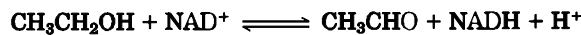
Kanda asetoasetat ve β-hidroksibutirat seviyesinin artması, kan pH'ını düşürür ve **asidozis** denen duruma neden olur. Tedavi edilmemiş diyabetlilerin kanında ve idrarında keton cisimlerinin fazla yükselmesi, **ketozis** ve **ketonüri** olarak tanımlanır. Asidozis ve ketozisin birlikte olması **ketoasidozis** olarak tanımlanır.

*Evcil hayvanlarda ketozise, en çok yüksek verimli süt ineklerinde ve gebe koyunlarda rastlanır; ara sıra köpeklerde ve diyabetik diğer hayvanlarda da rastlanabilir.*

### **Etil alkol metabolizması**

Alkollü içkilerle alınan etil alkolün %20'si mideden %50'si ince bağırsaktan emilir. Emilen alkolün %90'ı karaciğerde yıkılır.

Etil alkol, karaciğerde **alkol dehidrojenaz** etkisiyle asetaldehide oksitlenir; reaksiyonda NAD<sup>+</sup> koenzim olarak görev alır ve NADH oluşur:



Daha sonra asetaldehid, karaciğerde bir **aldehid dehidrojenaz** veya **ksantin oksidaz** tarafından daha ileriye oksitlenerek asetik aside dönüştürülür. Son olarak asetik asit de asetil-CoA'ya dönüşerek metabolize olur.

*Kronik alkolizm tedavisinde kullanılan antabus adındaki ilaç, asetaldehitten asetik asit oluşumunu engeller ve asetaldehit birikimine neden olur. Biriken asetaldehit de hoşça gitmeyen semptomlar ve hatta ağır hastalık hali oluşturarak tekrar alkol alma cesaretini kırar; alkole karşı tiksintiye yol açar.*

Etil alkolün **alkol dehidrojenaz** tarafından oksidasyonu ile oluşan NADH, organizmada NADH/NAD<sup>+</sup> oranının artmasına; NADH/NAD<sup>+</sup> oranının artması da çeşitli etkilere neden olur: 1) Sitrat döngüsü aktivitesi azalır; pirüvattan laktat oluşumu artar; artan laktat idrarla ürik asit atılımını azaltır ve hiperürisemi oluşabilir. 2) Glukoneojenez baskılanır ve hipoglisemi gelişebilir. 3) Prolil hidroksilazın aktive olmasıyla kollajen sentezi artar ve karaciğerde bağ dokusu artışı gözlenir. 4) Yağ asidi oksidasyonu azalır; kanda artan yağ asitleri trigliserid yapımında kullanılırlar ve karaciğerde yağlanma gözlenir.

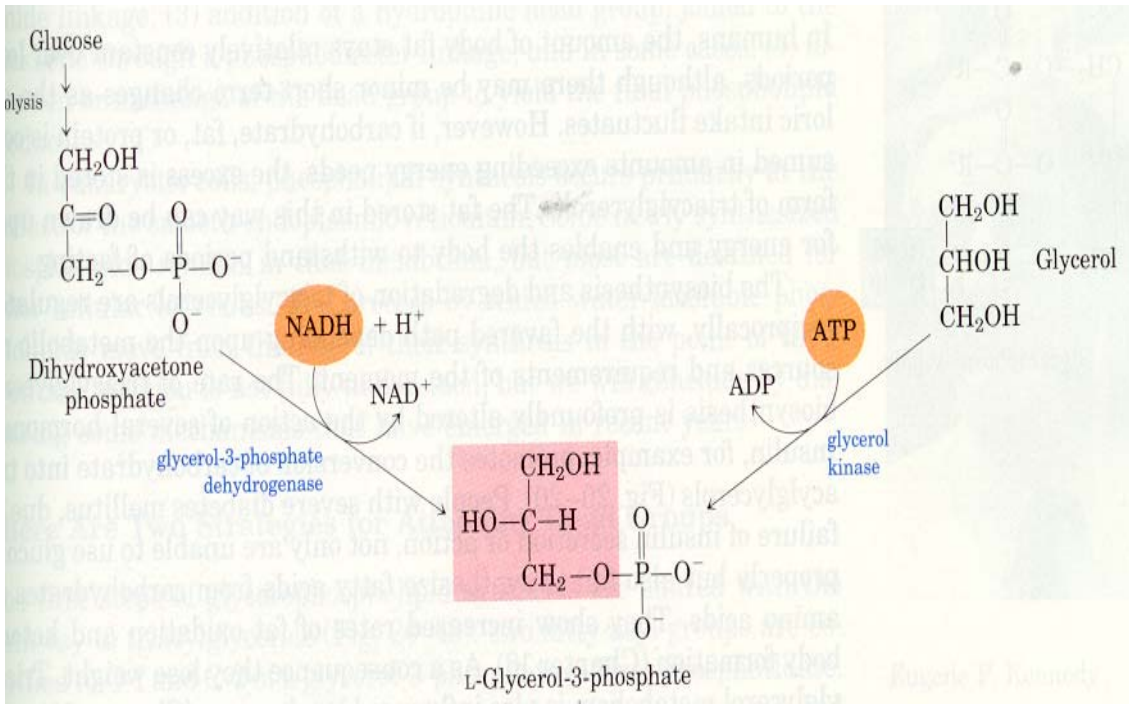
Etanol yıkılımında temel yol **alkol dehidrojenaz** yolu ise de etanolün az bir kısmı NADPH ve O<sub>2</sub> içeren **mikrozomal etanol okside edici sistem** aracılığı ile yıkılır ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşmasına neden olur. Oluşan H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> de membranlar için son derece zararlı olan lipid peroksitleri oluşmasına neden olur.

### **Trigliseridlerin biyosentezi**

Organizmada sentezlenen veya besinlerle alınan yağ asitleri, organizmanın ihtiyacına göre ya metabolik enerjinin depolanması için triaçilgliseroller (trigliseridleri) oluştururlar ya da membranların fosfolipid komponentlerini oluştururlar; bu iki alternatiften birinin seçilmesi, organizmanın ihtiyaçlarına bağlıdır. Hızlı gelişme sırasında yeni membranların sentezi, membran fosfolipidlerinin sentezini gerektirir; bol besinle beslenen fakat aktif olarak gelişmeyen organizmalar, yağ asitlerinin çoğunu depo yağları olan trigliseridler haline dönüştürürler.

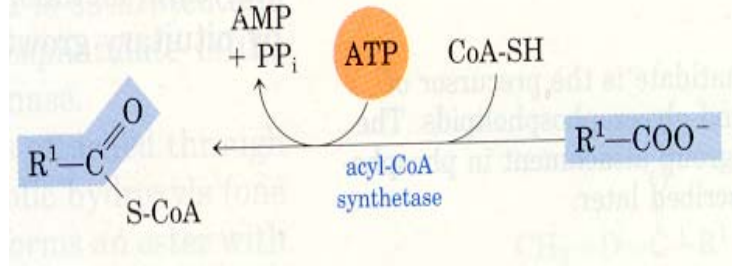
Depo yağları ve membran fosfolipidlerinin birkaç sınıfı için sentez, aynı noktada başlar. Trigliseridler ve fosfatidil etanolamin gibi gliserofosfolipidler, **yağ açıl-CoA** ve **gliserol-3-fosfat** prekürsörlerinden sentezlenirler ve sentezlerinde birkaç enzimatik basamak ortaktır.

Gliserol-3-fosfat, iki yolda oluşturulur; ya glikoliz sırasında oluşan dihidroksiaseton fosfattan NADH bağımlı sitozolik **gliserol-3-fosfat dehidrojenaz** etkisiyle meydana gelir ya da gliserolden ATP bağımlı **gliserol kinaz** etkisiyle meydana gelir:

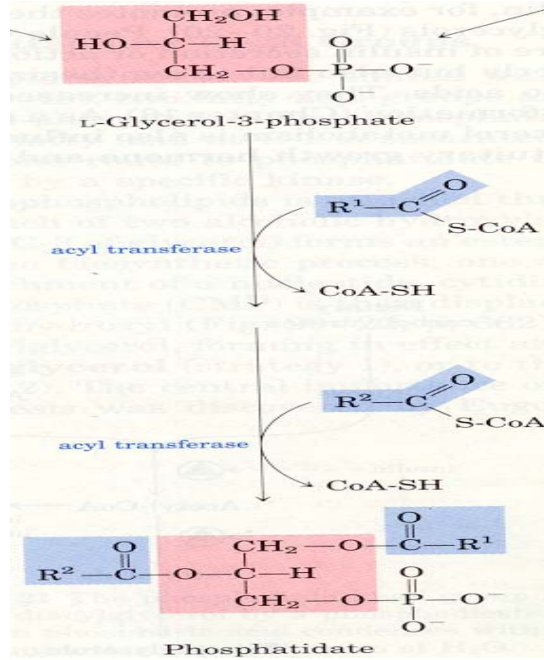


*Gliserol kinaz aktivitesi, karaciğerde ve böbrekte yüksek; yağ dokuda düşüktür. Bu nedenle gliserol, yağ dokuda trigliserid sentezi için kullanılamaz; karaciğerde kullanılır.*

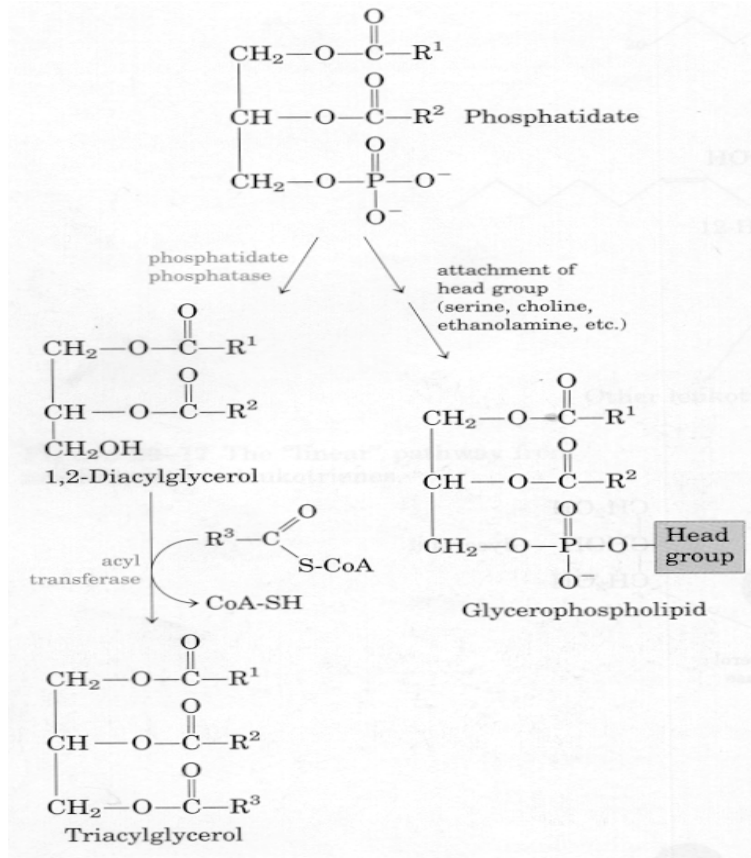
Trigliseridlerin diğerk prekürsörü olan yağ açil-CoA'lar, yağ asitleri ve CoA·SH'den, ATP'nin AMP ve PPi'a hidrolizinden sağlanan enerji kullanılarak, **açil-CoA sentetaz** etkisiyle oluşurlar:



Gliserol-3-fosfat ile 2 molekül yağ açil-CoA, **açil transferazlar** tarafından katalizlenen iki kademeli bir reaksiyonda birleşirler ve **1,2-diaçilgliserol-3-fosfat (fosfatidat)** oluşur:



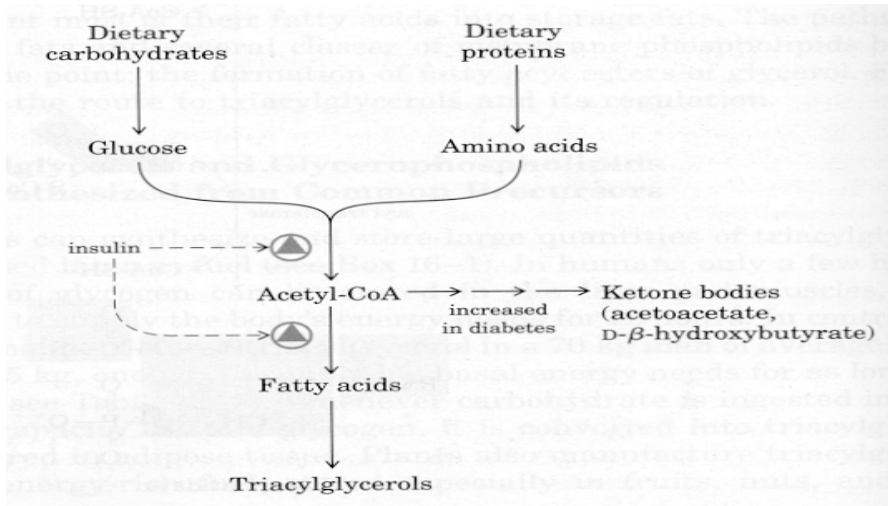
Fosfatidat (1,2-diaçilgliserol-3-fosfat), hücrelerde yalnızca eser miktarda bulunur, fakat lipid biyosentezinde merkezi bir ara üründür; ya trigliseride ya da gliserofosfolipide dönüşür:



Trigliserid sentez yolunda fosfatidat, *fosfatidat fosfataz* vasıtasıyla, **1,2-diaçilgliserol** oluşturmak üzere hidroliz edilir. *1,2-diaçilgliserol*, *ince bağırsak mukoza hücresinde*, *2-monoaçilgliserolden bir açil transferaz vasıtasıyla da oluşturulur*.

1,2-diaçilgliserol, üçüncü bir yağ açil-CoA ile reaksiyonlaşarak trigliseride dönüşür ki reaksiyonu *açil transferaz* katalizler.

Karbonhidrat ve proteinlerin fazla miktarda alınması durumunda glukoz ve amino asitlerden trigliserid oluşur ki bu olay *liponeojenez* olarak tanımlanır. Liponeojenez, dihidroksiaseton fosfat ve gliserol-3-fosfat üzerinden doğrudan trigliserid sentezi şeklinde olduğu gibi, mitokondride pirüvattan oluşan asetil-CoA üzerinden önce yağ asidi sentezi şeklinde de olabilir:





Hayvanlarda trigliserid sentezi, hormonlar vasıtasıyla düzenlenir. İnsülin, glukozun trigliseride dönüşümünü uyarır; glukagon ve epinefrin asetil-CoA'dan yağ asidi oluşumunu inhibe ederler. Şiddetli diyabetli kişilerde, insülin yetmezliğine bağlı olarak, glukozun kullanılmasının yetersizliği yanında yağ asitlerinin oksidasyonunun artması sonucu oluşan asetil-CoA'ların yağ asitlerine ve sonra trigliseride dönüşmesinde de yetersizlik vardır.

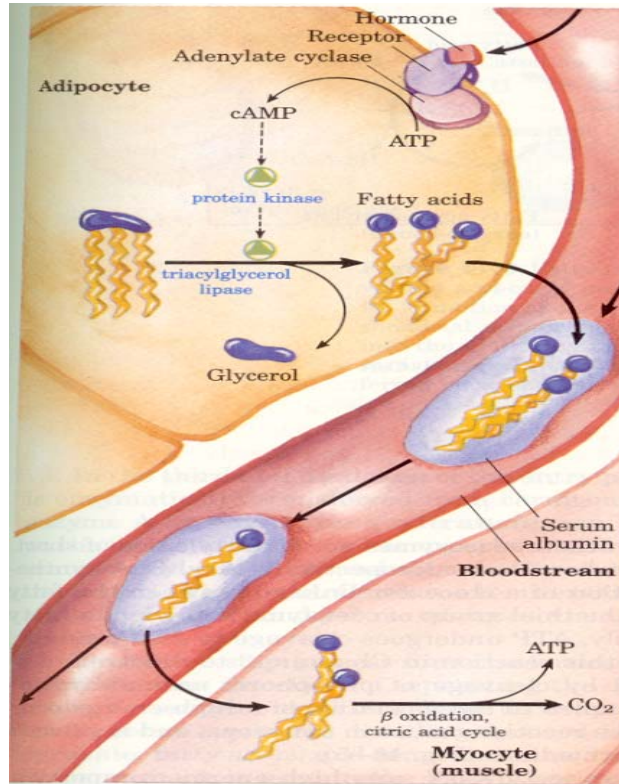
*Karaciğerde sentezlenen trigliseridler ve gliserofosfolipidler, lipoproteinler halinde dolaşıma boşalırlar ve lipemi oluştururlar. Karaciğerde lipoprotein sentezi trigliserid sentezinden az olduğunda, karaciğerde trigliserid birikir ve karaciğer yağlanması meydana gelir. **Lipotropik maddeler** olarak tanımlanan kolin, karnitin, metionin, betain gibi maddeler karaciğer yağlanmasını önlerler; CCl<sub>4</sub>, kloroform, promisin gibi protein sentezini engelleyen maddeler ise karaciğer yağlanmasına neden olurlar.*

*Sağlıklı erişkinlerde kan trigliserid düzeyi açlıkta %50-150 mg kadardır; %150 mg dan düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski, %150-250 mg arasında olması orta riski; %250 mg'dan yüksek olması yüksek riski ifade eder.*

### **Depo lipidlerin mobilizasyonu (lipoliz)**

Depo yağları devamlı olarak mobilize olurlar ve yerlerine yenileri depo edilir. Farelerde depo lipidlerin yarı ömrünün 5 gün, ratlarda ise 8 gün olduğu saptanmıştır. Lipidlerin adipoz doku depolarından oksidasyon için karaciğere ve diğer dokulara yağ asitleri şeklinde mobilize edildiklerine inanılır.

Yağ doku hücrelerinden kana geçen yağ asitleri, depo trigliseridlerden türerler. Kalorik denge halinde bile her gün bir miktar trigliserid, depo yerlerinden hidroliz olarak serbest yağ asitleri ve gliserol halinde kan dolaşımına geçer ki yağ dokuda trigliseridlerin hidrolizi **lipoliz** olarak tanımlanır. Lipoliz, **hormona duyarlı triaçilgliserol lipaz** tarafından katalizlenir ve düzenlenir:



Triaçilgliserollerin yıkılımı, sentezi ile karşılıklı olarak düzenlenir. Trigliserid lipazı aktive ederek trigliseridlerin hidrolizini hızlandıran hormonlar **lipolitik hormonlar** olarak tanımlanırlar ki bunlar, ACTH, TSH, büyüme hormonu (STH, GH), MSH, vasopressin (ADH), adrenalin, noradrenalin ve glukagondur. *Bu lipolitik hormonlar, ATP'yi cAMP'a çeviren enzim olan adenilat siklazın aktivitesini stimüle etmek suretiyle etkili olurlar.*

İnsülin ve prolaktin, **antilipolitik** etkiye sahip hormonlardır. Ayrıca PGE<sub>1</sub> ve nikotinik asit de antilipolitik etkiye sahiptirler. İnsülinin yağ dokudaki temel etkilerinden biri, **hormona duyarlı triaçilgliserol lipazın** aktivitesini inhibe ederek yağ dokudan serbest yağ asitleri ve gliserolün salıverilişini azaltmaktır. *İnsülin, PGE<sub>1</sub> ve nikotinik asidin antilipolitik etkileri, olasılıkla adenilat siklaz aşamasında cAMP sentezinin inhibisyonu sonucudur.*

Yağ dokuda trigliseridlerin hidrolizi ile oluşan ve kan dolaşımına geçen yağ asitleri, büyük ölçüde serum albumine bağlanarak çeşitli organ ve dokulara taşınırlar. Bu organ ve dokularda da tekrar trigliserid ve gliserofosfolipid sentezi için kullanılırlar. Lipoliz sonucu oluşan gliserol, yağ dokuda gliserokinaz aktivitesi çok düşük olduğundan, tekrar trigliserid sentezi için kullanılmaz.

### **Membran fosfolipidlerinin biyosentezi**

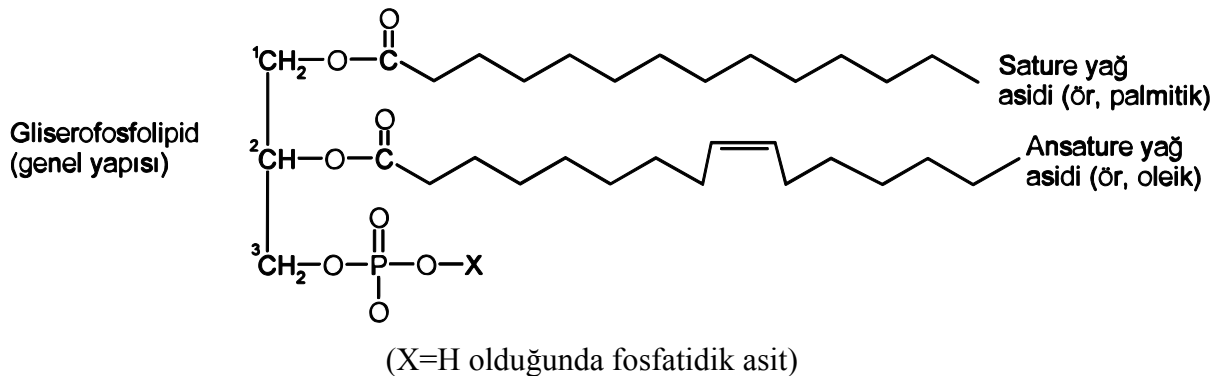
Membran fosfolipidlerinin iki esas sınıfı, gliserofosfolipidler ve sfingolipidlerdir. Farklı fosfolipid türlerinde, çeşitli yağ asitleri ve polar baş gruplar, gliserol veya sfingozin iskelet ile kombine olmuşlardır.

Basit prekürsörlerden fosfolipidlerin oluşması, genelde belli aşamalardan geçer: 1) İskelet molekülün (gliserol veya sfingozin) sentezi. 2) İskelete yağ asidi veya asitlerinin ester veya amid bağı vasıtasıyla bağlanması. 3) İskelete hidrofilik baş grubun bir fosfodiester bağı vasıtasıyla bağlanma suretiyle eklenmesi. 4) Bazı hallerde, final fosfolipid ürünü vermek üzere baş grubun değişmesi veya değiştirilmesi.

Ökaryotik hücrelerde fosfolipid sentezi, başlıca düz endoplazmik retikulumun yüzeyinde meydana gelir. Bazı yeni sentezlenen fosfolipidler sentezlendikleri yerde kalırlar, fakat çoğu diğer hücrel yerleşimlere gitmek üzere ayrılırlar.

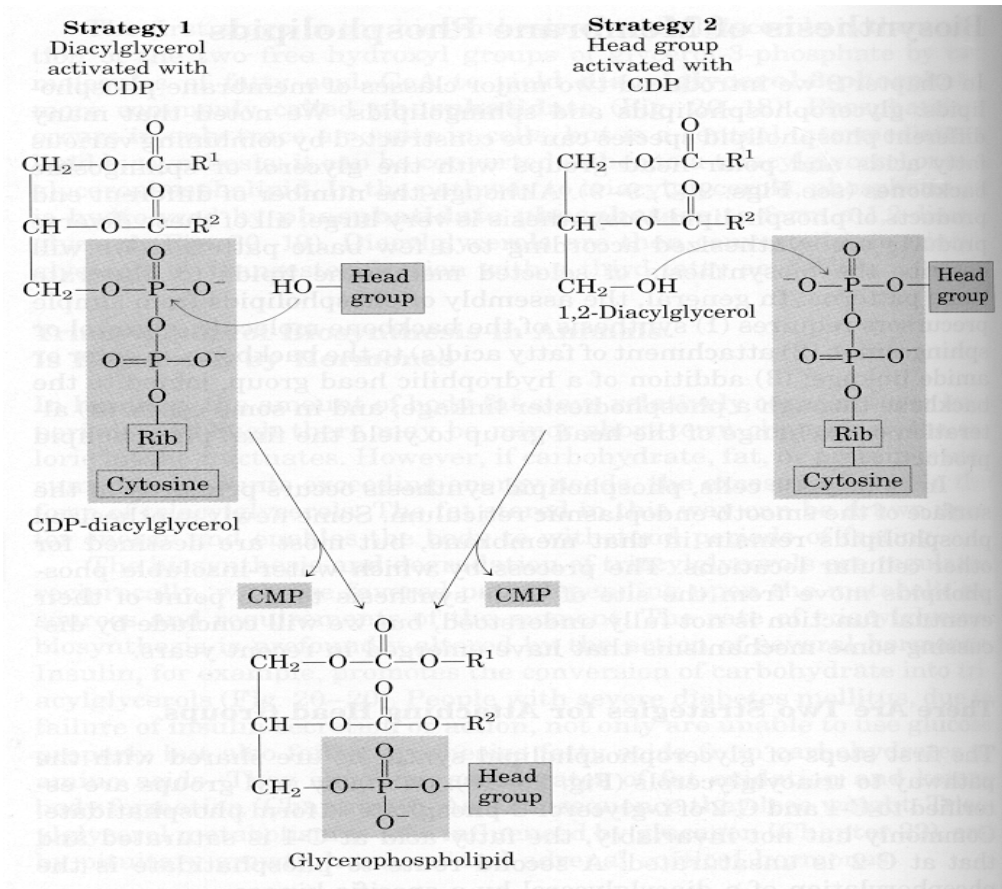
### Gliserofosfolipid sentezi

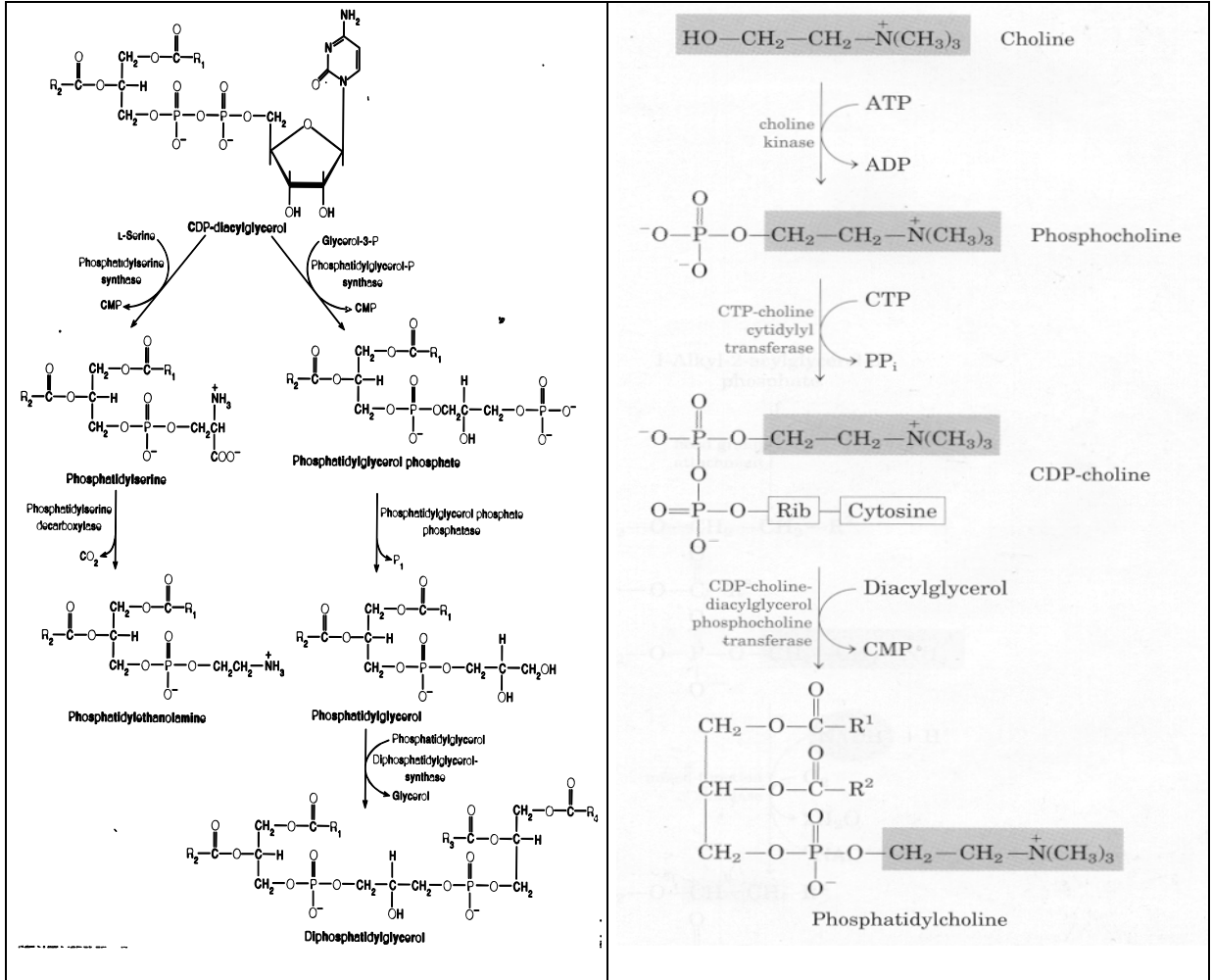
Gliserofosfolipidlerin yapısında gliserolün iki karbonuna iki yağ asidi ve 3.karbona baş grup diye isimlendirilen bir farklı grup bağlanmıştır:



Gliserofosfolipid sentezinin ilk basamakları trigliserid sentezindeki gibidir. Önce trigliserid sentezindeki gibi **1,2-diaçilgliserol-3-fosfat (fosfatidat)** oluşur. Daha sonra fosfatidata serin, etanolamin, kolin gibi bir baş grubun eklenmesiyle de ilgili gliserofosfolipid oluşur. Fosfatidata baş grup eklenmesi için, önce ya fosfatidat ya da baş grup, CDP bağlanmasıyla

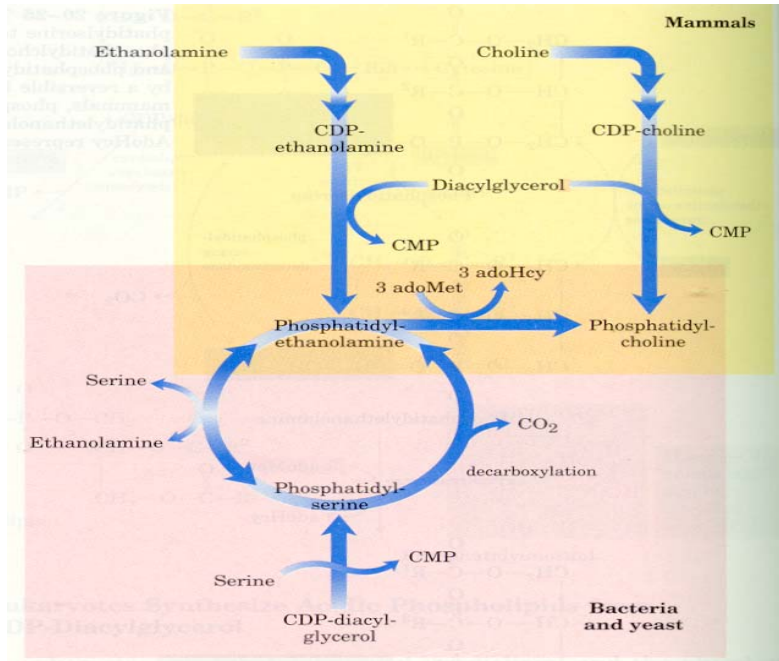
aktiflenir; bundan sonra CMP'nin çıkarılmasıyla fosfatidat ve baş grup, bir fosfodiester bağı vasıtasıyla birleşir:



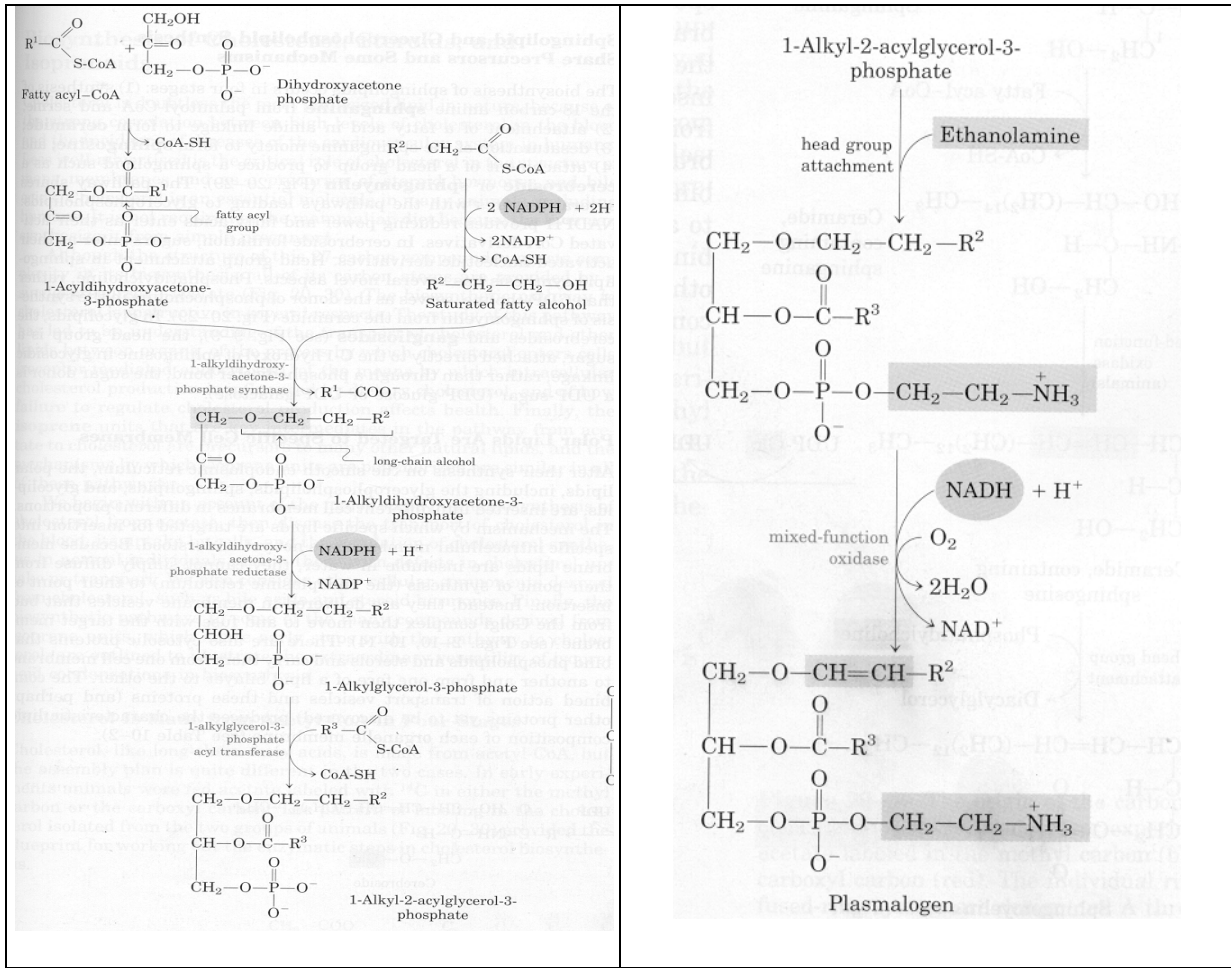


*Fosfatidilkolin, fosfatidil serin, fosfatidiletanolamin gibi N içeren fosfolipidlerin sentezinde fosfatidata eklenecek baş grup, sitidin difosfat (CDP) ile taşınır.*

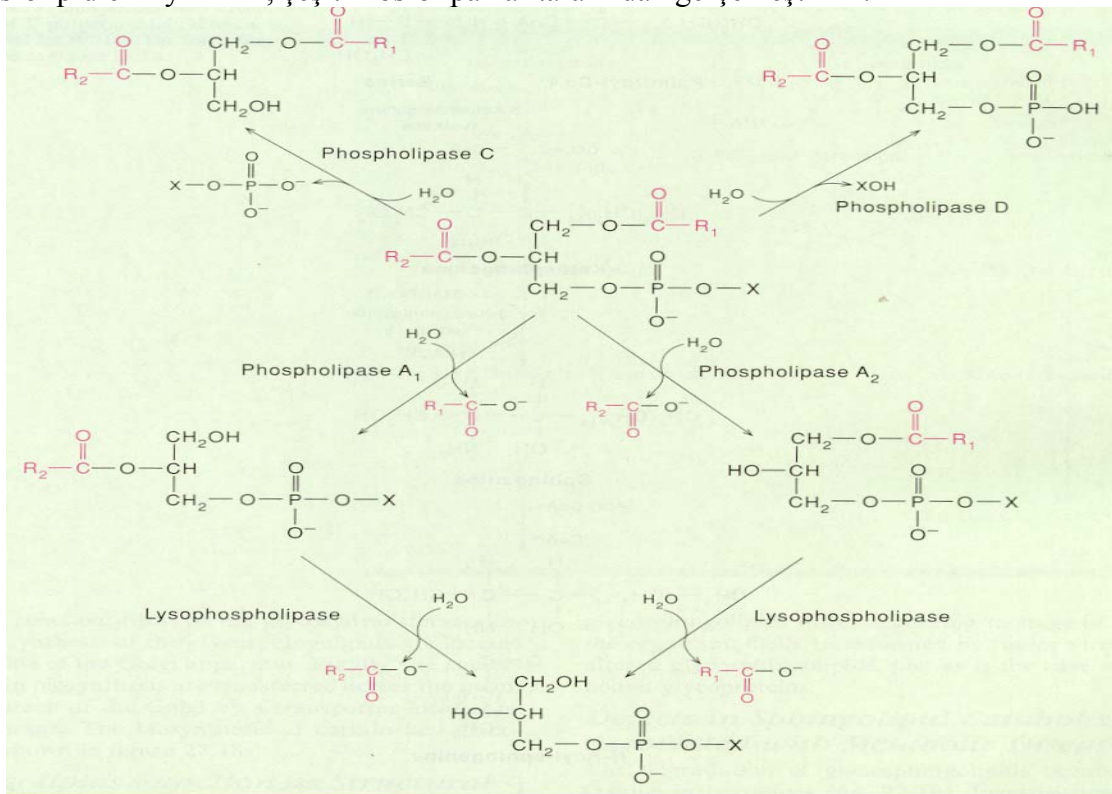
Çeşitli gliserofosfolipidlerin birbirine dönüşümü de mümkündür:



Plazmalojen oluşumu, eter bağı ile bağlanacak bir yağ alkolünün oluşumunu gerektirir:



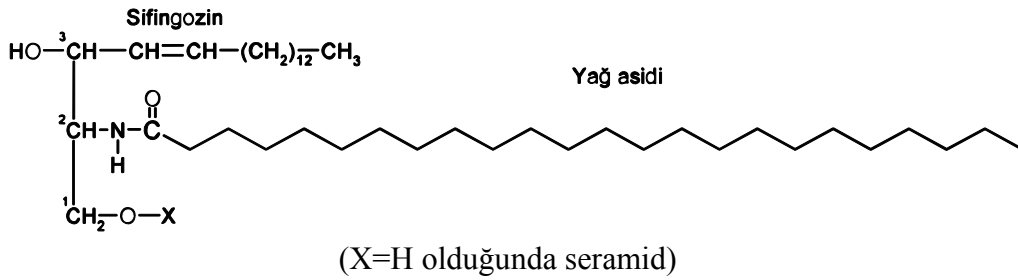
Fosfolipidlerin yıkılımı, çeşitli fosfolipazlar tarafından gerçekleştirilir:



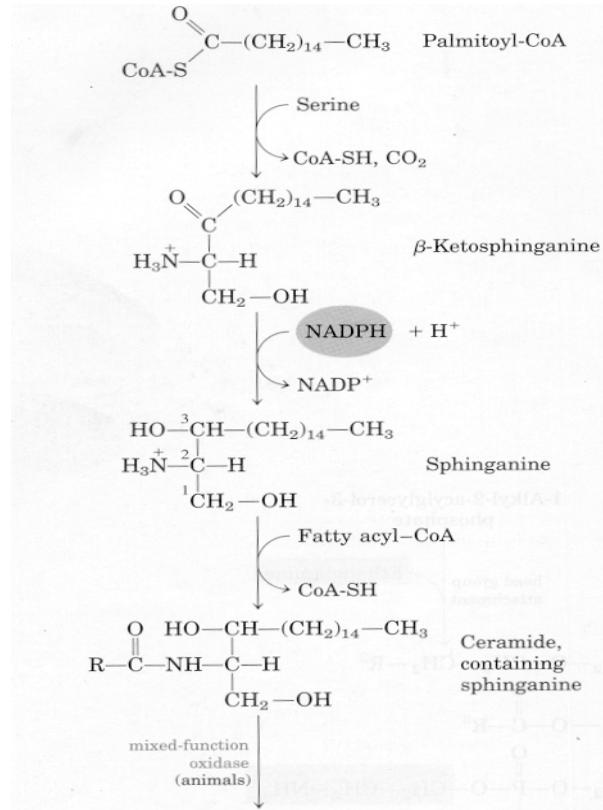
Lesitin (fosfatidilkolin)'i parçalayan fosfolipazlar, lesitinazlar olarak bilinirler. Lesitinaz B (Fosfolipaz A<sub>1</sub>), α ve β ester bağı parçalar; lesitinaz A (Fosfolipaz A<sub>2</sub>) ise β ester bağı parçalar. β ester bağı parçalayan lesitinaz A, yılan zehirinde, böcek zehirinde, balıklarda ve pankreas sıvısında bulunur. β ester bağı parçalanmasıyla 1 mol yağ asidi ayrılır ve lizolesitin meydana gelir. β ester bağı parçalanmasıyla oluşan lizolesitin de eritrositlerde hemolize neden olur ki böylece yılan zehirinin etkisi ortaya çıkar. Fosfolipaz C, karaciğer lizozomlarında ve bakteri toksininde bulunur. Fosfolipaz D, bitkilerde bulunur.

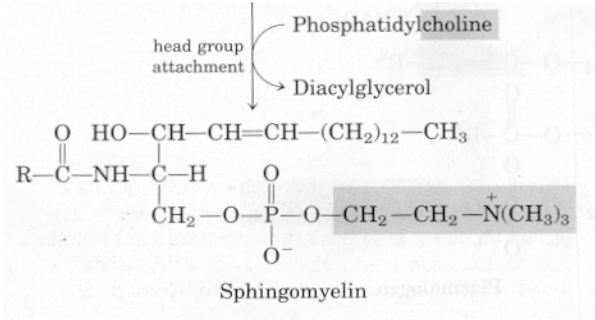
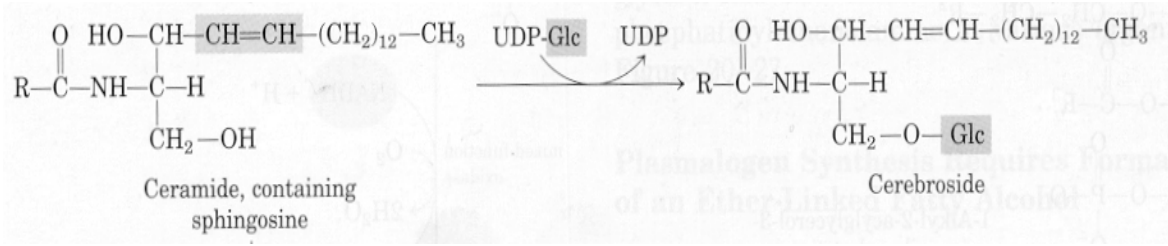
### Sfingolipidlerin biyosentezi

Sfingolipidlerin yapısında, amino alkol yapısında bir madde olan sfingozine bir yağ asidi ve baş grup olarak tanımlanan farklı bir bağlanmıştır:

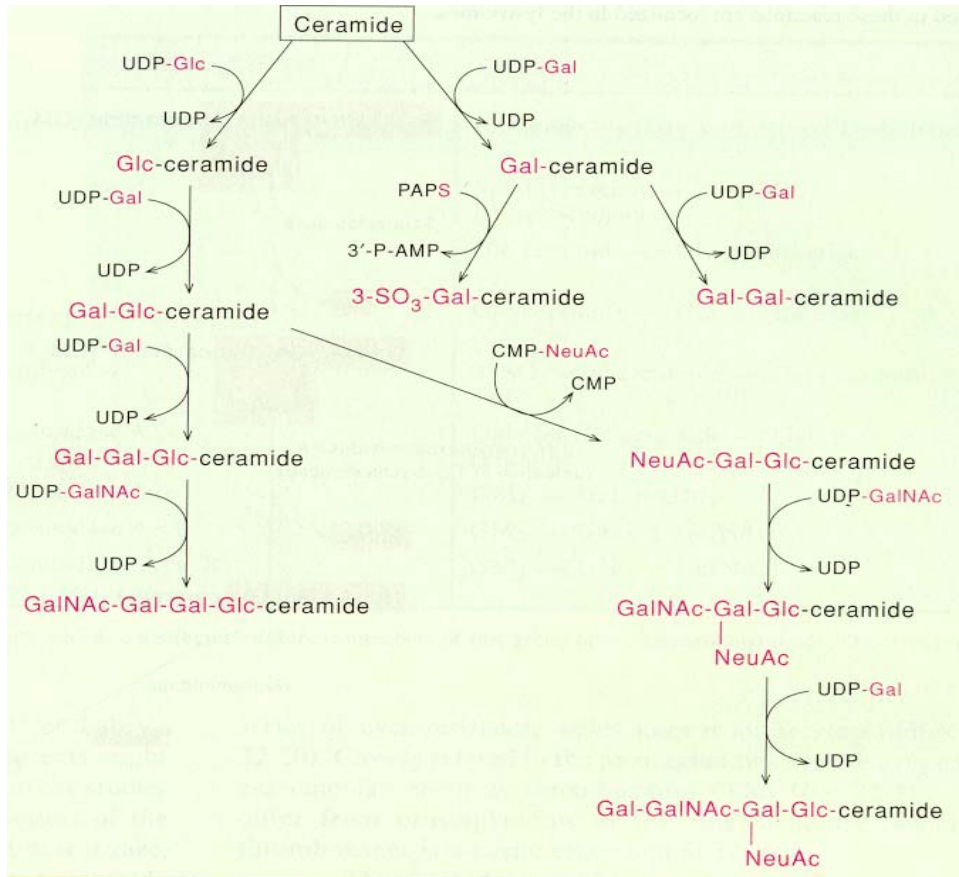


Sfingolipid biyosentezinde ilk basamak palmitat ve serinin kondensasyonu ile **sfinganin** oluşumudur. Daha sonra sfinganin bir **seramid** şekline açillendirilir ve bir **miks fonksiyonlu oksidaz** vasıtasıyla bir çift bağ oluşturularak seramiddeki sfinganin **sfingozin** haline dönüştürülür. Son olarak da sfingozin içeren seramide baş grup olarak fosfatidil kolin eklenmesiyle **sfingomiyelin** oluşur; monosakkarit eklenmesiyle ise **serebrozid** oluşur:

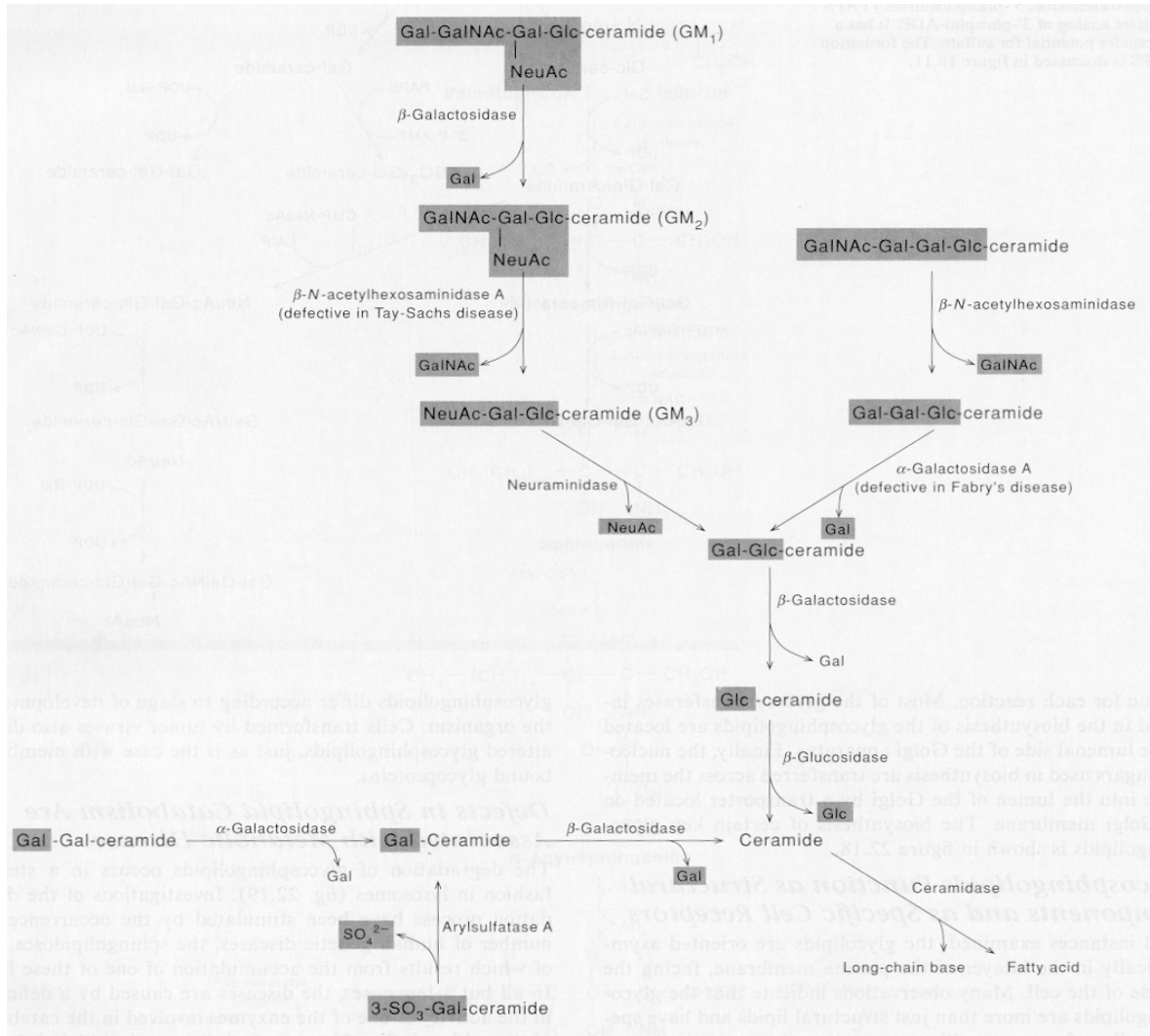




**Gangliozidler**, hiç olmazsa bir molekül N-asetilnöraminik asit içeren oligosakkaritlerin UDP ile taşınarak serebrozidlere eklenmesi suretiyle meydana gelirler:



Gangliozidler, normalde devamlı olarak sentez edilirler ve lizozomlarda, çeşitli lizozomal enzimlerin etkisiyle parçalanırlar:



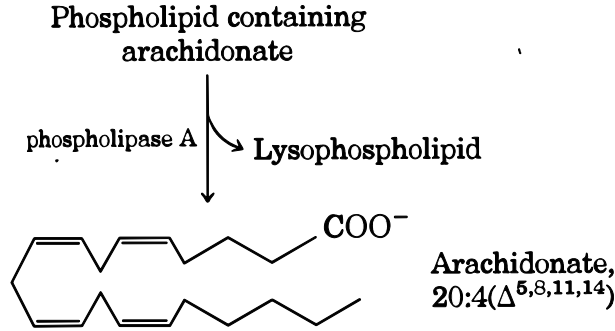
*Gangliozidleri parçalayan çeşitli enzimlerin eksikliği nedeniyle çeşitli gangliozidler parçalanamazsa, sinir sisteminde çeşitli gangliozidler birikir ve **gangliozid metabolizmasının kalıtsal bozuklukları** diye tanımlanan durumlar ortaya çıkar:*

Disease	Enzyme Activity that Is Deficient	Reaction
1. Ceramidase deficiency: Farber's lipogranulomatosis	Ceramidase	Ceramide $\rightarrow$ fatty acid + long-chain base
2. Sphingomyelin lipidosis: Niemann-Pick disease	Sphingomyelinase	Sphingomyelin $\rightarrow$ ceramide + phosphocholine
3. Glucosylceramide lipidosis: Gaucher's disease	$\beta$ -Glucosidase	Glc-ceramide $\rightarrow$ Glc + ceramide
4. Galactosylceramide lipidosis: globoid cell leukodystrophy	$\beta$ -Galactosidase	Gal-ceramide $\rightarrow$ Gal + ceramide
5. Sulfatide lipidosis: metachromatic leukodystrophy	Arylsulfatase A	$3\text{-SO}_3\text{-Gal-ceramide} \rightarrow \text{Gal-ceramide} + \text{SO}_4^{2-}$
6. Fabry's disease	$\alpha$ -Galactosidase A	Gal-Gal-Glc-ceramide $\rightarrow$ Gal + Gal-Glc-ceramide
7. GM <sub>1</sub> <sup>A</sup> gangliosidosis	GM <sub>1</sub> - $\beta$ -galactosidase	GM <sub>1</sub> $\rightarrow$ Gal + GM <sub>2</sub>
8. Tay-Sachs disease (GM <sub>2</sub> gangliosidosis)	Hexosaminidase A	GM <sub>2</sub> $\rightarrow$ GM <sub>3</sub> + GalNAc
9. Sandhoff's disease	Hexosaminidases A + B	GM <sub>2</sub> $\rightarrow$ GM <sub>3</sub> + GalNAc



## Eikozanoidlerin biyosentezi

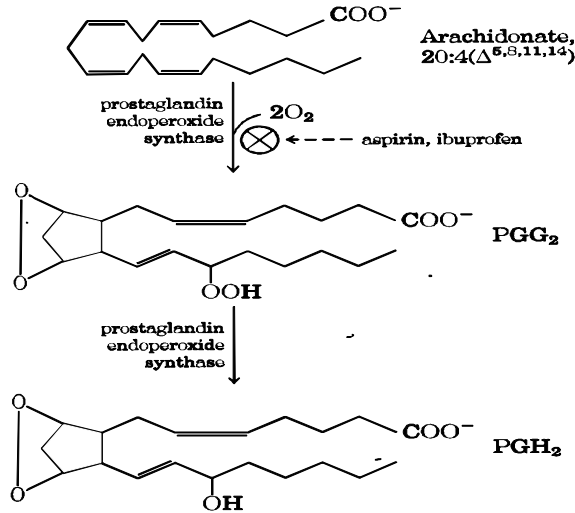
Eikozanoidler, **araşidonattan** sentezlenirler. Spesifik bir **fosfolipaz**, eikozanoid sentezi için, hormonal veya diğer uyarılara yanıt olarak membran fosfolipidlerinden araşidonatı serbestleştirir:



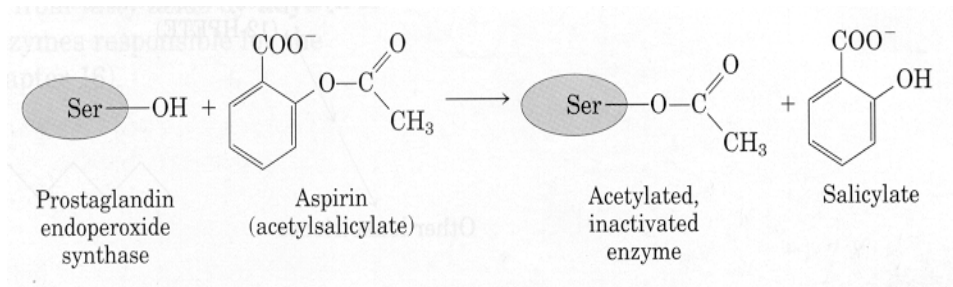
Steroidler, membran fosfolipidlerinden araşidonatın serbestleşmesini inhibe ederek eikozanoid sentezini önlerler.

## Prostaglandinlerin ve tromboksanların sentezi

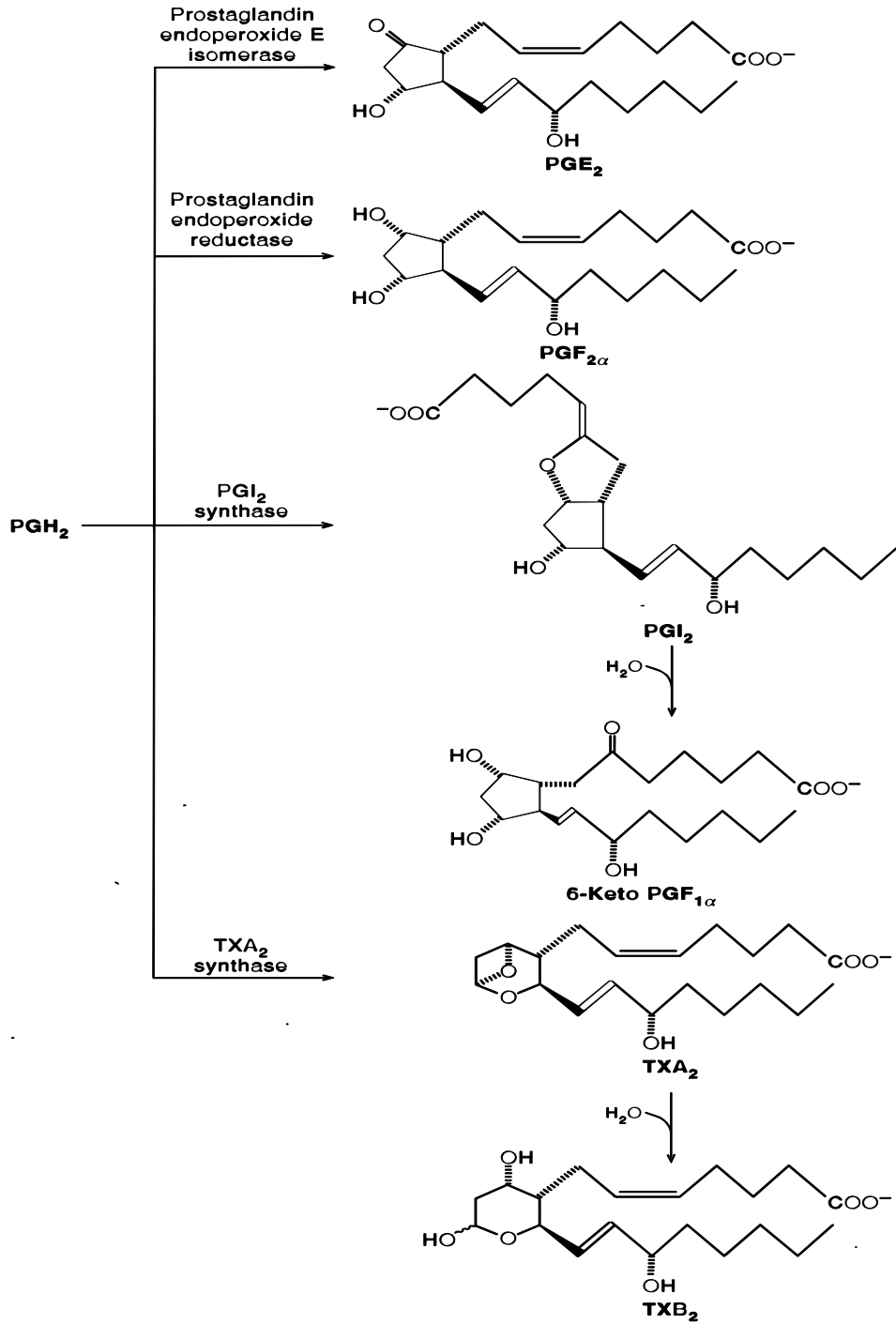
Prostaglandinlerin ve tromboksanların sentezi için, membran fosfolipidlerinden serbestleşen araşidonattan, düz endoplazmik retikulumda **prostaglandin endoperoksit sentaz** tarafından katalizlenen art arda reaksiyonlarda önce PGG<sub>2</sub> oluşur; daha sonra PGG<sub>2</sub>'den PGH<sub>2</sub> oluşur:



Aspirin ve ibuprofen gibi nonsteroid antiienflamatuvar ilaçlar, **prostaglandin endoperoksit sentaz** enzimini inhibe ederek prostaglandinlerin ve tromboksanların sentezini bloke ederler:



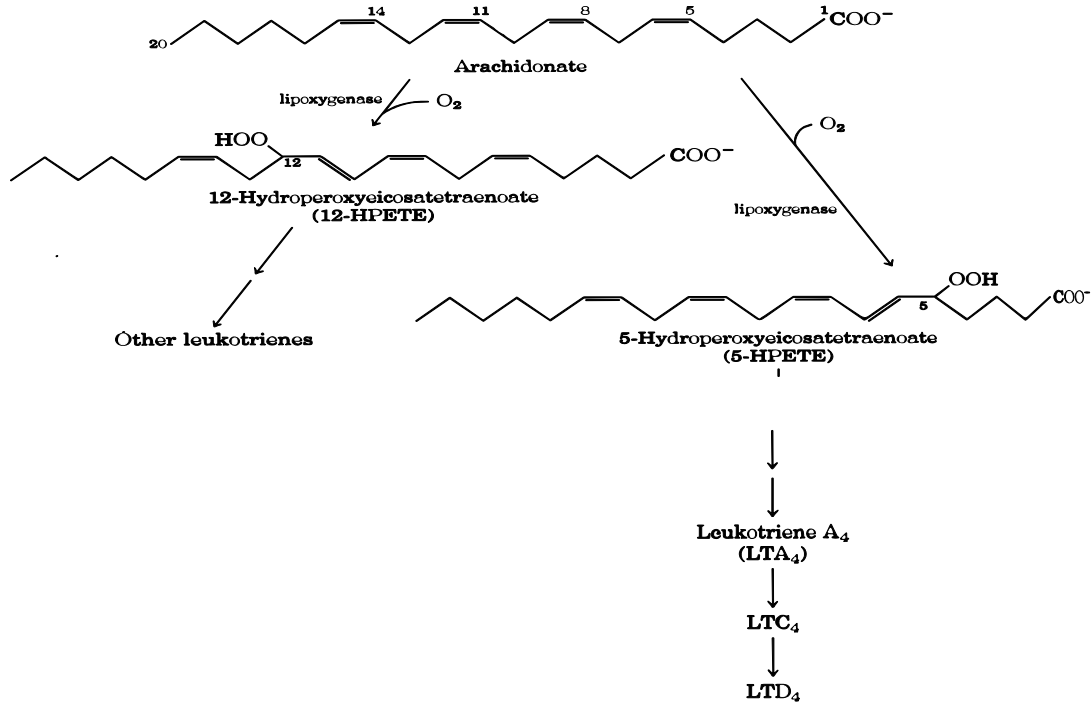
Prostaglandinler ve tromboksanlar PGH<sub>2</sub>'den sentezlenirler:



Membran fosfolipidlerinden serbestleşen araşidonattan prostaglandinlerin ve tromboksanların sentezi, **siklik yol** olarak adlandırılır. Lökotrienler, membran fosfolipidlerinden serbestleşen araşidonattan, **linear** yol olarak adlandırılan bir başka yolda sentezlenirler.

### Lökotrien sentezi

Lökotrien sentezi, araşidonata moleküler oksijenin katılmasını katalizleyen birkaç **lipoksijenaz** etkisiyle başlar; önce **12-hidroperoksieikozatetraenoat (12-HPETE)** ve **5-hidroperoksieikozatetraenoat (5-HPETE)** ara ürünleri oluşur:



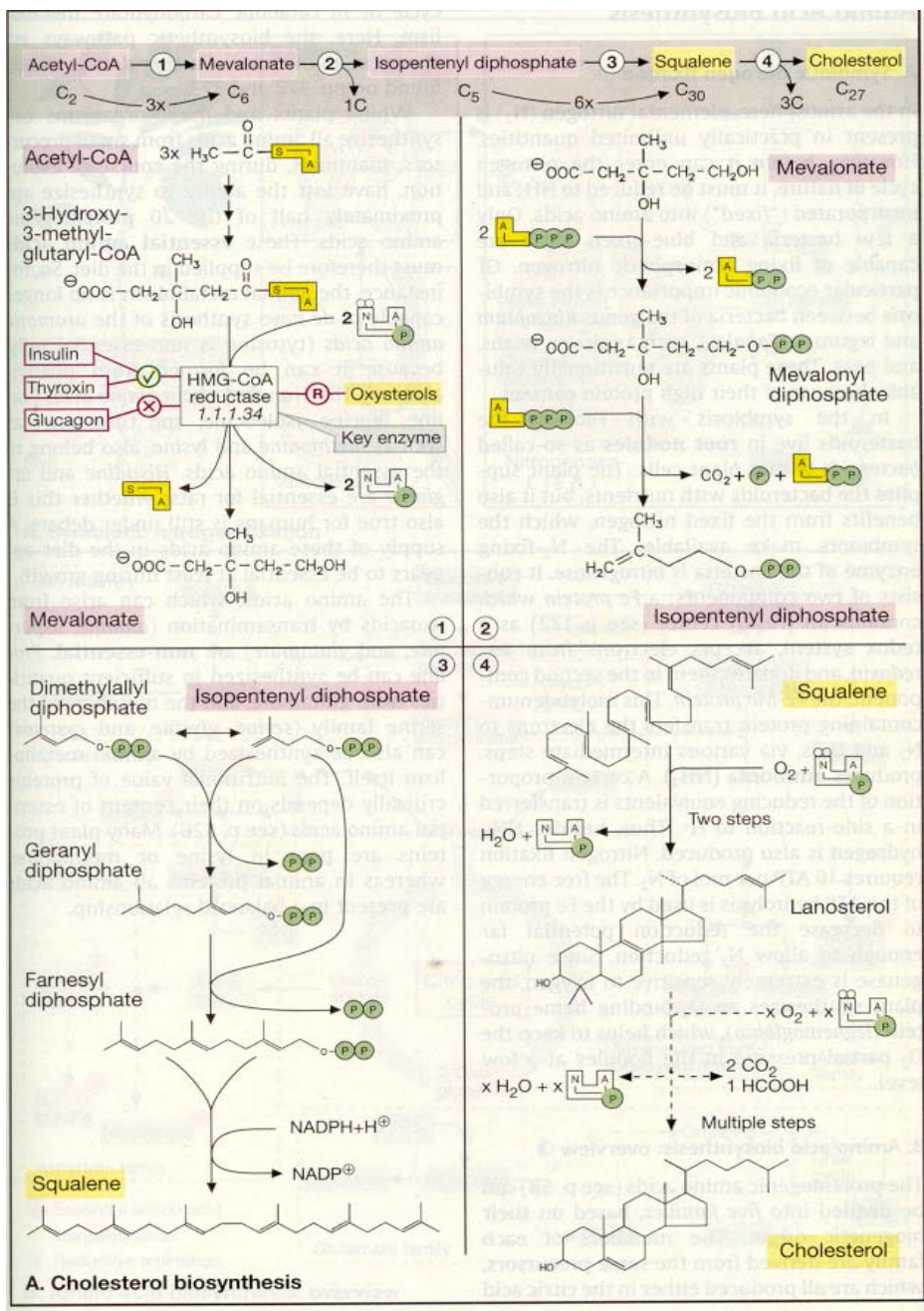
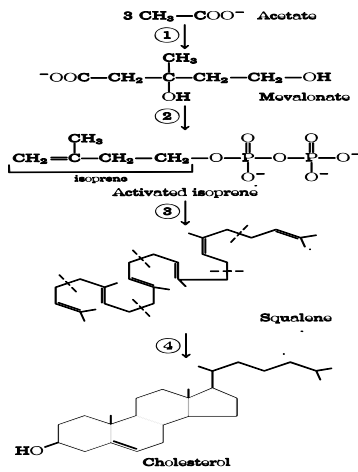
Lipoksijenazlar, lökositlerde, kalpte, beyinde, akciğerde bulunurlar; sitokrom p-450 kullanan mikst fonksiyonlu oksidazlardır. Lipoksijenazlar aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar tarafından inhibe edilmediğinden, arachidonattan lökotrien oluşması aspirin ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar tarafından bloke edilemez.

### Kolesterol biyosentezi

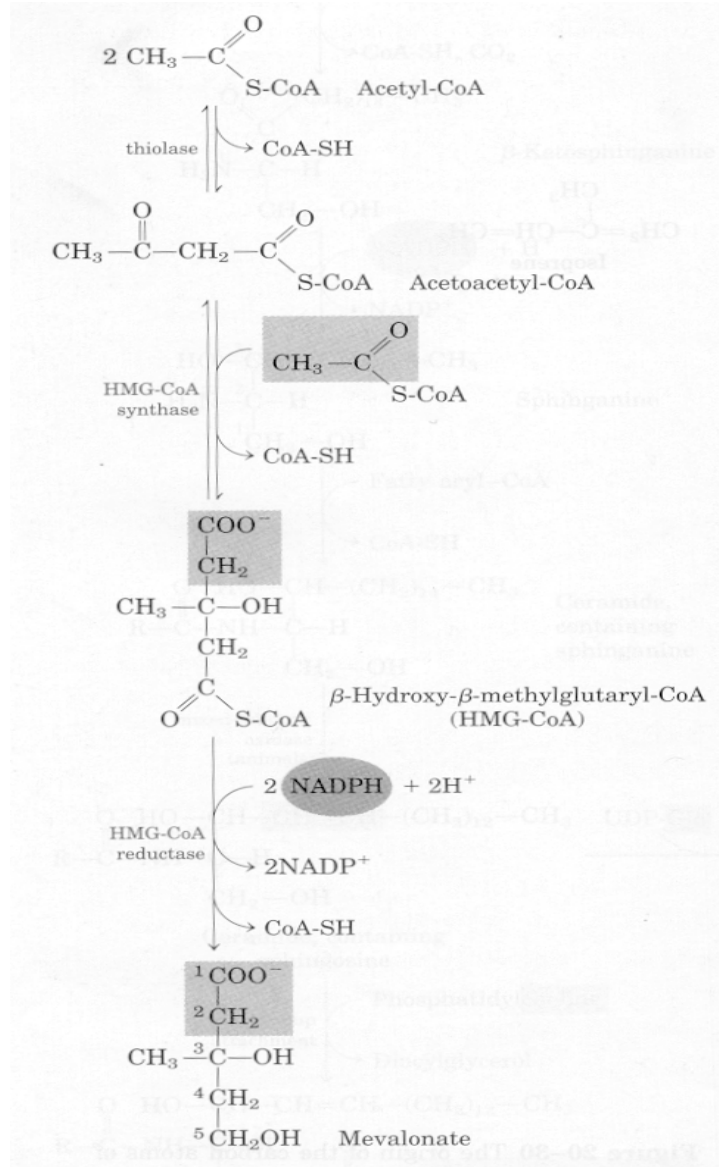
Kolesterol, insanlarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının insidansı ile yüksek kan kolesterol düzeyi arasındaki kuvvetli ilişki nedeniyle en çok sözü edilen lipiddir. Serum kolesterol düzeylerinin yüksekliği ile ateroskleroz arasındaki ilişki, bu hastalığın önlenmesinde veya kontrol altına alınmasında serum kolesterol düzeylerinin kontrolünün faydalı olabileceğini göstermiştir. Sağlıklı erişkin bir şahsın açlık serum total kolesterol düzeyi, kardiyovasküler risk oluşturmaması için, %200 mg'ın altında olmalıdır. Kolesterolün birçok membranın yapısındaki ve steroid hormonlar ile safra asitlerinin prekürsörü olarak rolü de önemlidir.

Diyet ile alınan 0,3-0,9 g kadar kolesterolün yanı sıra günde 1,5-2,0 g kadar kolesterol endojen olarak kazanılır. Endojen kolesterolün 1-1,5 g kadarı karaciğerde; 0,5 g kadarı da bağırsaklar, adrenal korteks, deri, testis, aort gibi organlarda sentez edilir.

Kolesterol biyosentezi mitokondri dışında olur ve prekürsör madde **asetil-CoA**'dır. Kolesterol biyosentezinde prensip, aktif izoprenlerin metil dallı doymamış hidrokarbonlara polimerizasyonu ve sonra kapanarak halka sistemine dönüşümüdür. Asetil-CoA'dan kolesterol oluşumu dört evrede gerçekleşir: 1) Üç asetat ünitesinin 6 karbonlu ara ürün olan **mevalonat** şekline kondense olması. 2) Mevalonatın aktif izopren ünitelerine dönüşmesi. 3) Altı adet 5 karbonlu izopren ünitesinin 30 karbonlu linear **squalen** haline polimerize olması. 4) Squalenin steroid çekirdeğinin dört halkasını oluşturacak şekilde halkalaşması, oksidasyon, metil gruplarının çıkarılması ve migrasyonu gibi bir dizi değişiklikten sonra **kolesterol** oluşması.

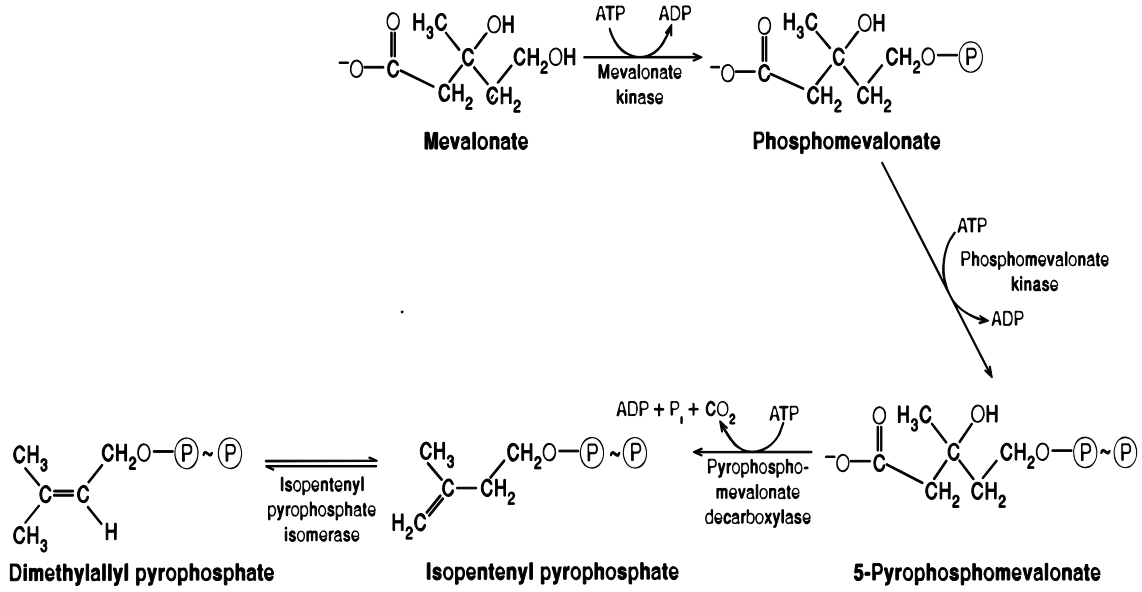


1) Asetattan mevalonat sentezi için, önce iki molekül asetil-CoA, **tiyolaz** etkisiyle kondense olur ve **asetoasetil-CoA** oluşur. Daha sonra asetoasetil-CoA, üçüncü bir asetil-CoA molekülü ile **HMG-CoA sentaz** etkisiyle kondense olur ve 6 karbonlu bileşik olan  **$\beta$ -hidroksi- $\beta$ -metilglutaril-CoA (HMG-CoA)** oluşur. Daha sonra HMG-CoA, **HMG-CoA redüktaz** tarafından katalizlenen ve 2 molekül NADPH gerektiren reaksiyon sonucunda **mevalonata** indirgenir:

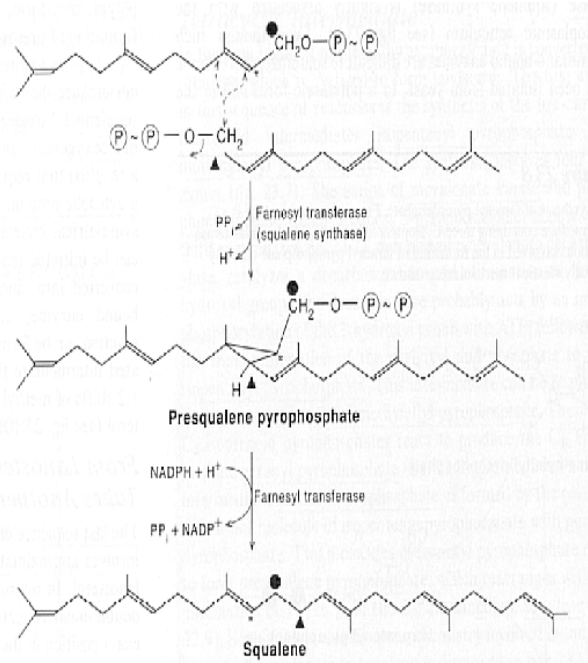
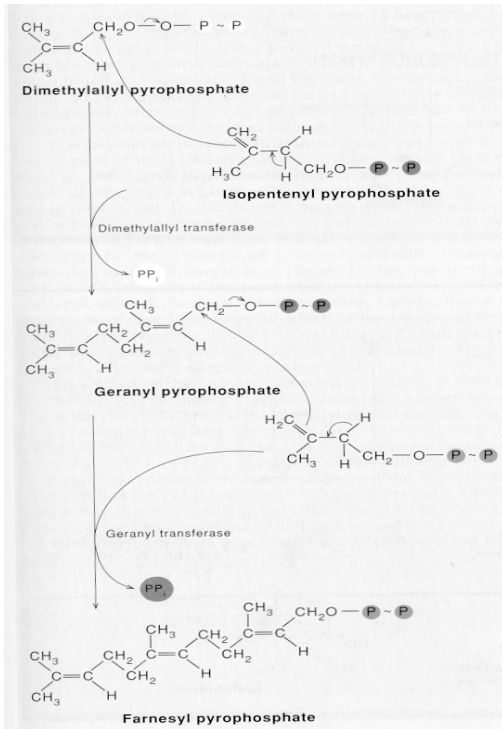


*HMG-CoA redüktaz, düz endoplazmik retikulumun bir integral membran proteindir ve kolesterol sentezinin düzenlenmesinde en önemli enzimdir. Ayrıca tiyolaz ve HMG-CoA sentaz reaksiyonlarının reversibl oluşu önemlidir; böylece hücre, kolesterol veya diğer izoprenoid bileşiklerin sentezine teslim olmaz.*

2) **Mevalonatın iki aktif izoprene dönüşümü**, mevalonata üç ATP molekülünden üç fosfat grubunun transferi, daha sonra bir fosfat ve bir karboksil grubunun ayrılmasıyla çift bağlı ve 5 karbonlu  $\Delta^3$ -**izopentenilpirofosfat (IPPP)** oluşması, IPPP'in izomerizasyonu ile de **dimetilallilpirofosfat** oluşması şeklinde gerçekleşir:

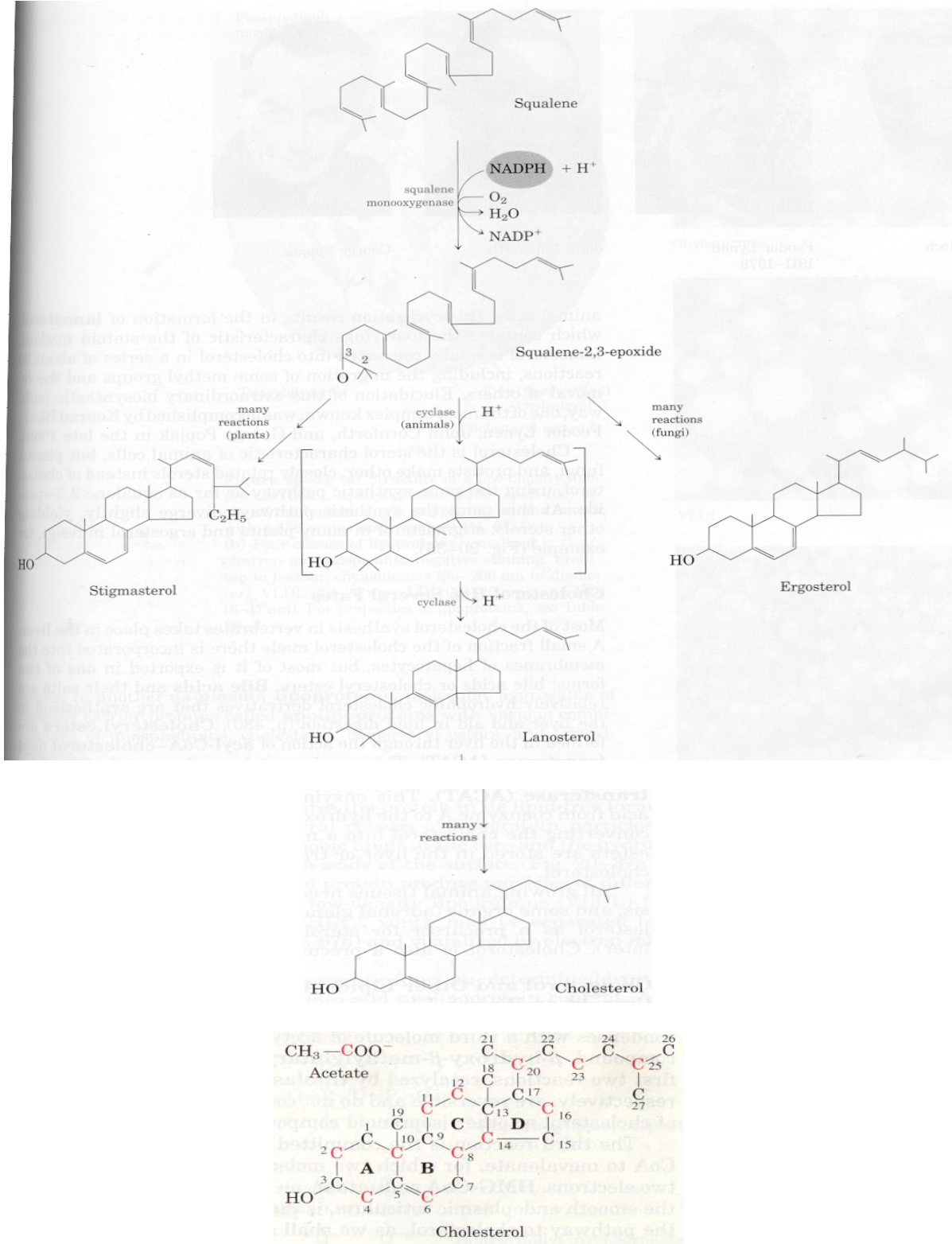


3) Aktif izopren ünitelerinin squalen şekline kondensasyonu için, önce IPPP ile dimetilallilpirofosfat, 10 karbonlu zincir olan **geranil pirofosfat** oluşturmak üzere kondense olurlar. Daha sonra geranil pirofosfat da bir başka IPPP ile kondense olarak 15 karbonlu ara ürün olan **farnesil pirofosfat** oluşturur. Daha sonra iki molekül farnesil pirofosfat, pirofosfat gruplarının eliminasyonu ile kondense olurlar ve **squalen** oluştururlar ki bu reaksiyonda koenzim olarak NADPH kullanılır:



4) Squalenin dört halkalı steroid çekirdeğine dönüşümü için, önce squalen molekülünün ucuna NADPH gerektiren **squalen monooksijenaz** etkisiyle serbest oksijenden bir oksijen

atomu eklenir ve **squalen-2,3-epoksid** oluşur; bu sırada  $O_2$  molekülünün diğer atomu suya indirgenir. Daha sonra squalen-2,3-epoksid halkalaşarak steroid çekirdeğinin dört karakteristik halkasını içeren **lanosterol** oluşturur. Lanosterol de bazı metil gruplarının migrasyonu ve diğer grupların çıkarılmasını kapsayan yaklaşık 20 reaksiyon sonucunda **kolesterol** haline dönüşür:



## Kolesterol biyosentezinin düzenlenmesi

Memelilerde kolesterol biyosentezinin düzenlenmesi, intrasellüler kolesterol konsantrasyonu, glukagon ve insülin hormonları vasıtasıyla olur. Kolesterol sentez yolunda hız sınırlayıcı basamak, **HMG-CoA redüktaz** tarafından katalizlenen, HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümü basamağıdır. **HMG-CoA redüktaz**, henüz tanımlanmamış kolesterol türevleri ve mevalonat tarafından allosterik olarak inhibe edilir. Yüksek intrasellüler kolesterol, **HMG-CoA redüktazı** inhibe eder ve aynı zamanda yeni enzim moleküllerinin sentezini yavaşlatır, ayrıca depolanma için kolesterolün esterleşmesini artıran **açil-CoA-kolesterol açil transferaz (ACAT)** enzimini aktive eder.

**HMG-CoA redüktaz**, hormonal olarak da düzenlenir. **HMG-CoA redüktazın** inaktif fosforile formu ve aktif defosforile formu vardır ki **glukagon**, fosforilasyon suretiyle **HMG-CoA redüktazın** inaktivasyonunu uyarır; **insülin** ise defosforilasyon suretiyle **HMG-CoA redüktazın** aktivasyonuna yardım eder.

*Düzenlenmemiş kolesterol sentezi, ciddi hastalığa yol açabilir. İnsanlarda sentezlenen ve diyetle alınan kolesterolün toplamı membranların, safra tuzlarının ve steroidlerin sentezi için gerekenden fazla olursa kan damarlarında **aterosklerotik plaklar** olarak tanımlanan patolojik kolesterol birikimi olabilir. Bu durum, klinik olarak **ateroskleroz** olarak tanımlanır.*

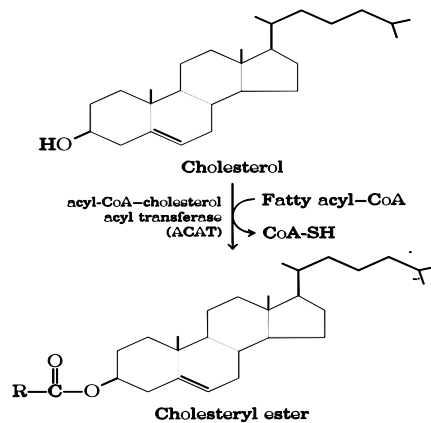
*Yüksek intrasellüler kolesterol, LDL reseptörü oluşumunun azalmasına ve hücreler tarafından kandan kolesterolün alınmasının yavaşlamasına neden olur. Familial hiperkolesterolemi diye bilinen bir insan genetik hastalığında kan kolesterol düzeyleri aşırı yüksektir; çocuklukta şiddetli ateroskleroz gelişir. Familial hiperkolesterolemili kişilerde kan kolesterol düzeyi yüksek olduğu halde endojen kolesterol sentezi devam eder; çünkü ekstrasellüler kolesterol, intrasellülerde kolesterol sentezini düzenlemek için hücre içine giremez; LDL reseptörleri kusurludur. Mantarlardan elde edilen **lovastatin** ve **compactin** adlı iki doğal ürün, familial hiperkolesterolemili hastaların tedavisinde umut vericidir. Bu maddeler, HMG-CoA redüktazın kompetitif inhibitörleridirler; kolesterol sentezini inhibe ederler.*

## Kolesterolün akıbeti

Omurgalılarda kolesterol sentezinin çoğu karaciğerde gerçekleşir. Karaciğerde sentezlenen kolesterolün az bir kısmı hepatositlerin membranlarına katılır, fakat çoğu safra asitleri veya kolesterol esterleri şeklinde karaciğerden ayrılır.

Safra asitleri ve safra asidi tuzları, karaciğerde sentezlenen ve lipid sindirimine yardımcı, nispeten hidrofilik kolesterol türevleridirler; oluşumları ayrıca incelenecektir.

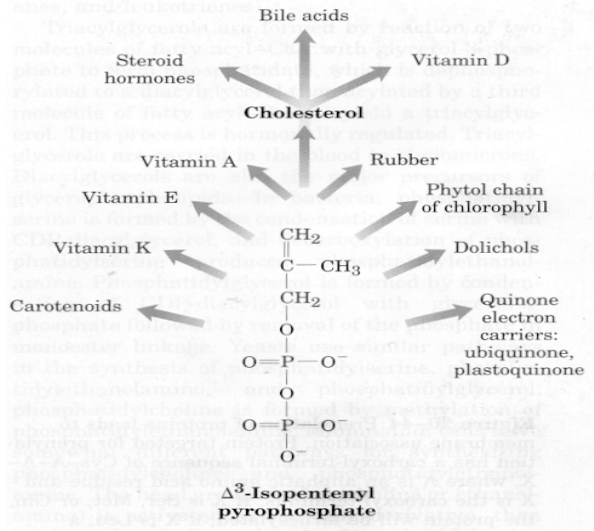
Kolesterol esterleri, karaciğerde, **açil-CoA-kolesterol açil transferaz (ACAT)** enziminin etkisi vasıtasıyla oluşturulurlar:



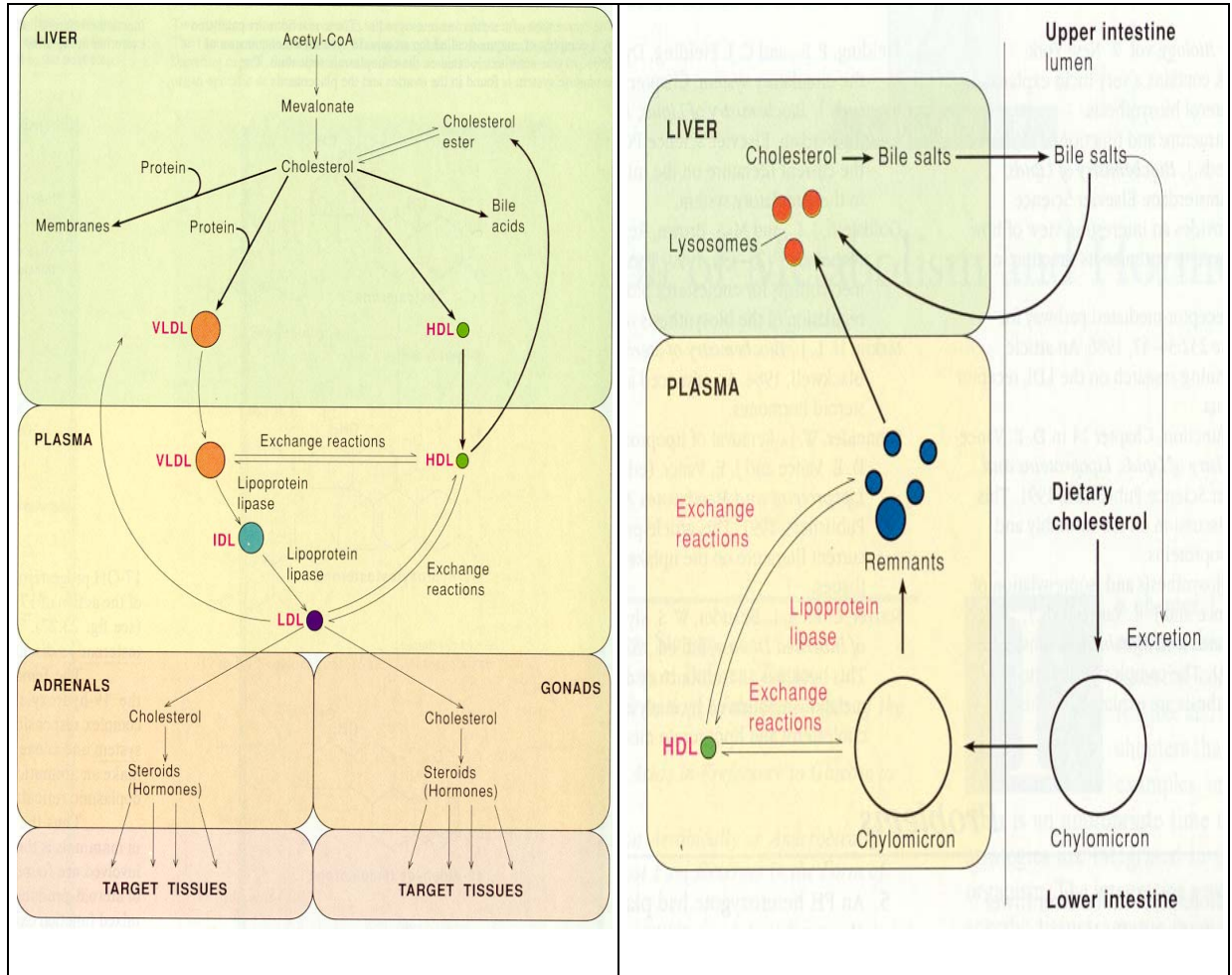


Kolesterol esterleri, karaciğerde depolanırlar veya kolesterol kullanan diğer dokulara gitmek üzere kana geçerler. Kolesterol ve diğer lipidlerin kanda taşınması, plazma lipoproteinleri vasıtasıyla olmaktadır; lipoprotein metabolizması ayrıca incelenecektir.

Kolesterol, gelişen hayvan dokularının hepsinde membran sentezi için gereklidir. Kolesterol, steroid hormonlar, safra asitleri ve vitamin D için prekürsördür. Ayrıca kolesterol biyosentez yolundaki ara ürünler de birçok maddenin sentezinde kullanılırlar:

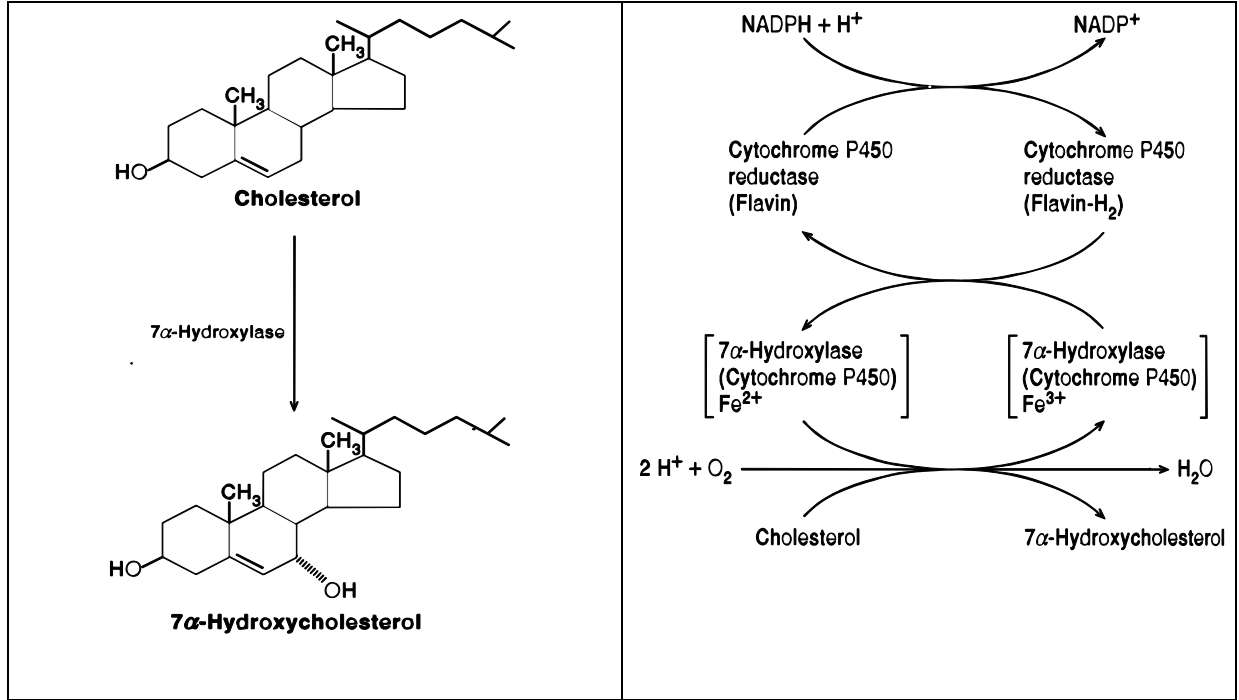


Karaciğerde sentezlenen ve diyetle alınan kolesterolün akıbetleri farklıdır:



## Safra asitlerinin biyosentezi ve atılımı

Safra asitleri, karaciğer mikrozomlarında kolesterolden sentezlenirler. Safra asitlerinin biyosentezinde ilk basamak, kolesterolün 7 $\alpha$ -hidroksilasyonu ile **7 $\alpha$ -hidroksikolesterol** oluşmasıdır. Bu reaksiyon, safra asitlerinin biyosentezinde hız sınırlayıcıdır ve O<sub>2</sub> ile NADPH gerektiren ve bir komponenti sitokrom p-450 olan bir **mikrozomal sistem** tarafından katalize edilir:



Vitamin C eksikliğinde, 7 $\alpha$ -hidroksilasyon basamağında safra asidi oluşumu engellenir. Kolesterolden safra asitlerinin biyosentezinde ilk basamak olan kolesterolün 7 $\alpha$ -hidroksilasyonu, kolesterol ile beslenmede uyarılır; safra asitleri tarafından ise feedback olarak inhibe edilir.

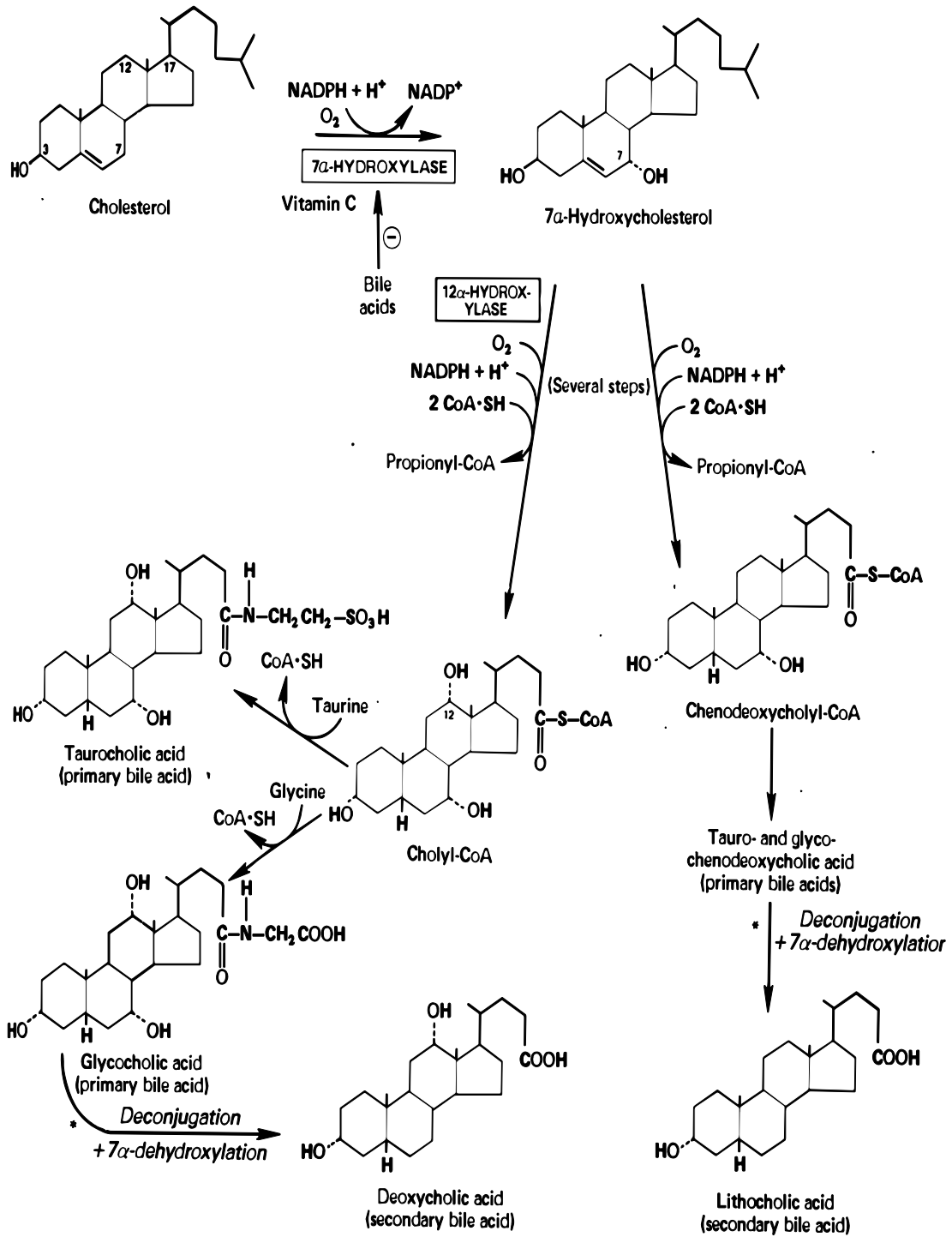
7 $\alpha$ -hidroksikolesterolden **3,7,12-trioksikolanil-CoA (Kolil-CoA)** ve **3,7-dioksikolanil-CoA (Kenodezoksikolil-CoA)** oluşur. Kolil-CoA ve Kenodezoksikolil-CoA'nın taurin veya glisin ile konjugasyonlarından da safraya atılan **taurokolik asit** ile **glikokolik asit** ve **taurokenodezoksikolik asit** ile **glikokenodezoksikolik asit** oluşur. Taurokolik asit ile glikokolik asit ve taurokenodezoksikolik asit ile glikokenodezoksikolik asit, **primer safra asitleri** olarak bilinirler. Bunlar, safra içinde genellikle sodyum tuzları şeklinde bulunurlar.

Primer safra asitleri, bağırsak içinde bazı bağırsak bakterilerinin etkisi ile dekonjugasyona ve 7 $\alpha$ -dehidroksilasyona uğrayarak **sekonder safra asitleri** olarak bilinen **3,12-dioksikolanik asit (dezoksikolik asit)** ve **3-oksikolanik asit (litokolik asit)** haline dönüşürler.

İnce bağırsaktaki safra asitlerinin %90'ı ileumdan emilerek portal dolaşım yoluyla karaciğere gelirler ve safra ile tekrar ince bağırsağa atılırlar. Safra asitlerinin ince bağırsağa atıldıktan sonra emilerek karaciğere dönmeleri ve tekrar ince bağırsağa atılmaları, **enterohepatik dolanım** olarak tanımlanır. Yeniden emilemeyen safra tuzları veya onların türevleri feçes içinde dışarı atılırlar ki koprosterin, feçeste bulunan başlıca nötr steroiddir.

Normalde serumda safra asidi düzeyi %1-2 mg'ı geçmez. Koledokta safra taşı ve tümör gibi nedenlerle tıkanıklık olduğunda safra asitleri kanda yükselir ve **kolemi** diye tanımlanan durum ortaya çıkar. Kolemi halinde safra asitlerinin idrara geçmesi de **kolüri** olarak tanımlanır. Enfeksiyöz hepatit ve tıkanma sarılıklarında, biliyer sirozda kaşıntının nedeni kanda safra asitleri artışıdır.

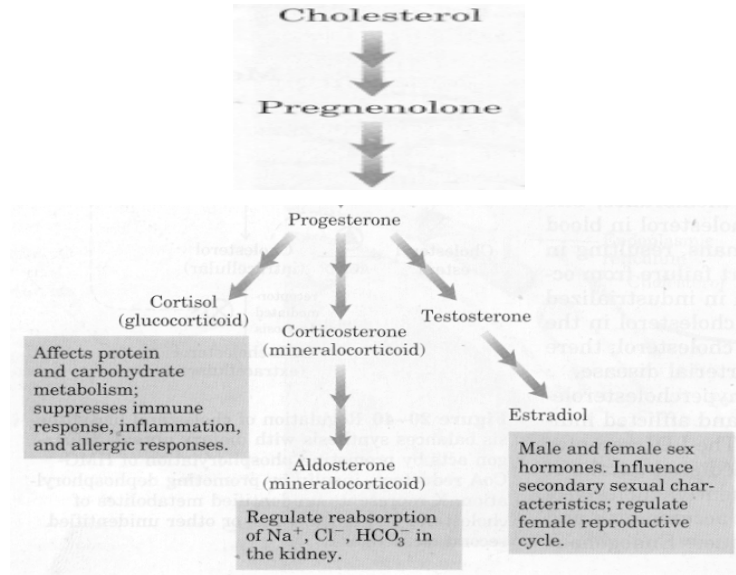
Kolesterolden safra asitlerinin oluşumundaki tüm reaksiyonlar şu şekilde özetlenebilir:



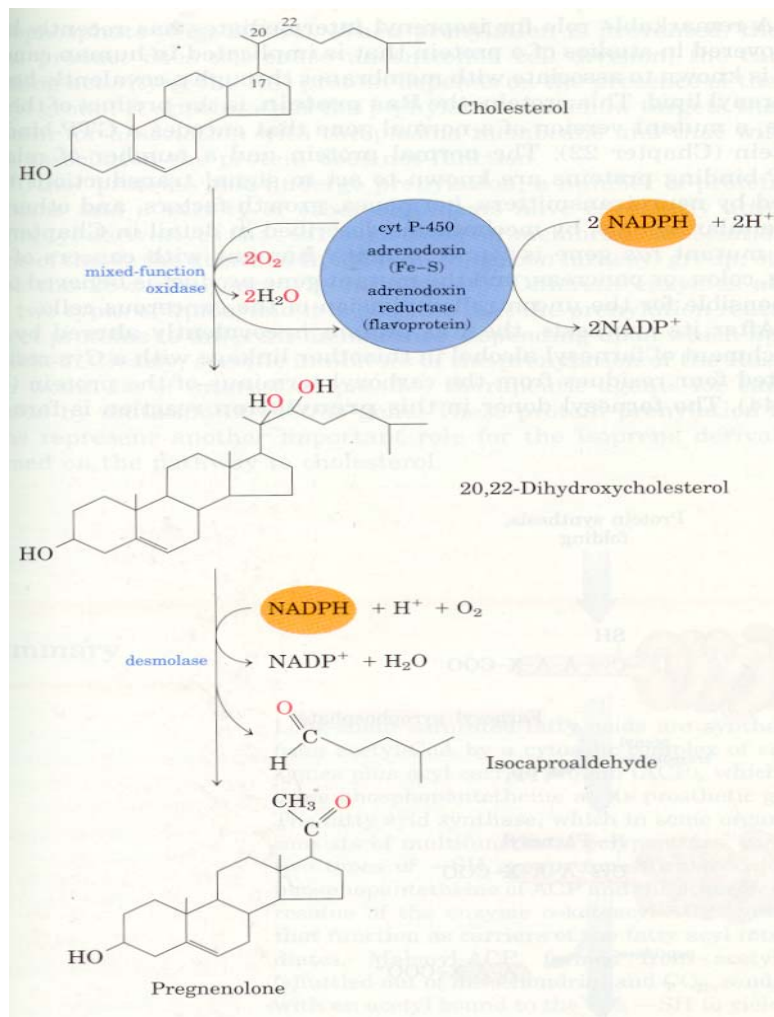
Safra asitlerinin sentez hızındaki değişiklikler, hemen her zaman karaciğerde kolesterol sentez hızı değişiklikleri ile birbirine uyan paralellik gösterir.

### **Steroid hormonların biyosentezi**

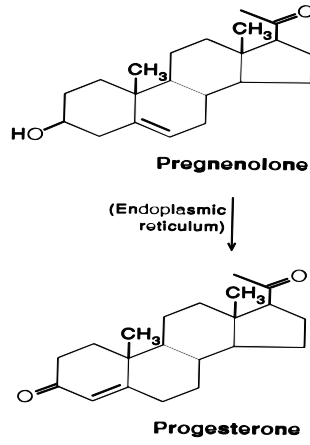
İnsanlarda steroid hormonların hepsi kolesterolden sentezlenirler:



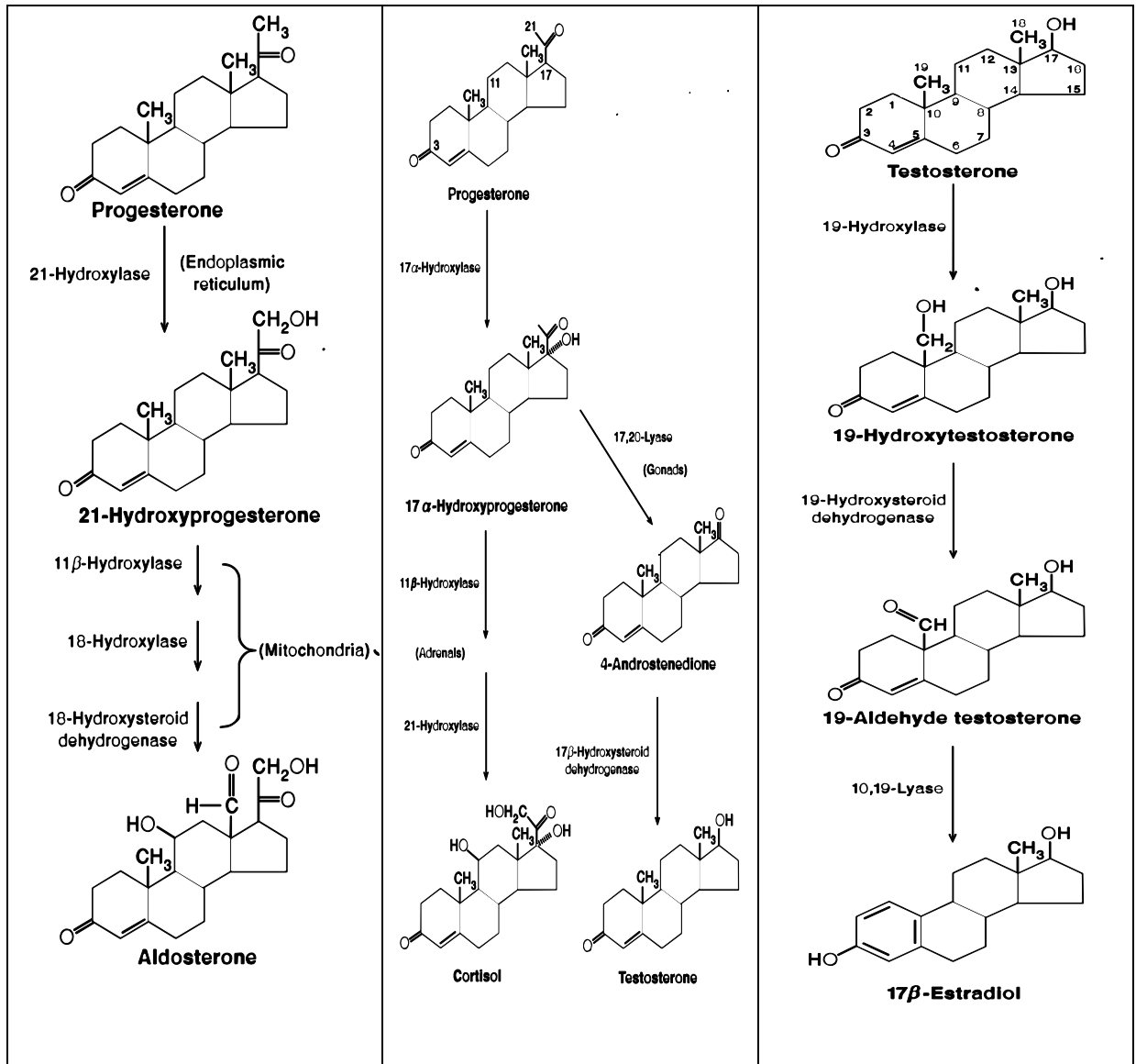
Steroid hormonların sentezi, kolesterolün D halkasındaki 17. karbon atomuna bağlı yan zincirdeki karbonların bir kısmının veya hepsinin çıkarılmasını gerektirir. Kolesterolde yan zincirin çıkarılması, steroid hormonları sentezleyen dokuların mitokondrilerinde gerçekleşir. Bunun için önce  $\text{O}_2$ , NADPH ve sitokrom p-450 kullanan **miks fonksiyonlu oksidaz** etkisiyle yan zincirdeki C-20 ve C-22'nin hidroksilasyonu olur, sonra **desmolaz** etkisiyle C-20 ile C-22 arasındaki bağ yıkılır ve **pregnenolon** meydana gelir:



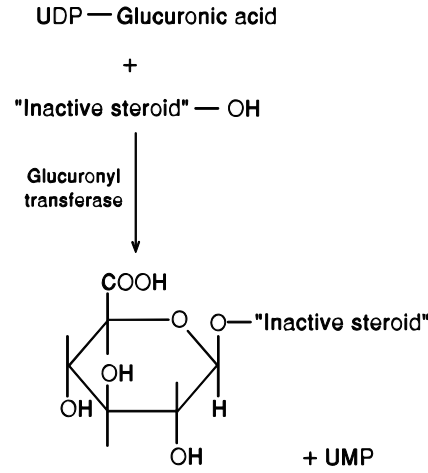
Mitokondride meydana gelen pregnenolon, endoplazmik retikuluma transfer edilir. Endoplazmik retikulumda, pregnenolonun hidroksil gruplarının oksidasyonu ve çift bağın izomerizasyonu sonucu **progesteron** oluşur:



Progesteron, bir steroid hormondur ve diğer steroid hormonların prekürsörüdür:

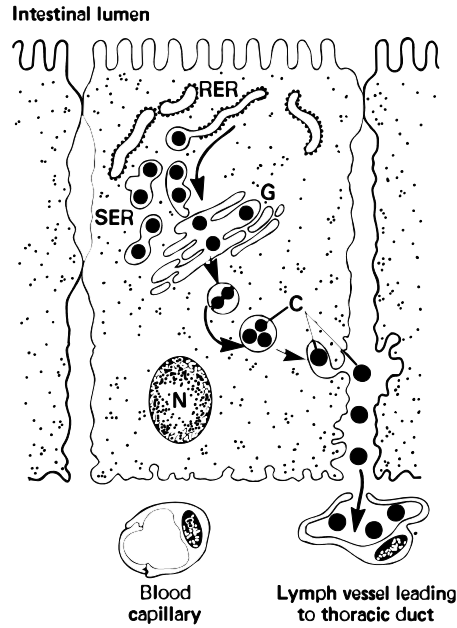


Steroid hormonlar, sıklıkla keton gruplarının veya çift bağların indirgenmesini sağlayan çeşitli reaksiyonlar sonunda inaktif olurlar. İnaktif steroidler de glukuronik asitle veya sülfatla konjuge olarak idrarla atılırlar:

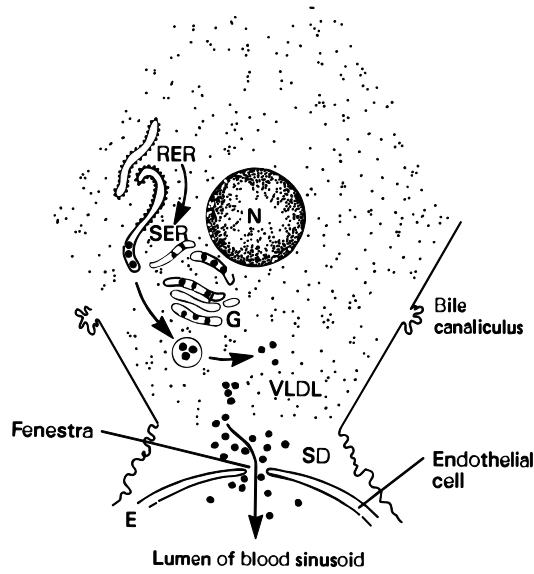


### Lipoprotein metabolizması

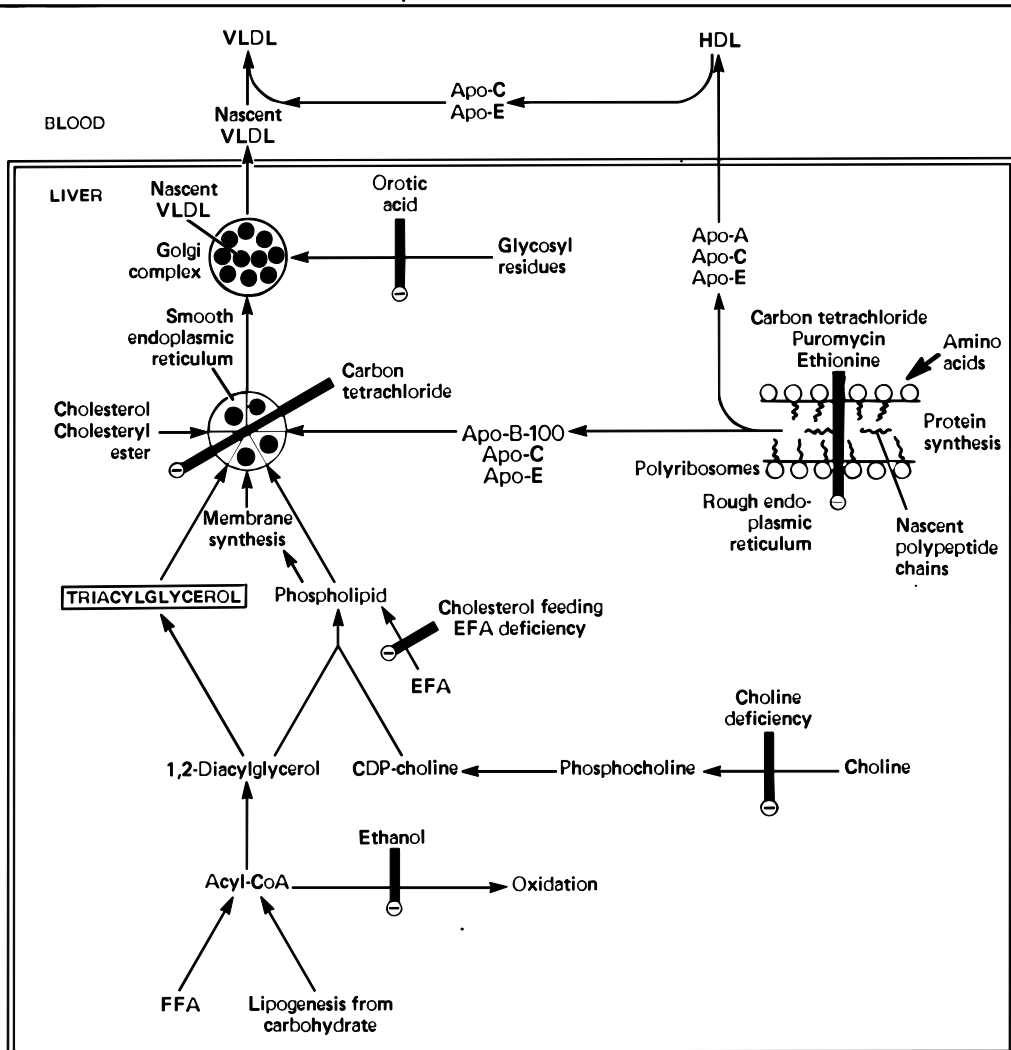
İnce bağırsak mukoza hücresinde 2-monogliseridlerden oluşan eksojen trigliseridler, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile bir araya gelirler, bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünebilir ve transport edilebilir **şilomikronları** oluştururlar; şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar:



Şilomikronlarda ağırlıkça % 2 oranında protein; %1 oranında serbest kolesterol; %3 oranında kolesterol esteri; %9 oranında fosfolipid; %85 oranında trigliserid bulunur. *Şilomikronlar, başlangıçta ApoB-48 ve ApoA içerir, daha sonra dolaşım sürecinde HDL ile etkileşme sonucunda ApoE ve lipoprotein lipazı aktive eden ApoC-II apolipoproteinleri şilomikronlara katılır.* Şilomikronlar, aktive olan **lipoprotein lipaz** etkisiyle trigliserid içeriğinin çoğunu kaybederler ve daha küçük çaplı **şilomikron kalıntılarına** dönüşürler. Karaciğer hücrelerindeki ApoE reseptörleri şilomikron kalıntılarını tanır ve şilomikron kalıntıları endositoz yoluyla karaciğer hücresi içine alınıp yıkılırlar. Böylece **VLDL**'ler oluşur ve bunlar da dolaşıma verilirler:



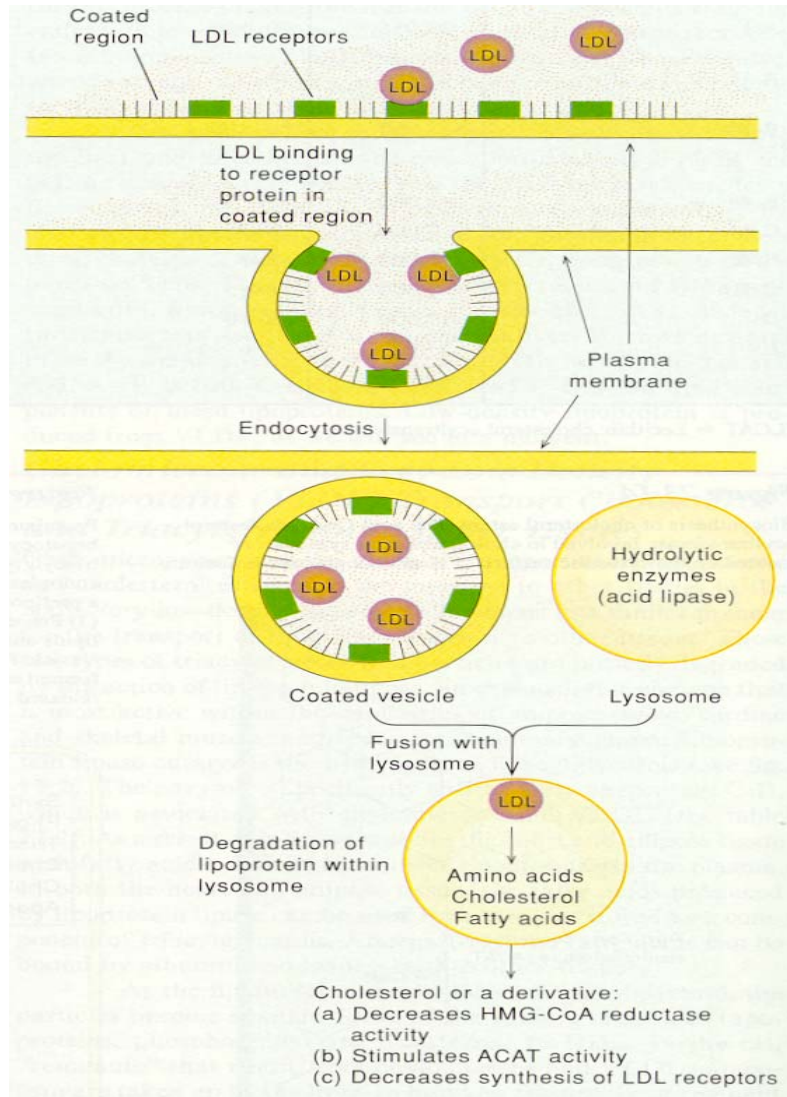
Yakıt olarak hemen gerekenden daha fazla yağ asidi veya karbonhidrat bulunduğu durumlarda, karaciğerde yağ asitlerinden veya karbonhidratlardan sentezlenen endojen trigliseridlerden de VLDL yapılmakta ve kana verilmektedir:



*Karaciğerde lipoprotein sentezi, çeşitli etkenlerle inhibe olursa, endojen trigliseridler karaciğerde birikir ve karaciğer yağlanması denen tablo meydana gelebilir.*

VLDL'ler, endojen trigliseridlere ek olarak serbest kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipid, ApoB-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoE apolipoproteinlerini de içerirler. ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin dokulara salıverilmesine neden olur ve böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren **ara dansiteli lipoprotein (IDL)** ve daha sonra **düşük dansiteli lipoprotein (LDL)** haline değiştirilirler. IDL'ler ApoE reseptörleri tarafından LDL'ler ise LDL reseptörleri tarafından tanınarak karaciğer hücreleri içine alınıp **hepatik lipaz** etkisiyle daha ileri yıkılırlar.

LDL'ler, trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinlerdir; temel apolipoproteinleri ApoB-100'dür. LDL'ler, kolesterolü karaciğerden başka dokulara taşırlar. Ekstrahepatik doku hücrelerinde bulunan spesifik yüzey reseptörleri, ApoB-100'ü tanıyarak LDL'lerin ve dolayısıyla kolesterol ile kolesterol esterlerinin hücre içine alınmasını sağlarlar:

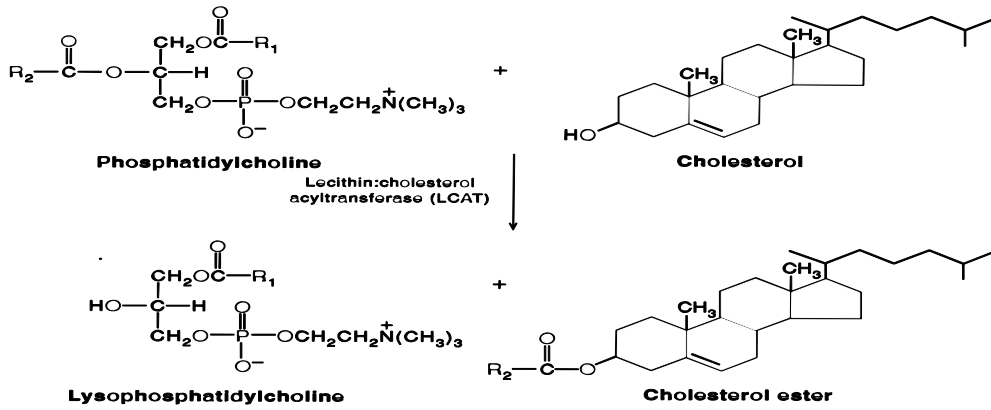


Kanda aşırı miktarda LDL bulunması durumunda, LDL'ler retikuloendotelial sistem makrofajları tarafından reseptör aracısız olarak yutulur ve **köpük hücre oluşumu** olur. Düz

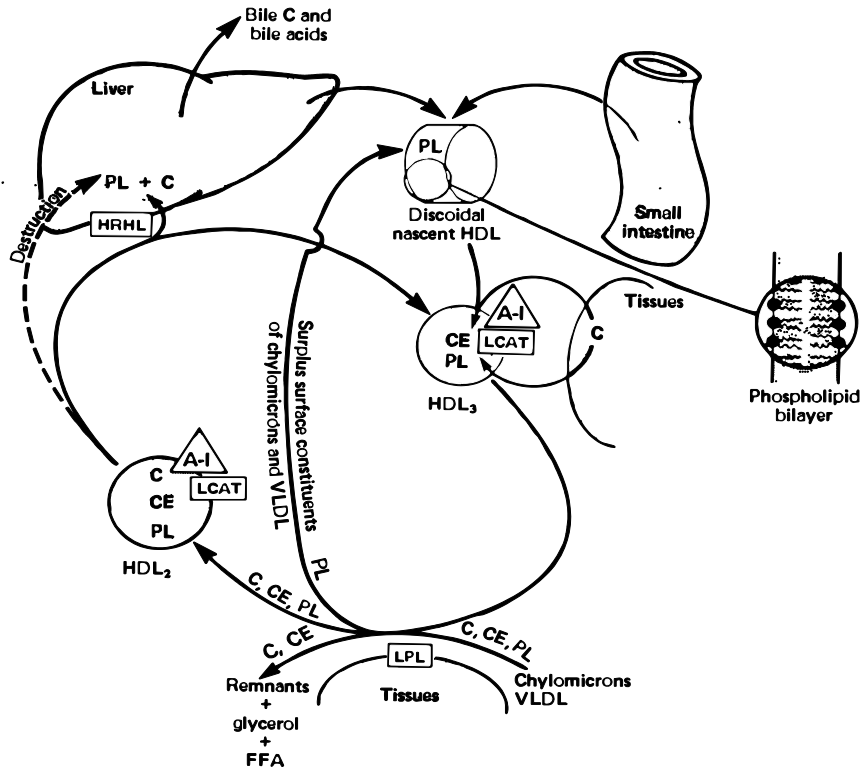


kas hücrelerinde kolesterol esterlerinin birikmesiyle de arteriyel duvarlarda **aterosklerotik plaklar** gelişir. **Ateroskleroz**, kanda yüksek kolesterol düzeylerine özellikle de yüksek LDL-kolesterol düzeyine bağlı olarak ortaya çıkar.

**HDL'ler**, karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenirler. HDL'ler, ağırlıkça %55 oranında protein(ApoA-I, ApoA-II, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoD, ApoE apolipoproteinleri); %2 oranında serbest kolesterol; %15 oranında kolesterol esteri; %24 oranında fosfolipid; %4 oranında trigliserid içerirler. Yeni sentezlenen HDL, diskoid şekillidir; ApoA-I, ApoA-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir.Yeni sentezlenen HDL, dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini alır. Yeni sentezlenen HDL' nin yüzeyindeki **lesitin: kolesterol açil transferaz (LCAT)** da serbest kolesterol ile lesitinden, kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur:



Yeni sentezlenen HDL, yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür. İlk oluşan olgun HDL, **HDL<sub>3</sub>** olarak bilinir. Daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve ApoE katılmasıyla **HDL<sub>2</sub>** ve daha ileri aşamada **HDL<sub>1</sub> (HDL<sub>C</sub>)** oluşur. Dolaşım sırasında kolesterolden zenginleşen HDL, karaciğere dönünce kolesterolünü karaciğerde bırakır:



HDL'nin kolesterolü özellikle damar endoteli gibi dokulardan karaciğere taşıma fonksiyonu, **antiaterojenik** etki oluşturur.

*Serum LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol düzeylerinin bilinmesi aterosklerotik kalp hastalığı riskinin belirlenmesi bakımından önemlidir.*

*Serum LDL-kolesterol düzeyinin %130 mg'dan düşük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski; %130-160 mg arasında olması orta riski; %160 mg'dan yüksek olması yüksek riski ifade eder.*

*Serum HDL-kolesterol düzeyinin %45 mg'dan yüksek olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski; %35-45 mg arasında olması orta riski; %35 mg'dan düşük olması yüksek riski ifade eder.*

*Aterosklerotik kalp hastalığı riskinin belirlenmesi için bazı oranlar daha değerlidir. LDL-kolesterol/HDL-kolesterol oranının 3'ten küçük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski; 3-4 arasında olması orta riski; 4'ten büyük olması yüksek riski ifade eder. Bundan başka total kolesterol/HDL-kolesterol oranının erkekte 3,8'den, kadında 3,1'den küçük olması aterosklerotik kalp hastalığı için düşük riski; erkekte 3,8-5,9 arasında, kadında 3,1-4,6 arasında olması orta riski; erkekte 5,9'dan, kadında 4,6'dan büyük olması yüksek riski ifade eder.*