

9. Hafta: Lipit Metabolizması:

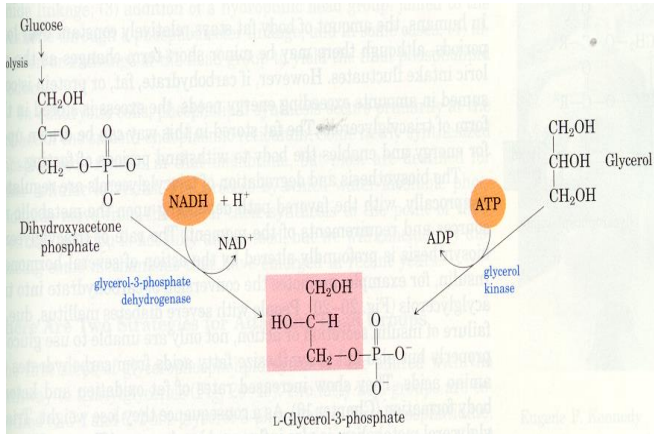
Prof. Dr. Şule PEKYARDIMCI

DOYMAMIŞ YAĞ ASİTLERİNİN OLUŞMASI

Palmitoleik ve oleik asitlerin sentezi için palmitik ve stearik asitler hayvansal organizmalardaki çıkış maddeleridir. İkisi de 9. C'lerinde çift bağ içerir. Bu çift bağ oluşturan enzim açıl CoA disaturazdır. Bu enzim karaciğer ve adipoz doku hücrelerinin endoplazmik retikulumunda bulunur. Çift bağ oluşumu karmaşık elektron transferlerini içerir. Koenzim olarak NADH kullanılır. Yükseltgenme sırasında verilen elektron ve protonlar moleküler oksijen tarafından alınır.

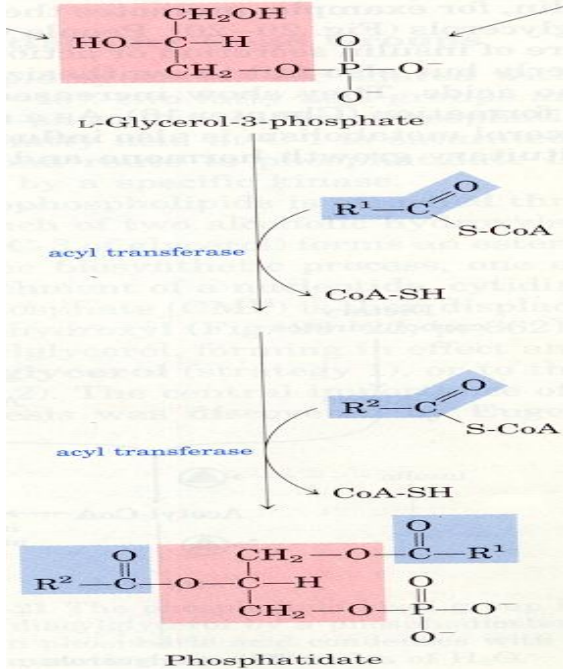
TRİGLİSERİTLERİN SENTEZİ

Trigliseritler organizmada karaciğer, bağırsak mukoza hücresi ve yağ dokusunda sentezlenir. Sentezde başlangıç maddesi olarak **gliserol-3-fosfat** kullanılır. Gliserol-3-fosfat, iki yolla oluşturulur. 1. glikoliz sırasında oluşan dihidroksiaseton fosfattan NADH bağımlı sitozolik **gliserol-3-fosfat dehidrojenaz** etkisiyle meydana gelir.



2. gliserolden ATP bağımlı **gliserol kinaz** etkisiyle meydana gelir. Gliserol-3-fosfat ile 2 molekül yağ açıl-CoA, açıl transferazlar tarafından katalizlenen iki kademeli reaksiyonda birleşir ve **1,2-diaçilgliserol-3-fosfat** (fosfatidat) oluşur. Bu hücrelerde eser miktarda bulunur, fakat lipit biyosentezinde önemli bir ara üründür, daha sonra trigliseritlere dönüşür. Bir yağ

açıl-CoA'dan **gliserolfosfat açiltransferaz** enzimiyle gliserol-3-fosfat'ın 1. C'una bir yağ asidi bağlanır ve mono açıl gliserol fosfat (lizofosfatidat) meydana gelir.



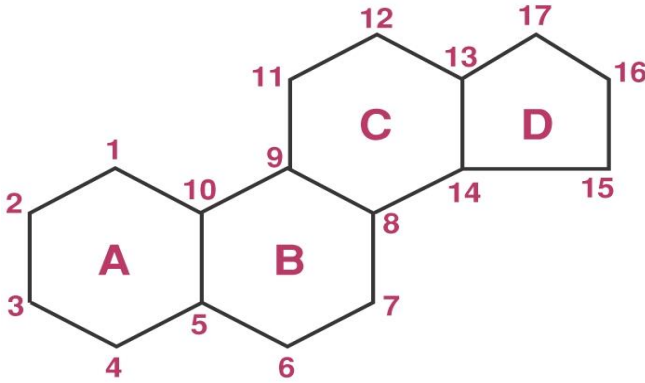
Daha sonra aynı enzimle 2. C'a ikinci bir yağ asidi bağlanır ve diaçıl gliserol fosfat (fosfatidat) meydana gelir. Fosfatidatlar diğer fosfolipitlerin prekürsörleridir. Fosfatidatın fosfat grubu **fosfataz** enzimiyle ayrılır ve diaçıl gliserole (1,2-digliserite) dönüşür. Bu da diaçilgliserol açiltransferaz enzimiyle 3. C'a yağ asidi bağlanarak triaçilgliserole (trigliserit) sentezlenir.

FOSFOLİPİT METABOLİZMASI

Fosfolipitler, bütün dokularda ve pankreatik sıvıda bulunan **fosfolipaz** ile parçalanır. Ancak birçok toksin ve venom fosfolipaz aktivitesi gösterir ve patojenik bakteriler fosfolipaz üreterek membranların geçirgenliğini bozarlar. Sfingomyelin de lizozomal enzim sfingomyelinazla parçalanır ve fosforilkolin ve seramid birbirinden ayrılır. "**Niemann-Pick**" hastalığı **sfingomyelinaz** enzimi yetersizliğinde kaynaklanır. Bu hastalıkta karaciğer ve dalakta büyüme görülür.

KOLESTEROL

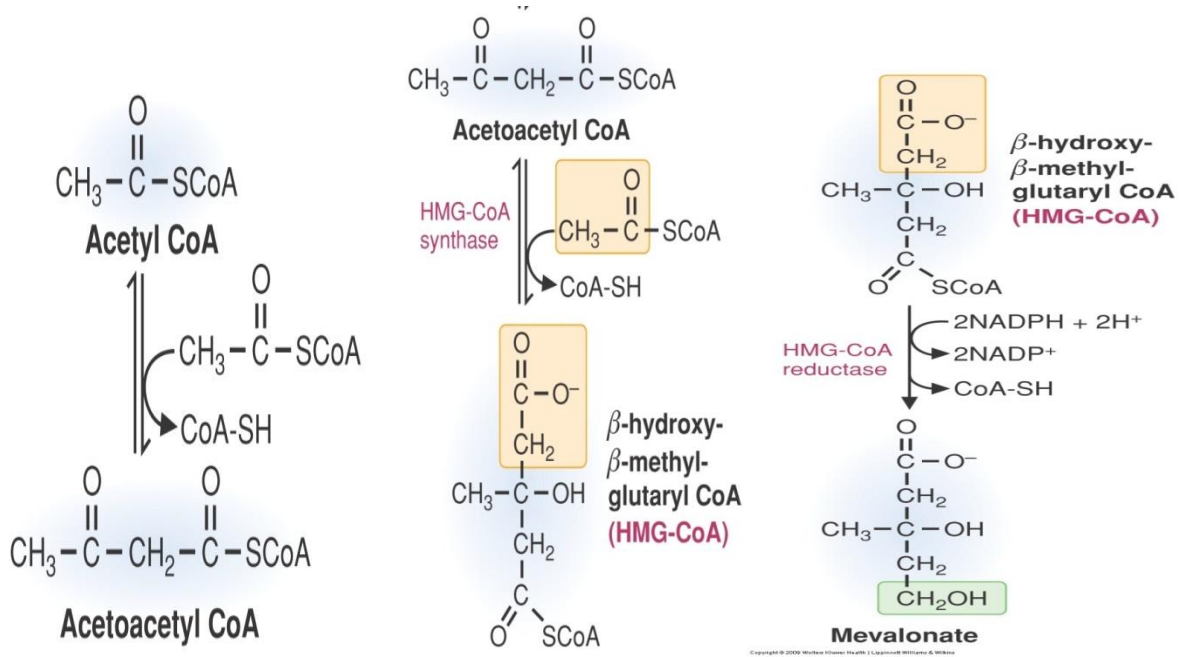
Kolesterol, hayvansal organizmaların hücre zarlarında bulunan ve kan plazmasıyla taşınan bir steroidtir. Az miktarda bitkilerde de bulunur. Steroitler, hormonlar, safra asitleri ve **D vitamini** için prekürsördür. Kolesterol 1754'te ilk kez safra taşlarında gözlendiği için bu maddenin ismi Yunanca chole- (safra) ve steros (katı) sözcükleri ile kimyadaki -ol ekinden türetilmiştir. Kolesterol, hayvansal gıdalarda bulunur, ancak vücuttaki kolesterolün az bir kısmı alınan gıdalarla ilgilidir. Büyük bir kısmı vücut tarafından sentezlenir. Kolesterol hücre membranlarının çok olduğu organ ve dokularda, örneğin karaciğer, omurilik ve beyinde daha fazladır. Kolesterol kanda normalden fazla bulunduğunda damarlarda plaklar halinde birikerek damar sertliğine (**aterosikleroz**) yol açar. Bazen de safra pigmentleri ile birleşerek safra taşlarının oluşumunda rol oynar. Kolesterol besinlerle veya organizmadaki senteziyle elde edilir. **Perhidrosiklopentano fenantren** yapısındadır. Kolesterol C₃'de bir alkol grubu, C₅ ve C₆ arasında çift bağ, C₁₇'de bir hidrokarbon grubu, C₁₀ ve C₁₃'de metil grubu içerir.



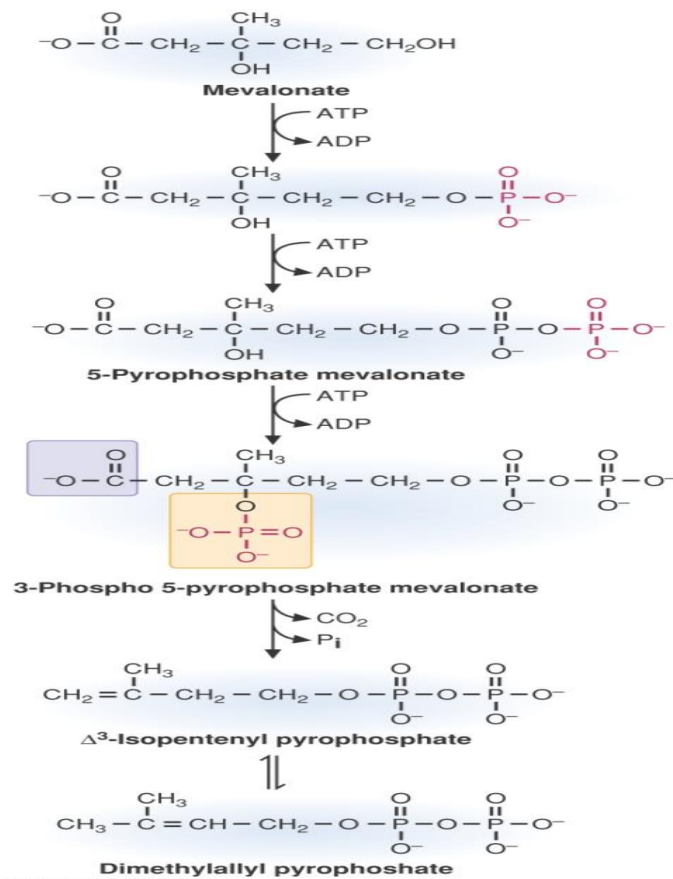
Copyright © 2009 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

KOLESTEROL BİYOSENTEZİ

Sentez asetil-CoA ile başlar. Kolesterol sentezindeki ilk iki reaksiyon keton cisimlerine benzer ve 3-hidroksi-3 metil glutaril CoA üretilir. Önce iki asetil-CoA, asetoasetil CoA'yı oluşturur, buna 3 molekül asetil-CoA eklenir ve hidroksimetil glutaril-CoA (HGM-CoA) meydana gelir. HGM-CoA redüktazla son ürün mevalonik aside çevrilir.

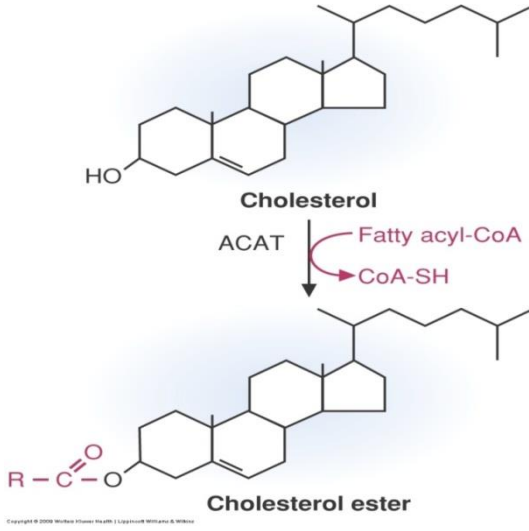


İkinci basamakta mevalonata 3ATP transfer edilerek mevalonat 2 aktif izopren birimine (izopentil pirofosfat ve dimetilallil pirofosfat) çevrilir.



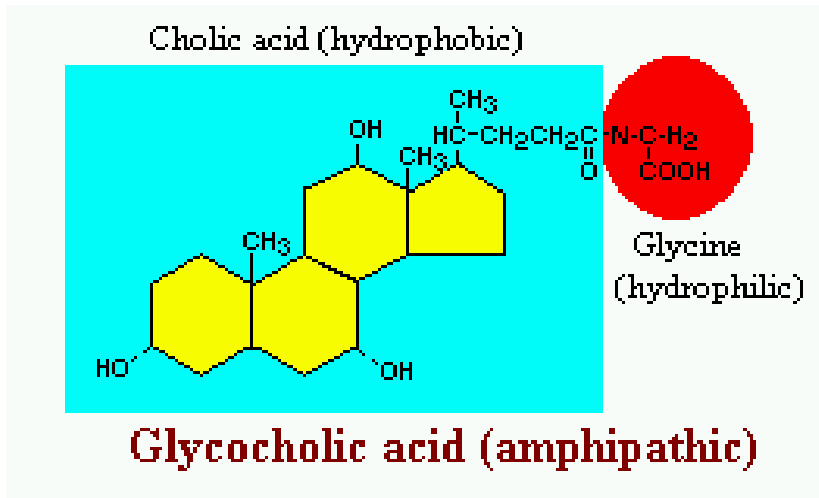
KOLESTEROL ESTERLERİ

Kolesterol açıl transferaz (ACAT) endoplazmik retikulumda bulunur ve CoA'daki yağ asidini kolesterolün 3 nolu karbonunda bulunan –OH'a taşır. Fazla kolesterol kolesterol esterleri halinde depolanır.



SAFRA ASİTLERİ VE SAFRA TUZLARI

Safra asitleri 24 karbonlu steroid bileşikleridir. Safra asitleri karaciğerde kolesterolde sentezlenir. Sentezlenen primer safra asitleri kolik asit ve kenodeoksikolikasittir, bunlar en fazla rastlanılan safra asitleridir. Primer safra asitlerinin kalın barsak bakterileri tarafından 7- α -hidroksilasyonu ile sekonder safra asitleri oluşur.



KETON CİSİMLERİ

Yağ asitleri veya pirüvat oksidasyonu ile meydana gelen asetil CoA'ların fazlası karaciğerde keton cisimlerine dönüşür. Bu maddeler **asetoasetat**, **β -hidroksibutirat** ve **asetondur**. İnsanlarda keton cisimlerinin sentez ve yıkımı mitokondride gerçekleşir. Bunlar kan yoluyla periferik dokulara taşınır ve orada enerji kaynağı olarak kullanılır. Bu maddeler suda daha fazla çözündükleri için taşınmaları için lipoproteinlere veya albümine gerek yoktur. Şiddetli açlık ve diyabette oksaloasetat, glukoz biyosentezine gireceği için sitrik asit döngüsünde kullanılamaz. Bu şekilde karaciğer mitokondrilerinde oksaloasetat konsantrasyonu çok düşerse, asetil-CoA'ların çoğu keton cisimlerinin oluşturulmasında kullanılır.

Tedavi edilmemiş diyabette insülin yeterli olmadığı için ekstrahepatik dokular kandan glukozu yeterince alamaz. Böylece enerji eldesi için karaciğer ve kasta yağ asidi oksidasyonu artar ve fazla miktarda oluşan asetil-CoA'nın bir kısmı keton cisimlerine dönüşür. Kanda asetoasetat ve β -hidroksibutirat seviyesinin artması, kan pH'ını düşürür ve **asidoz'a** neden olur. Keton cisimlerinin aşırı üretilmesi ve kandaki düzeylerinin artmasına "**ketosiz**", bunların idrarda bulunmasına "**ketonüri**" denir. Bu durum uzun süreli açlıkta veya diyabet gibi metabolik hastalıklarda görülür. Normal kan keton cisimleri düzeyi **3mg/dl** iken hastalık durumunda 90 mg/dl'ye çıkar.

KETON CİSİMLERİNİN BİYOSENTEZİ

Karaciğerde yağ asitlerinin β -oksidasyonu sonucu oluşan asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne girebilir veya yakıt olarak diğer dokulara gönderilmek üzere keton cisimlerine dönüşebilir.

