

# BESLENMEDE LİPİDLER

## Lipidler:

- Enerji kaynağı
- Membranların yapısal bileşeni
- Hücrelerdeki küçük bir protein fraksiyonunun yapısal bileşeni
- Hormon ve vitamin prekürsörü
- Diyetle gelen yağların sindirimi ve emilimi  
(Kolesterol → Deterjanların sentezi)

## Organizmadaki yağlar:

- Yağ asitleri
- Kolin→Fosfolipitler, Sfingolipitler; bunların yapısal bileşeni  
Kolesterol
- TAG

## Fosfolipitler:

Gliserolün 1. ve 2. pozisyonlarında esterleşmiş yağ asitleri ve 3. pozisyonda bir molekül fosfokolin, fosfoetanolamin, fosfoserin veya fosfoinositol içeren lipidler.

## Kolin:

- Diyetle alınan Fosfatidil kolin (PK=Lesitin) ya da serbest Kolin şeklinde bulunur.
- Sıçanlarda diyetle gerekli, insanlar için olasılıkla esansiyel ve muhtemelen esansiyel amin veya vitamin
- PE → PK (karaciğer)
- Kolinin insanlarda PK şeklinde alınması daha tercih edilir çünkü serbest kolin çok tüketilirse barsak bakterileri tarafından parçalanır ve açığa çıkan trimetilamin balık ya da amonyak kokusuna neden olur.
- Kolinin bir kısmı asetilkolin sentezinde kullanılır.

## Kolin eksikliği:

- Yağlı Karaciğer oluşumu
- Anormal yapıdaki lipoproteinler
- ER ve golgide organizasyon bozukluğu
- Renal ve hepatik hasar, skar doku oluşumu, bazı durumlarda siroz gelişimi

## Diyet Yağları:

- Enerji kaynağı → %30-40
- Depo → Adipositlerde (trigliseritler) Trigliseritlerin şilomikronlarla taşınmasındaki defektler sonucunda trigliseritler artar.
- Yapısal → Membranlar (Fosfolipidler)

# Diyet yağlarının vücutta izlediği yol

Diyet yağları →

- Enerji gereksiniminin %30-40'ı
- Trigliseritler (Adipositlerde depo), membranlar (yapısal fosfolipidler)
- Diyetle gelen trigliseritler → Şilomikronlar → Enterositler → Dolaşım sistemi
- Yağlı bir yemekten sonra şilomikronlardaki yükseliş kısa zamanda bazal konsantrasyonlara düşüşle devam eder. Bu mekanizmada defektler olan kişilerde plazma trigliseritleri yüksek kalır (hipertrigliseridemi).

## Diyet yağlarının etkileri:

### Yağ asitleri;

- Kısa (2-6C), orta ( 8-12C) ve uzun zincirli ( 14-24C) olarak sınıflandırılır.
- Yağ asitinin yapısı, özellikle uzun zincirli yağların taşıdığı çifte bağların sayısı kaderini belirler.
- Kısa ve orta zincirli yağ asitleri, TG olarak depolanmak yerine hemen oksidasyona uğrarlar.
- Çifte bağ taşıyan doymamış yağ asitleri sature olanlara göre daha hızlı okside olurlar.
- Diyetle gelen yağlar, plazma membran fosfolipidlerinin yağ asiti içeriğine de etki etmektedir.

## Diyet yağlarının etkileri:

### Yağ asitleri;

- Tereyağında bulunan yağ asiti (14:0) membran yapısına katılmaz. 14 C'lu yağ asitlerine membranlarda rastlanmamıştır.
- Yiyeceklerde 20 ya da 22 karbonlu uzun yağ asitleri bulunmamasına rağmen membranlarda bu yağ asitleri yer almaktadır.

# Sfingozin temelli lipidler:

- Sfingozin temelli lipidler → Sfingozin iskeleti + yağ asiti + (fosfokolin, monosakkarit, oligosakkarit veya sülfat grubu)
- Bu yağların isimleri, sinir sisteminin yapılarını yansıtmaktadır.
- Sfingomyelin → Fosfolipid olarak kabul edilir. Myelin, sinirleri saran lipid tabakadır.
- Lipitte monosakkarit yapısı varsa → Serebrozit (Serebral, beyinle ilgili demektir).
- Lipitte salik asit gibi faklı şekerlerden oluşan bir oligosakkarit varsa → Gangliozit (Gangliyon, sinir fiberlerin dallandığı özel tipteki sinir hücrelerini tanımlar).
- Sfingozin temelli lipitler sinir sisteminin yanında,
  - Hücre büyümesi
  - Hücre hücre adezyonu
  - Hücre içine dışardan gelen sinyallerin iletimigibi fonksiyonlarda görevli olan pek çok hücrenin plazma membranlarında bulunmaktadır.

# Sfingozin temelli lipidler:

- Sfingozin temelli lipidlere diyetle ihtiyaç duyulmadığı görülmektedir, organizmaya girdiklerinde katabolize olur ve çok az miktarda enerji verirler.
- Diyetle alınan SM (sfingomyelin) kolinin iyi bir kaynağıdır.
- Yumurtadaki lipitlerin çoğu sarısında bulunmaktadır.
- Anne sütünde kg başına 40 g a yakın lipit vardır, Çoğu TAG şeklindedir, az bir miktarı PL, bir miktarı SM
- SM'in taşıdığı yağ asitleri yenidoğanda beyin gelişimi için çok önemlidir.



# Membranların yapısal elemanı olarak Sfingozin :

- Pek çok hücrenin plazma membranı
- Epitelial hücreler → apikal bölge (dışa bakan) → sfingozince zengin  
→ basolateral bölge (içe bakan) → diğer hücre tipleri kadar sfingozin
- Sfingozin genel olarak membranın dış tabakasında bulunur ve ESS ile temas hainedir, bir fosfolipid olan PS ise genellikle iç tarafta bulunur ve sitozolle temas halindedir.

# Sfingolipitler ve hücre sinyali:

- Sfingozin temelli lipidler → Seramid adı verilen Sfingozin iskeleti + yağ asiti'nin yanında bir fosfokolin grubundan oluşur.
- Sfingomyelinaz → fosfokolin grubunu hidroliz ederek ESS'ya salar.
- Seramid yan ürünü → Plazma membranının içinde yerleşmiş enzimleri (seramidle aktive olan protein kinaz, seramidle aktive olan fosfataz) uyarabilir → Hücre büyümesi, farklılaşma, apoptoz, hücre ölümü gibi sinyal yollarına etki eden yolları uyarabilir.
- Çeşitli sitokinler, interferon ve, vitamin D3 → sfingomyelinazı aktive edebilir.

# Lipidlerin proteinlerle interaksyonu:

➤ Bir dizi lipid, proteinlerin kovalan modifikasyonu için kullanılır.

Bu amaçla kullanılan lipidler: Palmitik, miristik asit, farnesil ve geranil grupları ve fosfatidil inositol (PI)

➤ Miristik asit → G Protein'i

➤ Farnesil → RAS

➤ Kolesterol → Hedgehog

# Kolesterol:

- Kolesterol → Diyetle gelen yağlarda ve vücutta bulunur. Vücutta serbest ya da ester kolesterol olarak bulunur.
- Membranların yapısal elemanı ve safra tuzları ve steroid hormonların başlangıç maddesi
- Kolesterol temelli hormon sentezleyen hücreler, kan dolaşımından kolesterolü alma eğilimindedirler.
- Kolesterolün küçük bir kısmı yiyeceklerden temin edilir.
- Bitkilerde kolesterole benzer başka yapılar sentezlenir (sitosterol, ergosterol, digitalis).
- Günlük 400-500 mg diyet kolesterolü alınır. Kolesterol, safra yoluyla GI kanala girer.
- Safradan günde 800-1200 mg kolesterol sekrete olur.
- Diyetle gelen kolesterol esterleri, serbest kolesterol ve yağ asitlerine parçalanır. Enterositlerde tekrar esterlere dönüştürülür.

# Kolesterol:

## Kan plazmasındaki kolesterol miktarının regülasyonu

- Endojen sentezin, diyetle alıma göre fazla olması
- Diyetle alımın sentez yolağında aktivasyona (HMG-CoA redüktaz ↑) neden olması
- Diyetle artmış alımın absorpsiyonda artışa yol açmaması

Nedeniyle diyetle alınan kolesterolün azaltılması, kolesterol düzeyini düşürmede etkili olmamaktadır.

## Hücre membranlarında kolesterol

- Hücre membranlarında yapısal eleman
- Ester olmayan formun %90'ı plazma membranında
- Barsak membranları, sitoplazmadaki lipid damlacıkları → az miktarda kolesterol
- Kolesterol/Fosfolipid → Membran viskozitesi
- Plazma membranı 1.0:1.0 ER membranı 0.1:1.0  
Yüksek oran → Daha viskoz, daha az akışkan
- ER → Dallı yapı daha akışkan sıvımsı membrana ihtiyaç duyar  
Kolesterol sentezi → Karaciğer, barsaklar 1/3 (Diyet) 2/3 (Vücut sentezi)

# Kolesterol biyosentezi:

- Sentez çok basamaklıdır
- Asetil CoA → Diyetle gelen şeker ve yağların yıkımı
- 3 molekül Asetil CoA → HMG-CoA sentezi → Mevalonik asit sentezi (HMG-CoA redüktaz ve NADPH kofaktörlüğünde)
- Mevalonik asit → Farnesil pirofosfat
- Farnesil pirofosfat, ubikinon, dolikol ve squalen sentezinde kullanılır.
- Ubikinon → Mitokondri solunum zincirinde kofaktör
- Dolikol fosfat → Çekirdek oligosakkariti tutarak, glikoproteinleri oluşturmak üzere, ER'de yeni yapılan proteinlere transferini kolaylaştırır.
- Squalen → 2 FPP molekülünün kondensasyonu ile oluşur. Lanosterole ve sonrasında 19 basamak sonucunda kolesterole dönüşür.

# HMG-CoA Redüktazın düzenlenmesi:

Kolesterol sentezi HMG-CoA redüktaz basamağında düzenlenir.

- HMG-CoA redüktaz hem transkripsiyonel olarak hem de fosforilasyon-defosforilasyon ile düzenlenir.
- Fosforilasyon → HMG-CoA redüktaz inaktivasyonu (cAMP ve kalsiyum bağımlı sistem: cAMP ve kalsiyum artışı enzim aktivitesini artırır).
- Defosforilasyon
- Lovastatin → Mantarlar tarafından üretilen doğal bir bileşik, HMGCoA yapısına benzer, HMGCoA redüktazı inhibe eder.

# Kolesterolün karaciğerde izlediği yol:

- Safra asitlerine dönüşüm → Kolik asite dönüşüm (10 enzimin görev yaptığı basamaklar)
- Kan dolaşımına salınım → Özellikle kolesterol esterleri olarak VLDL şeklinde paketlenerek diğer organlara gider (Açıl KoA kolesterol açıltransferaz tarafından kataliz edilir).
- Serbest kolesterol → Sitoplazmadaki keseciklerin duvarlarına gider ve daha sonra plazma membranına dierek füzyona uğrar, böylece membran sentezine katılmış olur.

# Lipoproteinler:

- Diyetle gelen TGler, fosfolipidler, kolesteril esterleri, kolesterol ve yağda çözünen vitaminlerin asimilasyonu ve vücutta dağılımı için özel tipte biyokimyasal yapılara ihtiyaç duyulur.
- Kullanılan bu biyokimyasal yapı, safra tuzları, apolipoproteinler, serum albumini ve vitamin bağlayan proteinleri de içermektedir.
- Apolipoprotein → Proteini tanımlar Lipoprotein → Apolipoprotein ve lipidi tanımlar.
- Lipoproteinler İnce barsak ve karaciğerde bir araya getirilir. Barsakta, diyet lipidleri şilomikron adı verilen lipoproteinler şeklinde bir araya gelirler, enterositi terk ederek lenf dolaşımı ile kan dolaşımına gelirler.
- Karaciğerde bir araya gelen lipoproteinler, kan dolaşımı ve karaciğerdeki de novo sentezden gelen lipidlerdir. Bu lipoproteinler VLDL'lerdir ve karaciğerden kana salınırlar.
- Karaciğer aynı zamanda, HDL'ler adı verilen ve kanda şilomikronlar ve VLDL'ler ile ilişkiye girerek onların olgunlaşmasını ve fonksiyonunu teşvik eden diğer lipoproteinleri de sentezler.
- Bu partikülleri oluşturan proteinlerin kimlikleri ve fonksiyonları da spesifiktir.



# Lipoproteinlerdeki başlıca apolipoproteinler:

Apo B-48 ve Apo B-100, sırasıyla barsaklarda ve karaciğerde sentezlenen Şilomikronların ve VLDL'ni tanımlayan proteinlerdir.

Apo C-II, lipoproteinlerden kasa ve diğer dokulara enerji transferi için görev yapar. Lipoprotein lipaz için kofaktör gibi davranır.

ApoB ve ApoE, lipoprotein partikülleri organlara bırakır.

ApoA1 ve ApoA2 HDL yapısında yer alırlar ve sırasıyla HDL proteininin yüzde 70 ve yüzde yirmisini oluştururlar.

ApoA1→LCAT için kofaktör. HDL'nin plazma membranına bağlanmasını ve dokudan kolesterolün ayrılmasını kolaylaştırır.

## Şilomikronlar ve VLDL:

- Şilomikronlar, TG molekülleri ve kolesteril esterlerini çekirdekte taşırlar. Çekirdeği saran tabaka daha hidrofilik olan fosfolipidler, serbest kolesterol ve apolipoproteinlerden oluşur. Fosfat, kolin, etanolamin grupları bu tabakada yer alabilir.
- Şilomikronlar ve VLDL dolaşıma girdiklerinde ek apolipoproteinlere ihtiyaç duyarlar ve bünyelerinde taşıdıkları TG'lere atak yapılırlar.
- Şilomikronlar lenf dolaşımı ve kan dolaşımına girdiklerinde HDL ile karşılaşılırlar ve HDL ApoCII'yi şilomikronlara verir. Kas ve adipoz dokuların kapillerinde bulunan lipoprotein lipazın ApoCII kofaktörlüğünde aktivasyonu ile TG'ler parçalanır. Yağ asitleri adipoz dokuda depo yağlara dönüştürülür ya da kasta hemen kullanılır.
- TG'lerini kaybeden şilomikron remnant ApoE'yi de HDL'den alır. ApoE ile karaciğer tarafından besin içermeyen bir form olarak algılanması sağlanır. Karaciğerde parçalanarak kolesterol esterleri ve safra tuzlarının sentezi sağlanır.

## Şilomikronlar ve VLDL:

- TG'lerde bulunan yağ asitleri: Karaciğer tarafından kan dolaşımından alınan serbest yağ asitleri, şilomikron remnantlardan köken alan TG'ler, IDL'ler, LDL'ler, karaciğer tarafından endositozile alınan HDL'ler, karbohidratlardan hareketle karaciğerde sentezlenen yağ asitleri'nden kaynaklanmaktadır.
- Sekresyon sonrasında, VLDL'ler, HDL'lerin verdiği apo C-II'yi alırlar. VLDL'den TG'lerin lipoprotein lipaz aracılı kısmi kaybı, IDL de denilen VLDL remnant oluşumu ile sonuçlanır. IDL, karaciğer tarafından alınana kadar kan dolaşımına katılır. VLDL'nin HDL'den aldığı ApoE, hepatositlerin plazma membranına bağlı reseptör proteinler tarafından tanınır. Bu reseptör ve apoE arasındaki ilişki IDL'lerin alımına aracılık eder.

## HDL'ler ve Kolesterol döngüsü:

HDL'yi tanımlayan protein ApoA1'dir. HDL, başlıca karaciğer ve barsaklar tarafından sentezlenir. Ekstrahepatik dokuda aşırı kolesterol sentezlenmesi durumunda, bu kolesterol HDL tarafından alınır (ters kolesterol taşınımı).

HDL'ler diskten küre şekline dönüşürler (Kolesterol esterlerinin HDL yapısına katılması sonucunda).

Kan dolaşımında HDL'lerden VLDL'ye kolesterol transferi, kolesterol transfer ester protein (CTEP) tarafından yapılır.

# HDL'nin kan dolaşımında izlediği yol:

- HDL'lerin kan dolaşımında izlediği iki yol vardır.
- Karaciğer tarafından HDL'lerin alımı,
- Kolesterol esterlerinin CETP tarafından uzaklaştırılması
- Dokuların çoğu ihtiyaç duydukları kolesterolü sentezleyebilir ve karaciğer ve diyete bağımlı değildirler.

# Lipid metabolizması ve beslenmeyle alınan lipidlerle ilişkili hastalıklar

- ApoE ve ApoCII ile ilgili genetik değişiklikler→Kardiyovasküler hastalıklar
- ApoE'nin bağlanma düzeyini etkileyen moleküler defektler
- ApoCII'nin fonksiyonları
- Diyet ve ilaçların ateroskleroza etkisi
- Diyet, LDL-kolesterolünü etkileyebilir mi?
- Tekli doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü düşürebilir mi?
- PUFA'lar (çoklu doymamış yağ asitleri) LDL kolesterolünü düşürebilir mi?
- Diyetle alınan doymuş yağ asitlerinin karşılaştırılması

# Lipid metabolizması ve beslenmeyle alınan lipidlerle ilişkili hastalıklar

- HDL kolesterolü diyetle değişebilir mi?
- Akdeniz diyeti
- Trans yağ asitleri
- Günlük beslenmede yiyecek seçimi
- Diyetle alınan yağ asitlerinin LDL-kolesterolüne etkisi
- Kardiyovasküler hastalıkları önlemek için neler yapılabilir?
- Balıklardaki ve bitkilerdeki omega 3 yağ asitlerinin diyetle alınmasının etkileri nelerdir?
- İlaçların etkileri → Kolesterol düşürücü ilaçlarla ilgili yapılan son çalışmalar

TEŞEKKÜRLER