

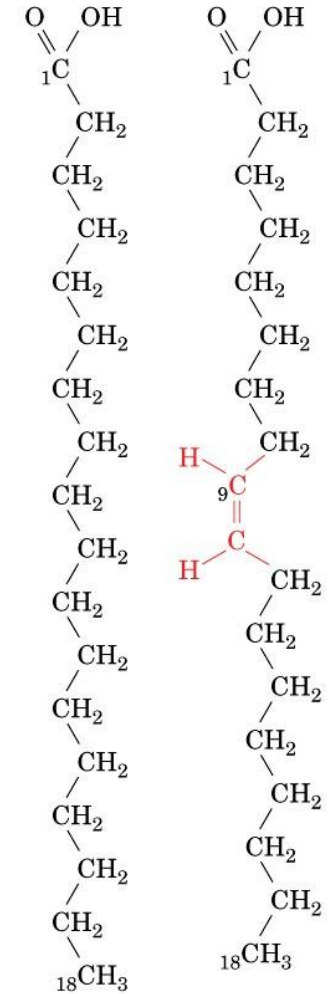


LİPİD METABOLİZMASI

Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

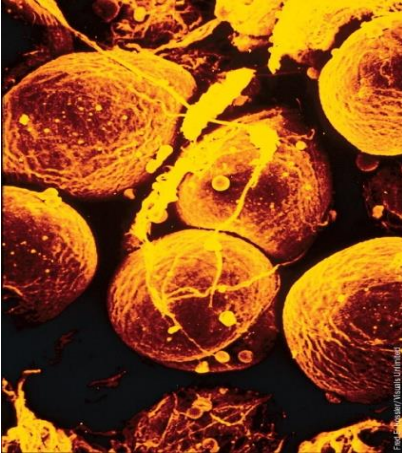
Lipidlerin yapısı ve görevleri

- Bloor'a göre lipidler şu özelliklere sahiptirler:
 1. Suda erimezler, eter, kloroform, benzen, aseton gibi yağ eriticilerde erirler,
 2. Yağ asitlerinin esteridirler ya da esterleşebilirler
 3. Canlı organizmalarca kullanılabilirler.
- Lipidler geniş ölçüde hücre fonksiyonlarına katılan çok heterojen moleküllerdir. Lipidlerin en basit grubu **uzun zincirli doymuş ve doymamış yağ asitlerinden oluşur.**
- Lipidler genellikle kompleks karışımlar halinde bulunurlar ve buldukları bitkisel ve hayvansal dokulardan sıcak alkol ve eter vb organik çözücülerle ekstrakte edilirler.
- **Biyolojik membranların yapısına girerler:**
 - Fosfolipidler
 - Sfingolipidler
 - Steroller (kolesterol)
- **Safra tuzları** lipid sindiriminde önemlidir.
- **Steroid hormonlar** hücre metabolizmasını düzenler.
- **Vit D** Ca/P metabolizmasını düzenler.
- **Terpenler** Vit A, D, E ve K sentezine iştirak ederek hücre fonksiyonlarını düzenler.

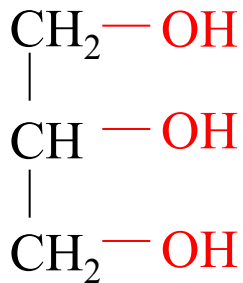


Stearic acid **Oleic acid**

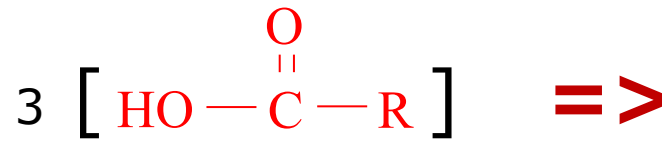
Triakilgliseroller yağ doku hücrelerinde depolanır ve memelilerde en büyük enerji deposudur



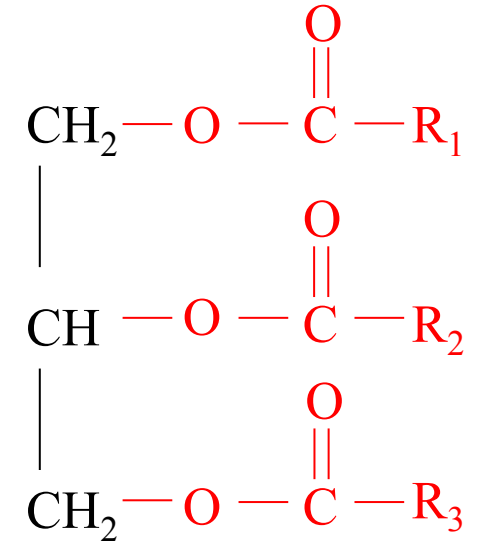
- Yağlar enerji/kütle üretimi açısından karbonhidratlardan yaklaşık 6 kez daha güçlüdür.
- Anhidr halde depolanırlar
- Karbon atomları düşük okside haldedir



Gliserol



Yağ asidi



Triakilgliserol

Hayvansal organizmalarda, lipidlerin dağılımı

sabit kısım : hücre membranlarının yapısal lipidleri
enerji durumuna göre değişken kısım : rezerv (depo) lipidler

rezervler

97 % = trigliseridler

gliserol



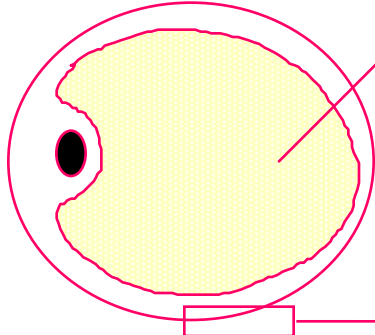
3 yağ asidi

2 % = fosfolipidler



Yağ asitleri
esansiyel

< 0,1% = kolesterol



membransal

(yapısal ve fonksiyonel
görevler)

Organizmada Yağ miktarı (%)



Doğum

1 - 2

Gelişme

10 - 15

Genç yetişkin

20

8 - 10 yaş

25 - 30

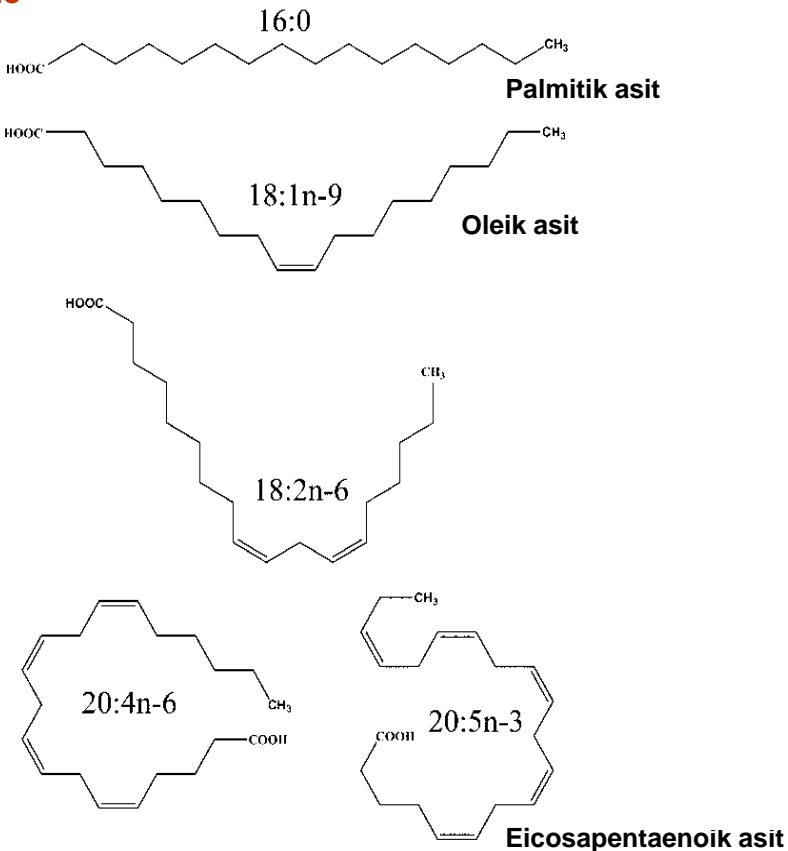
% yağ ortalama

Obezite : organizmada yağ ortalaması > %30

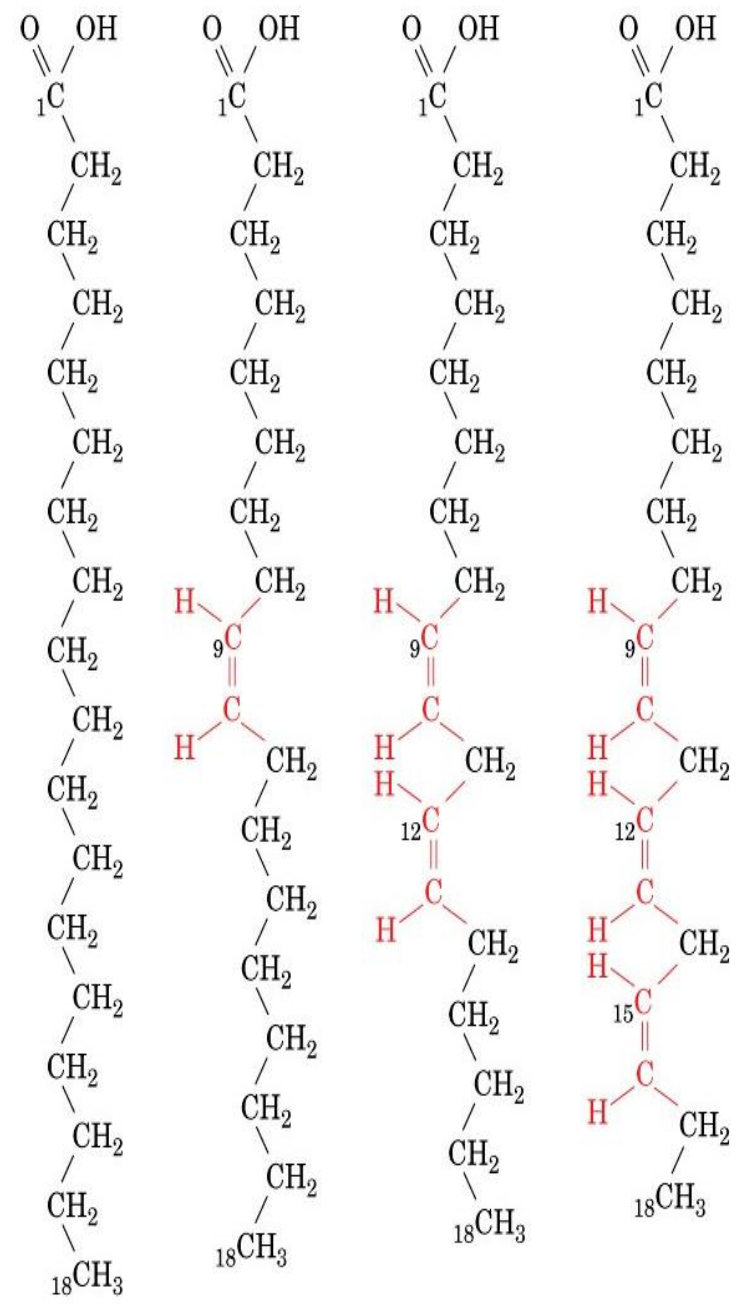
Yağ asitleri 4 büyük fizyolojik role sahiptir

- 1. Fosfolipidlerin ve glikolipidlerin kurucusudur (hücre membranlarının kurucu elemanı)
- 2. Proteinlere kovalan bağlanırlar
- 3. Yakıttır ve yakıt deposudur (trigliseridler)
- 4. Hormonlar ve hücre içi haberciler (sinyal moleküller) (uzun zincirli yağ asitleri)

Diyet lipidlerinde bol bulunan 5 yağ asidi



8.1.2013



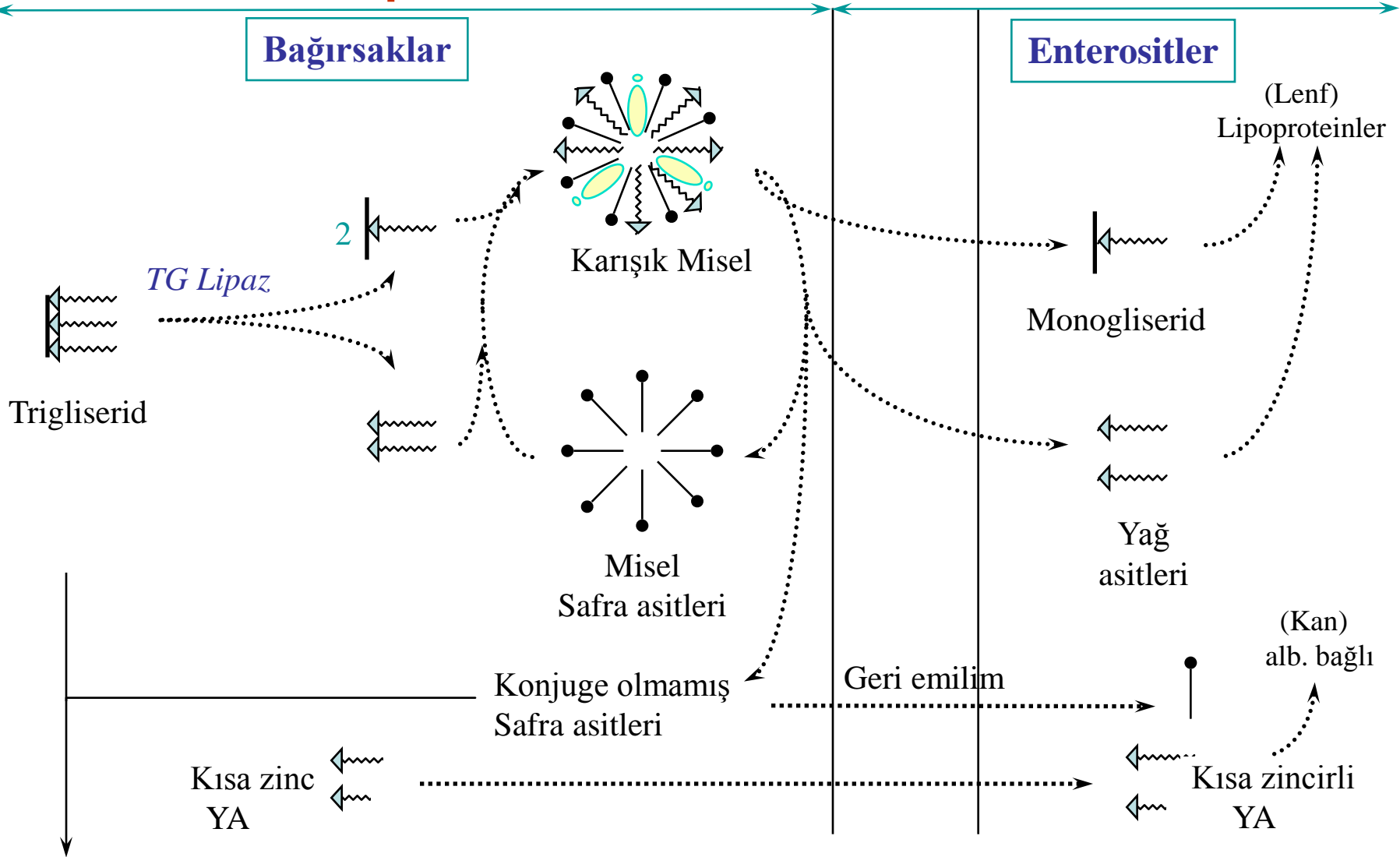
Stearic acid Oleic acid Linoleic acid α -Linolenic acid

Lipid Metabolizması – Özet

Lipid sindirimi ve emilimi

- Lipidler hücre yapısı ve metabolizmasında önemli rol alırlar
- TAG'ler en büyük enerji deposudurlar.
- Kolesterol hücre zarlarının bir üyesi ve steroid hormonların öncül maddesidir.
- Lipid sindirimi lipid-su karışımında gerçekleşir.
- TAG suda çözünmez ve sindirim enzimleri suda çözünür özelliklerdedir.
- Lipidler safra tuzlarının yardımıyla sindirilir ve emilir.
- Lipid sindiriminin ürünleri karışık misellerdir ve ince bağırsaklarda emilirler.
- Lipidler dolaşımda lipoproteinler halinde taşınırlar.

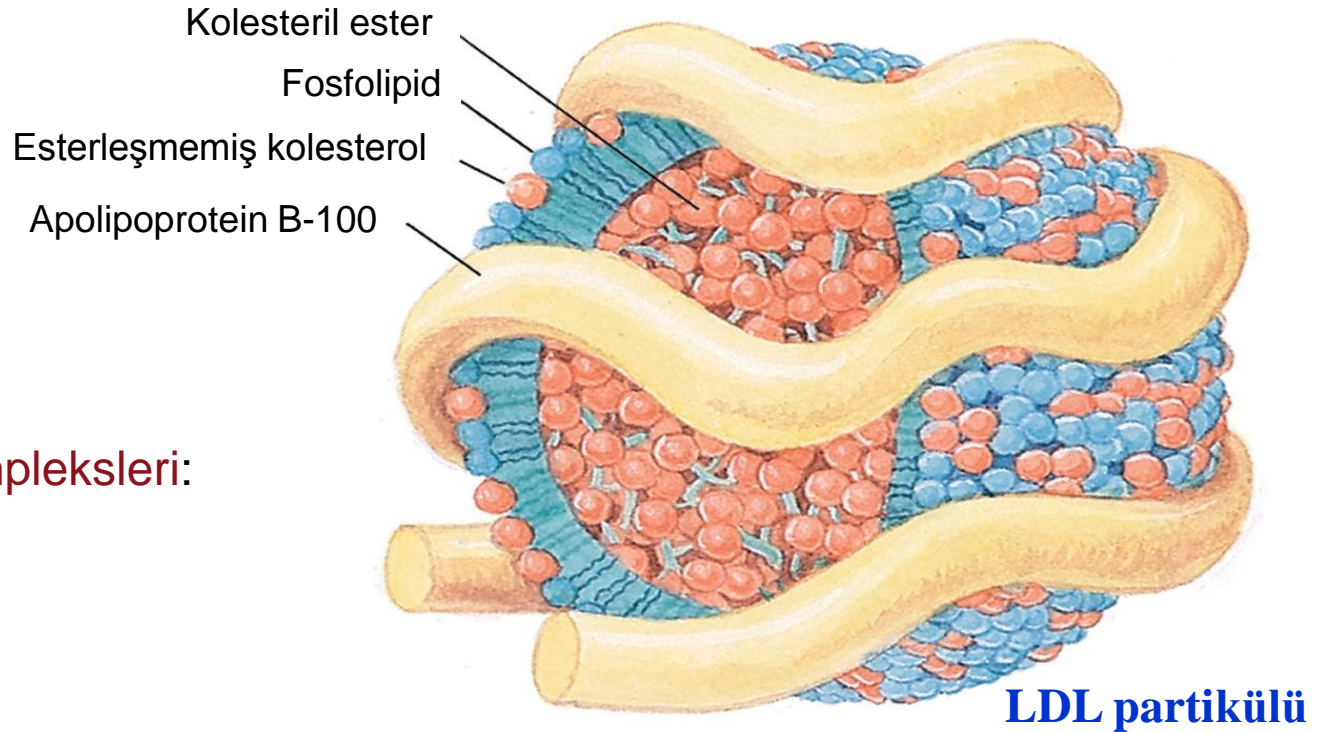
Lipidlerin Sindirimi ve Emilimi



Dışkı (Kolstrl, taurine, glycine % 10)

Lipidlerin Taşınması:

Lipidler lipoprotein kompleksleri halinde taşınır



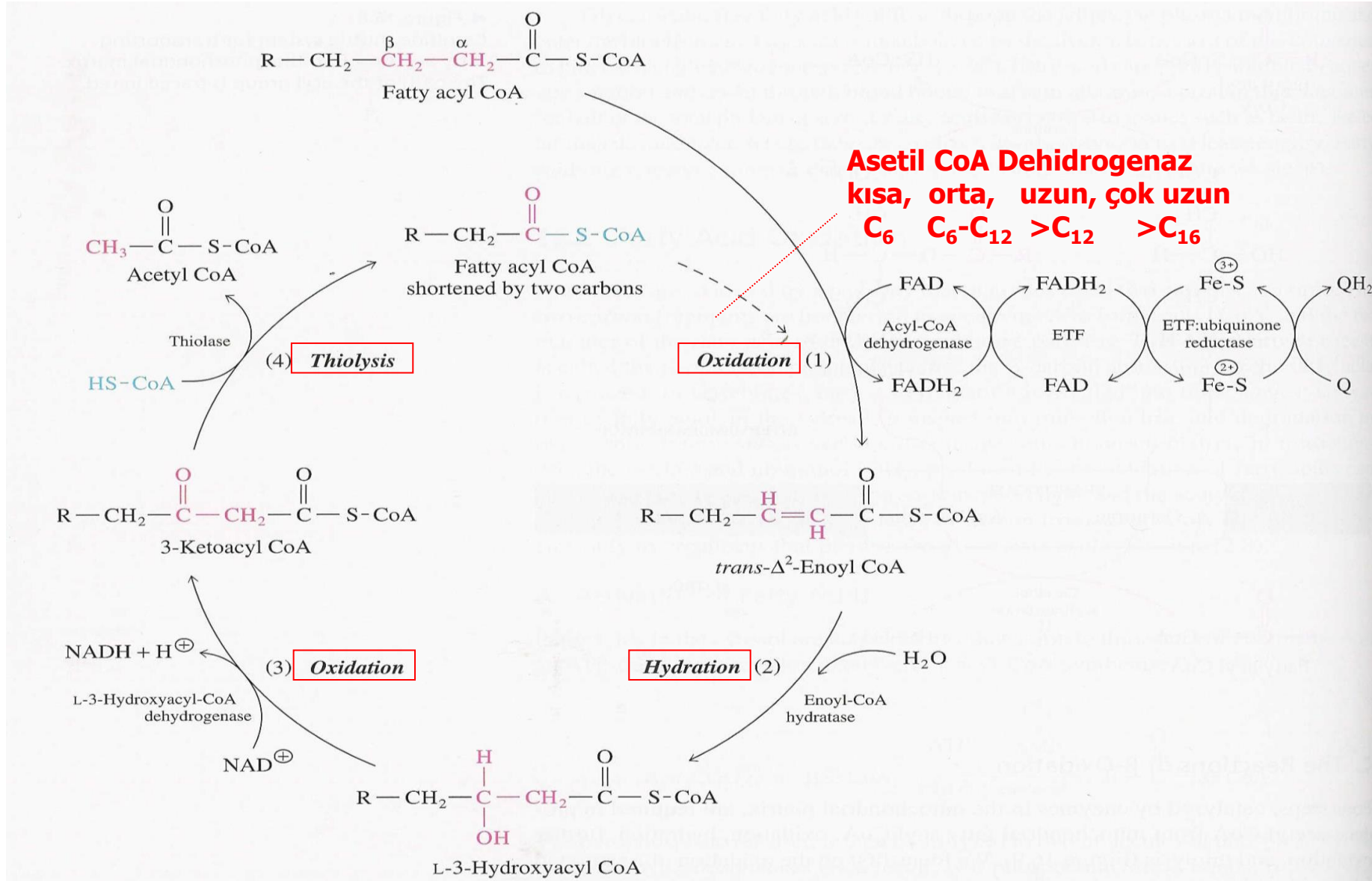
Lipoprotein kompleksleri:

- Şilomikron
- VLDL
- LDL
- HDL

Yağ asidi Oksidasyonu

- Yağ asitleri yağ asitlerinin β -oksidasyon enzimlerinin bulunduğu mitokondriyal matris içine girmeden önce aktive edilmesi gerekir.
- Aktif yağ asitleri daha sonra sitozolde mevcut karnitin yardımı ile mitokondriyal matris içine taşınır.
- Palmitik asit molekül başına toplam 129 ATP verir.
- Benzer şekilde doymamış ve tek zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ek reaksiyonlar ile gerçekleşir.
- β -oksidasyon peroksizomlarda 3 enzimatik reaksiyonu kapsar
- Mikrozoamlarda orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin ω -oksidasyon ve dallanmış zincirli yağ asitlerinin α -oksidasyon şeklinde küçük oksidasyon yolları da vardır.

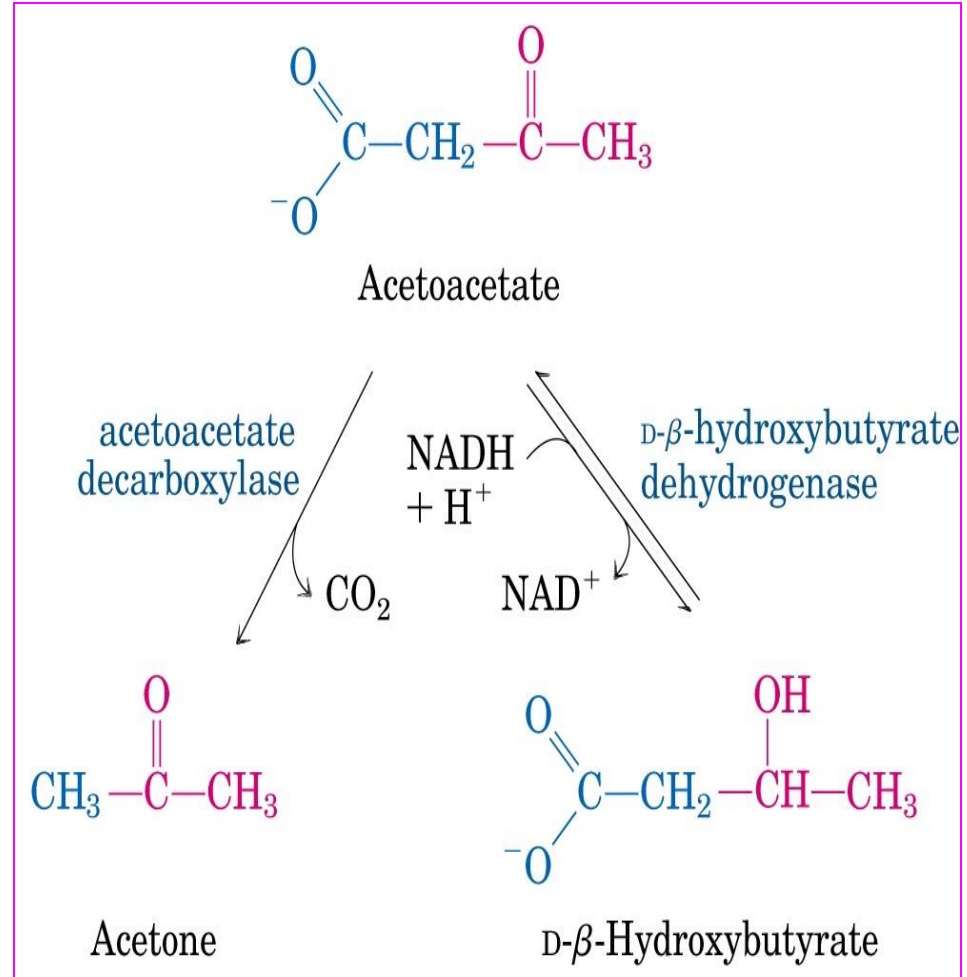
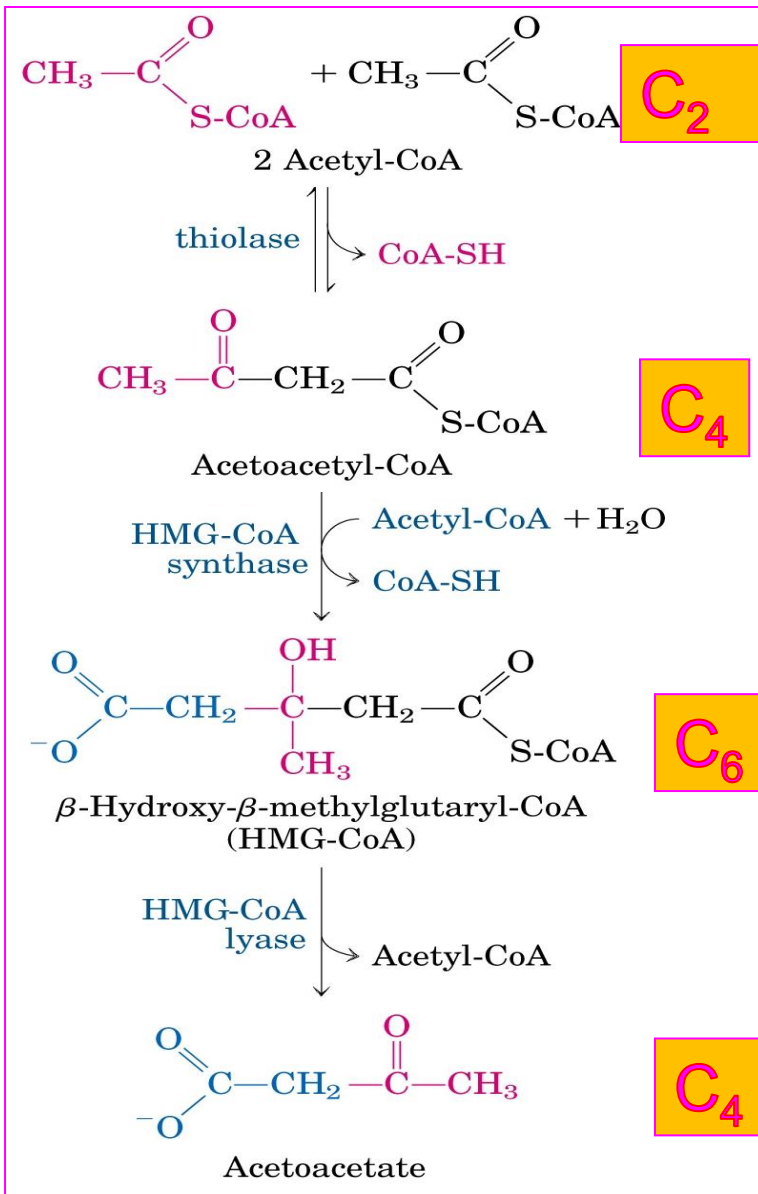
Doymuş yağ asitlerinin β-Oksidasyonu



Keton cisimciđi Metabolizması

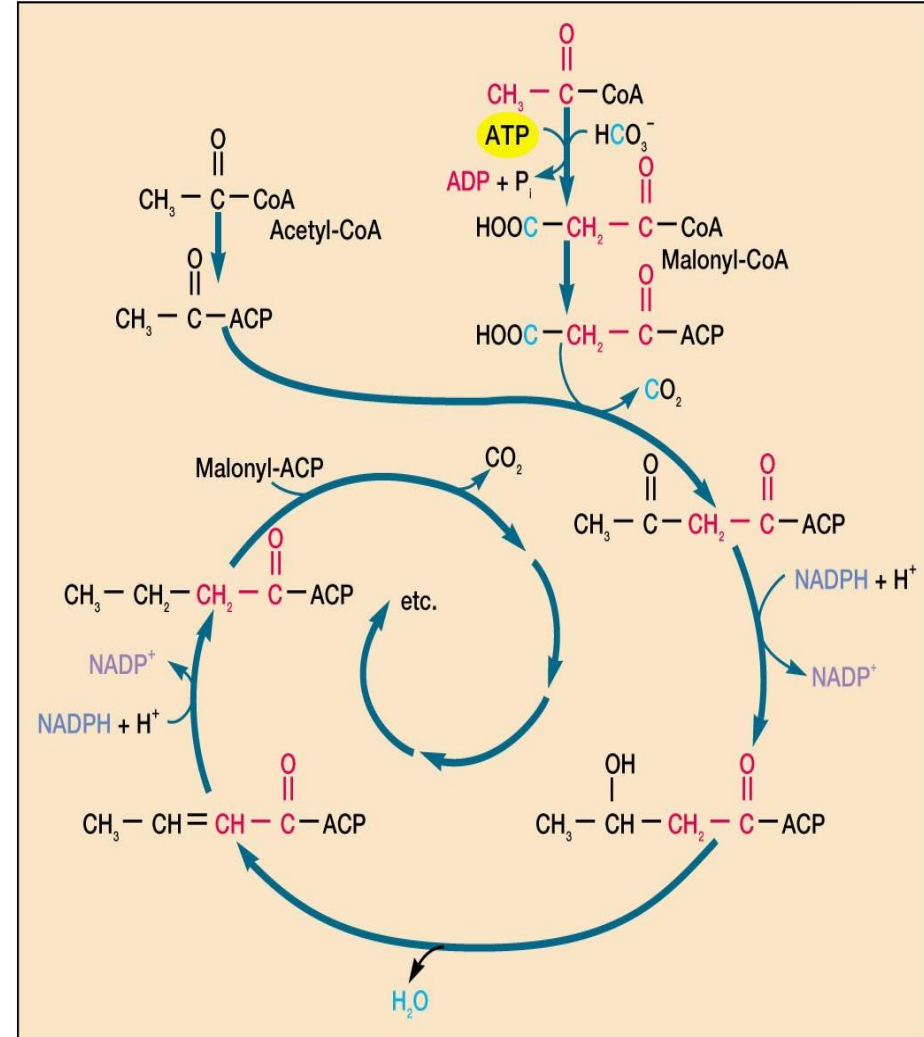
- Keton cisimleri asetoasetat, β -hidroksi butirat ve asetondur
- Keton cisimleri karaciğerde sentezlenir fakat karaciğer dışı dokularda yakıt olarak kullanılır.
- Keton cisimleri şayet sentez gereğinden fazla olursa (sentez hızı karaciğer dışı dokularda kullanım hızını aşarsa) kanda birikir.
- Bu durum kanda keton artışı ile sonuçlanır. Ve idrarın ve nefesin aseton kokmasına neden olur.
- Tüm bunlar ketozis olarak bilinir. Kontrol edilmemiş diabetes mellitus ve açlıkta keton cisimleri oluşur. Ketozis bir metabolik asidozdur.

Keton Cisimleri



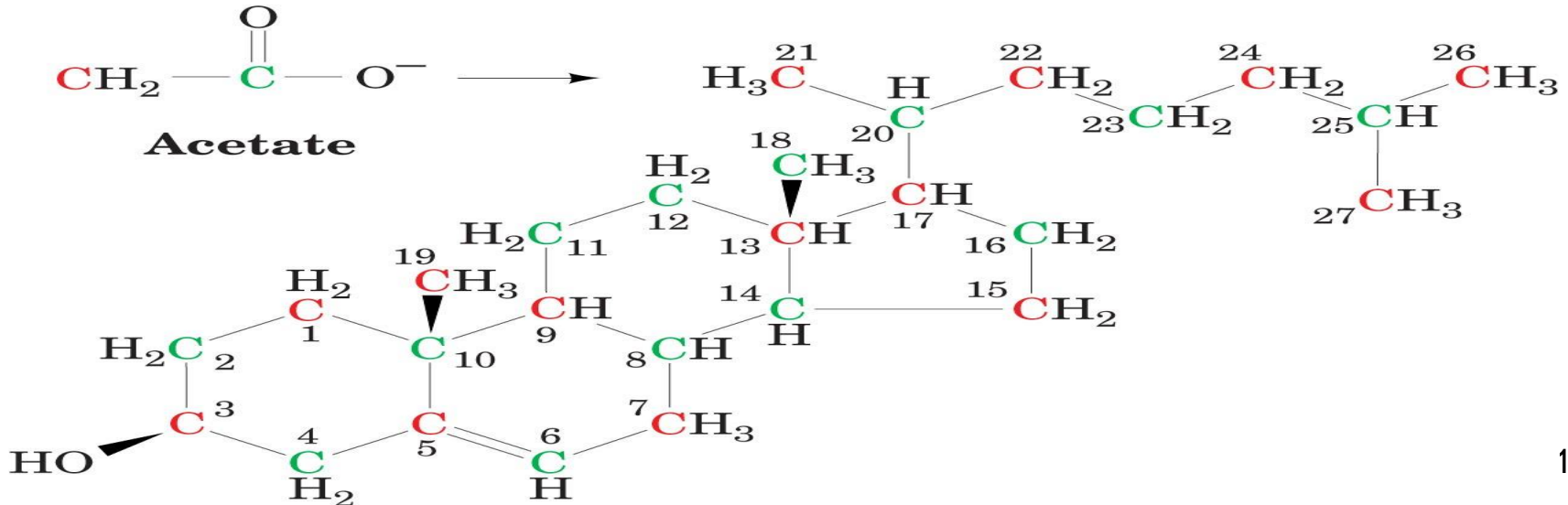
Yağ asidi Biyosentezi

- Sentez enzimleri hücrenin stoplazmasında yer alır.
- Asetil CoA C birimlerinin kaynağıdır
- Enerji gücü ATP'dir.
- NADPH lar pentoz-p döngüsünden ve malat şantından gelir.
- Sentez olayı oksidasyonun tersi bir olay değildir.
- Yağ asidi sentaz dimeri yağ asidi sentezinde yer alır ve bir multienzim (6 enzimli) kompleksidir.
- TAG'lar yağ akıl-CoA ve gliserol-3-p veya dihidroksi aseton-p'tan sentez lenir ve yağ dokusunda birikirler.



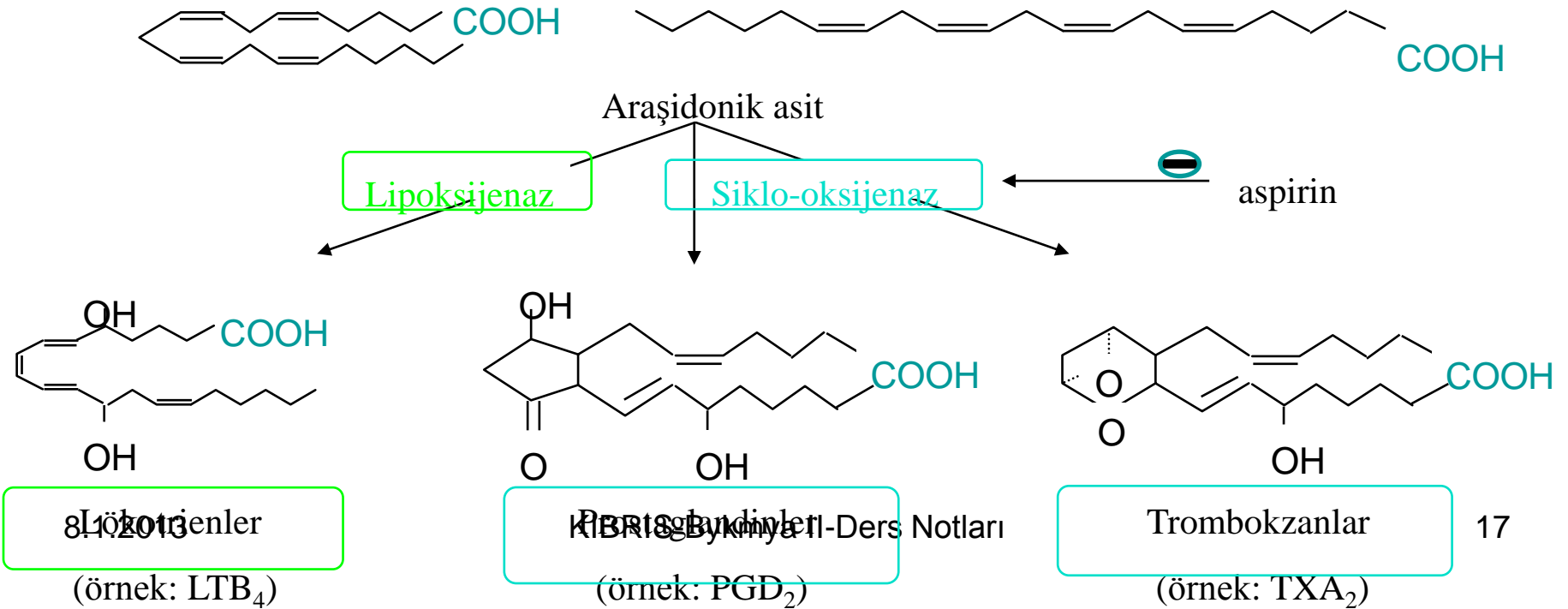
Kolesterol Biyosentezi

- Endojen kolesterolün %80'i karaciğerde yapılır.
- Senteze iştirak eden enzimler kısmen endoplazmik retikulumda ve kısmen de sitoplazmada yer alır.
- Asetil-CoA bir prekürsördür (ön madde).
- HMG-CoA, mevalonat, izopentenil pirofosfat, squalen kolesterol sentezi sırasında oluşan bazı önemli metabolitlerdir.
- Kolesterol lipoprotein komplekslerinde taşınır.
- Kanda lipidlerin yükselmesi arteriyel damar duvarlarında kolesterol birikimine ve bu yolla da ateroskleroza yol açar.



Eicosanoid'ler

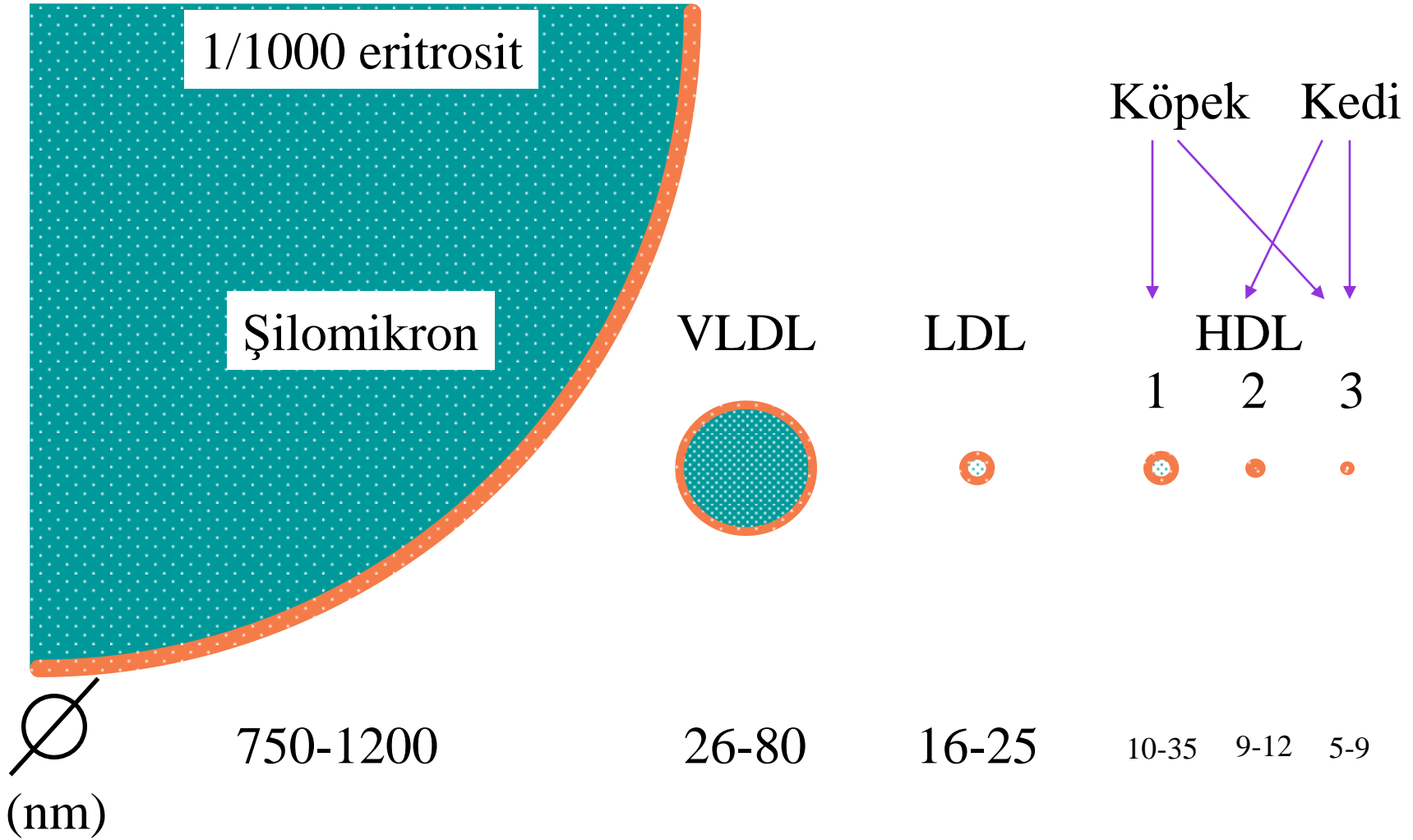
- 20 karbonlu çoklu doymamış yağ asidi araşidonik asitten sentezlenen hormonlara (prostaglandin, tromboksan ve lökotrien) verilen genel addır.
- Bunlar depolanmazlar ve ihtiyaç olduğunda sentezlenirler.
- Özel hücre zarı reseptörlerince algılanırlar.
- Eikosanoidler, tek hücrelilerden çok hücrelilere kadar tüm organizmalarda bulunan, kısa süreli lokal etkiye sahip lipid türevi biyomoleküllerdir.
- Siklooksijenaz enzimi reaksiyonu katalizler ve C20:4 yağ asidi prostaglandinlere çevrilir. Leukotrien'ler de araşidonik asitten köken alırlar.



Lipidlerin vücuda alınması ve taşınması

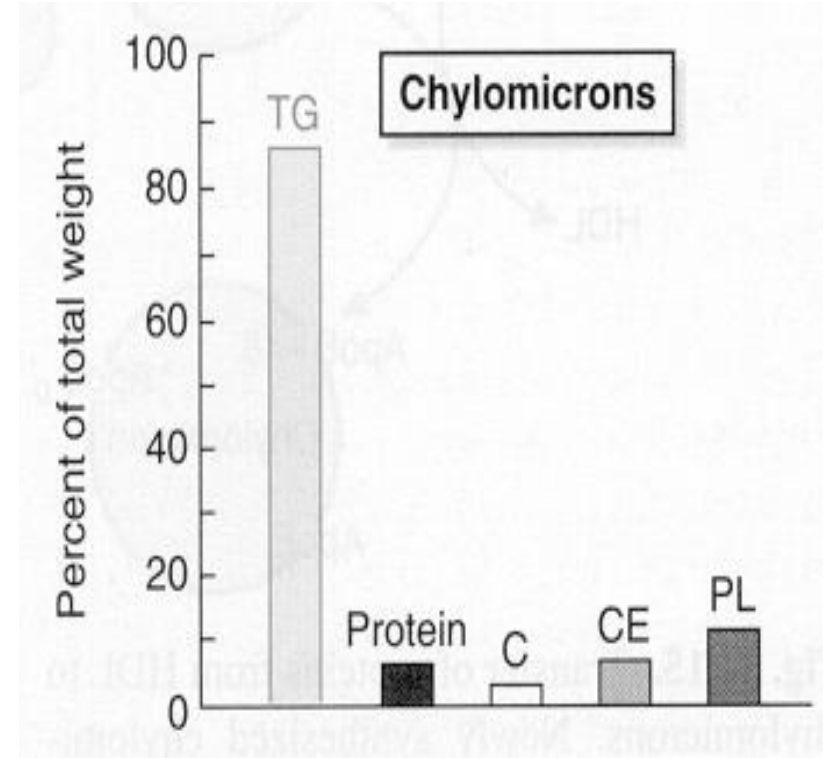
- Besin maddelerinin büyük bir kısmı önemli oranda lipid içerir
- Lipidler, yağlı yiyecek ve içeceklerde, ette bulunurlar.
 - Bir insan için günlük diyet 15-40 g kadar lipid içerir.
- Diyetteki lipidlerin büyük çoğunluğu **trigliserid**, az bir kısmı da **fosfolipid**, **kolesterol** ve **kolesterol esteridir**.
- Lipidlerin sindirimi ve emiliminden sonra, ince bağırsak mukoza hücrelerinde 2-monogliseridlerden ekzojen trigliseridler oluşur. Bunlar, az miktarda serbest kolesterol, kolesterol esteri ve fosfolipid ile bir araya gelirler, bir protein tabakasıyla da kaplanarak suda çözünebilir ve taşınabilir **şilomikronları** oluştururlar.
 - **Şilomikronlar da lenf sistemi yoluyla dolaşıma katılırlar**

Lipoproteinler

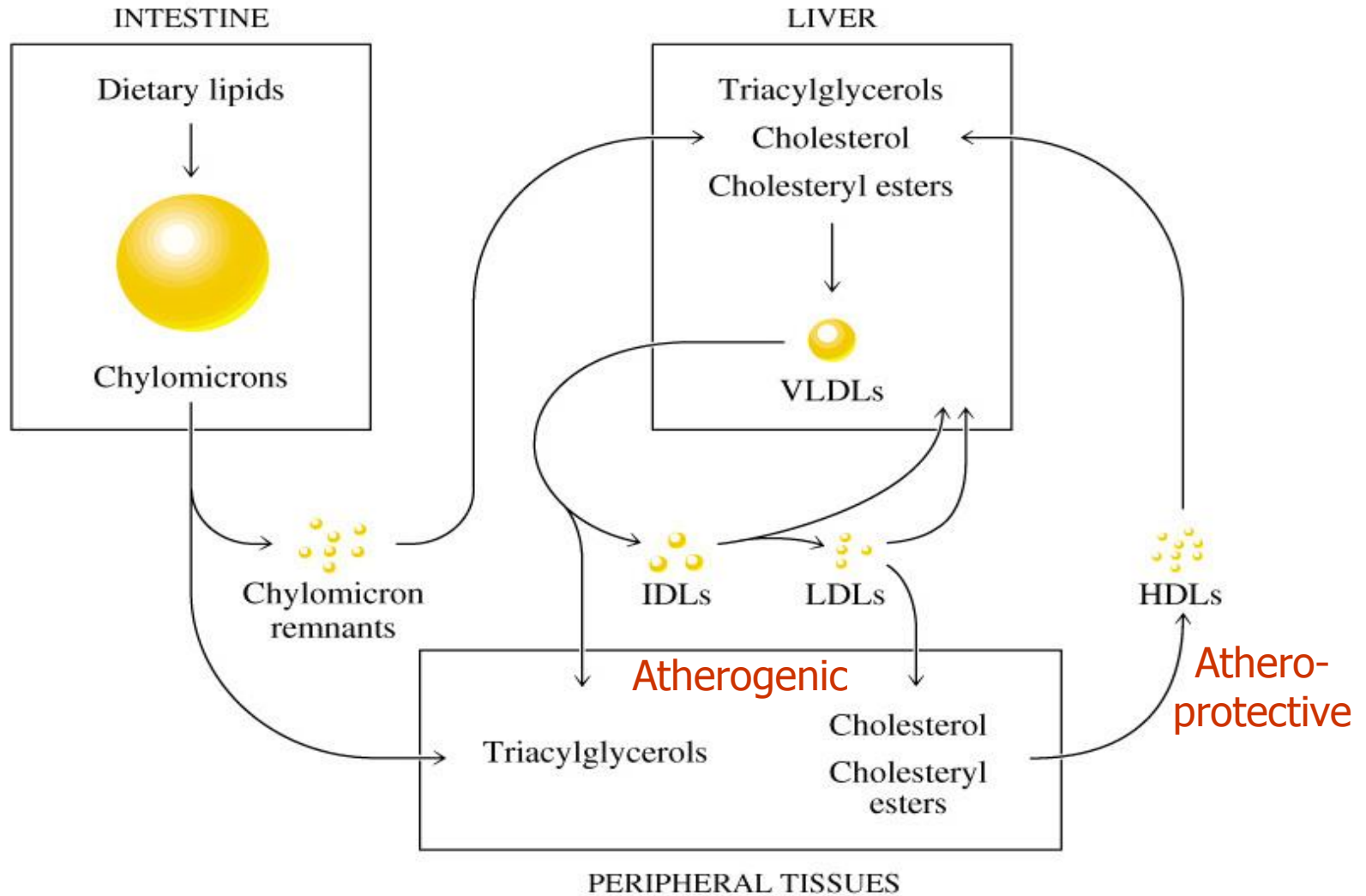


Şilomikronlar

- Şilomikronlarda ağırlıkça %2 oranında protein, %1 serbest kolesterol, %3 kolesterol esteri, %9 oranında fosfolipid, %85 oranında trigliserid bulunur.



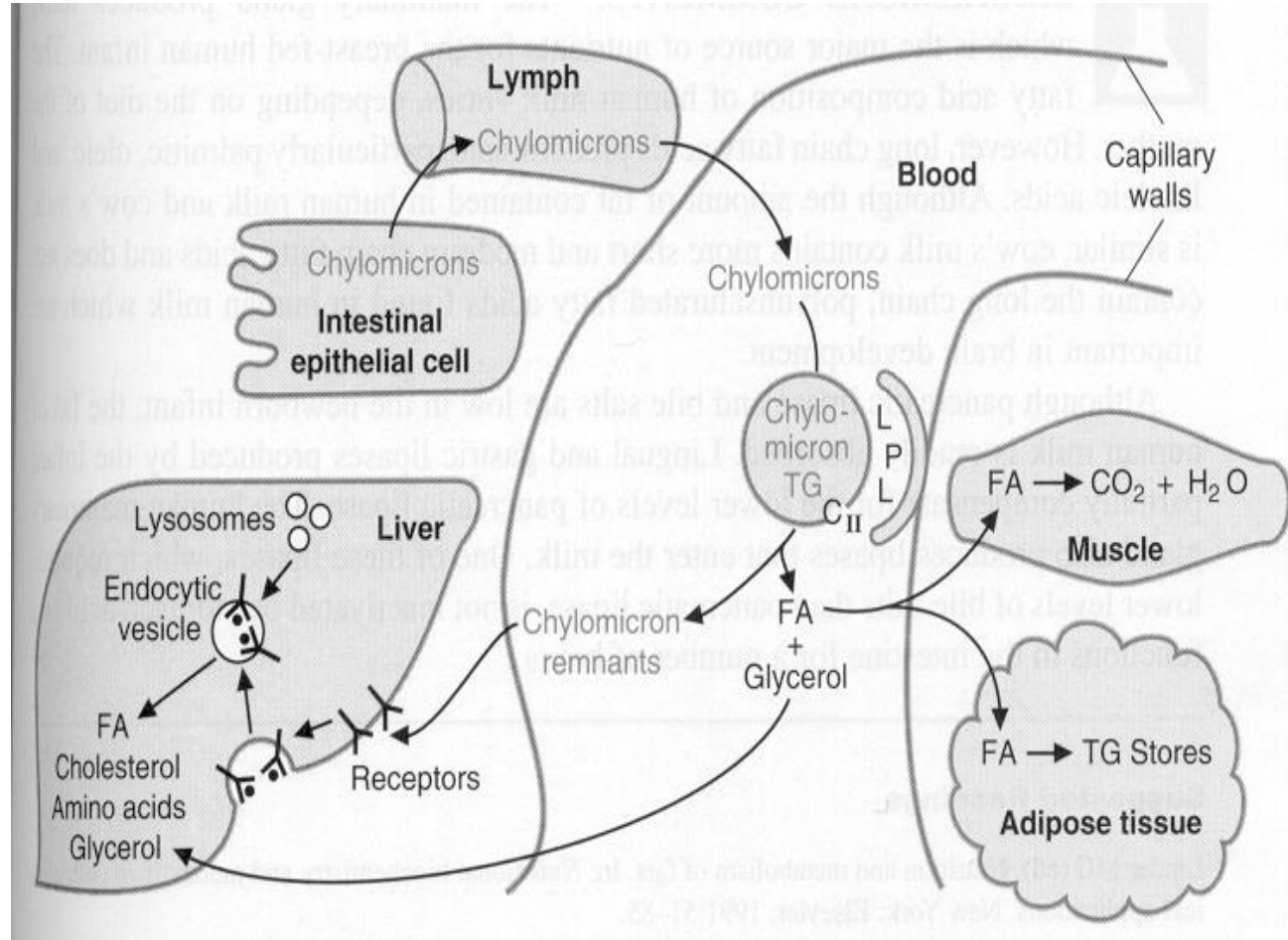
Lipoproteinlerin Genel Metabolizması



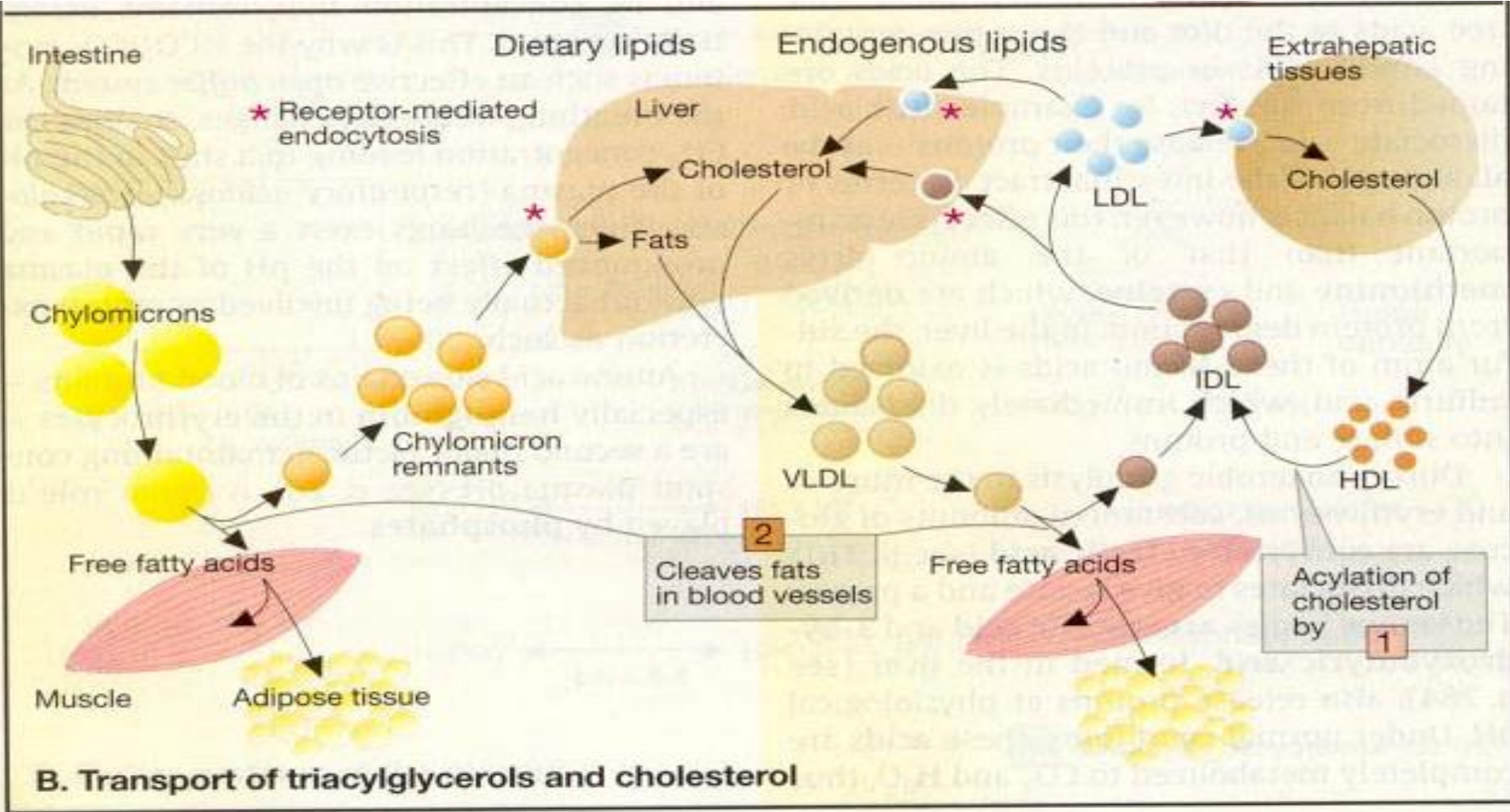
- Lipidlerin emiliminden sonra duktus torasikusta süt beyazlığında şilus (kilus) görülür.
 - Şilusun beyazlığı içerdiği şilomikronlardan ileri gelir.
- Beslenmeden sonra, emilen ve lipoproteinler halinde kana karışan lipidler nedeniyle plazma da bulanık görülür
 - (**Emilim Lipemisi**).
- Emilim lipemisinin şiddeti ve plazmada lipoproteinler halinde bulunan lipid miktarı, yağlı diyetten 5-6 saat sonra en üst düzeye çıkar.
- Daha sonra yavaş yavaş azalır ve yemekten 8-10 saat sonra plazma yeniden berrak görünümünü kazanır.
- **Heparin**, lipoprotein lipazı aktive ederek, plazmanın emilim lipemisine bağlı bulanıklığını in vivo olarak giderir.

- Şilomikronlar, aktive olan lipoprotein lipaz (LPL) etkisiyle trigliserid içeriğinin çoğunu kaybeder ve daha küçük çaplı şilomikron kalıntılarına dönüşürler.

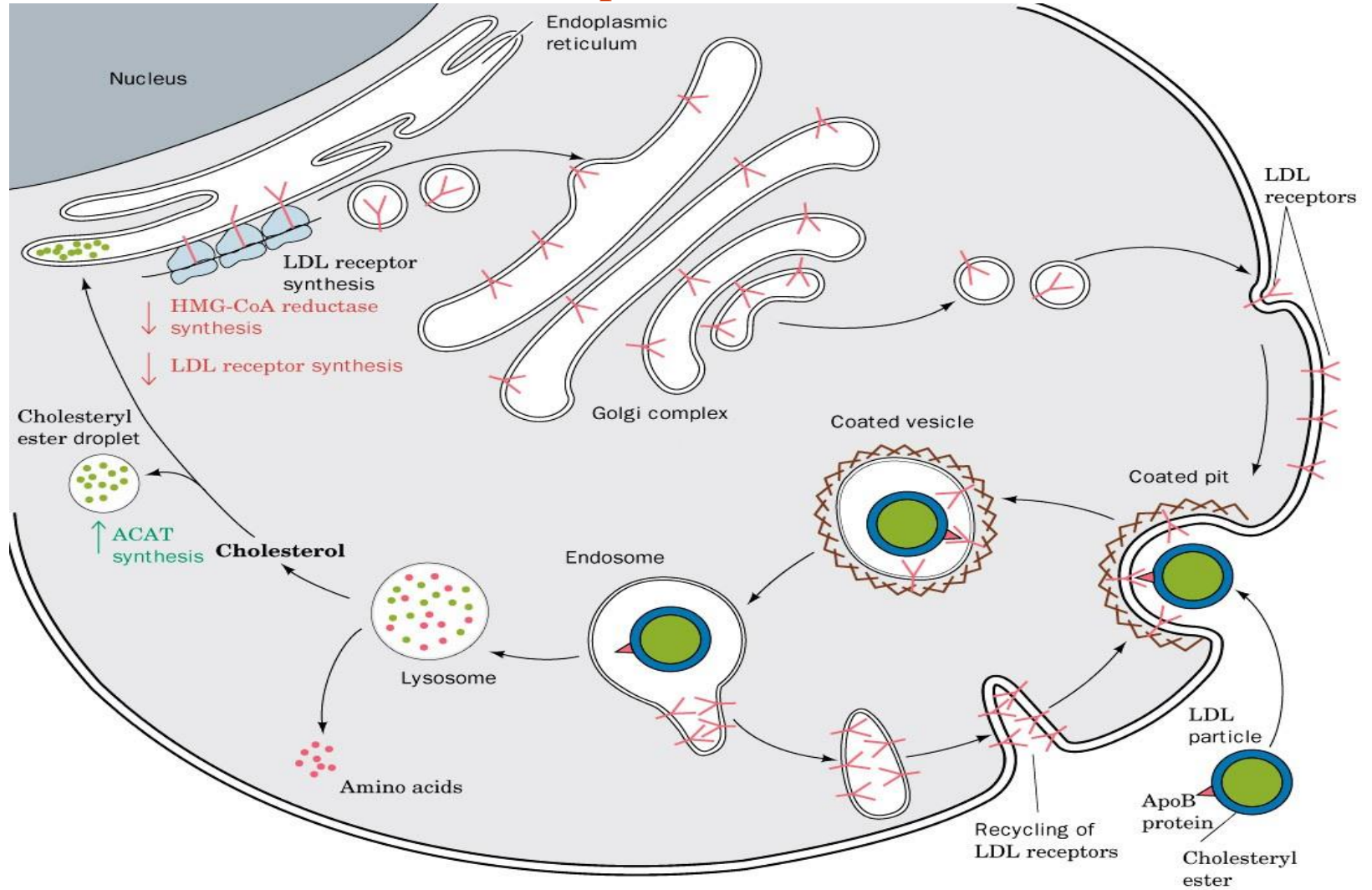
- Karaciğer hücrelerindeki ApoE reseptörleri şilomikron kalıntılarını tanır.
- Bu reseptörlerin etkisiyle şilomikron kalıntıları endositoz yoluyla karaciğer hücresi içine alınırlar ve orada yıkılırlar.



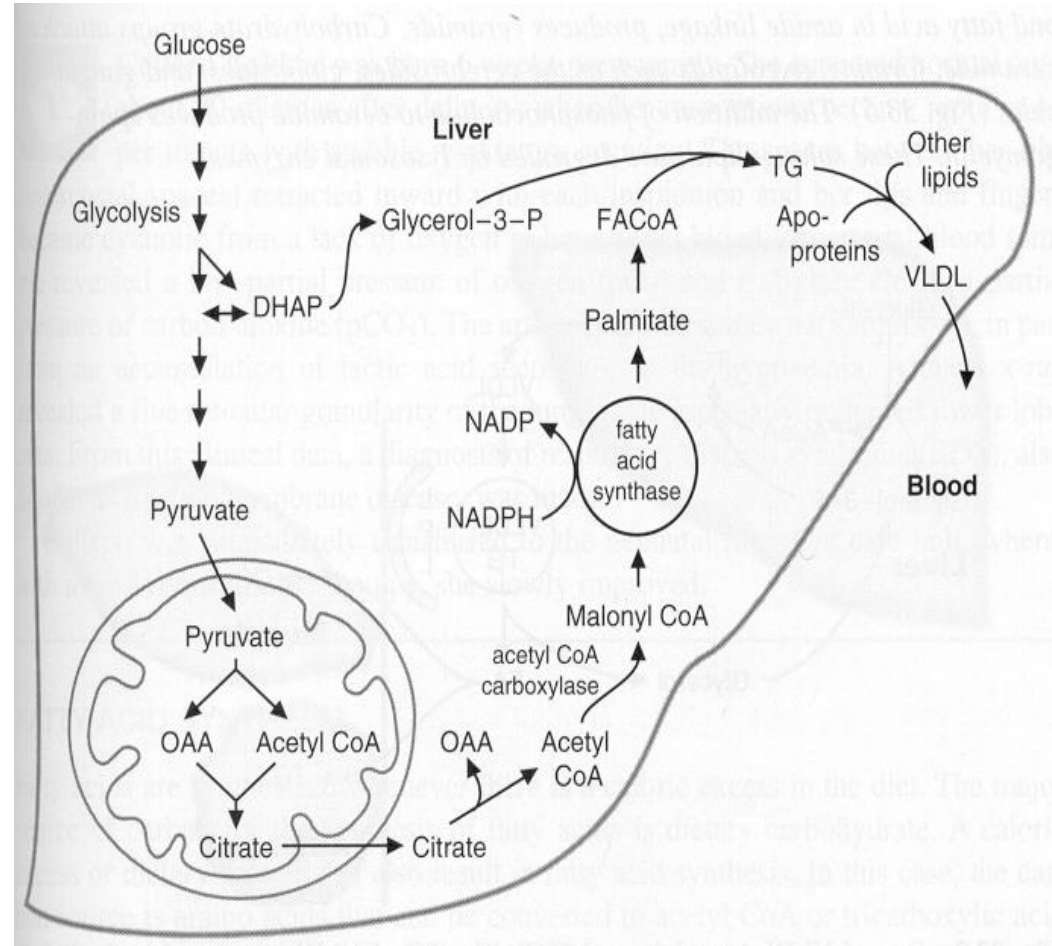
- Karaciğerde şilomikron kalıntılarından **VLDL'ler** oluşur ve bunlar da dolaşıma verilir.



Memeli hücrelerinde LDL receptor-aracılı endositozis

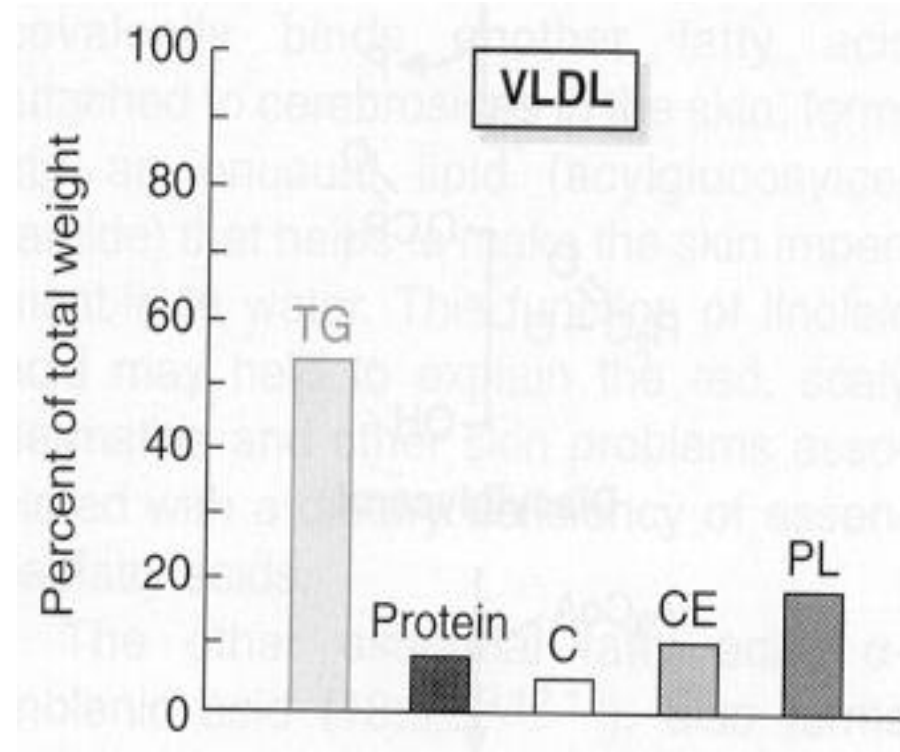


- Yakıt olarak hemen gerekenden daha fazla yağ asidi veya karbonhidrat bulunduğu durumlarda, karaciğerde yağ asitlerinden veya karbonhidratlardan sentezlenen endojen trigliseridlerden de VLDL yapılı ve kana verilir.



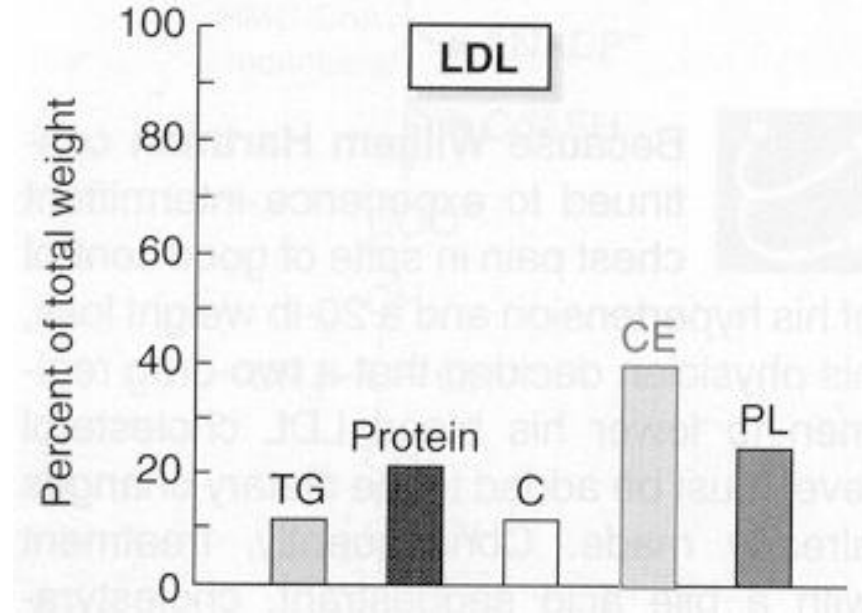
- Karaciğerde lipoprotein sentezi, çeşitli etkenlerle inhibe olursa, endojen trigliseridler karaciğerde birikir ve karaciğer yağlanması denen tablo meydana gelebilir.
 - Fatty Liver Sendrom (bilhassa kanatlılarda)

- VLDL'ler, endojen trigliseridlere ek olarak serbest kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipid, ApoB-100, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III, ApoE apolipoproteinlerini de içerir.



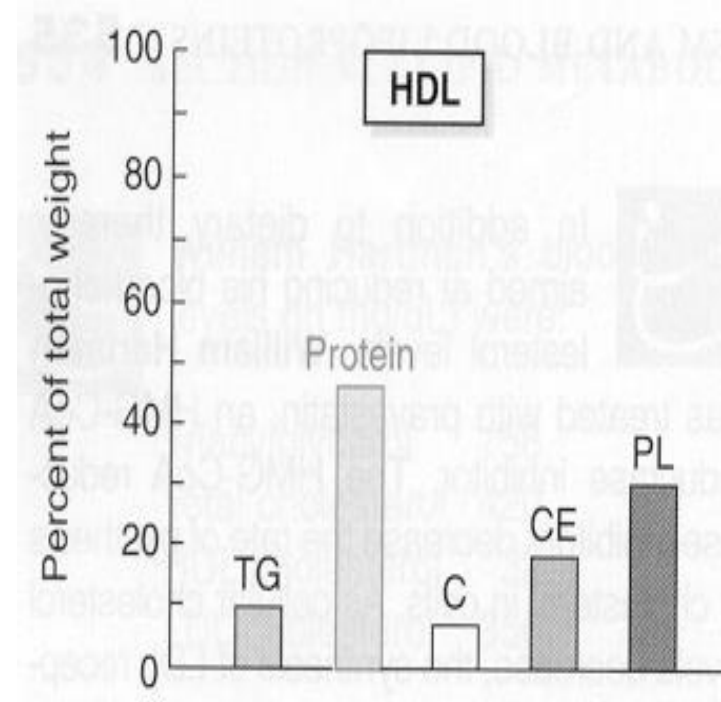
- ApoC-II, lipoprotein lipazı aktive ederek VLDL trigliseridlerinden serbest yağ asitlerinin salıverilmesine neden olur. Böylece lipid içeriği gittikçe azalan VLDL'ler, yaklaşık olarak eşit miktarlarda trigliserid ve kolesterol içeren ara dansiteli lipoprotein (IDL) ve daha sonra düşük dansiteli lipoprotein (LDL) haline değiştirilirler.
- Lipoprotein lipaz (LPL) vasıtasıyla şilomikronlardan ve VLDL'lerden salıverilen yağ asitleri, yağ doku hücrelerinde trigliseridler (TG, triaçilgliserol) olarak depolanır.
- Beslenme sırasında veya tokluk durumunda yağ doku hücrelerinde depolanan trigliseridler (TG), açlık durumunda hormona duyarlı lipaz ve diğer lipazlar vasıtasıyla yağ asitleri ve gliserole hidroliz edilir.

- IDL'ler ApoE reseptörleri tarafından LDL'ler ise LDL reseptörleri tarafından tanınarak karaciğer hücreleri içine alınırlar. IDL'ler ve LDL'ler, karaciğer hücrelerinde hepatic lipaz etkisiyle daha ileri yıkılırlar.



- LDL'ler, trigliserid içerikleri çok az, kolesterol ve kolesterol esterlerinden çok zengin lipoproteinlerdir.
 - LDL'lerin 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 hücre içine alınmalarını sağlarlar.
- Karaciğer dışı doku hücrelerinde LDL'ler yıkılır ve kolesterol veya bir kolesterol türevi oluşur

- Düz kas hücrelerinde kolesterol esterleri nin birikmesiyle arteriyel duvarlarda aterosklerotik plaklar gelişir.
- Ateroskleroz, kanda yüksek kolesterol düzeylerine özellikle de yüksek LDL-C düzeyine bağlı olarak ortaya çıkar.
- 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 ise yüksek riski ifade eder
- Karaciğerde ve ince bağırsak duvarlarında sentezlenen bir önemli lipoprotein sınıfı HDL'lerdir: 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 esterleri, %24 oranında fosfolipid, %4 oranında trigliserid içerir



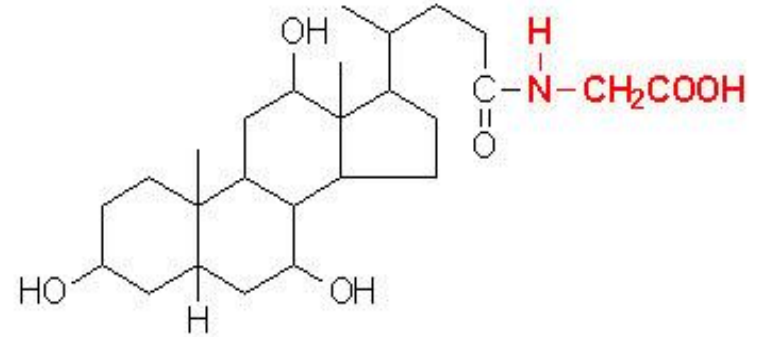
- Yeni sentezlenen HDL, diskoid şekillidir; ApoA-I, ApoA-II, lesitin ve serbest kolesterol içerir. Yeni sentezlenen HDL, dolaşım sırasında diğer lipoproteinlerden kolesterol esterlerini alır. Ayrıca yeni sentezlenen HDL' nin yüzeyindeki lesitin: kolesterol açıl transferaz (LCAT) da serbest kolesterol ile lesitinden, kolesterol esteri ve lizolesitin oluşturur. **Yeni sentezlenen HDL, yapısındaki kolesterol esterlerinin artmasıyla küre şeklinde olgun HDL'ye dönüşür.**
- İlk oluşan olgun HDL, HDL³ olarak bilinir. Daha sonra kolesterol esterlerinin artması ve ApoE katılmasıyla HDL² ve daha ileri aşamada HDL¹ (HDL^C) 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.**

Lipidlerin Sindirimi

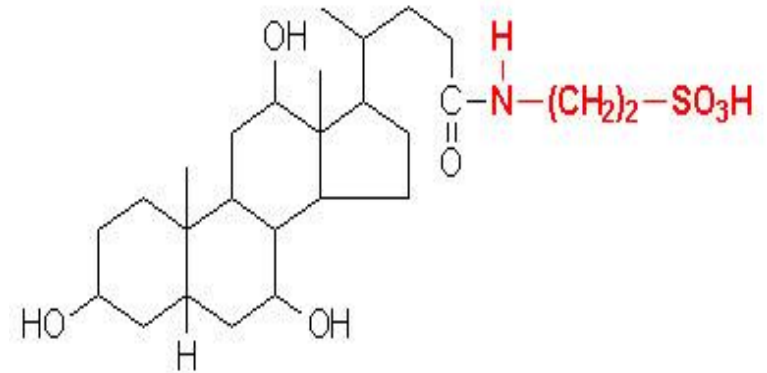
Lipidlerin Sindirimi

Normal mide-bağırsak aktivitesi için

- Sindirim enzimleri
 - Lingual lipaz
 - Gastrik lipaz
 - Pankreatik lipaz
 - Fosfolipaz A2
 - Kolesterol esteraz
- Pankreas sıvısı
- Safra tuzları
- Elektrolitler ve
- Bazı polipeptidler gereklidir.



Glikolik asit

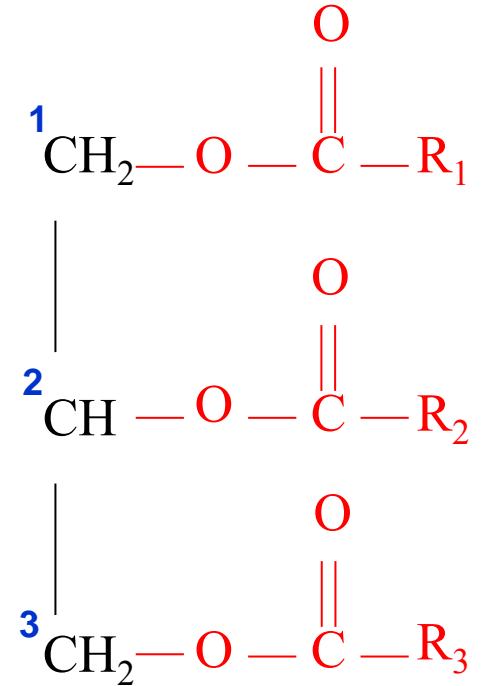


Taurokolik asit

Lipidlerin sindirimi

Lipidler Lipaz denen hidrolitik enzimlerle parçalanır ve emilime hazırlanır.

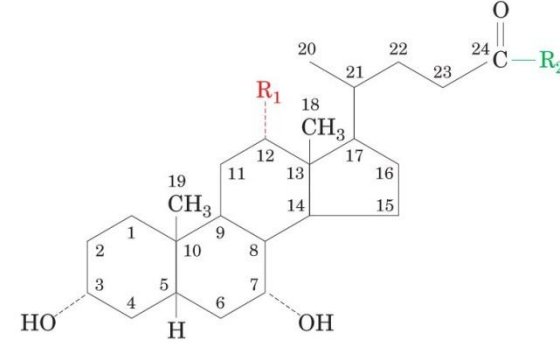
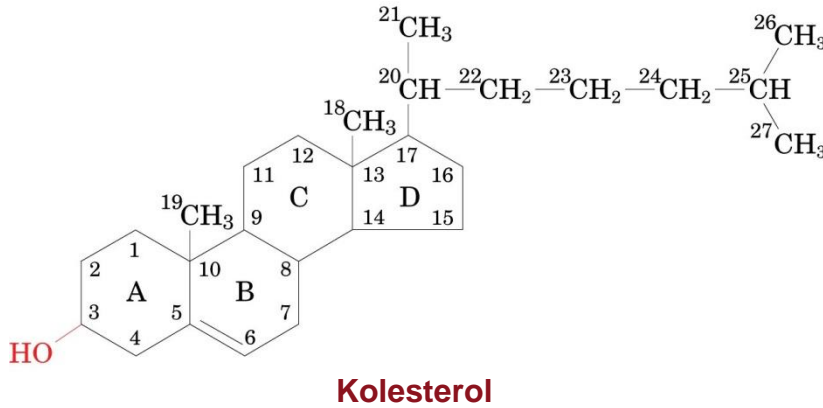
- **Lingual lipaz**
 - mide lipazı gibi
 - trigliseridleri 1,3 pozisyonda koparır
- **Mide lipazı**
 - trigliseridlerden 1,3 pozisyonda yağ asitlerini koparır
 - **ürün**: monogliserid ve yağ asitleri
- **Pankreas sıvısı**
 - bikarbonat; içeriğin pH sını 7 civarında tutar
 - hidrolitik enzimler rol oynar
- **Safra**
 - safra asitleri, fosfolipidler, ve kolesterol
 - karaciğerden salınır, safra kesesinde birikir
 - safra asitleri sindirim için lipidleri çözünebilir kılar
 - safra kolesterol kökenlidir, kolesterol uzaklaştırır



Triakilgliserol

Diyetteki lipidlerin sindirimi

(Deterjanlarla emülsifikasyon)



$R_2 = OH$

$R_2 = NH-CH_2-COOH$

$R_2 = NH-CH_2-CH_2-SO_3H$

Cholic acid

Glycocholic acid

Taurocholic acid

Chenodeoxycholic acid

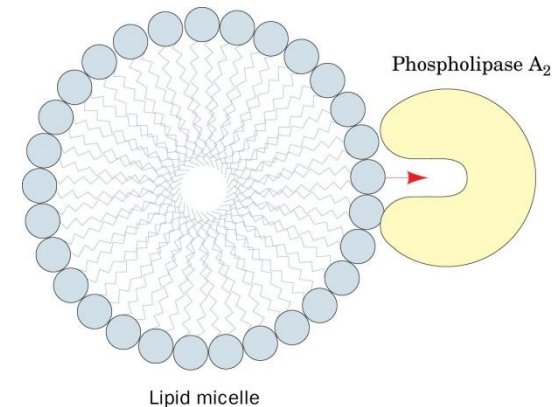
Glycochenodeoxycholic acid

Taurochenodeoxycholic acid

Büyük safra asitleri ve onun glisin ve taurin konjugatları

Safra asitleri: karaciğerde sentezlenir, safra kesesine geçer, ince bağırsaklara salgılanır, geri emilir, karaciğer tarafından yeniden alınır.

- **Re-absorbsiyondan kurtulan fraksiyon kolesterol ekskresyonu için tek yoldur.**
- Karaciğer hastalığı ile ilgili olarak safra asidi üretimi bozulmuşsa, yağların büyük kısmı dışkı ile atılır (**steatorrhea**)



• İnce bağırsak (hidroliz)

Pankreas lipazı; diyet lipidleri pankreatik lipazlarca parçalanır. Enzim;

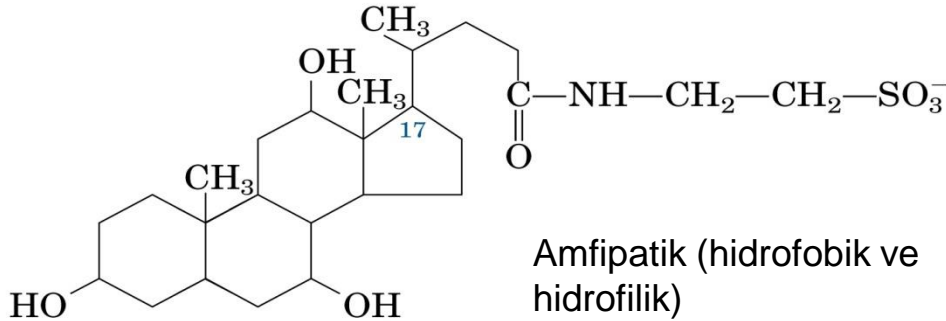
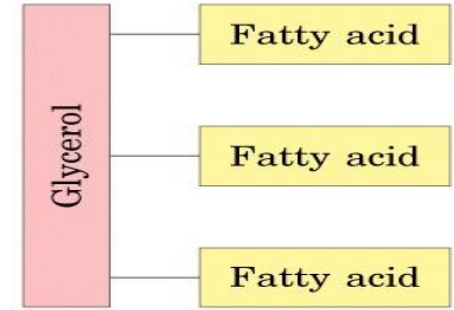
- trigliseridlerin yağ asitlerini 1,3 pozizyonda koparır
- optimum pH 8
- safra asitleriyle inhibe edilir

Ko-lipaz

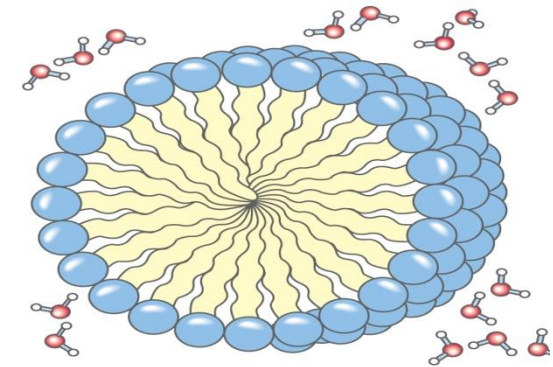
- bir lipaz değildir
- pankreas lipazının fonksiyonu için gerekli değildir.
- pankreas lipazını misel üzerinde stabil kılar

Safra tuzu bağımlı lipaz

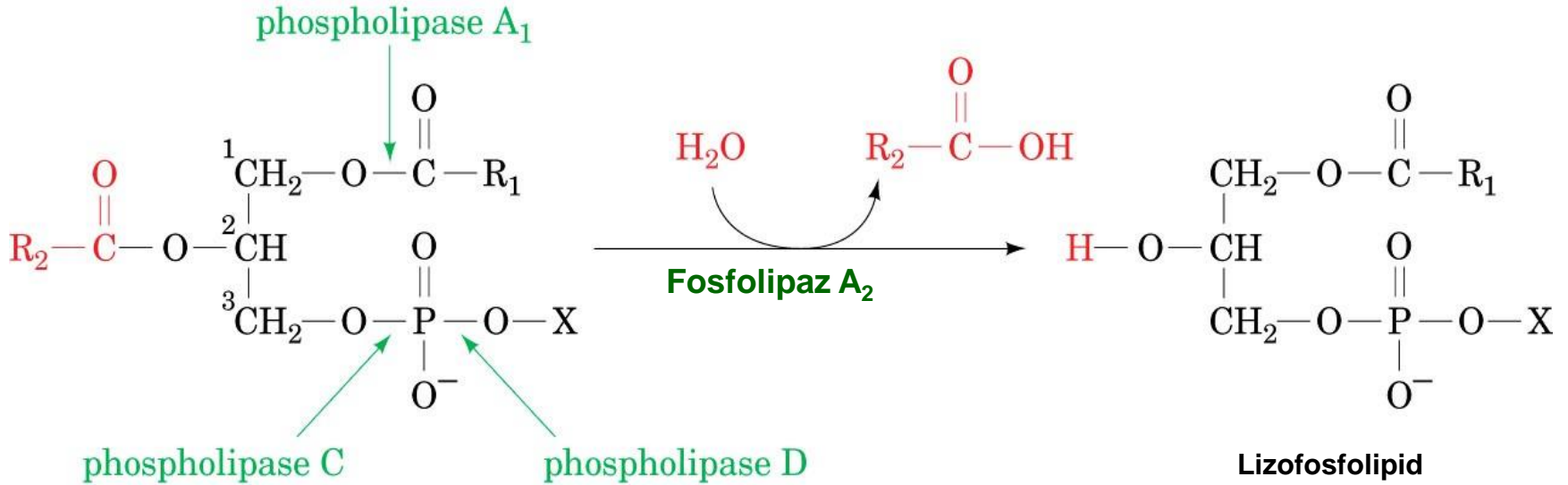
Triacylglycerols



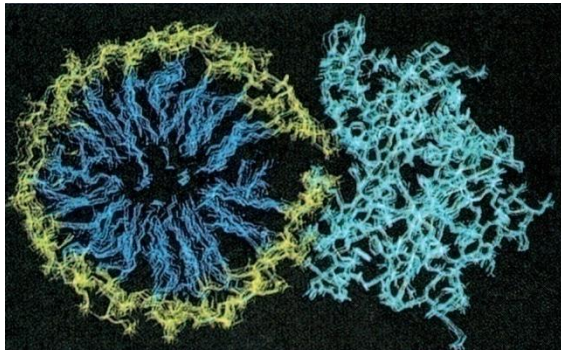
Taurokolik asit
(safra tuzu)



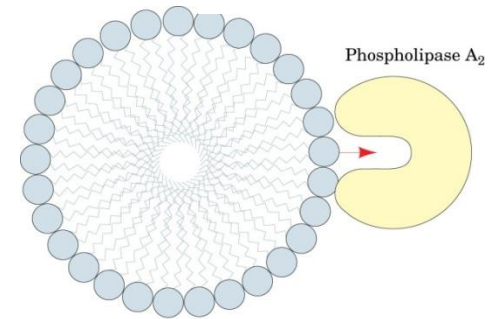
Fosfolipidler pankreatik fosfolipazlarca yıkımlanır



Fosfolipid



hipotetik model



Lipid misel

“interfacial aktivasyon”: Enzim sadece miseller ile kompleks halde iken aktiftir.

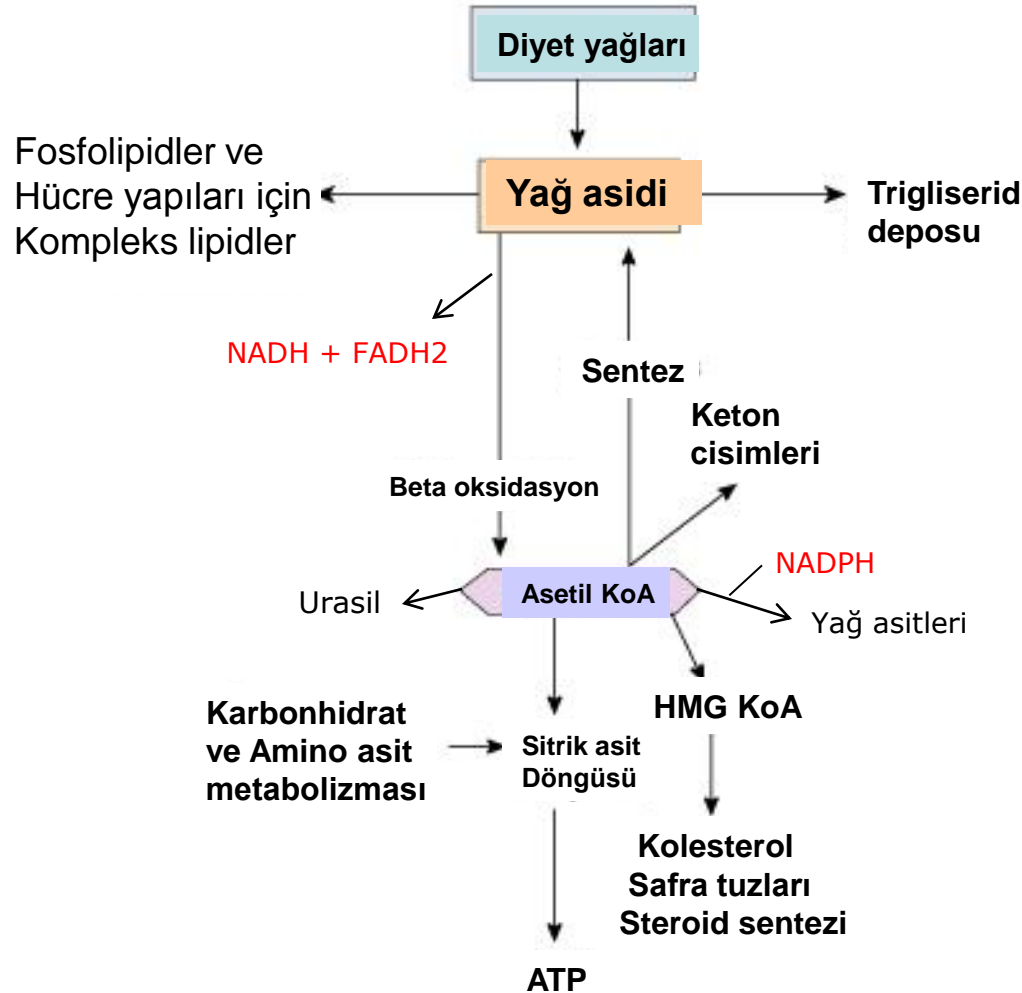
Emilim ve kullanım

- Monoglisericidler
- Serbest Yağ Asitleri
- Karaciğer
 - Kullanılır
 - Fosfolipid Sentezi
 - VLDL ve LDL Sentezi
 - Kolesterol sentezi
 - Safra asitleri sentezi



Yağ metabolizmasının Karaciğer geçidi

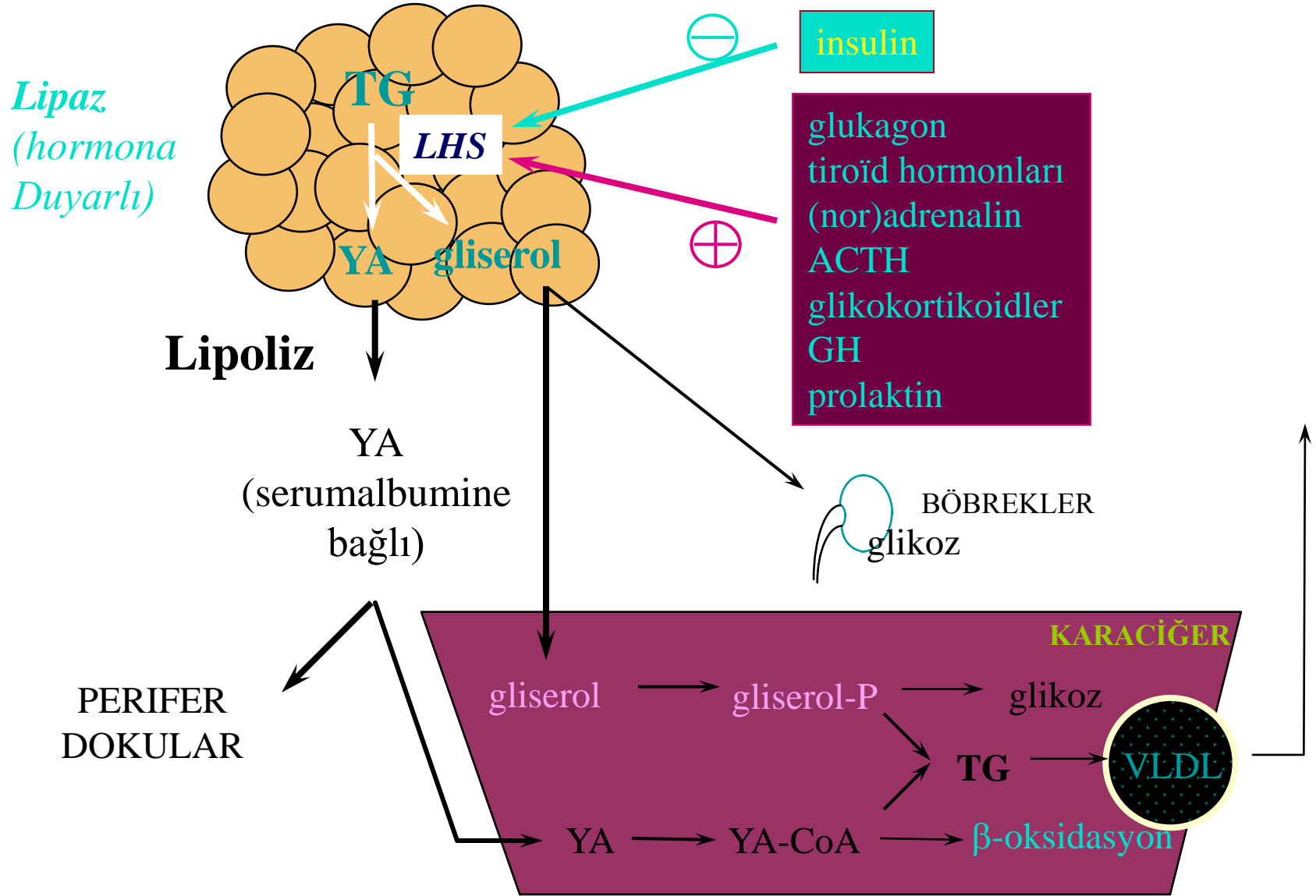
Beta oksidasyon yağ asitlerini iki karbonlu Asetil KoA lara koparır ve ATP sentezlenir, ya da keton cisimleri ve kolesterol sentezinde kullanır.



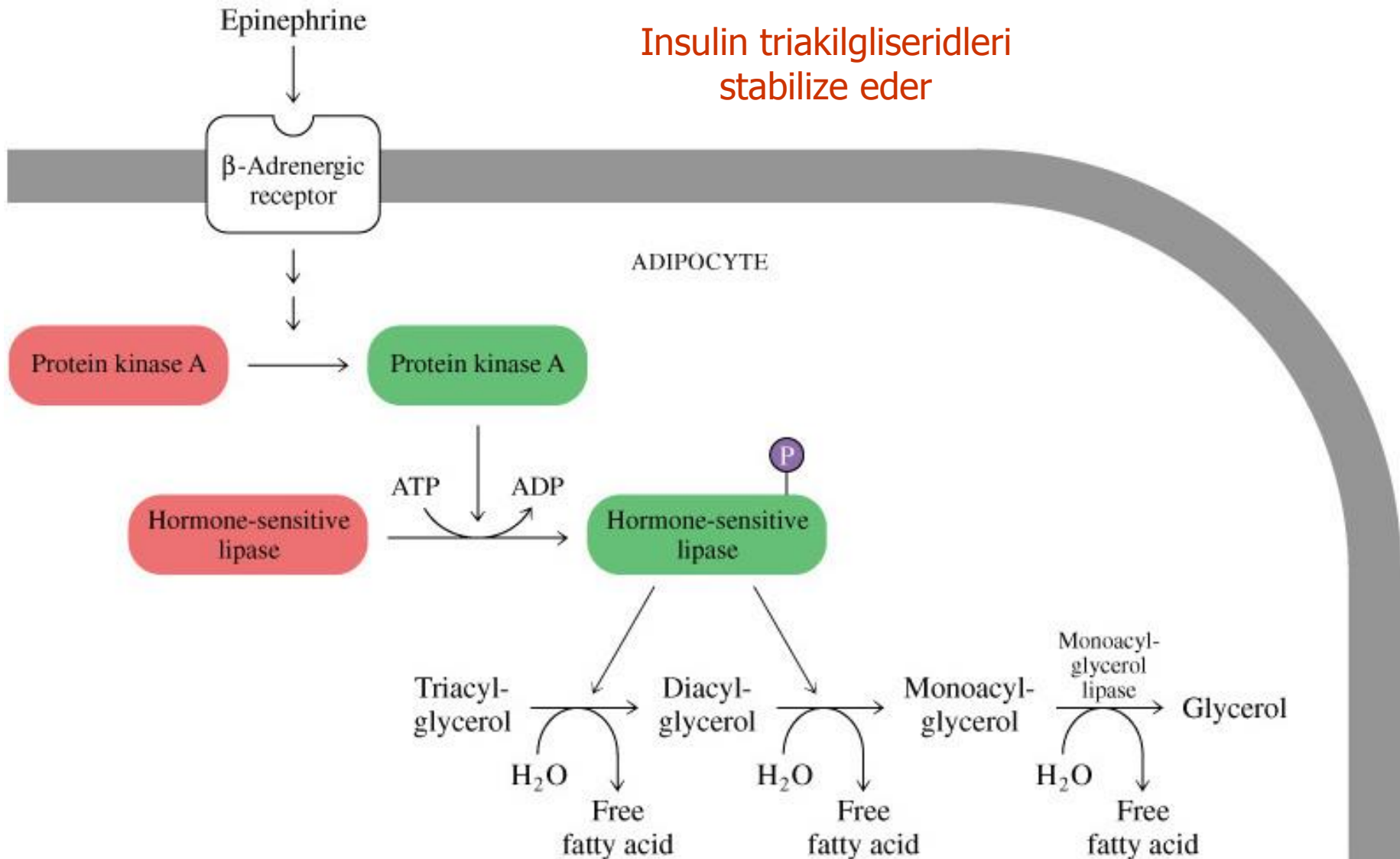
Lipid Yıkımlanması (Lipoliz)

- Lipoliz
- Esterleşmemiş (serbest) yağ asitlerinin taşınması
- Yağ asidinin yakalanması, alınması ve oksidasyonu

Lipoliz hormonal kontrol altındadır



Adipozitlerde Triakilgliserol Yıkılımı



- Yağ dokudan çıkan yağ asitlerinin $\frac{3}{4}$ 'ü plazmada albumine bağlı olarak (lipalbumin) taşınır.
- Bir molekül albumin 7 yağ asidini sıkı, 20'den fazlasını ise zayıf bağlarla taşır.
- Yağ dokuda serbest kalan gliserol bir daha kullanılamaz ve dokuyu terk ederek kana geçer ve karaciğere taşınır.
- Karaciğerde yeniden esterleştirilip trigliserid halinde VLDL yapısına katılır. Veya glikoz sentezine (glikoneogenez) katılır.

Yağ asitlerinin dokuda kullanımı

- **Yağ asidi alımı**
 - > plazma serbest (albumin-bağlı) yağ asidi düzeyleri lipoliz hızına bağlı olarak önemli derecede değişir.
 - > **alım**: serbest difüzyonla plazma membranı geçilir
 - > alım hızı plazma derişimi ile orantılıdır.
- **Yağ asidi kullanımı talep ile düzenlenir, yakıt ekonomisi sağlanır**
 - > FAD ve NAD β -oksidasyon için gereklidir
 - > Bu faktörler hücrelerde sınırlıdır
 - > elektron transport zincir, ADP var oldukça, genellikle oksitleyici kofaktörleri üretir
- **Karaciğer kaynaklı VLDL'ler**
 - > Yağ asidi karaciğer enerjisinin üstünde ise TG'lere çevrilmesi ve VLDL'lerde yoğunlaşması gerekir ve dolaşıma verilir
 - > dokular lipoprotein lipaz ile onları kullanıma hazırlarlar
 - > VLDL beslenme ve açlık durumunda

Yağ asitlerinin Oksidasyonu ve Enerji üretimi

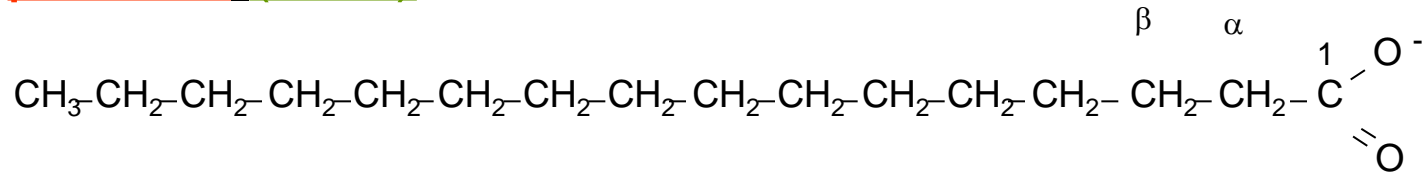
- Sitoplazmada aktive edilen yağ asitleri mitokondride oksitlenebilir.
- Aktivasyon **yağ akil-CoA ligaz (akil-CoA sentetaz** ya da **tiyokinaz**) ile katalizlenir.
- Bu reaksiyonun net sonucu 2 mol ATP harcanmasıdır.



- Yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondria da görülür. Yağ asitlerinin mitokondriye taşınması **acyl-carnitine** aracılığıyla olur. Ki bu da **carnitine acyltransferase I** etkisiyle üretilir. Bu enzim mitokondrial membranın dış yüzünde bağlıdır. acyl-carnitine molekülü mitokondri içine transfer eder. Mitokondri içinde ikinci bir enzim **carnitine acyltransferase II** yağ akil-CoA molekülünün rejenerasyonunu katalizler.
- Yağ asidi oksidasyon olayları beta-oksidasyon olarak adlandırılır. Yağ asidi molekülünün beta karbon pozisyonundan 2C ayrılmasıyla döngü neticelenir.
- Beta oksidasyonun her döngüsü bir mol NADH, bir mol FADH₂ ve bir mol acetyl-CoA üretir.
- Acetyl-CoA beta oksidasyonun her döngüsünün son ürünü olup oradan TCA döngüsüne girer. Oluşan NADH, FADH₂ redüklenmiş kofaktörler elektron tranpost sisteme taşınarak ATP üretilir.
- Yağ asitlerinin oksidasyonu KH karbonlarının oksidasyonundan karbon başına daha fazla ATP üretir.
- Bir mol oleik asidin oksidasyonunun net sonucu (18-karbonlu doymamış yağ asidi) 146 mol ATP (2 mol yağ asidi aktivasyonu sırasında harcanmıştı), Buna karşın Glikozun karbon atomlarından 114 mol ATP üretilir.

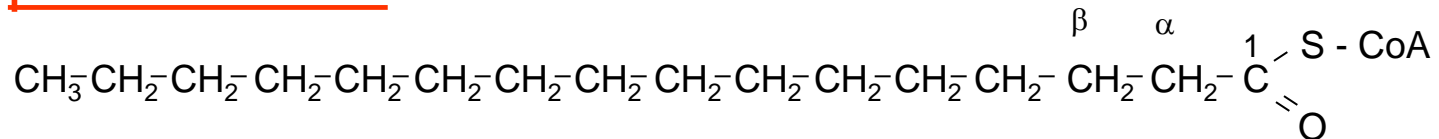
Yağ asitlerinin β -oksidasyonu

palmitat (16:0)

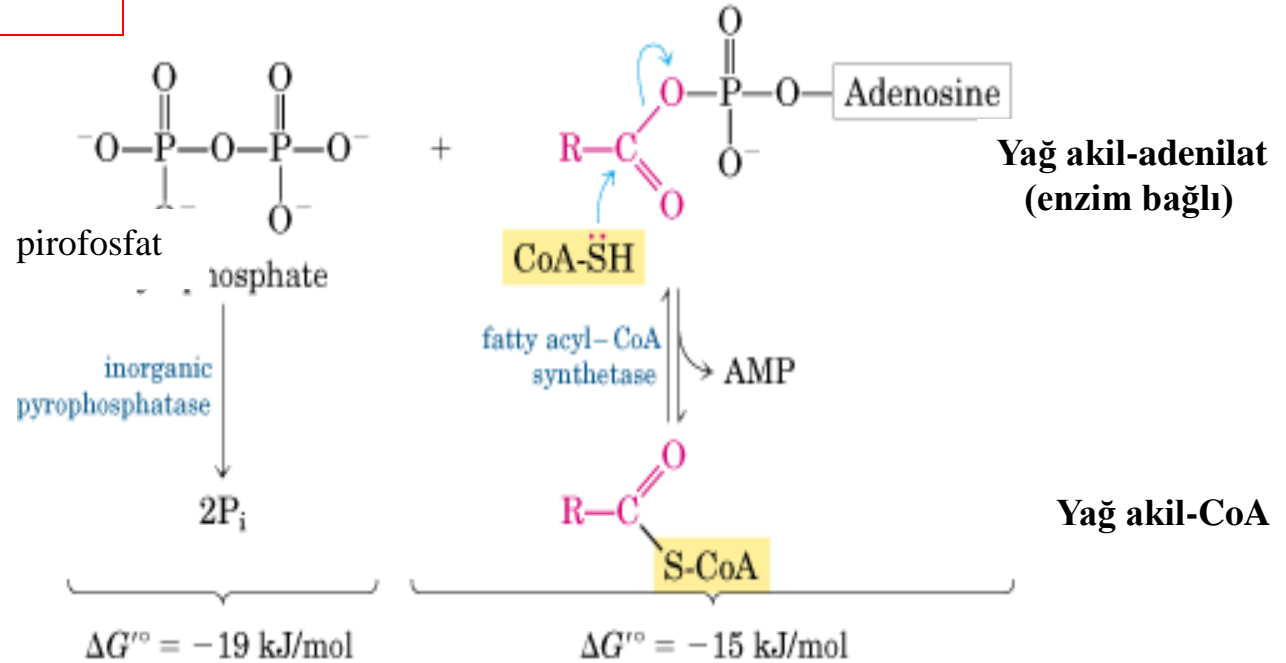
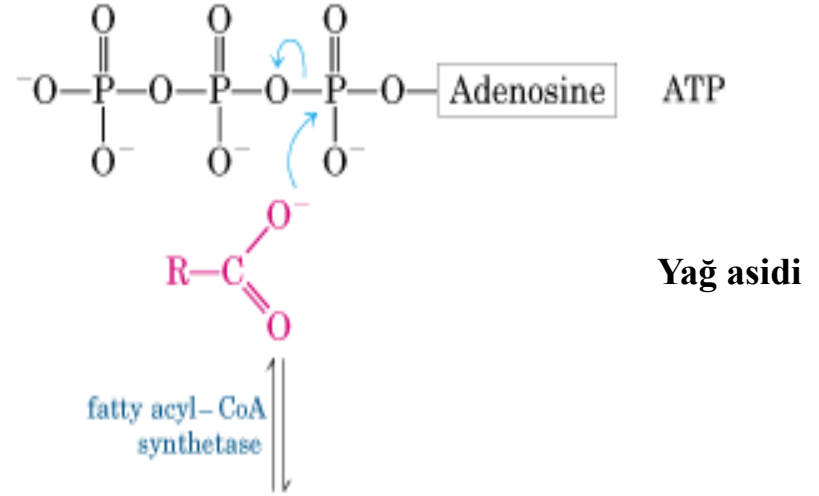
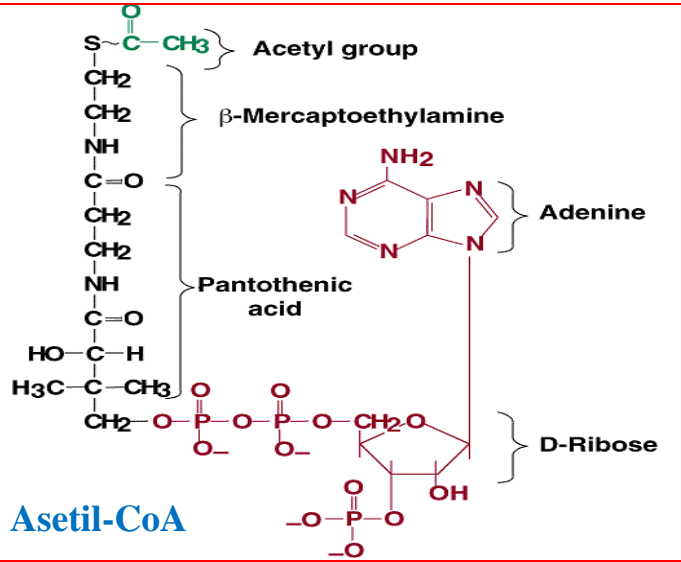


- yağ asitlerinden asetil-CoA üretimi
 - genellikle düşük glikoz düzeyleri bu üretimi sınırlandırır.
- TG depolarından yağ asitlerinin salınımı ile düzenlenir.
 - epinefrin, glukagon, ACTH cAMP sentezini uyarır.
 - cAMP bir cAMP bağımlı kinazı uyarır ki bu fosforile edilir (ve aktive edilir) hormon sensitif lipaz (HSL)
- mitokondrialarda, peroksizomlarda yağ asidi ilk önce CoA ile “aktifleşir”

palmitoil-CoA

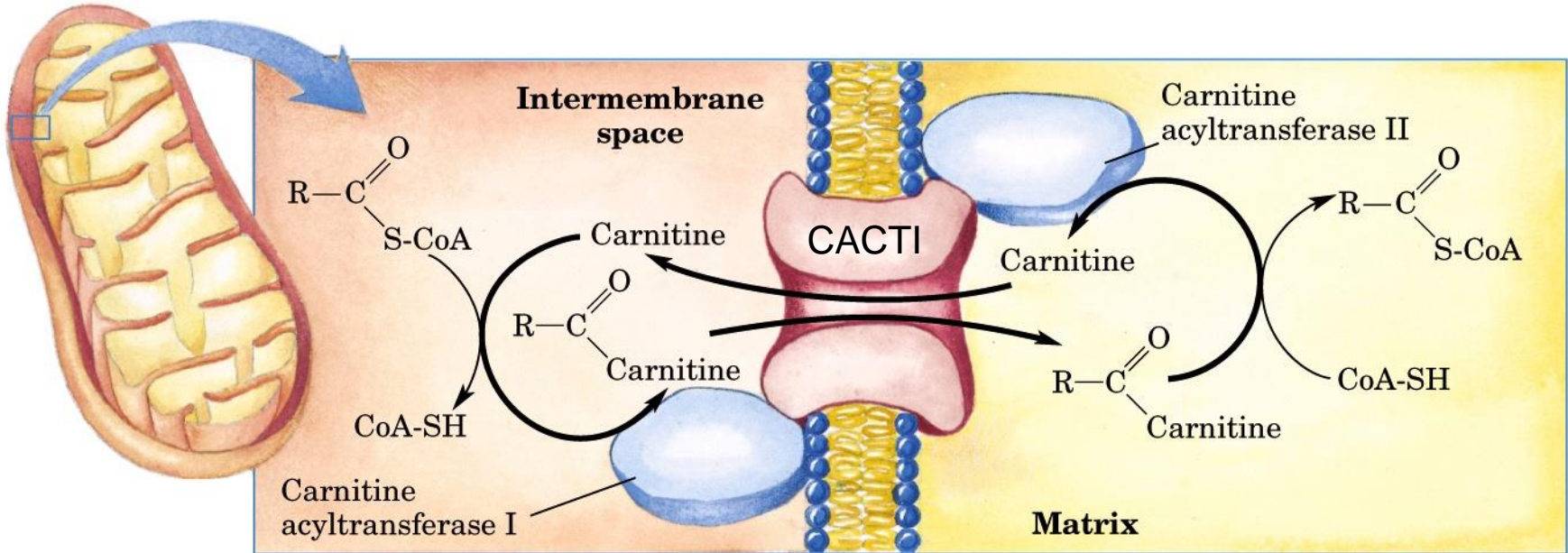


Yağ Asidi Aktivasyonu



(iki aşamalı bir reaksiyonla)

Yağ asitlerinin aktivasyonu ve mitokondrial matrikse taşınması



Karnitin akiltransferaz I (aka karnitin palmitoil transferaz I - CPTI)

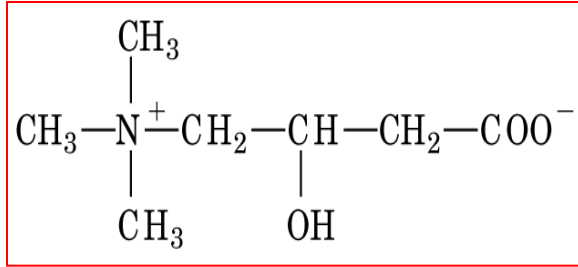
- mitokondrial iç membranda (IMM) yer alır
- malonil-CoA ile inaktive edilir.
 - Bu inaktivasyon diyabette görülmeyebilir
- akil-CoA ile aktive edilir.
- fosforilasyonla da aktive olabilir (glukagon ve cAMP bağımlı kinaz)

Karnitin akilkarnitin taşıyıcı (CACT1)

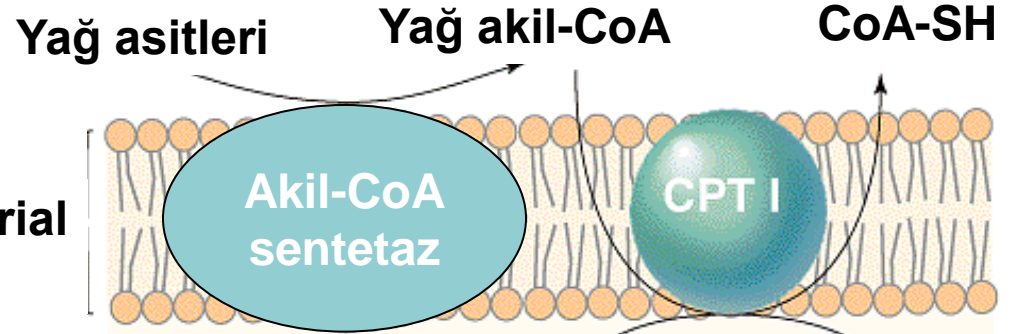
- matriks karnitinin iç zar akilkarnitin için değişim

Karnitin akiltransferaz II (aka karnitin palmitoil transferaz II - CPTII)

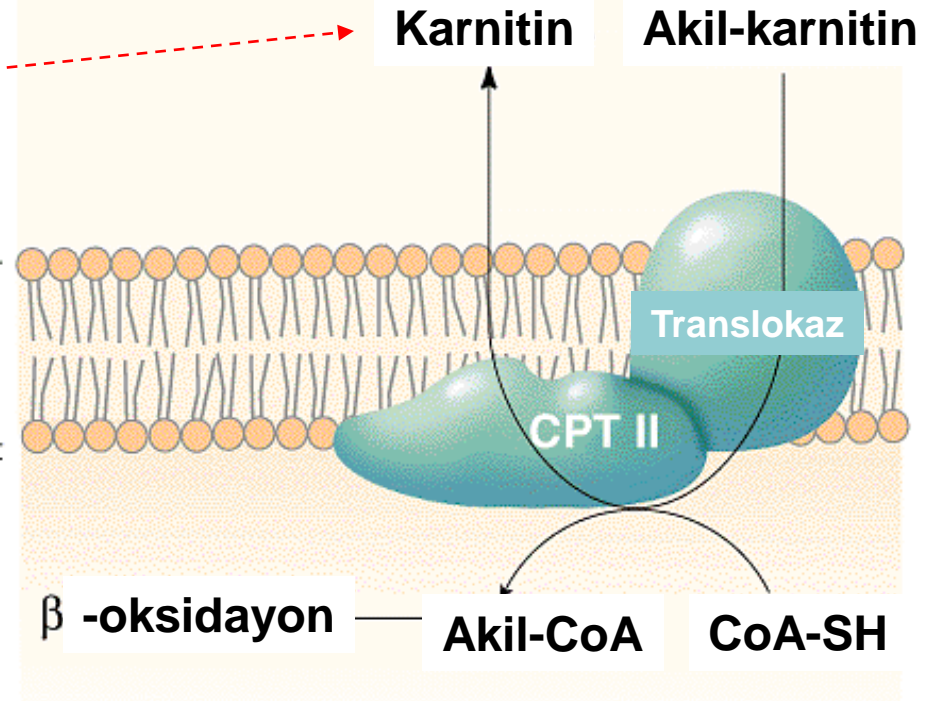
- akil-carnitini mitokondrial matrikste akil-CoA'ya çevrilmesi



Dış mitokondrial zar

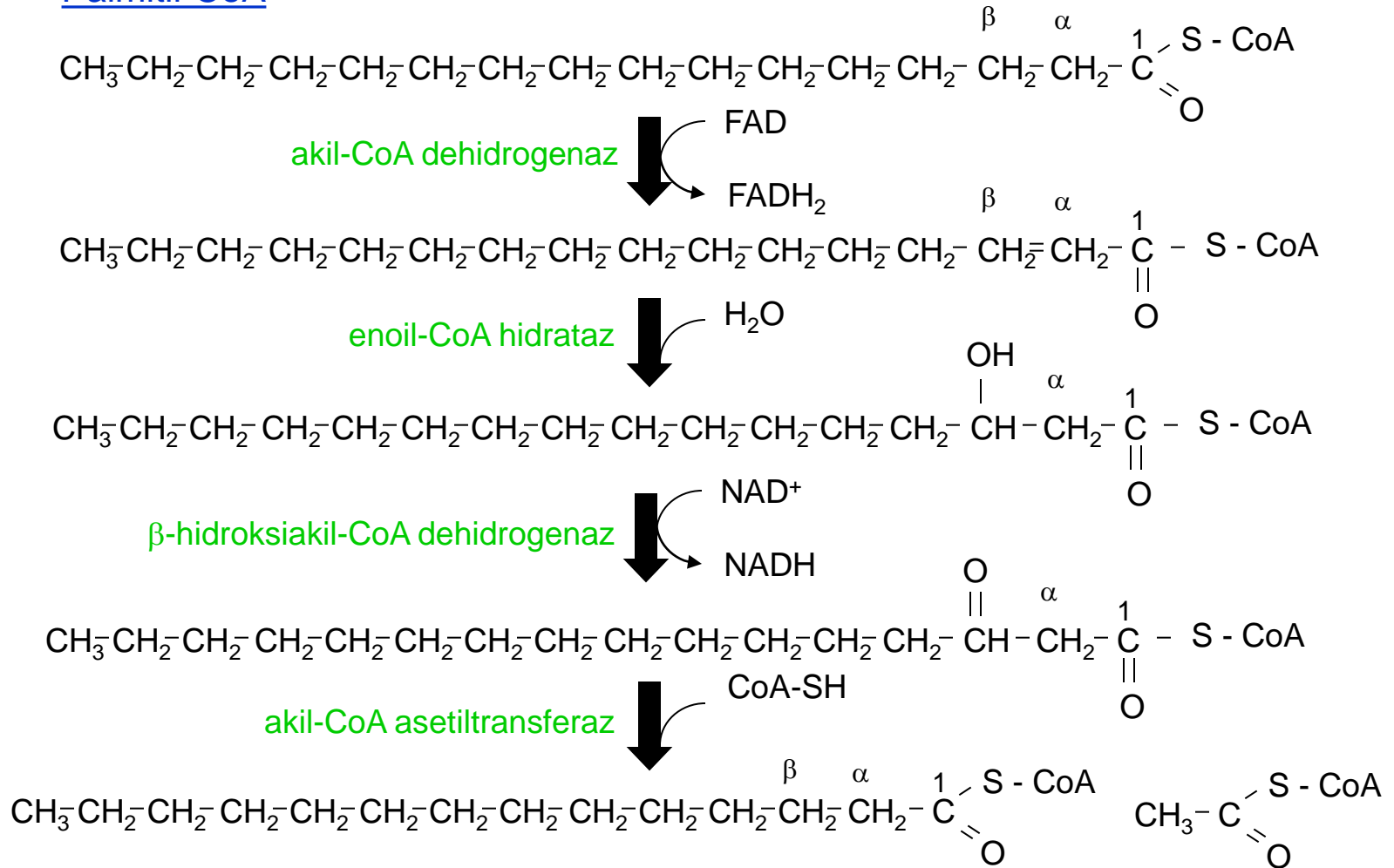


İç mitokondrial zar

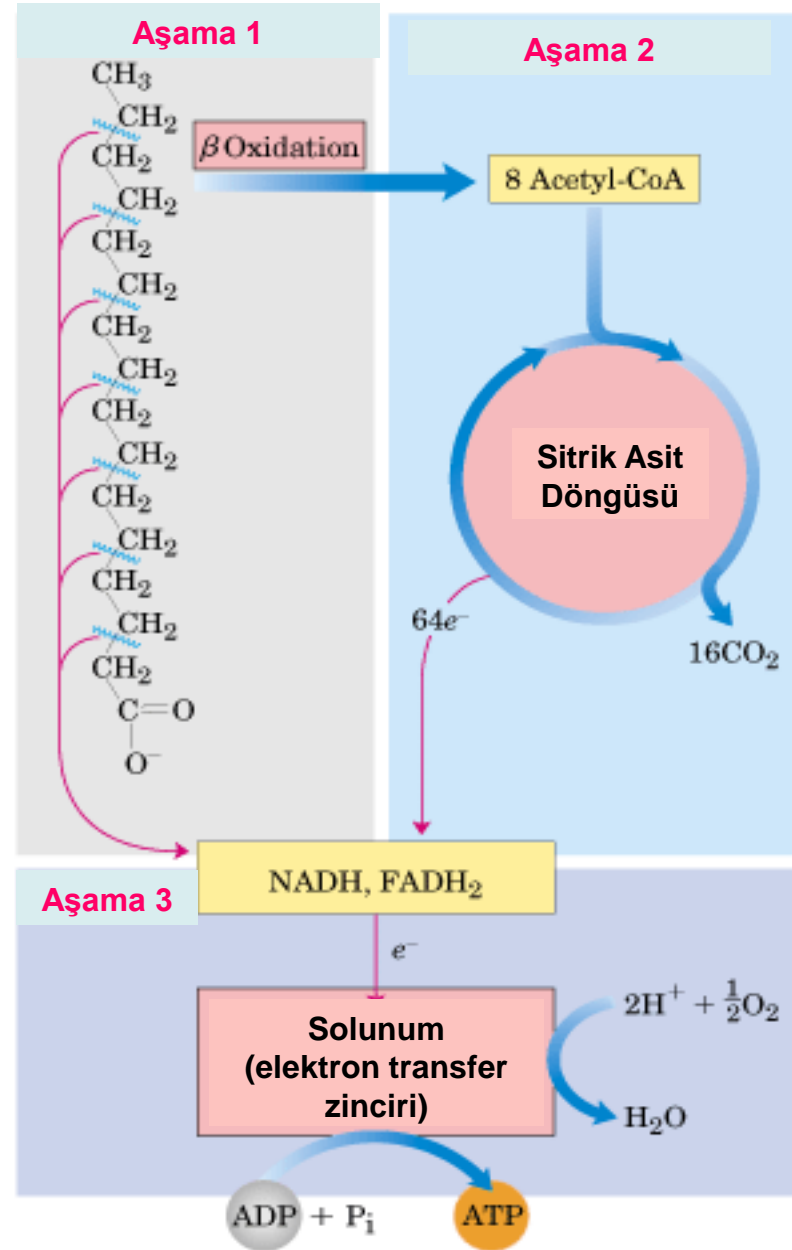
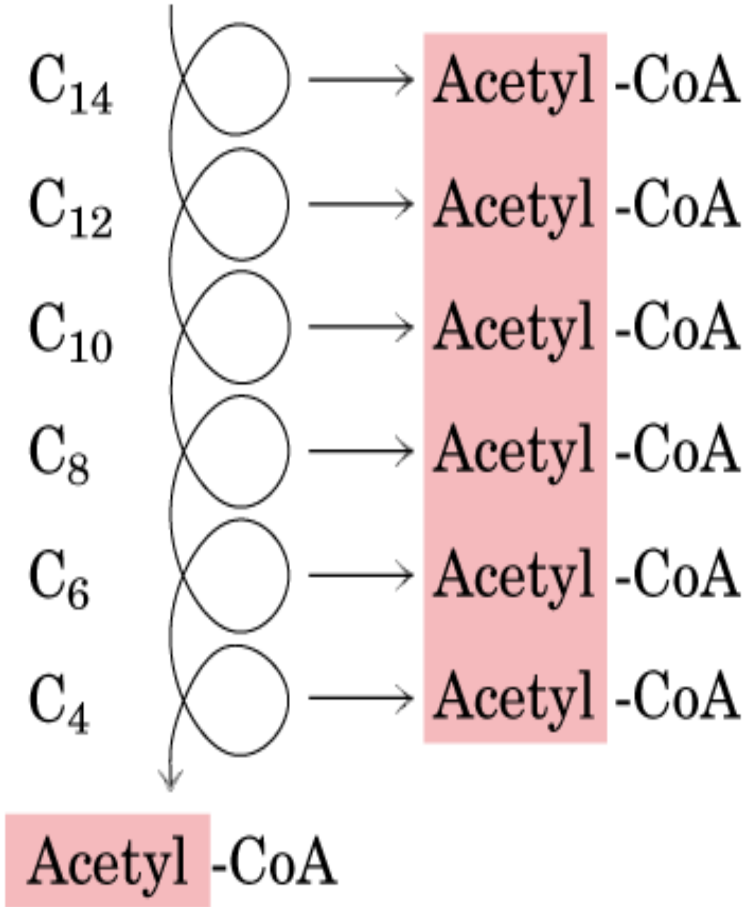


Yağ asitlerinin β -oksidasyonu

Palmitil-CoA



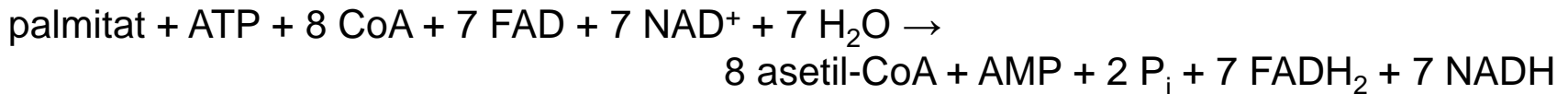
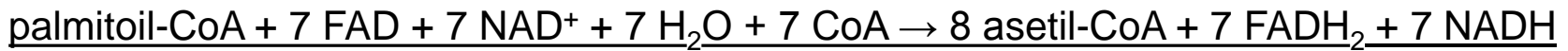
β -oksidasyon Aşamaları



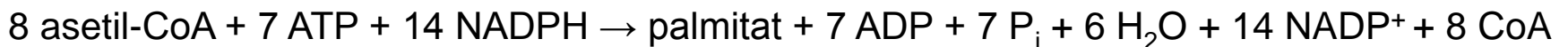
Yağ asitleri β -oksidasyonunun net reaksiyonu

Yağ asidi sentezi ile karşılaştırma

β -oksidasyon



yağ asidi sentezi



Palmitat tam oksidasyon sonrasında ~129 ATP molekülü sağlar

- Palmitoil~CoA C16-akıl CoA'dır.
- Döngüye 7 kez girer, her döngüde 2 asetil~CoA üretir.



$$7 \text{ NADH} \times 3 \text{ ATP/NADH} \text{ -----> } 21 \text{ ATP}$$

$$7 \text{ FADH}_2 \times 2 \text{ ATP/FADH}_2 \text{ -----> } 14 \text{ ATP}$$

$$8 \text{ asetil~CoA} \times 12\text{ATP/asetil~CoA} \text{ -----> } 96 \text{ ATP}$$

$$\text{Toplam} \text{ -----} 131 \text{ ATP}$$

$$\text{Palmitat aktivasyonu} \text{ -----> } -2 \text{ ATP}$$

Net

129 ATP

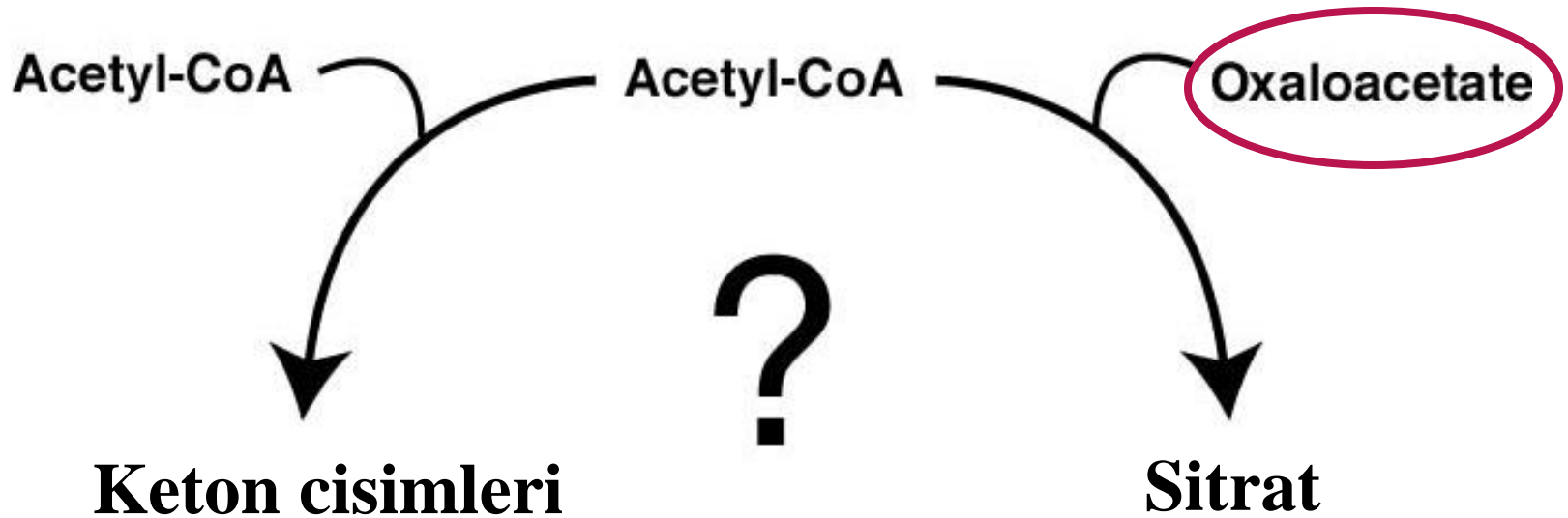
Alternatif Oksidasyon Yolları

- Doğal lipidlerin çoğu çift sayıda karbon atomu içerir. Çok az bir kısmı tek sayılıdır; Tek sayılı yağ asitlerinin β -oksidasyonu asetil-CoA birimleri ve tek mol propionil-CoA sağlar.
- Propionil-CoA ATP-bağımlı bir geçit ile suksinil-CoA'ya çevrilir.
- Suksinil-CoA oksidasyon için TCA döngüsüne girer.
- Doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında doymuş olanlardaki yolların önemli bir kısmı izlenir, çift bağ dikkate alınmaksızın.
- Sıra çift bağa geldiğinde, bağ spesifik bir **enoyl-CoA isomerase** ile izomerize edilir ve oksidasyon devam eder.
- Linoleatta Δ -12 doymamış bağ varlığı oksidasyon sırasında bir dienoyl-CoA oluşturur. Bu molekül ilave oksitleyici enzim olan ve NADPH gerektiren **2,4-dienoyl-CoA redüktaz**'ın substratıdır.
- **Fitanik asit** ruminant dokularında yaygın bulunan bir yağ asididir.ve günlük üretim diyetle alınan yağ asitlerine bağlı olarak değişir ve önemlidir. Çünkü, fitanik asit metile olur, beta-oksidasyon yolunun ilk enzimi (akil-CoA dehidrogenaz) substratı olmaz. İlave bir mitokondrial enzim, **α -hidroksilaz**, bir – OH grubunu fitanik asidin alfa-karbonuna ekler, bu şekilde oksidasyon enzimlerinin bir substratı olarak hizmet eder.
- Bu olay **α -oksidasyon** olarak bilinir.
- **omega (w) oksidasyon**
 - Karaciğer ve böbrek ER'da gerçekleşir.
 - substratlar: orta zincir (C10, C12) yağ asitleri
 - O₂ ve NADPH gerekir

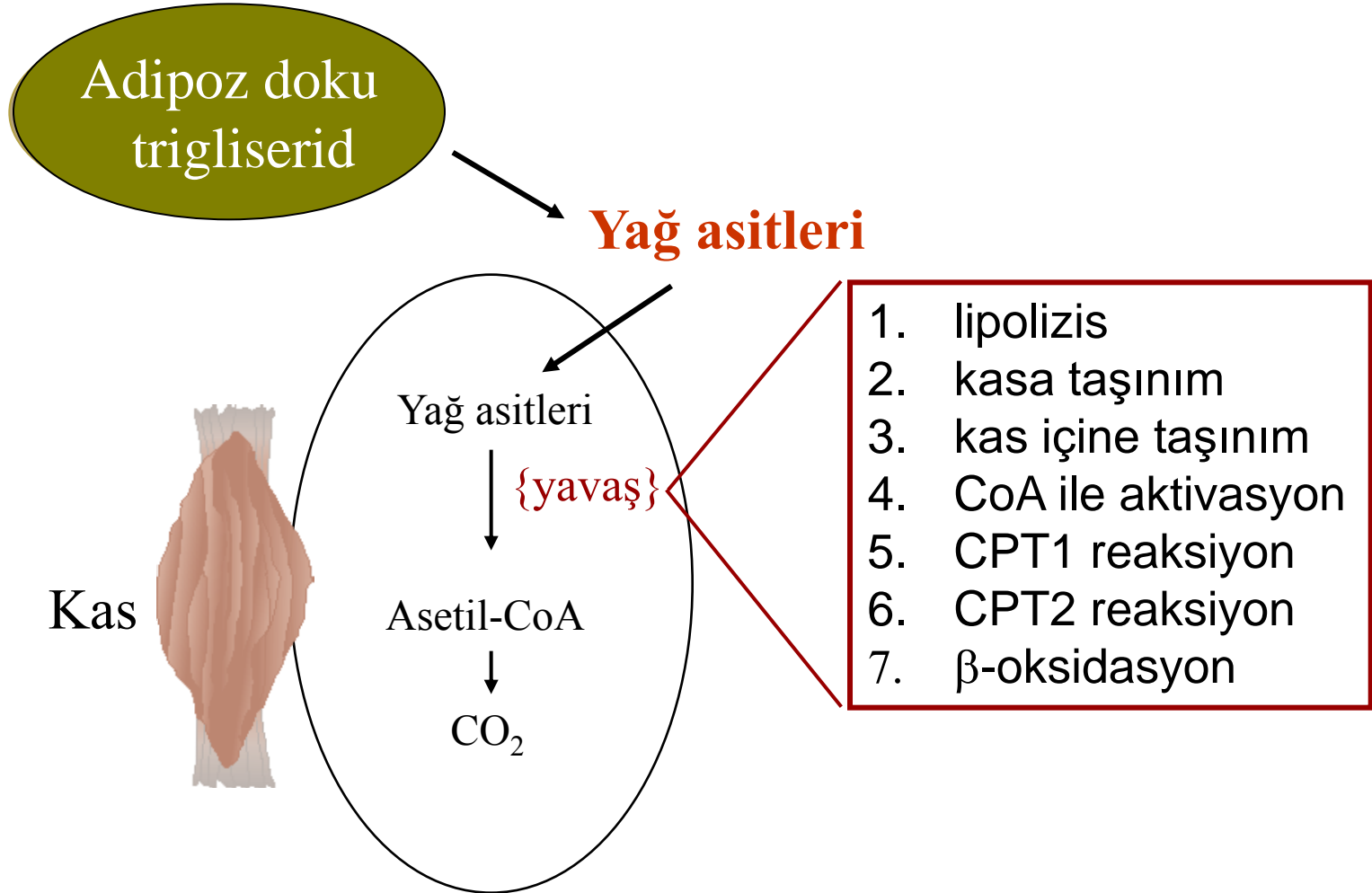
Keton cisimleri oluşumu

- **Keton cisimi üretim**
 - > özellikle karaciğerde görülür
 - > açlıkta ve diyabette oluşur
 - > doğrudan bir hormonal kontrol altında değildir
- **Açlıkta hepatik β -oksidasyon**
 - > yüksek glukagon, düşük insulin; katekolamin
 - > yağ doku lipolizi ve karaciğer uygun yağ asidi
 - > yağ asitlerinin yüksek oksidasyonu glikoneogenezisi besler
- **Açlıkta hepatik glikoneogenezis**
 - > glikoneogenezis OAA ın azalması ve TCA döngüsünün yavaşlaması ile sonuçlanır
 - > yüksek β -oksidasyon ve düşük TCA döngüsü asetil CoA ve asetoasetil CoA birikimi ile sonuçlanır.
 - > bunlar keton cisimleri üretimine neden olur: **asetoasetat** ve deriveleri **β -hidroksibutirat** ve **aseton**

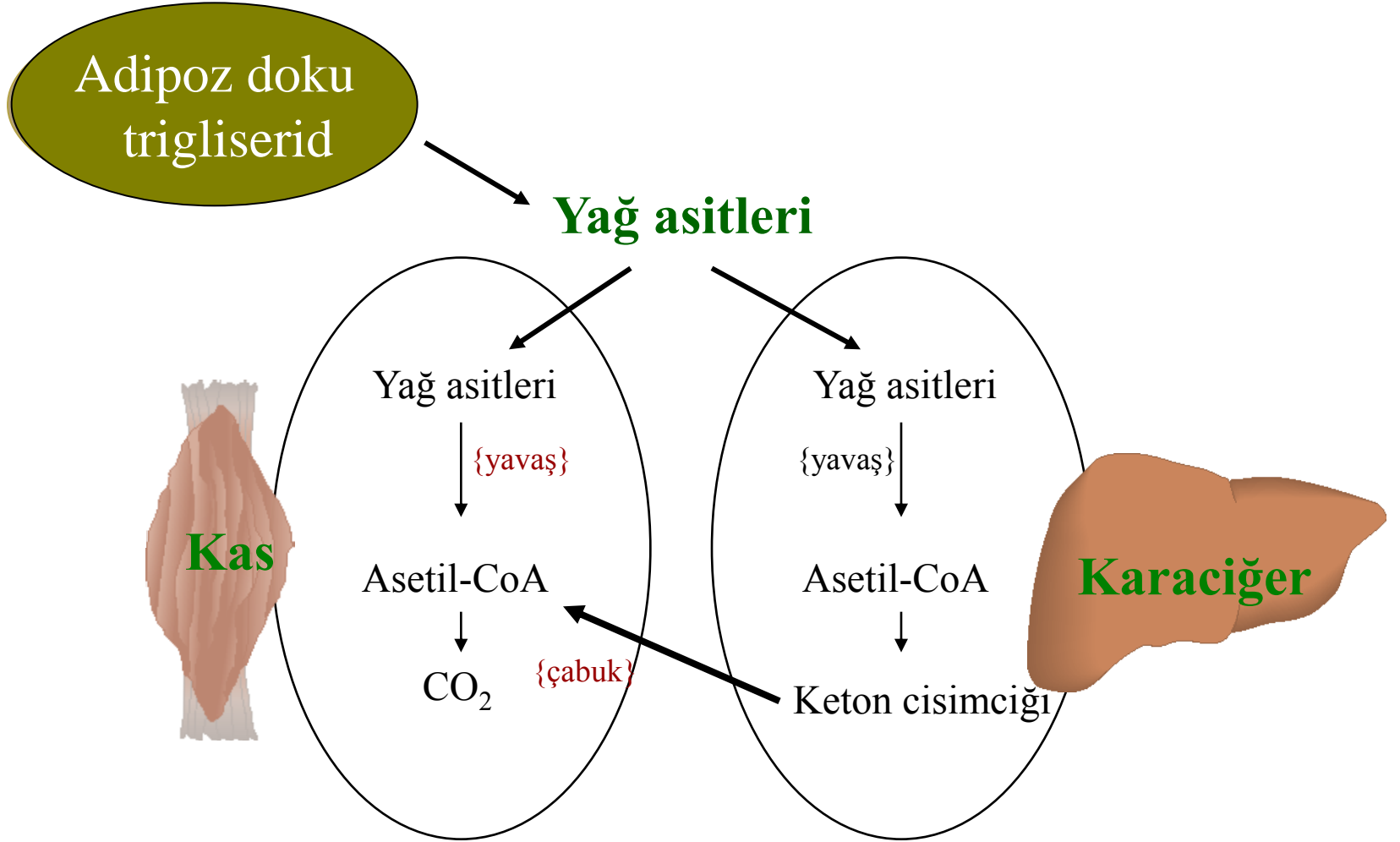
Sitrat oluşumu ya da ketogenezis ?



Keton cisimleri neden yapılır ?

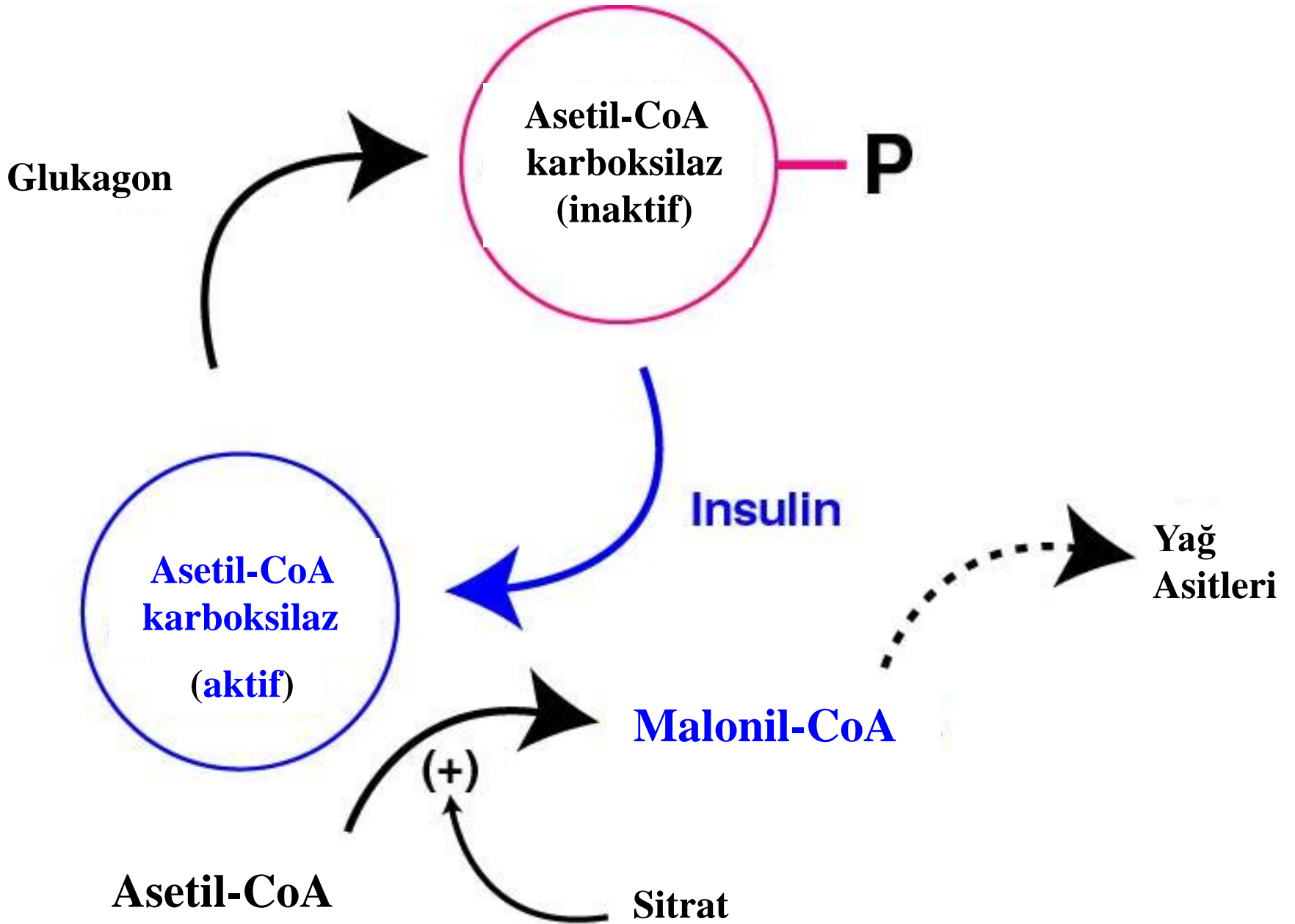


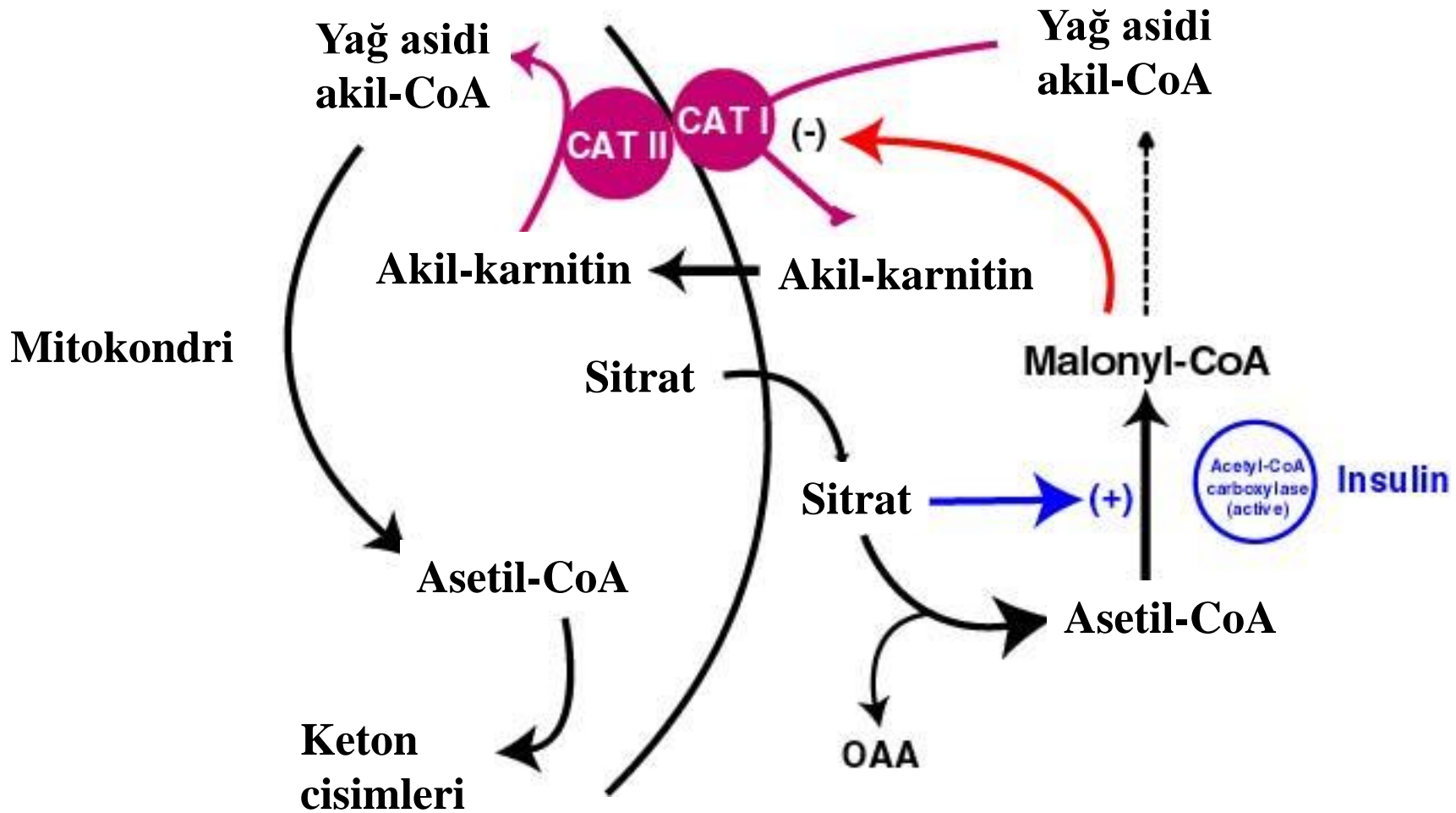
Neden keton cisimleri yapılır ?

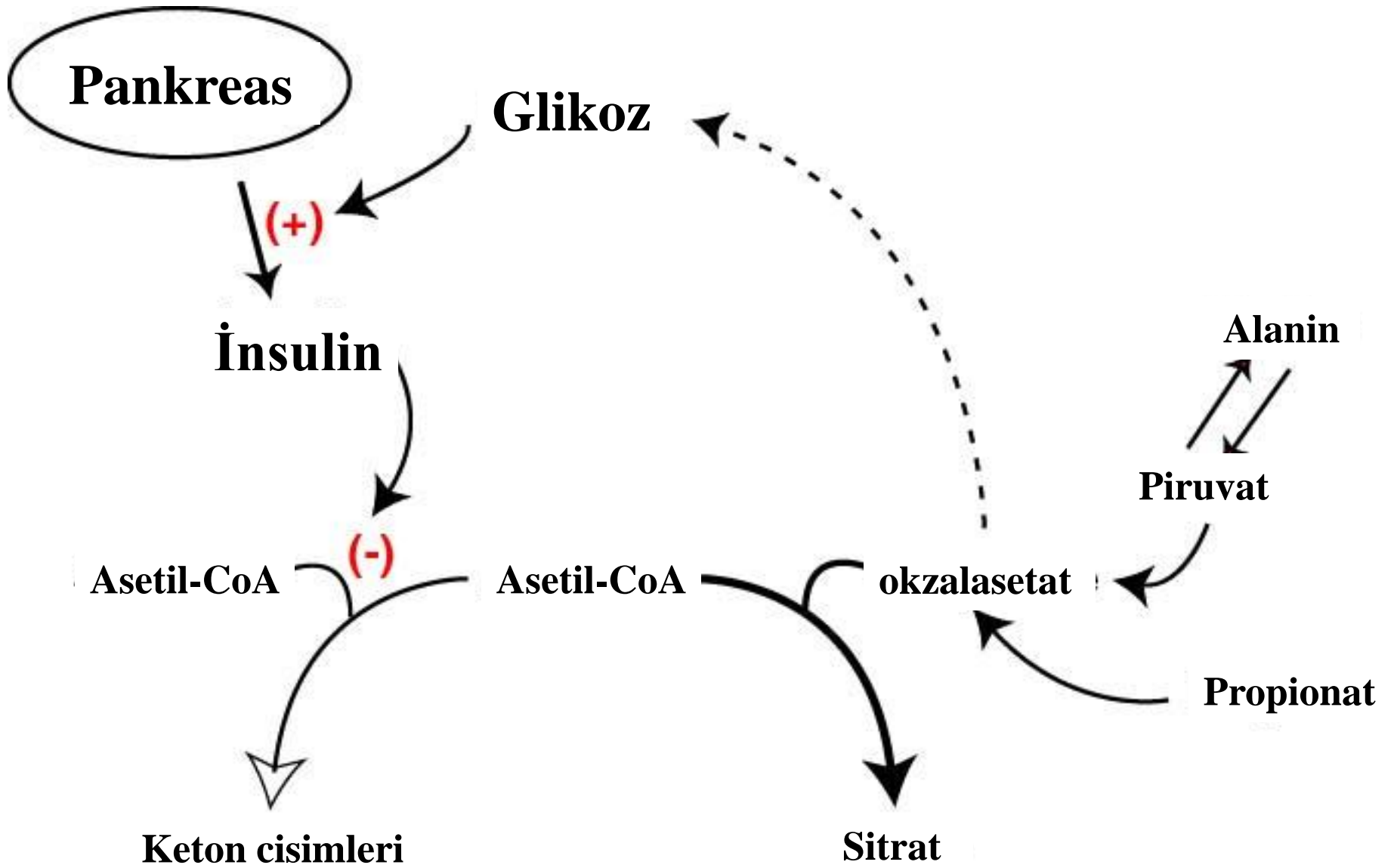


Ketogenezin Düzenlenmesi

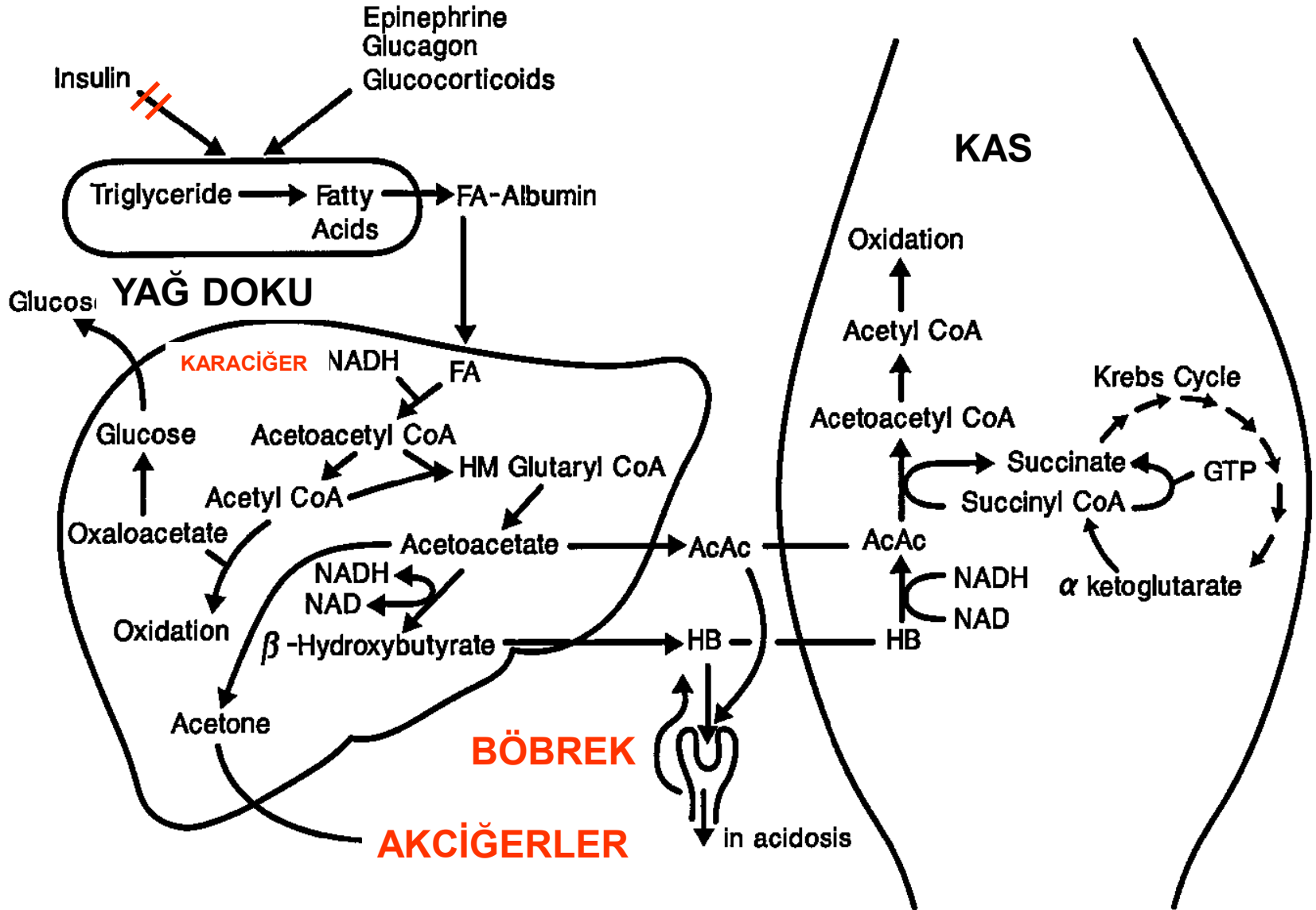
- Yağ asidi metabolizma hızı bireyin fizyolojik durumuyla belirlenir.
- Ketogenez birincil olarak karaciğerde gerçekleşir ve çeşitli faktörlerden etkilenir:
 1. Adipöz dokudan serbest yağ asitlerinin salınımının kontrolü karaciğerde ketogenez düzeyini doğrudan etkiler (**substrat-düzeyinde regülasyon**).
 2. Karaciğerde yağlar birbiriyle sıkı ilişkili iki yola girer. Yağ asidini akil-CoA'ya aktive eder ve oksitler ya da gliserol ile triakilgliserole esterleştirir.
 3. Yağların oksidasyonu ile Asetil-CoA ların üretimi TCA döngüsüyle tamamen oksitlenir. ATP gereksinimi arttığında asetil-CoA üretim hızı yükselir ve CO₂ e oksitlenir.
 4. Yağ oksidasyon hızı hormonal olarak düzenlenir ACC nin fosforilasyonu, ki onu aktive eder (glucagona cevap olarak) ya da onu inhibe eder (insulin etkisi).







Keton Cisimleri Üretimi ve Kullanımı

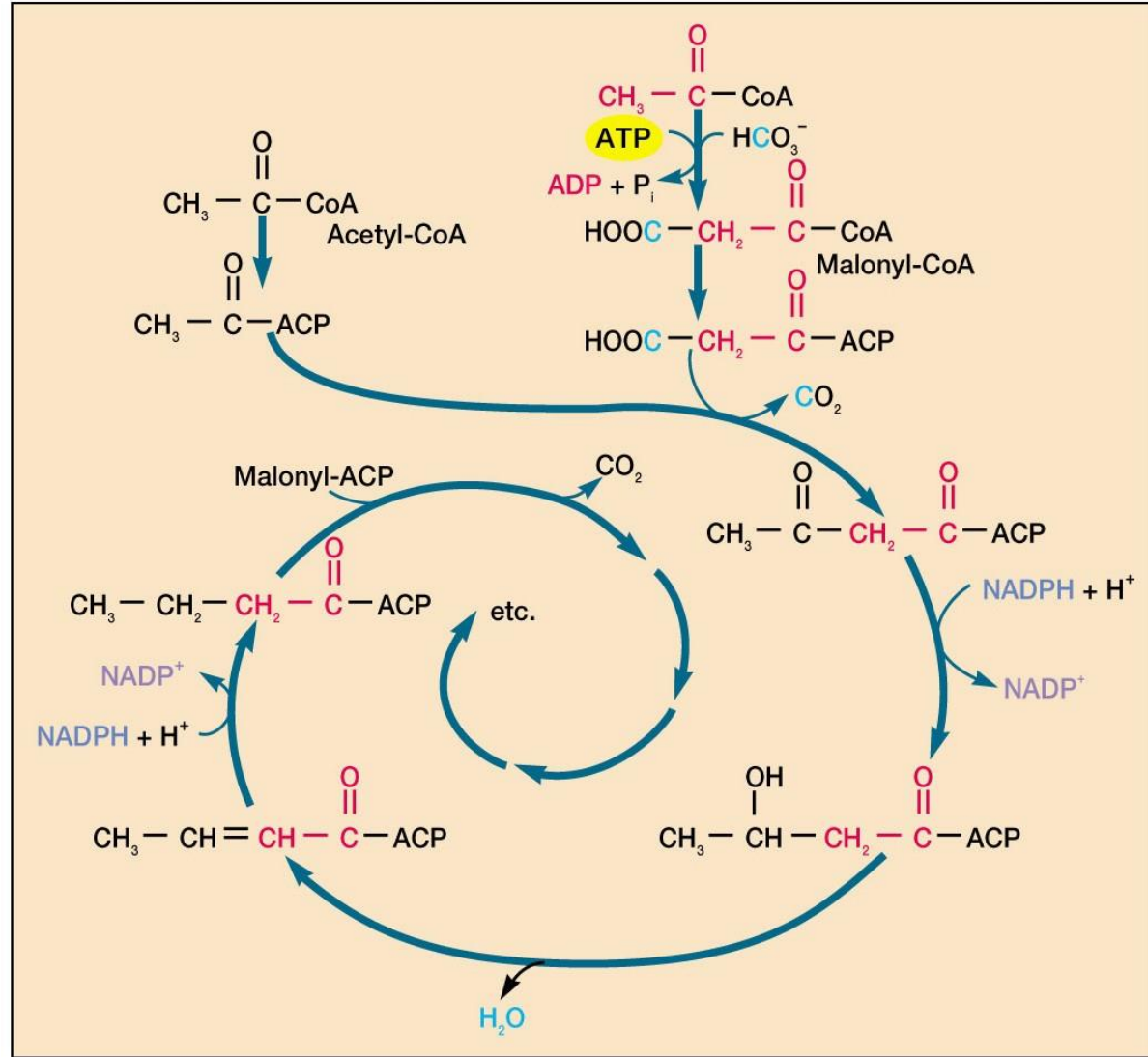


Keton cisimleri kullanımı

- **Keton cisimleri sistemik kana salınırlar**
 - > **aseton idrarla ve akciğer havası ile atılır**
 - > **asetoasetat ve β -hidroksibutirat yakıt olarak kullanılabilir,**
- **Keton cisimlerinin enerjiye dönüşümü:**
 - > **β -hidroksibutirat ve asetoasetat TCA döngüsünde üretilen suksinil CoA kullanılarak asetoasetil CoA ya dönüştürülür**
 - > **asetoasetil CoA 2 asetil CoAya koparılır : Krebs döngüsü**
- **keton cisimleri kullanan dokuların geniş değişim sınırları**
 - > **beyin kullanmaz çünkü asetoasetat aktive edici enzim yoktur**
 - > **enzim açlığın yaklaşık 4. gününde yapılır; aç beyin enerjisinin yaklaşık %50 sini keton cisimlerinden elde ettikleri için glikoza gereksinimi düşürür**
- **keton cisimlerinin aşırı oluşu asidozise neden olur, ki bu da keton cisimlerinin idrarla uzaklaştırılması ile düzeltilmeye çalışılır.**

Yağ asidi sentezi

- Yağ asidi sentetaz ile katalizlenir.
- Akil taşıyıcı protein (acyl carrier protein =ACP) aktivitesini içerir.



Yağ asidi sentezi

- Yağ asitlerinin biyosentezi ve oksidasyonu farklı geçitleri kapsar.
- Farklı enzimleri kullanır.
- Hücrenin farklı kesimlerinde gerçekleşir.

Yağ Asidi Sentezi

Yağ Asidi Yıkımlanması

NADP/NADPH bağımlı

NAD/NADH bağımlı

CO₂ (HCO₃⁻) gerekir

CO₂ gerekmez

sitozolik

mitokondrial

- İki önemli enzim sentez reaksiyonunu katalizler:
 1. Asetil-CoA karboksilaz
 2. Yağ asidi sentetaz

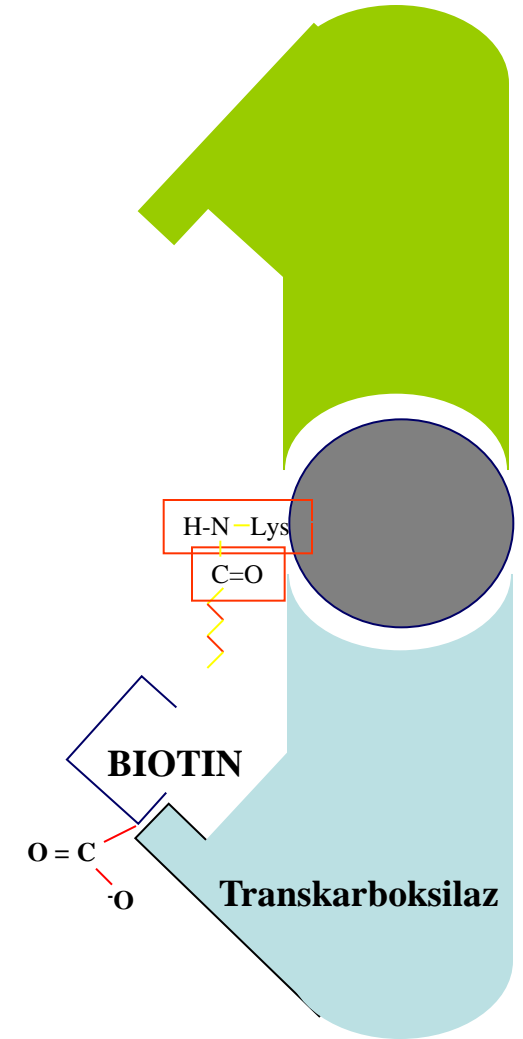
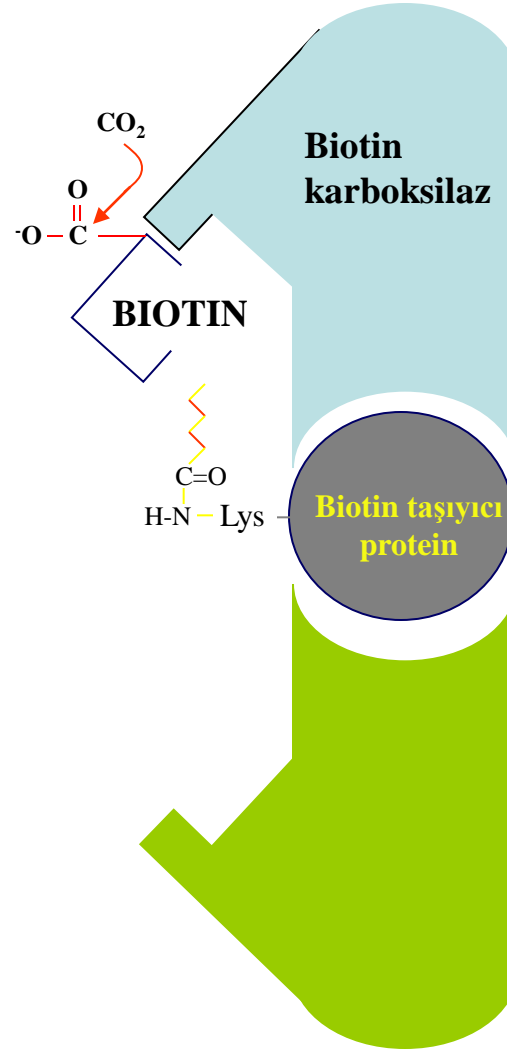
1. Asetil CoA karboksilaz

Tersinir olmayan iki aşamalı reaksiyon

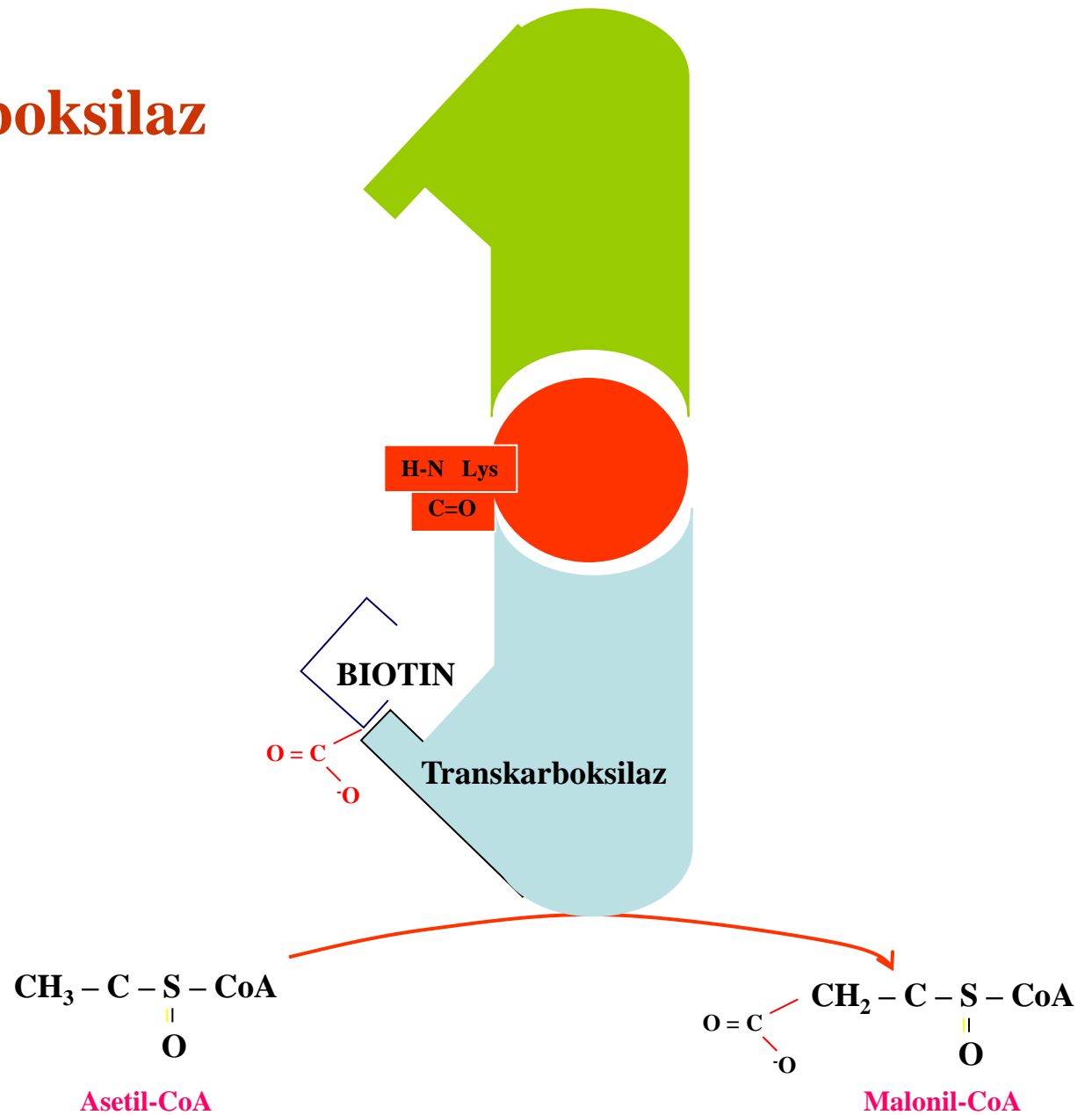
Bakteri – 3 polipeptid alt birim

Hayvan hücreleri - bir multifonksiyonel polipeptid

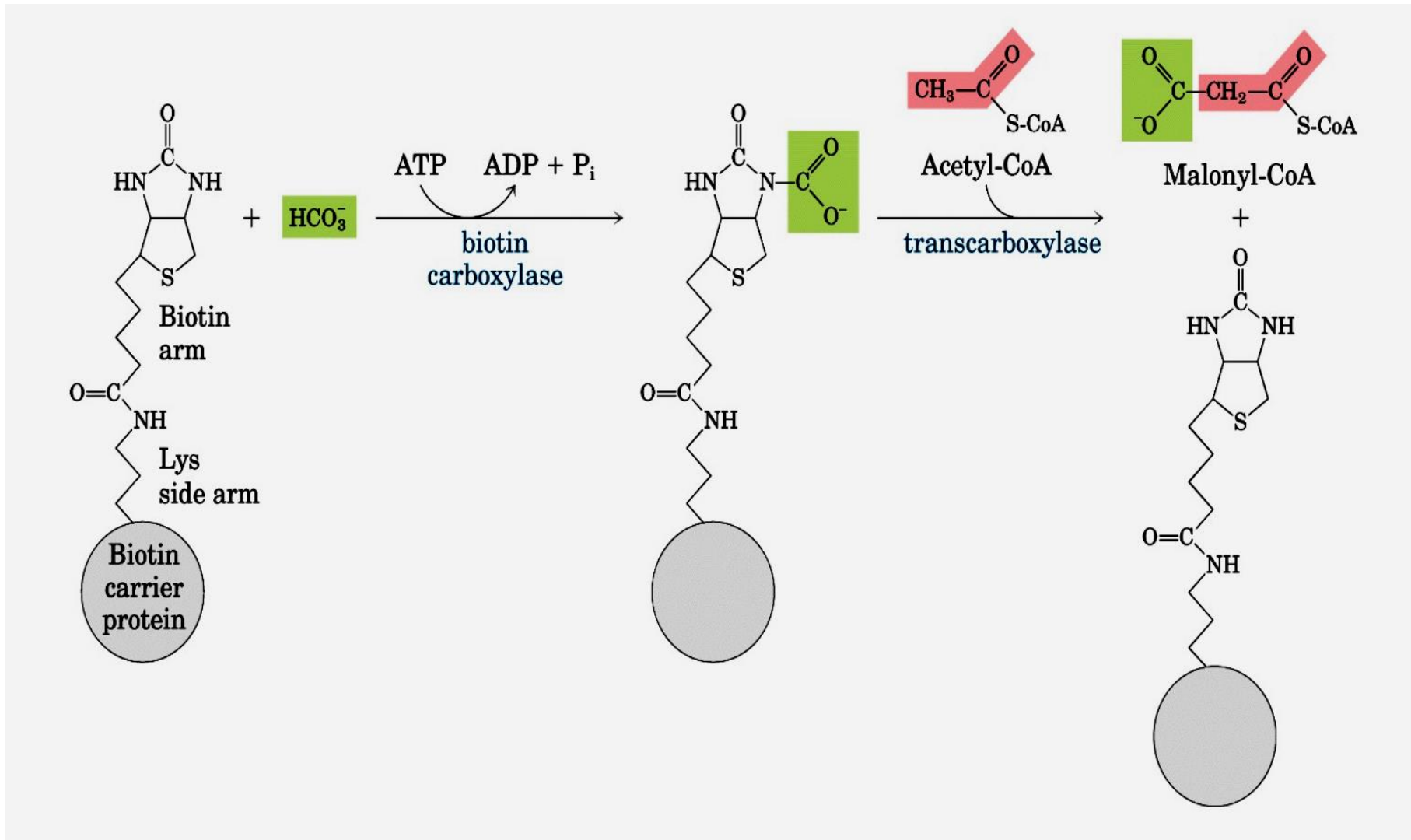
Tüm olaylar, bir biotin prostetik grup gerektirir



Asetil CoA karboksilaz

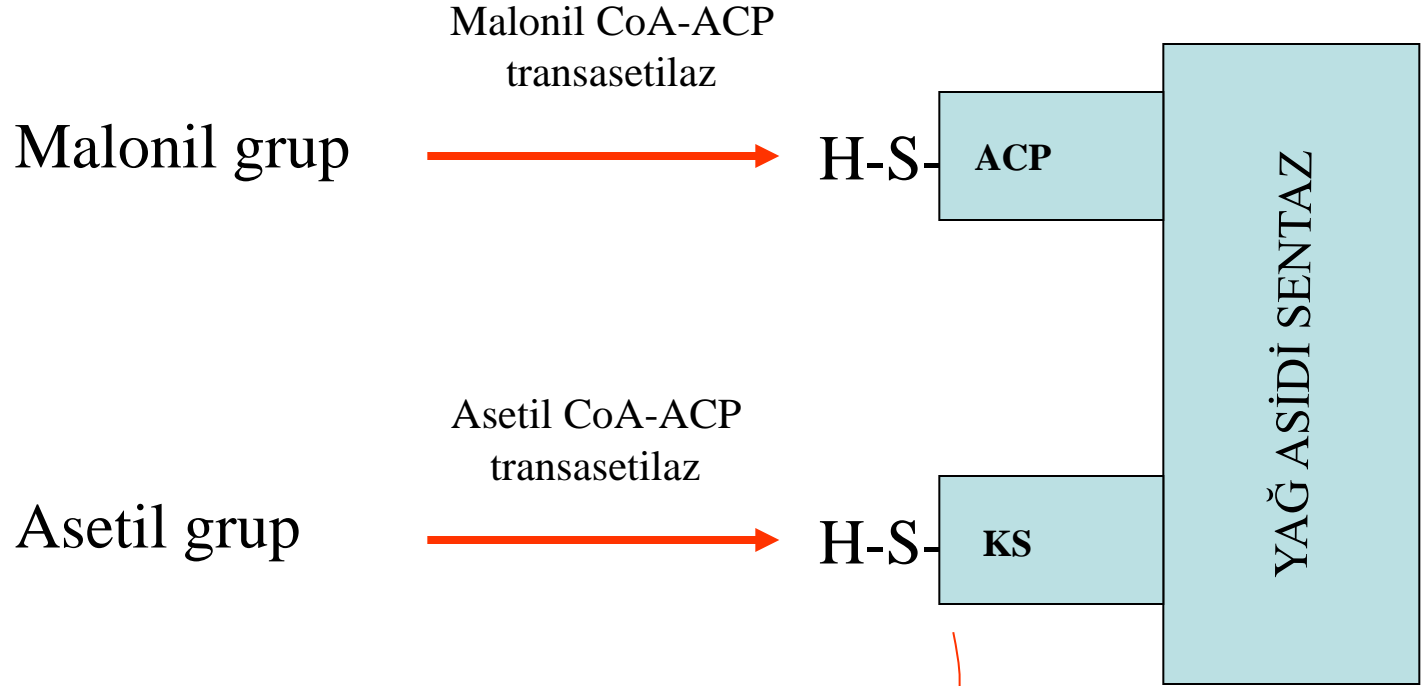


Biotinil grup geçici olarak CO₂ taşınmasına hizmet eder



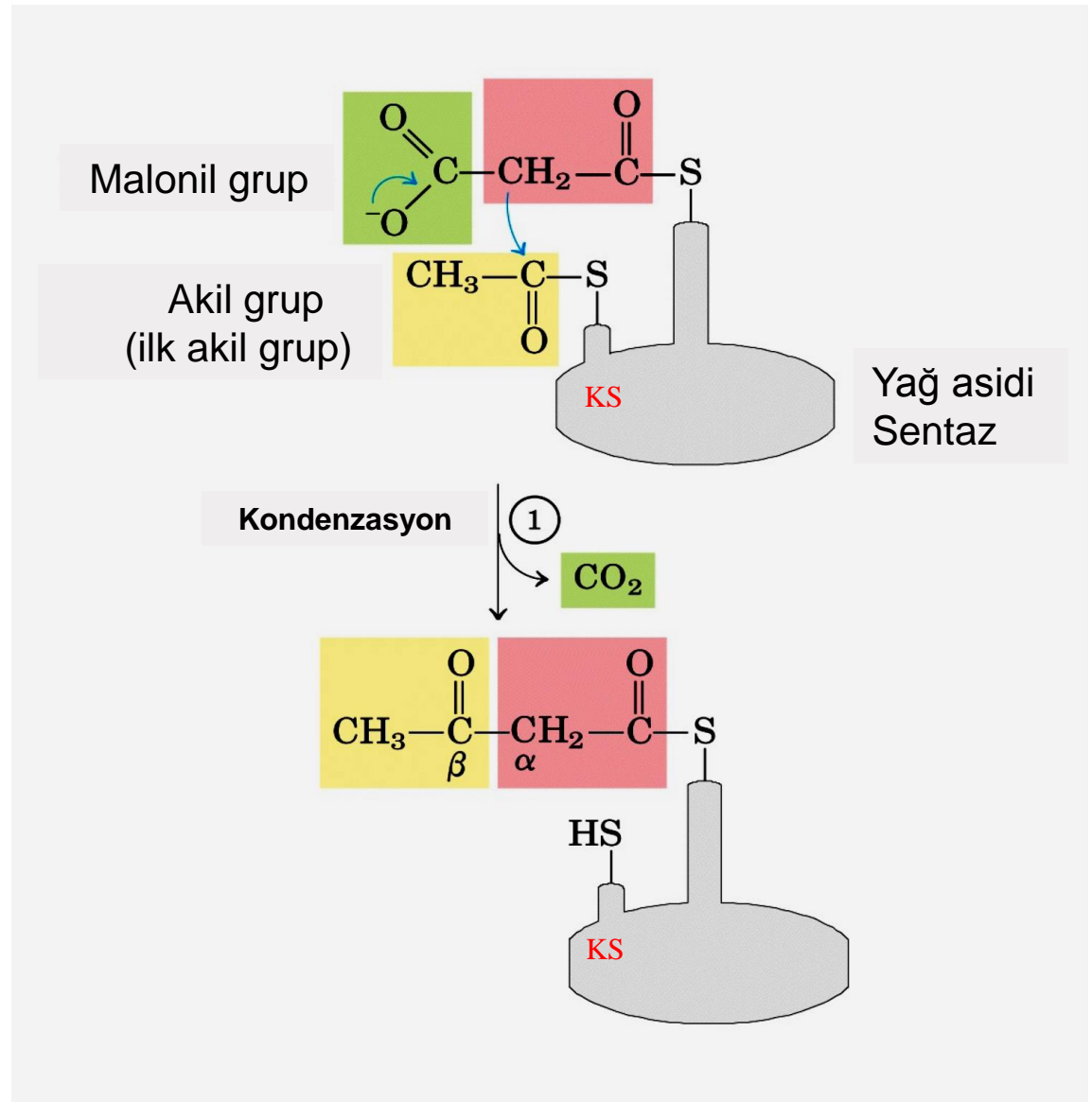
2. Yağ asidi sentaz

- Multi enzim kompleksi 6 enzimden oluşur:
 1. Transakilaz
 2. 3-ketoakil-ACP sentetaz
 3. 3-ketoakil-ACP redüktaz
 4. R-3-OH-akil-ACP dehidrataz
 5. Enoil-ACP redüktaz
 6. Tiyoesteraz
- Dört aşamalı bir olay (döngü)
- Zincir iki karbon uzatılır (asetat)
- Asetil-CoA ve NADPH kullanır
- Olaylar palmitata kadar devam eder (C16)

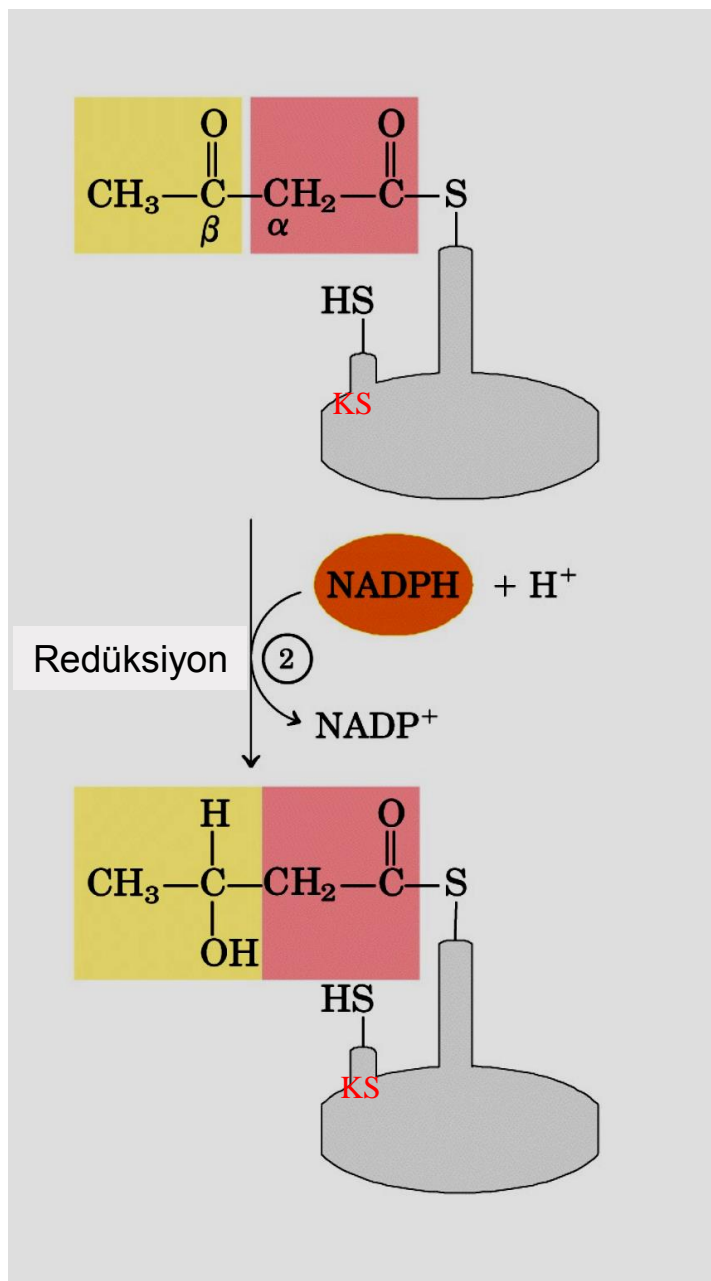


Zincir, Sentaz kompleksinin bu kısmında büyür – KS olarak bilinir — (ketoakil-ACP sentaz)

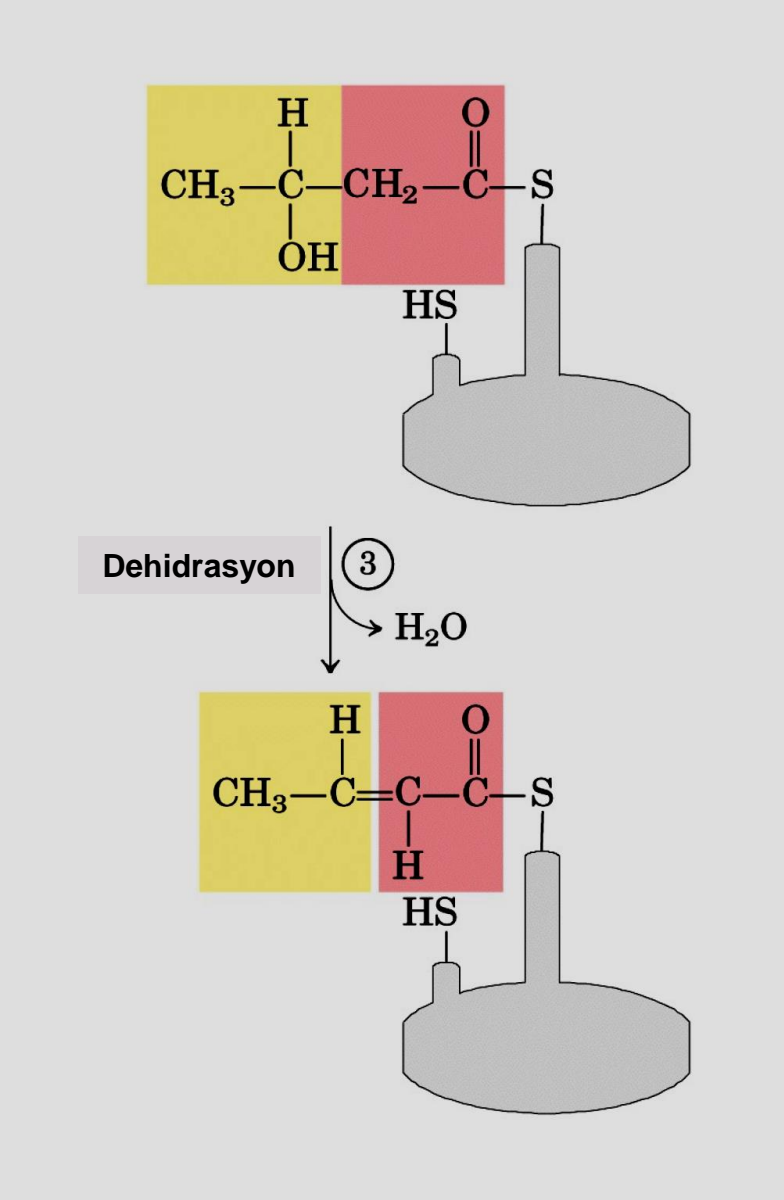
Kondenzasyon



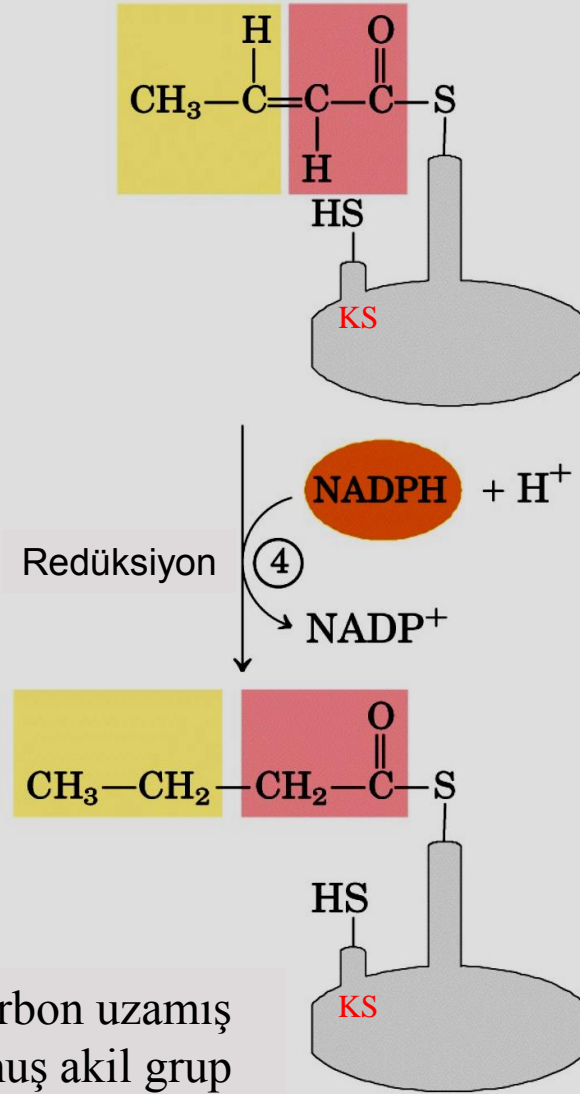
1. Redüksiyon



Dehidrasyon

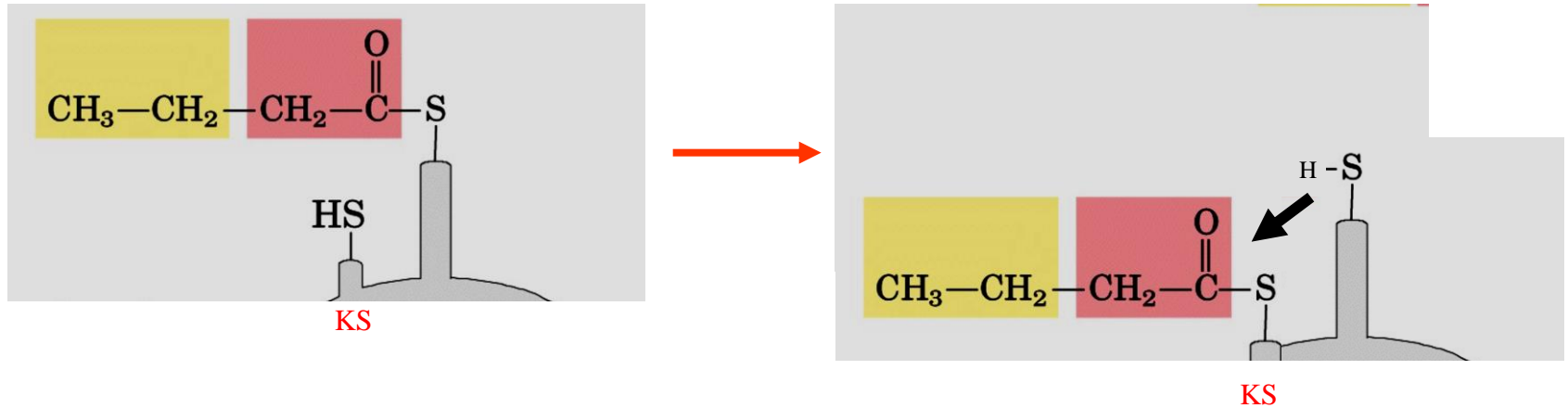


2. Redüksiyon



Uzamış yağ asidi zinciri KS üzerine yerleşir

Bir diğer malonil grup ACP nin SH grubu üzerine eklenir

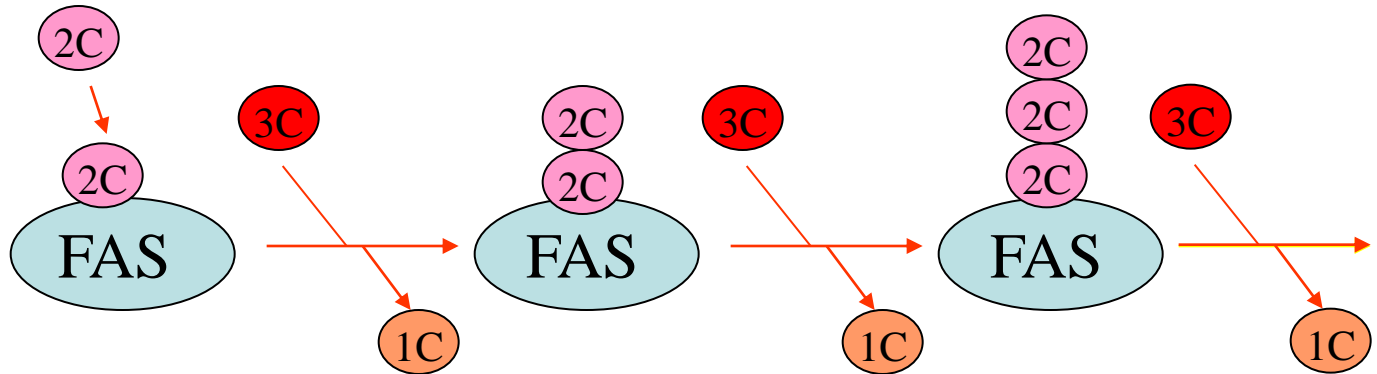


Böylece:

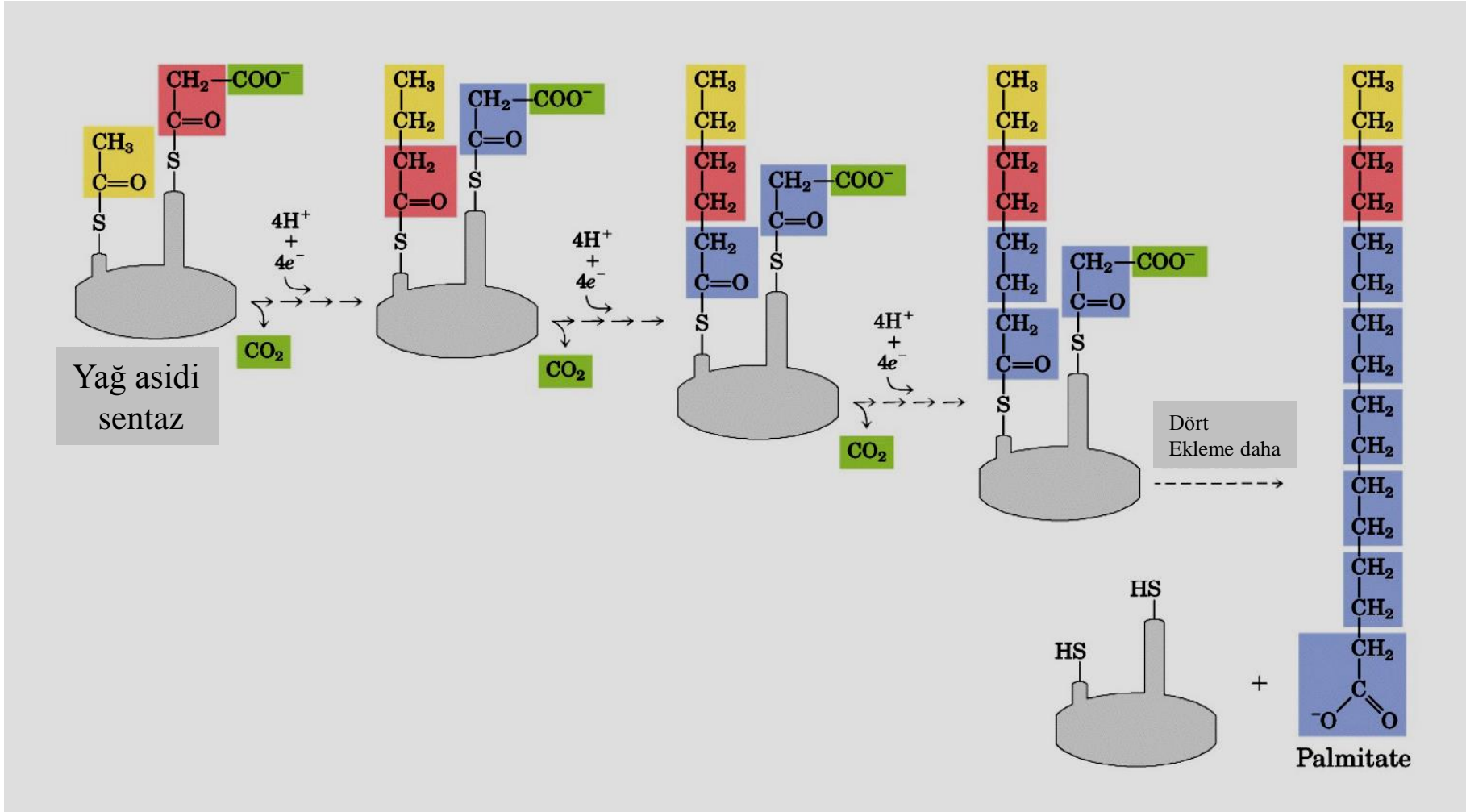
İki karbonlu Asetat grup eklenmiş olur.

1 malonattan 2 karbon eklenmesi gerekir.

- 3C = malonat
- 2C = Asetat
- 1C = CO₂



Yağ asidi Sentaz katalizörlüğünde Palmitik asit sentezi



- Yağ asitleri palmitattan (16C) sonra zincir uzatılarak elde edilir.
- Bazı yağ asitleri doymamıştır ve yapıda çift bağ içerir fakat sadece C₉ üzerinde



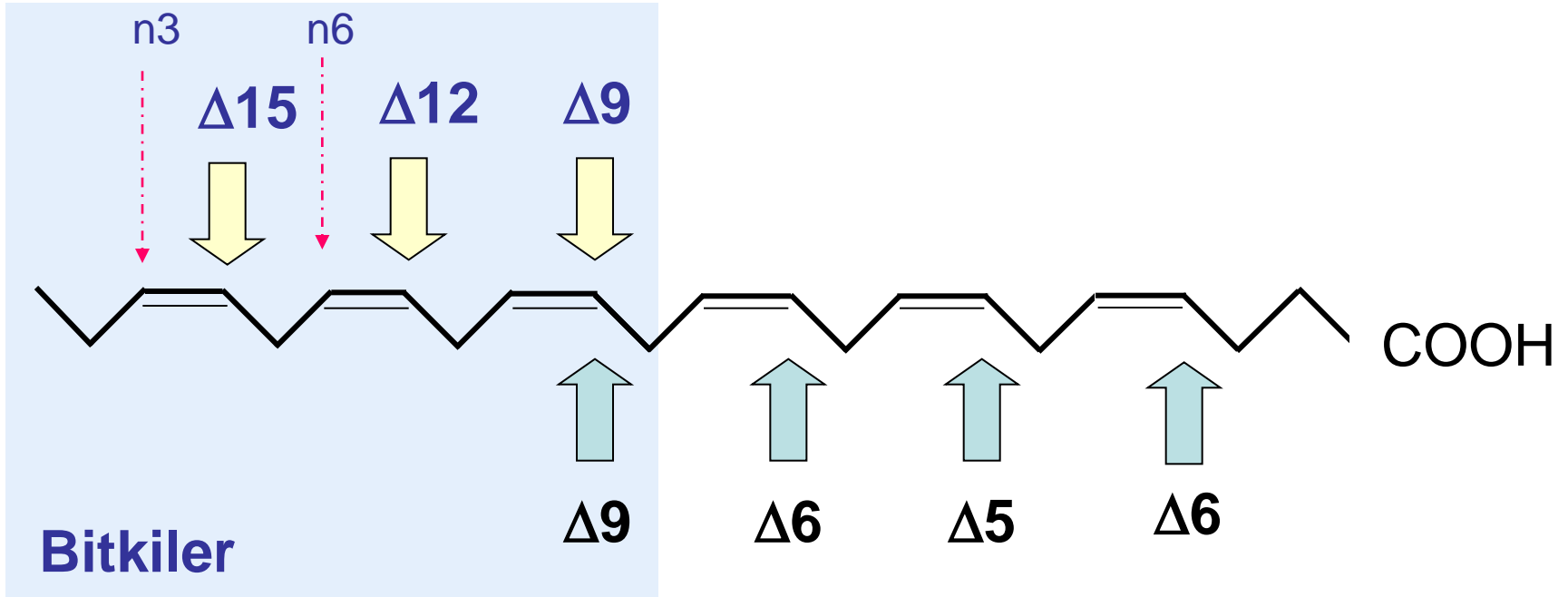
Hayvanlar molekülün bu kısmında çift bağ yapamazlar bitkiler yapabilir!

Esansiyel yağ asitleri:

Linoleat	18:2(Δ ^{9,12})
Araşidonat	20:4(Δ ^{5,8,11,12})

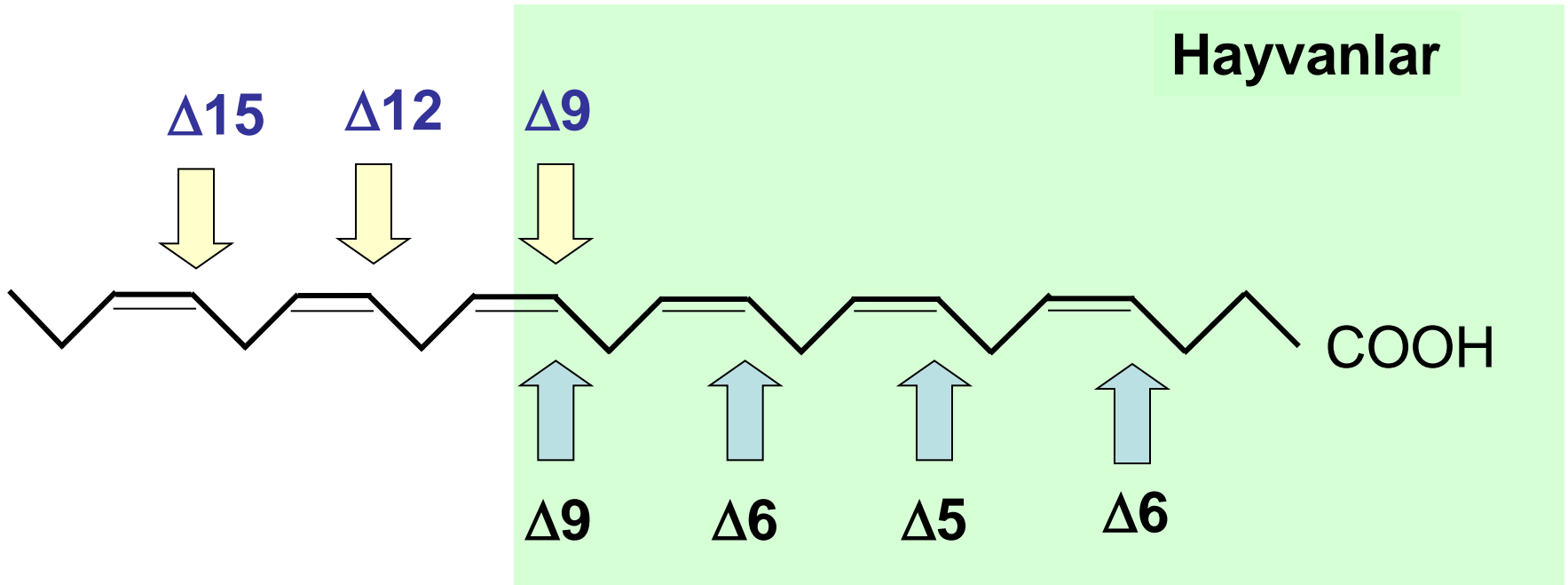
Yağ Asidi Sentezi

- Orijinal $\Delta 9$ çift bağın metilen tarafından çift bağlı yağ asitleri (n3 ve n6 bağlar) bitki kaynaklıdır.

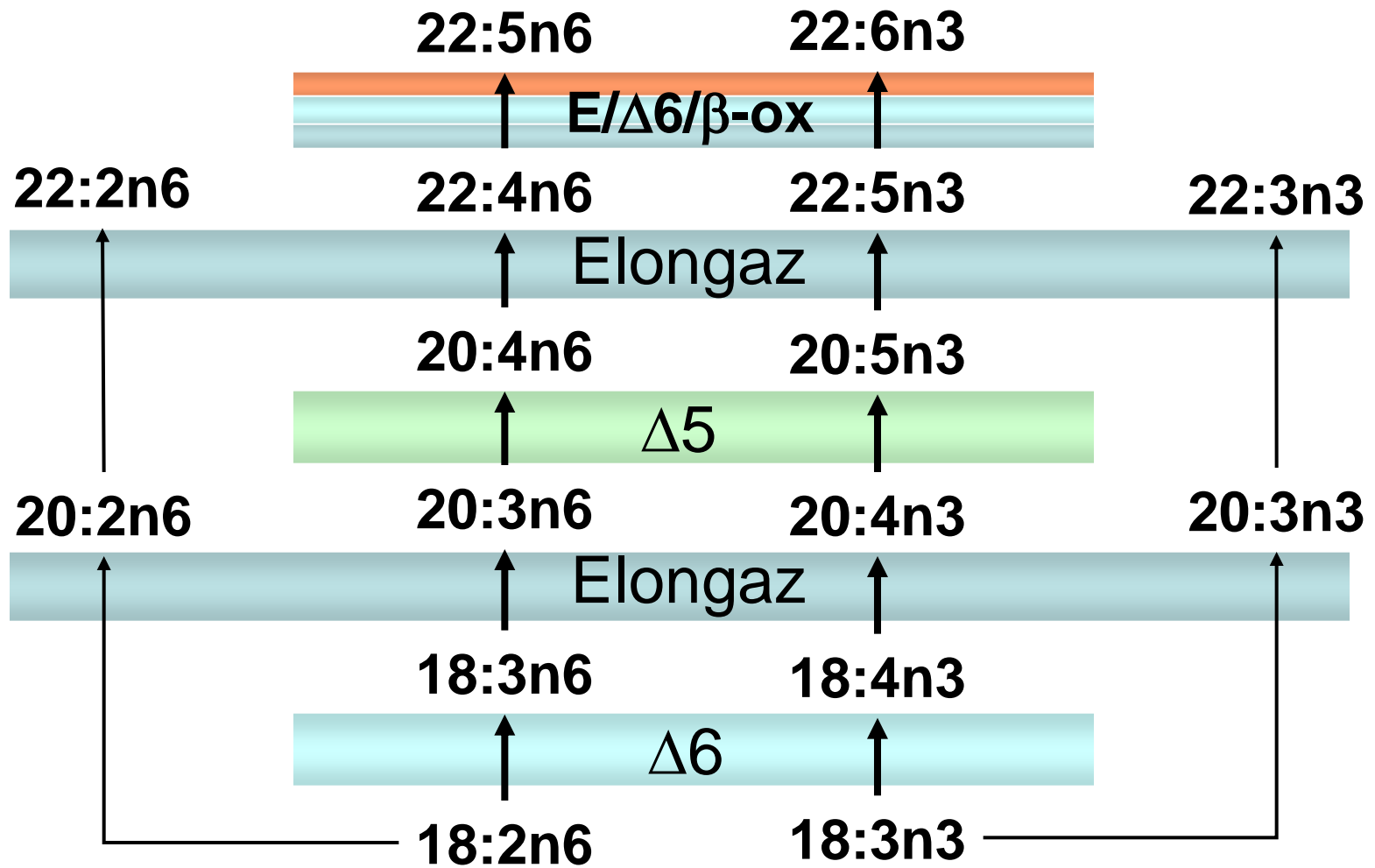


Yağ Asidi Sentezi

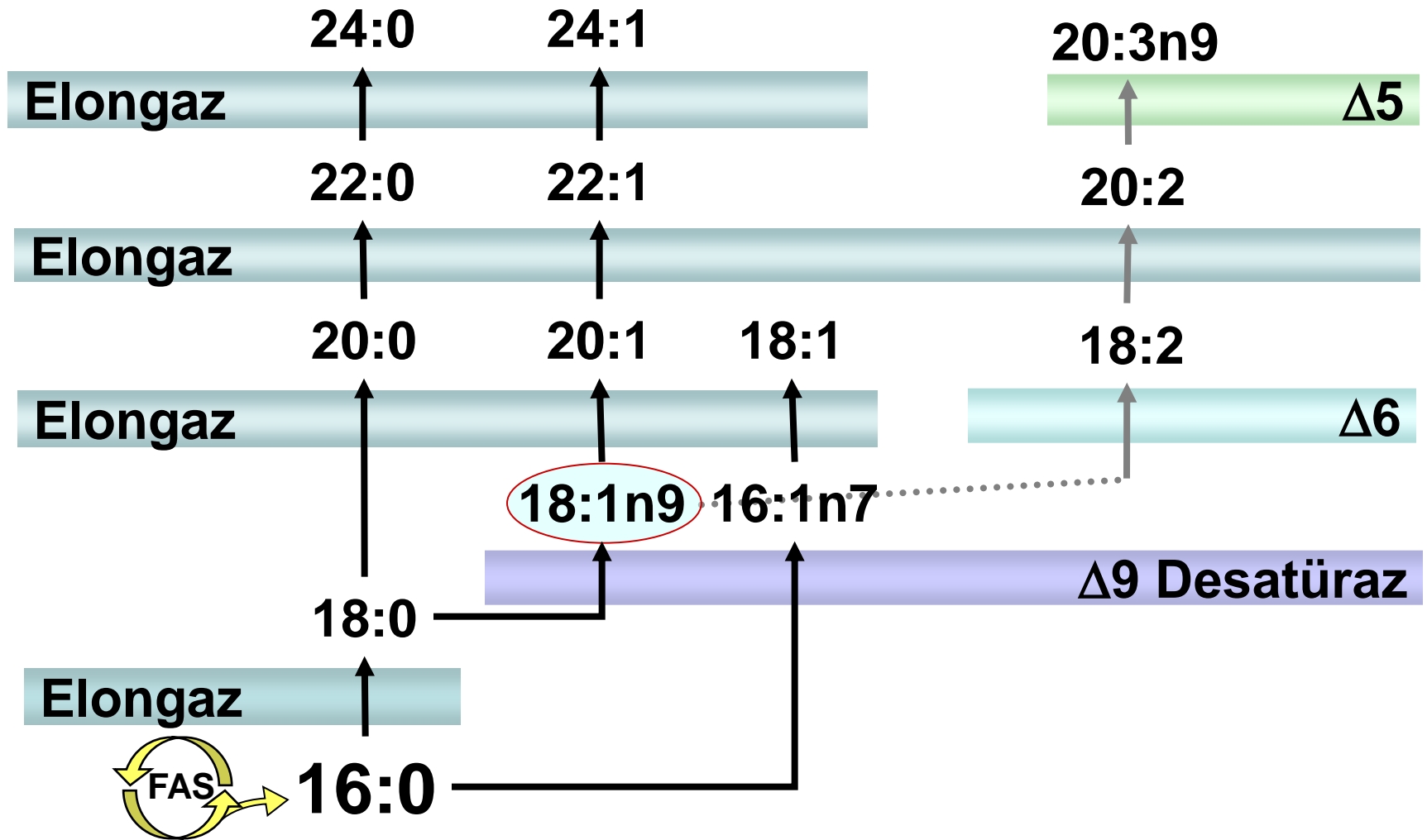
- Hayvanlar bu çok doymamış yağ asitlerini desatürazlar setini kullanarak modifiye edebilirler.



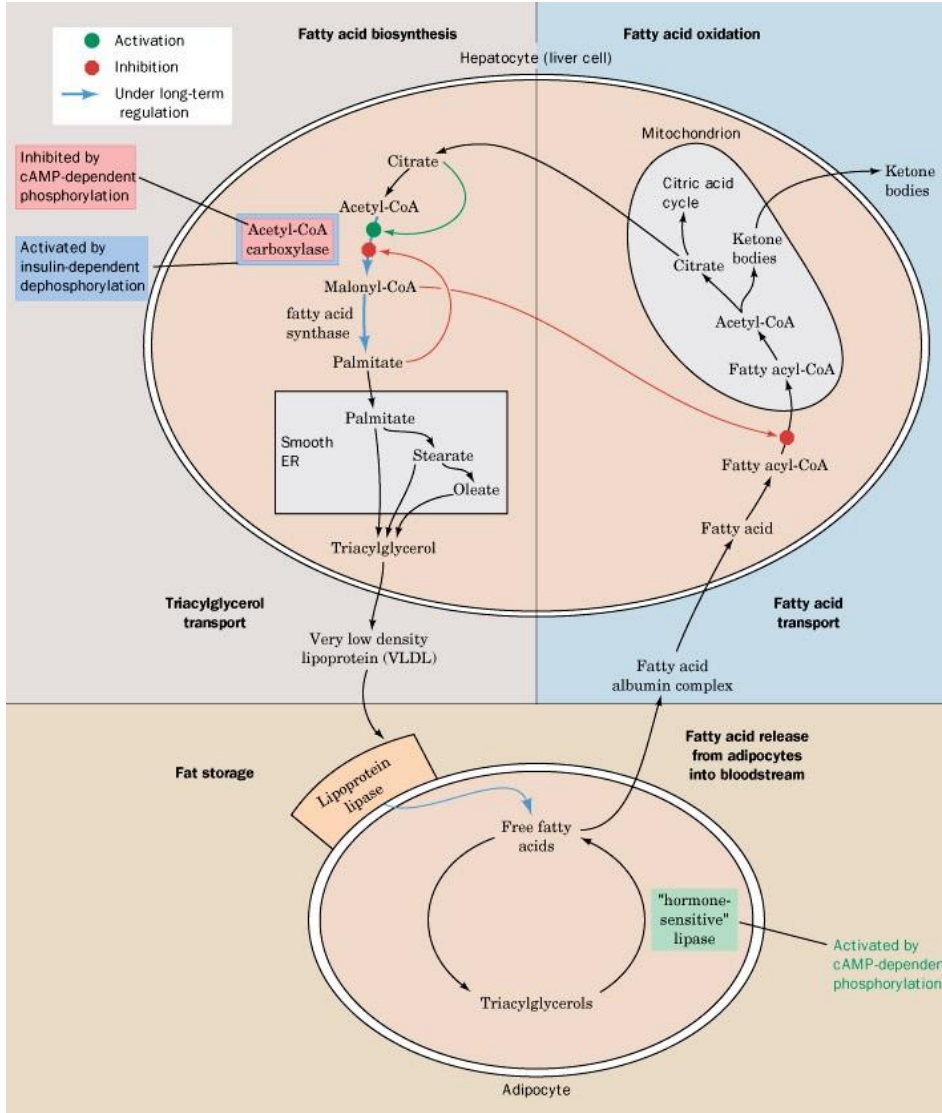
Esansiyal Yağ asidi Metabolizması



De Novo Metabolizma



Yağ asidi metabolizmasının düzenlenmesi



Yağ asidi metabolizması diğer metabolik görünümlemler ile koordine edilir.

Pankreasın a ve b hücrelerince hormonal olarak regüle edilir, ki bunlar metabolik duruma hassas olup sırasıyla glukagon ve insulin salgırlarlar.

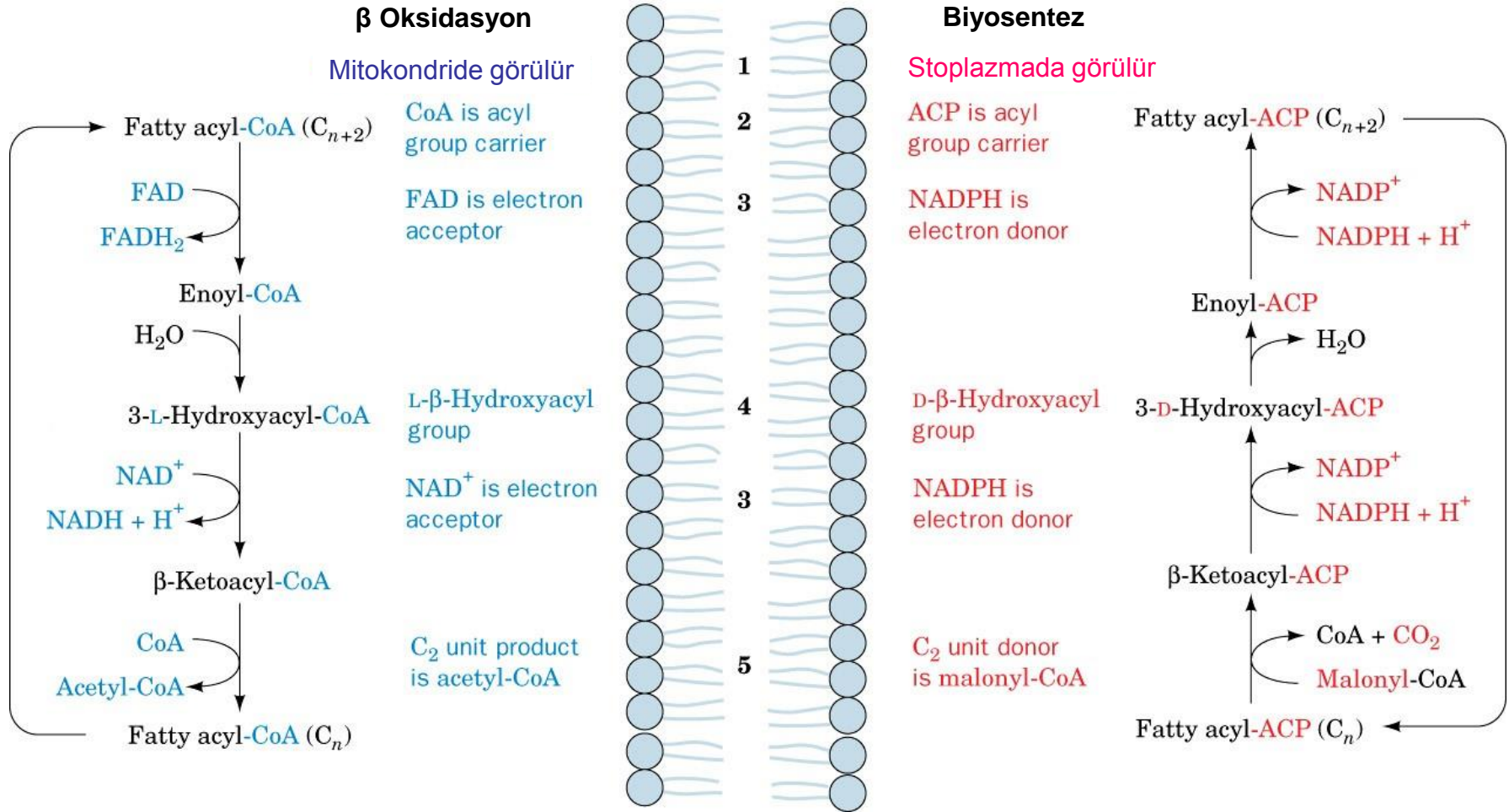
Yağ asitlerinin karaciğerde kendiliğinden sentezi ve oksidasyonu engellenir.

Malonil~CoA, karnitin palmitoil transferaz I'i (CPTI) inhibe eder.

ACC adipöz LPL ve FAS'ın uzun vadeli Sentez-regülasyonu insulin ile uyarılır, Glukagon ve adrenalin ile inhibe edilir.

Poliansatüre yağ asitlerinden zengin bir diyet de FAS, ACC de düşüşe neden olur.

Yağ asitlerinin biyosentezinin ve yıkımının karşılaştırılması



Diğer lipidlerin sentezi

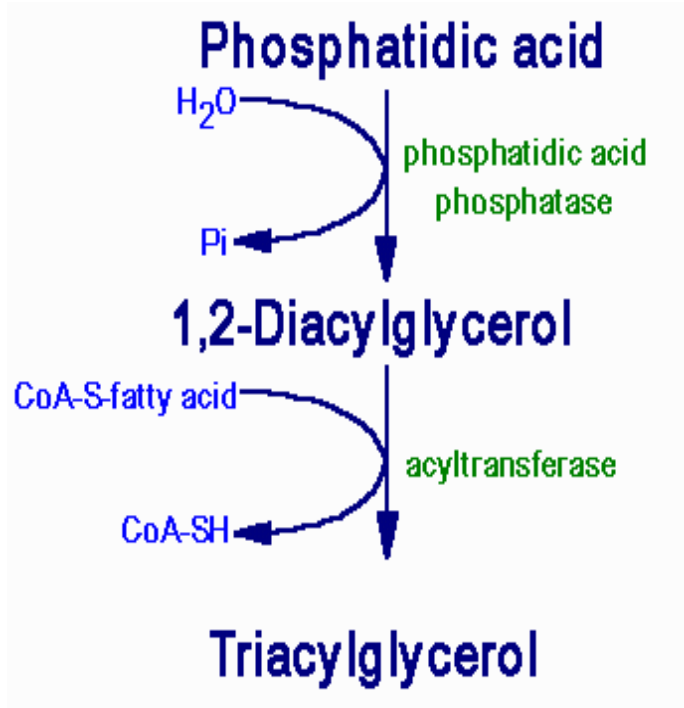
- **Gliserofosfolipidler**
- **Sfingolipidler**
- **Eicosanoidler (Araşidonik asit türevleri)**
 - **Prostaglandinler**
 - **Tromboksanlar**
 - **Leukotrienler**

Trigliserid Sentezi

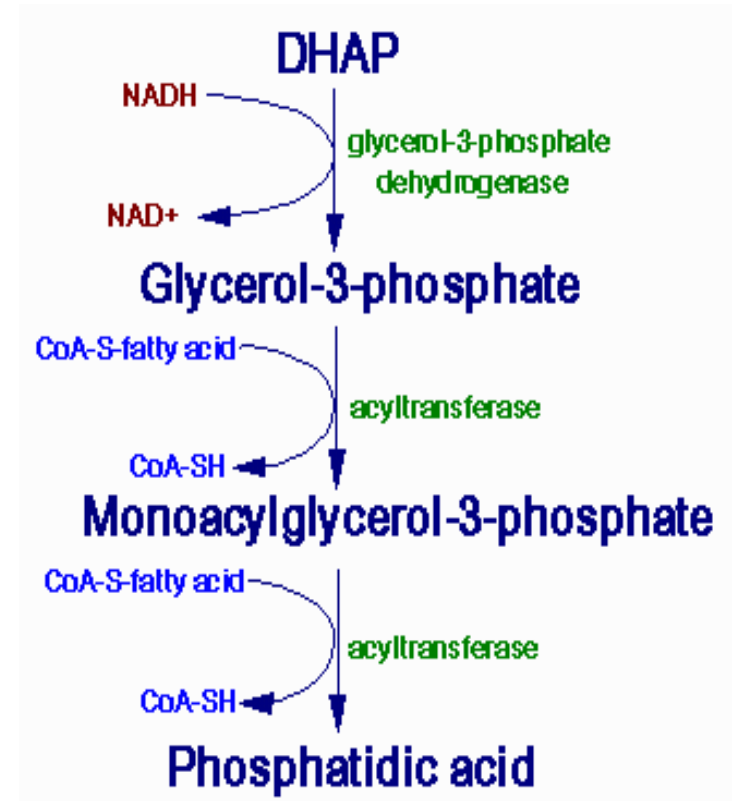
- Yağ asitleri gelecekte kullanılmak üzere tüm hücrelerde fakat birincil olarak adi poz dokunun adi pozitlerinde triakilgliserol şeklinde depolanır,
- Triakilgliseroller bir molekül gliserol ve üç molekül yağ asitinden oluşur (ester).
- Triakilgliserollerde yağ asitleri hakim olarak doymuş yağ asitleridir.
- **Gliserol kinaz** noksan adi poz dokuda triakilgliserol sentezinde öncül madde olan dihidroksiaseton fosfat (DHAP), glikoliz sırasında üretilir.
- Gliserol **Gliserol kinaz** ile C-3 pozisyonda fosforilasyon ile aktive edilir.
- DHAP'ın kullanımı **gliserol-3-fosfat dehidrogenaz** üzerine taşınır (NADH kullanır)
- Yağ asitleri akil-CoA şeklinde **akil-CoA sentetazlar** ile triakilgliserole dahil edilir. İki molekül akil-CoA gliserol-3-fosfat ile esterleşir 1,2-diakilgliserol fosfat oluşur (**fosfatidik asit** olarak bilinir).
- Fosfogliseridler fosfatidik asitten üretilir.
- Fosfat **fosfatidik asit fosfataz** ile kaldırıldığında 1,2-diakilgliserol meydana gelir.
- Diyetteki yağların hidrolizinden kaynaklanan intestinal monoakilgliserol ler 1,2 diakilgliserol sentezi için subtsrat olarak da hizmet eder

Trigliserid ve Fosfogliseridlerin Sentezi

Triakilgliserol sentezi

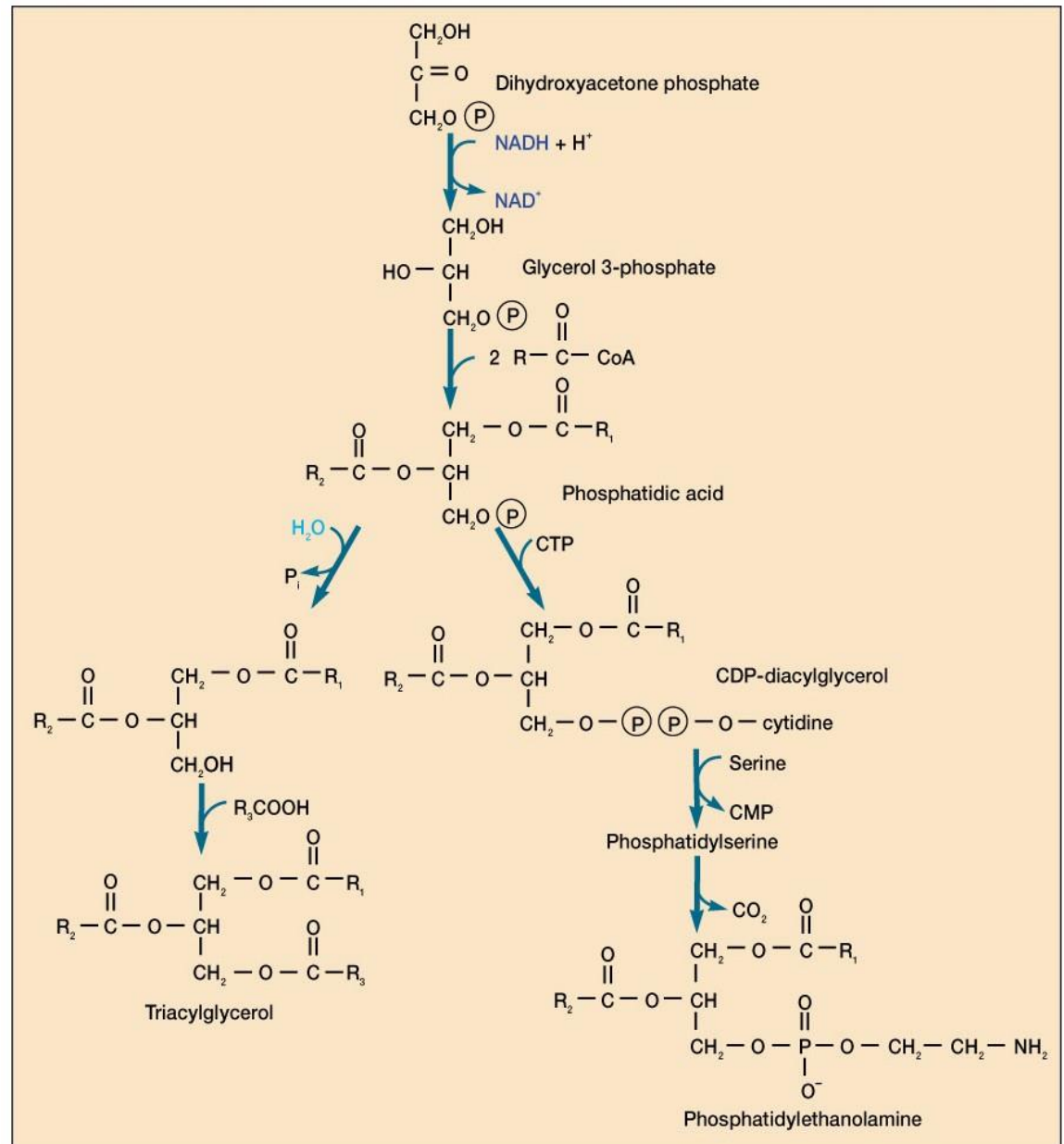


Fosfatidik asit Sentezi

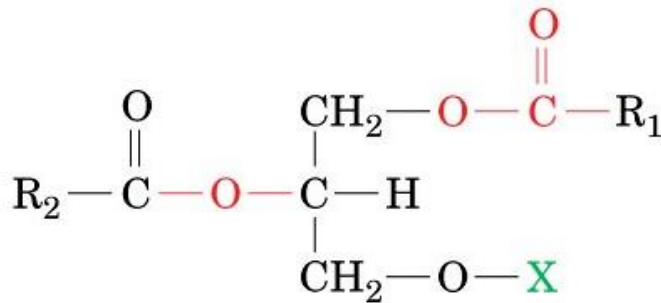


Triakilgliseroller ve Fosfolipidler

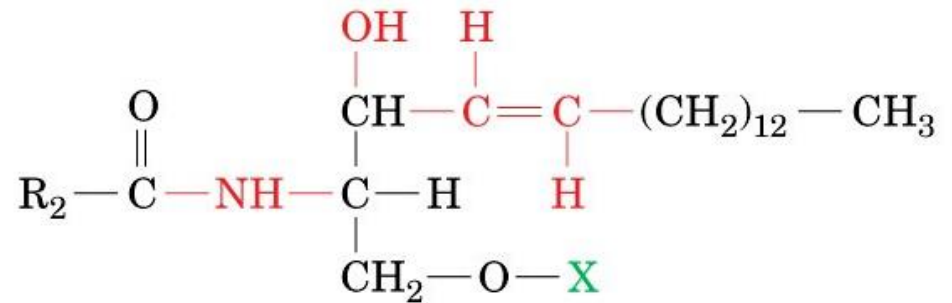
-



Fosfolipidler ve Glikolipidler gliserol ya da sfingozin iskeleti içerirler



Glycerolipid



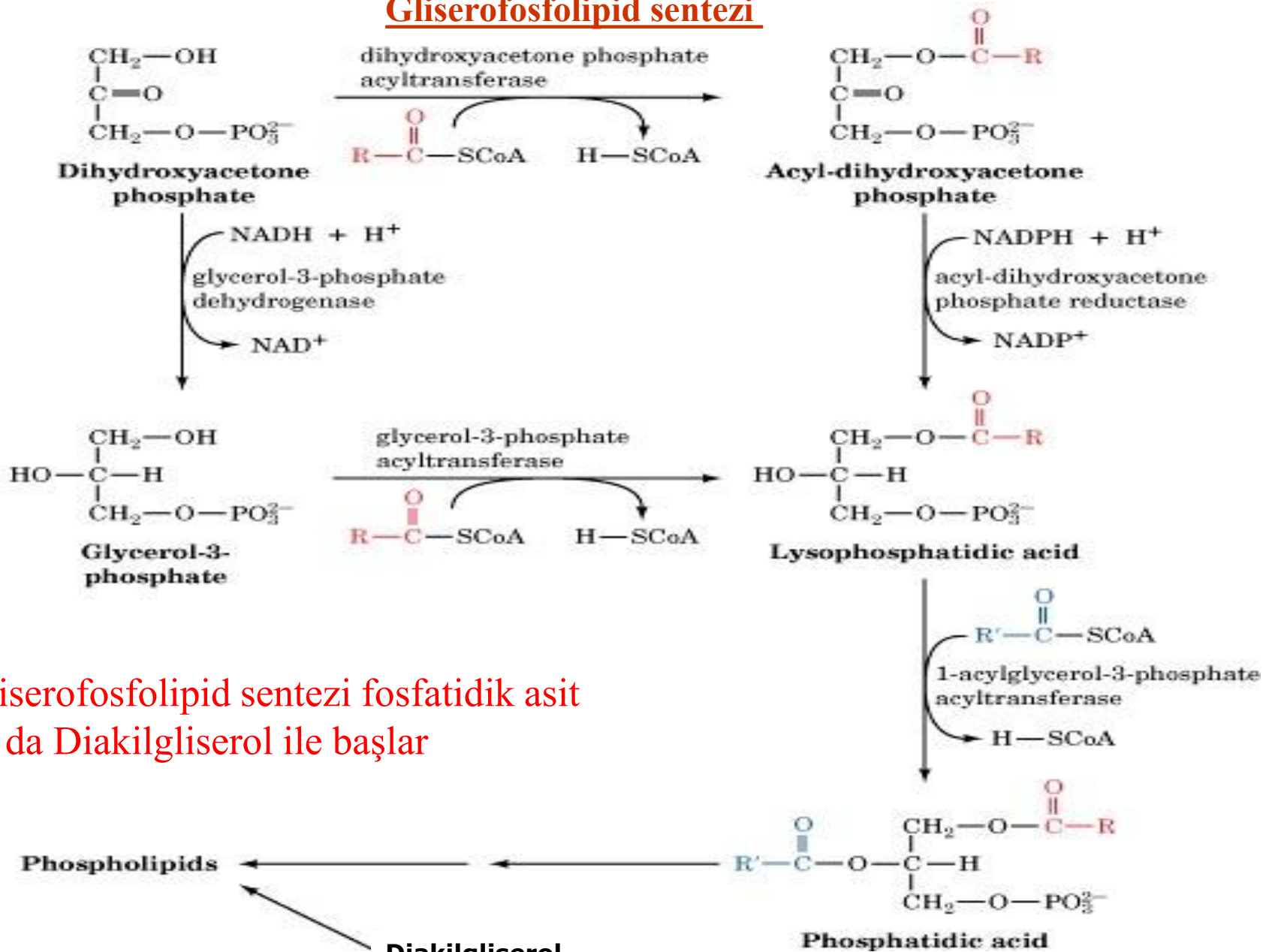
Sphingolipid

- X = H
- X = Carbohydrate
- X = Phosphate ester

- 1,2-Diacylglycerol
- Glyceroglycolipid
- Glycerophospholipid

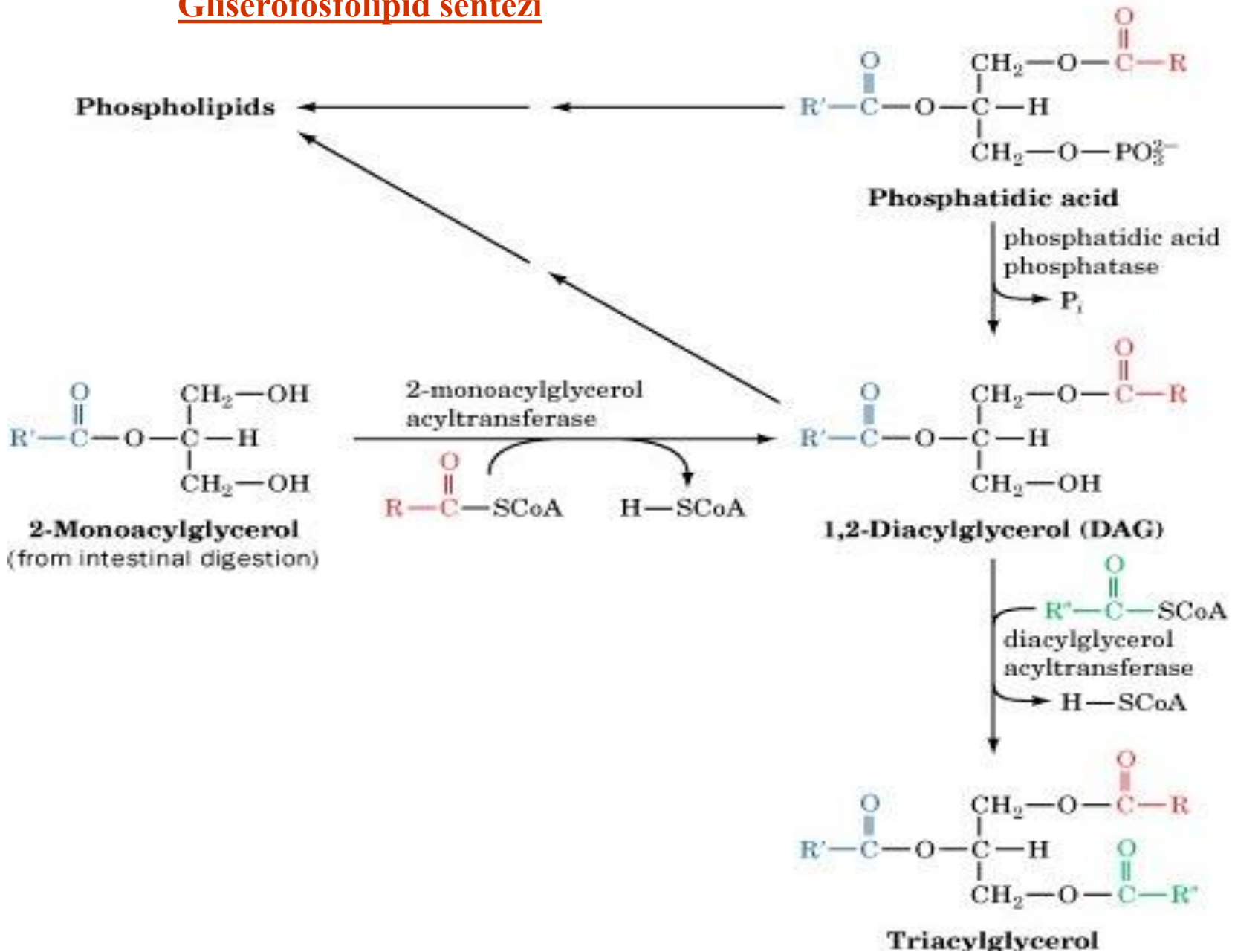
- N-Acylsphingosine (ceramide)
- Sphingoglycolipid (glycosphingolipid)
- Sphingophospholipid

Gliserofosfolipid sentezi



Gliserofosfolipid sentezi fosfatidik asit ya da Diakilgliserol ile başlar

Gliserofosfolipid sentezi

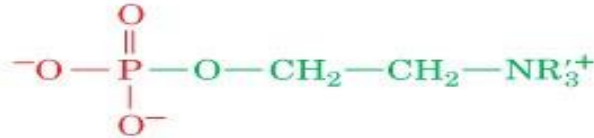
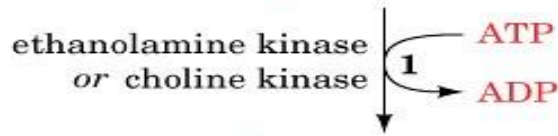


Alkolün fosforilasyon ve sitidilasyon ile aktivasyonu



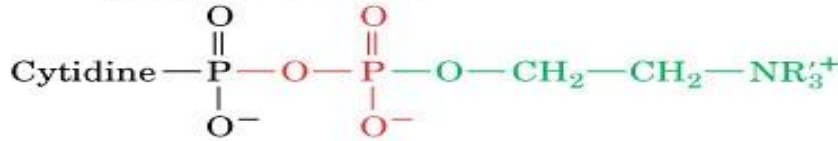
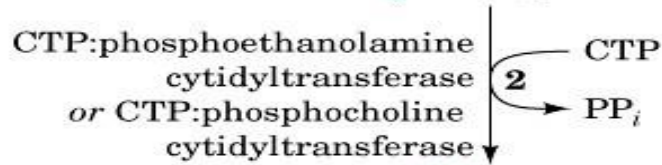
R' = H **Ethanolamine**

R' = CH₃ **Choline**



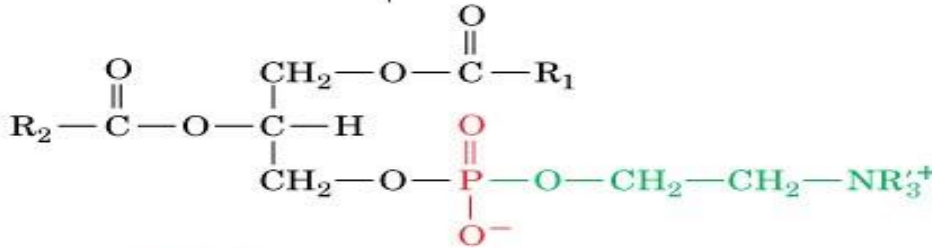
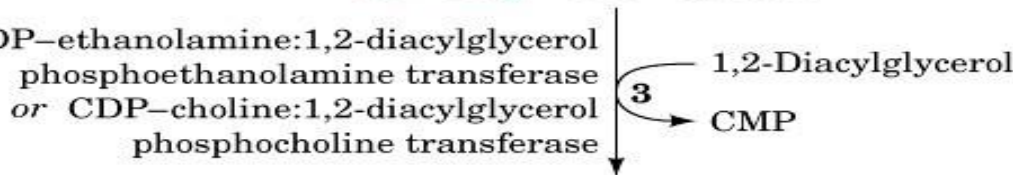
R' = H **Phosphoethanolamine**

R' = CH₃ **Phosphocholine**



R' = H **CDP-ethanolamine**

R' = CH₃ **CDP-choline**



R' = H **Phosphatidylethanolamine**

R' = CH₃ **Phosphatidylcholine (lecithin)**

Alkolün fosforilasyonu

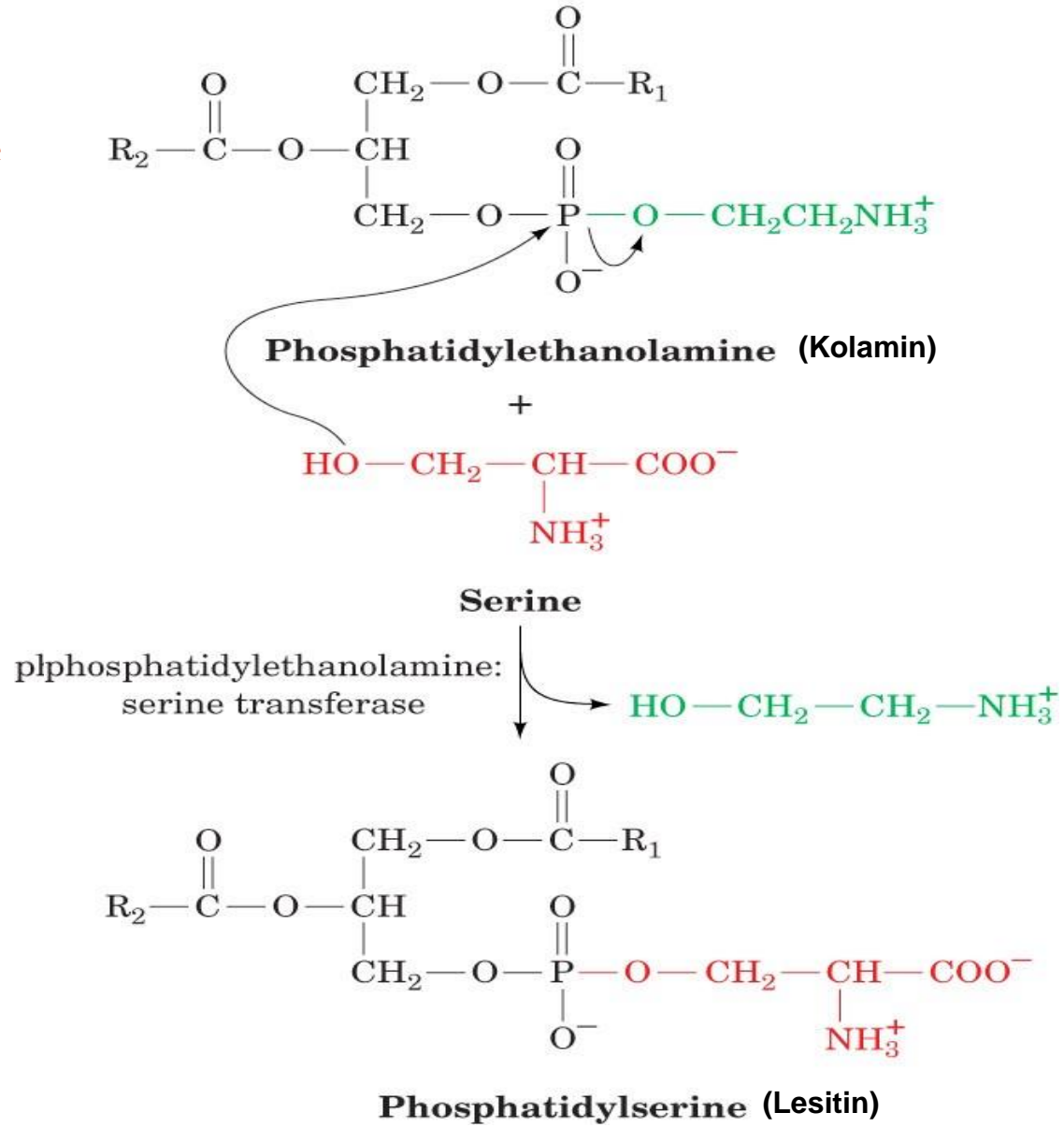
CMP nin eklenmesi

Not: karaciğer fosfatidiletanolamini 3 metil grubu vericisi S-adenozilmetiyonin (SAM) ile fosfatidilkoline dönüştürebilir

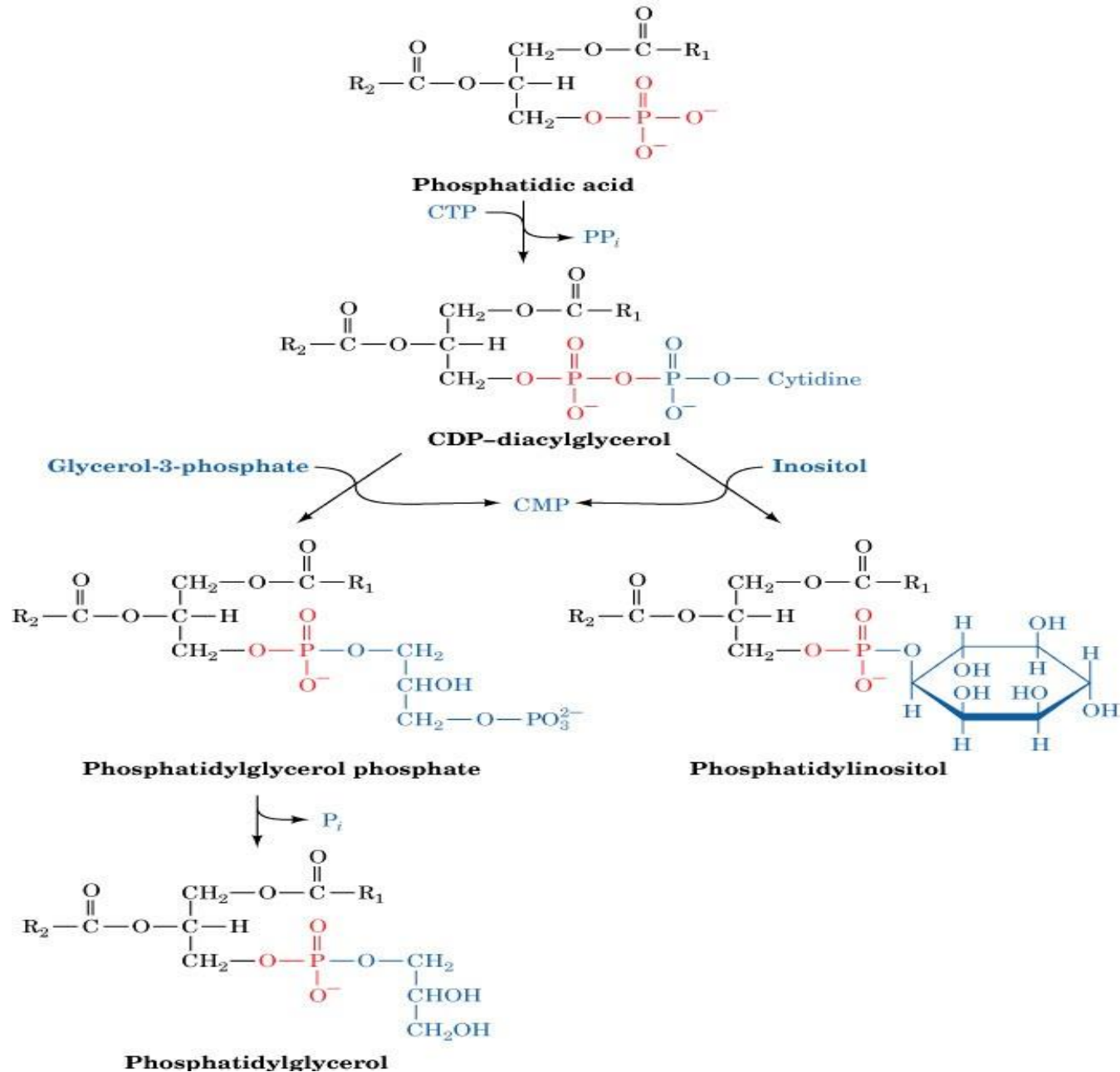
Fosfatidiletanolamin ve fosfatidilkolin biyosentezi

Fosfatidilserin

polar baş grup değişimiyle
Fosfatidil-etanolaminden
teşekkül eder



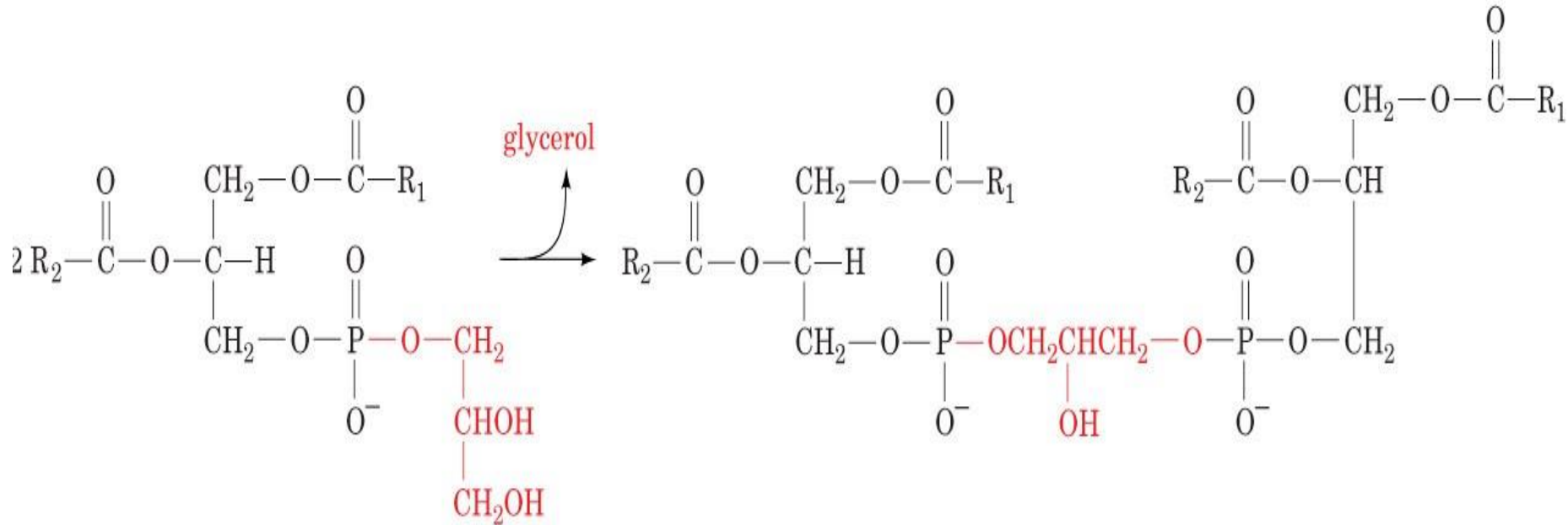
Fosfatidilinozitol ve Fosfatidilgliserol Biyosentezi



Kardiolipin

iki molekül fosfatidilgliserol'den sentezlenir

(Bunlar frenginin serolojik tanısında yararlanılan ve kalp kasında bulunan maddelerdir)

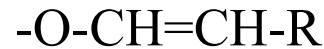


Phosphatidylglycerol

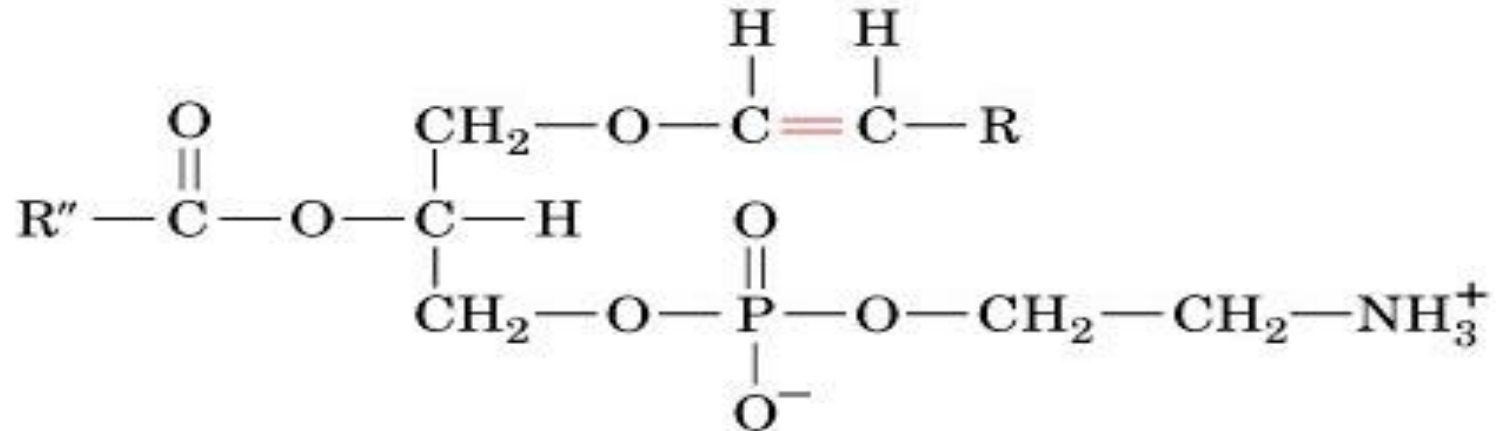
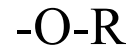
Difosfatidil-gliserol (Cardiolipin)

Gliserol-eter fosfolipidleri gliserol C1 de bir eter bağı içerir

Plasmologenler-C1 e bir vinil eter bağı ile bağlı hidrokarbon

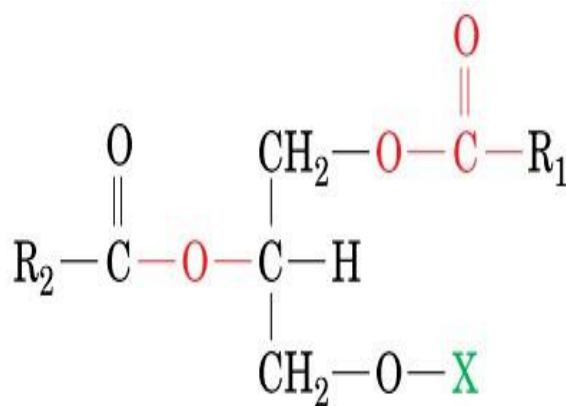


Alkilakilgliserofosfolipidler - C1'e eter bağı ile bağlı alkil türevi

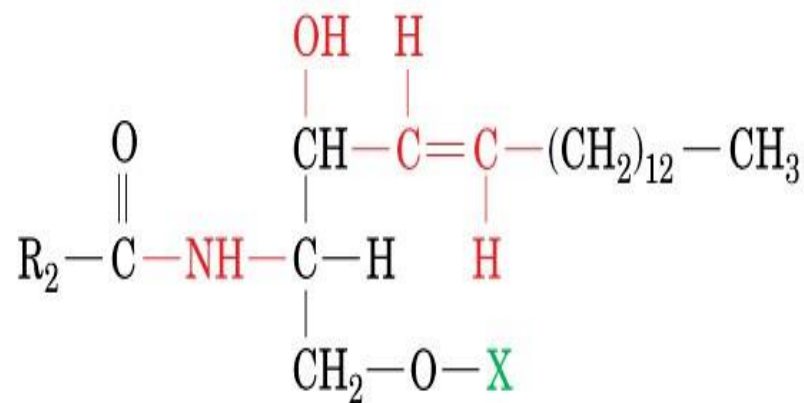


Etanolamin plazmalogen

Sfingolipidler Ceramid'den sentezlenir



Glycerolipid



Sfingolipid

X = H

X = Carbohydrate

X = Phosphate ester

1,2-Diacylglycerol

Glyceroglycolipid

Glycerophospholipid

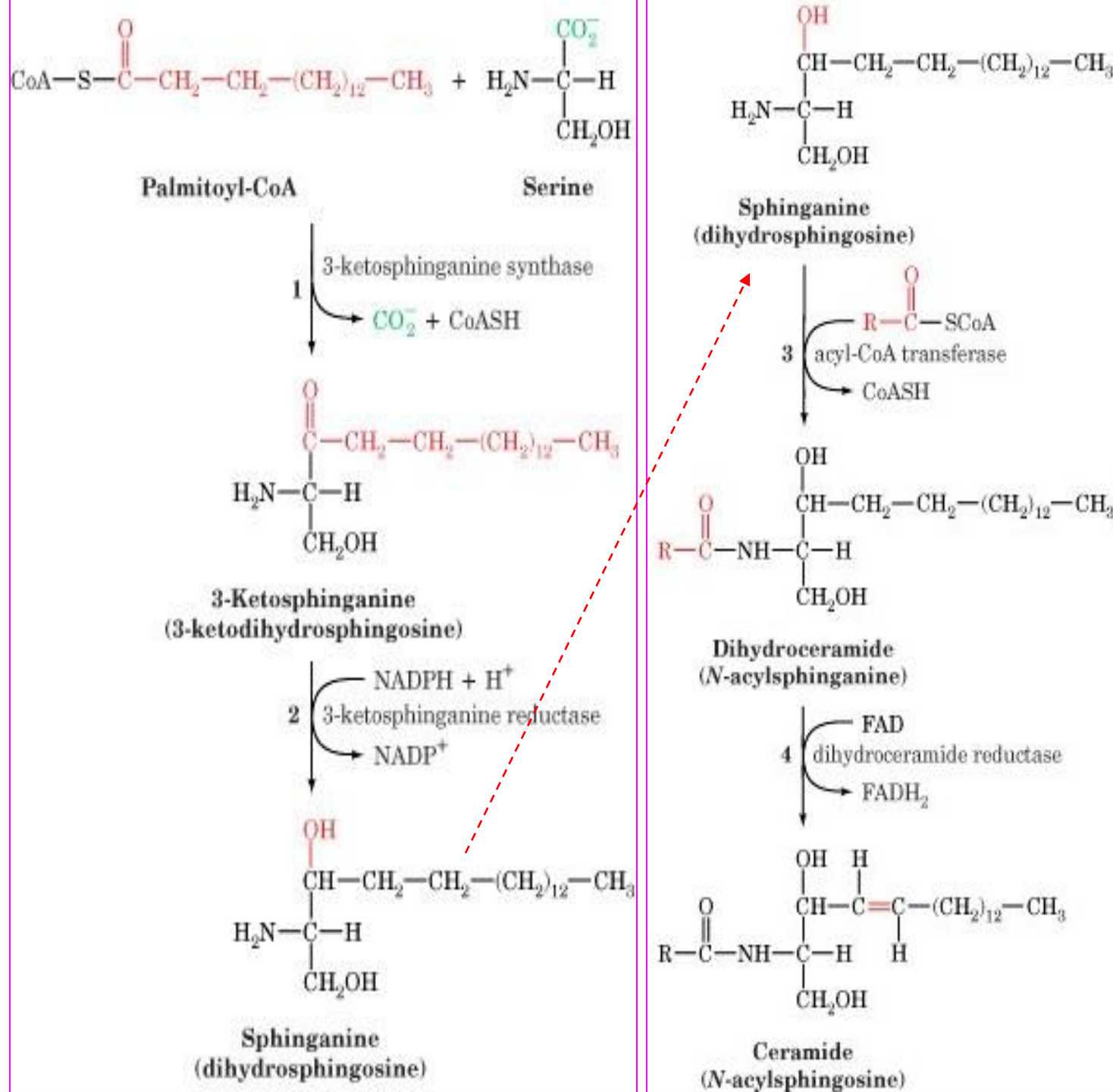
N-Acylsphingosine (ceramide)

Sfingoglycolipid (glycosfingolipid)

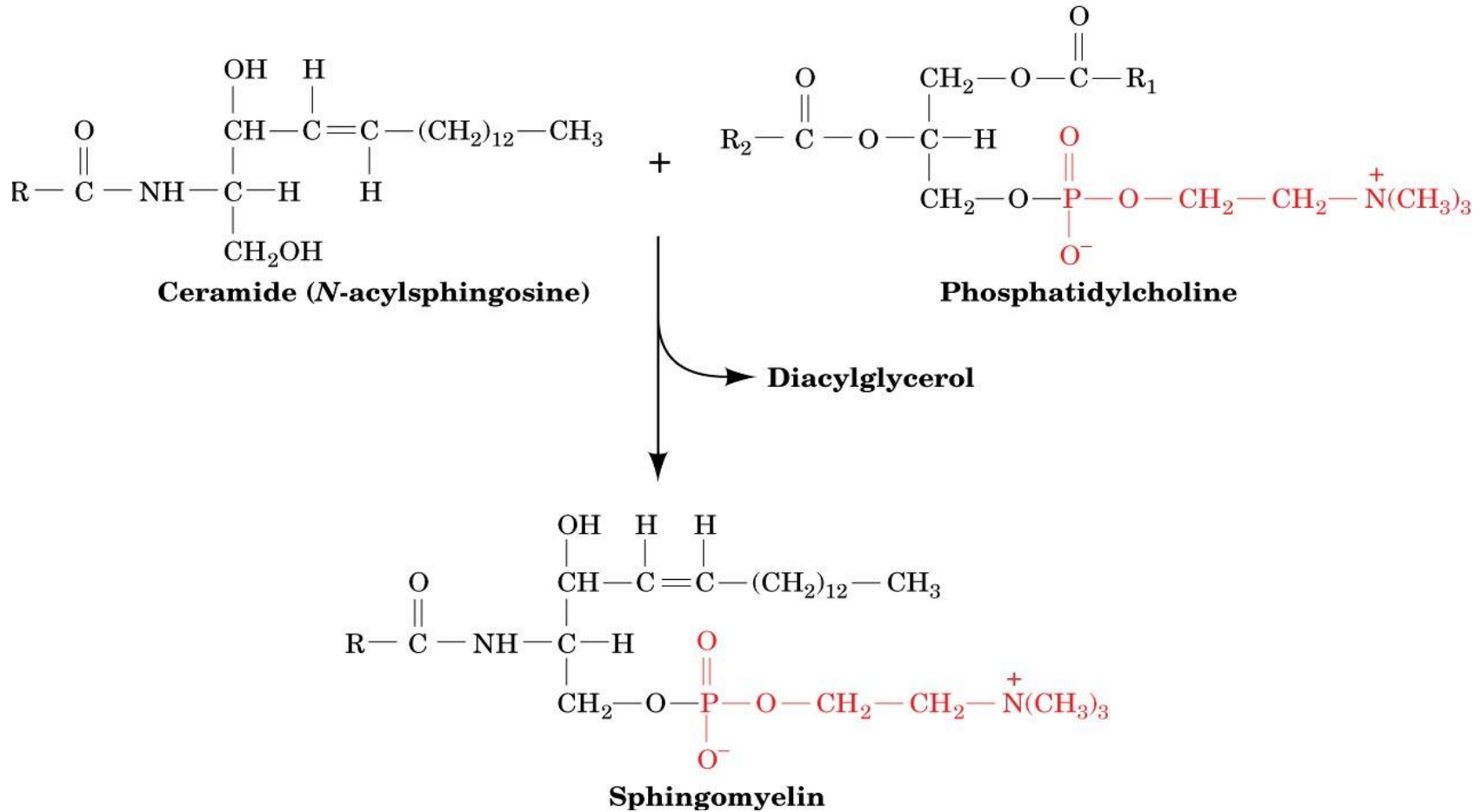
Sfingophospholipid

Ceramide

Palmitoil~CoA,
serin ve bir
akil~CoA'dan
teşekkül eder



Sfingomyelin sinir hücre membranlarının yapısal bir üyesi olup *N*-akilsfingozin ve fosfatidilkolin'den sentezlenir



Çoğu sfingolipid sfingoglikolipid'dir

Dört ana sınıf: Seramid baş grup

Serebrosidler monosakkarid (β)

Sulfatid monosakkarozid sulfat (β)

Globosidler nötral oligosakkaridler

Gangliosidler siyalik asit-içeren oligosakkaridler

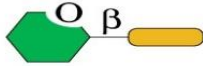
Sentez aktive şekerleri kapsar: UDP-glikoz, UDP-galactoz, UDP-N-asetilgalaktozamin CMP-NANA, vb.; transferaz safhaları spesifik glikoziltransferazlarla katalizlenir.

Cerebrosides

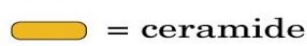
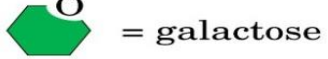
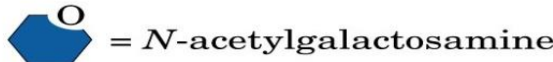
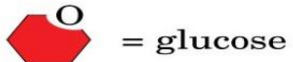
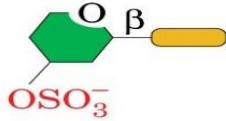
Glucocerebroside



Galactocerebroside



Sulfatide



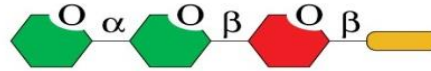
NANA = N-acetylneuraminic acid (sialic acid)

Globosides

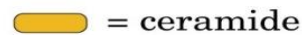
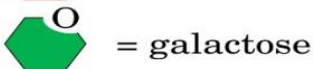
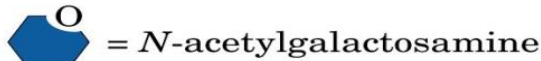
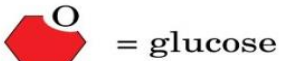
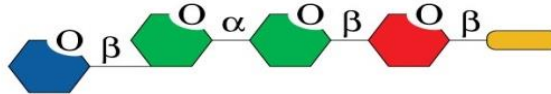
Lactosyl ceramide



Trihexosyl ceramide



Globoside



NANA = N-acetylneuraminic acid (sialic acid)

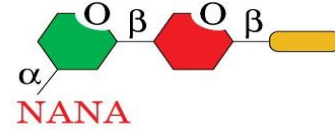
Sfingo-glikolipid sınıfları

Beyin lipidleri

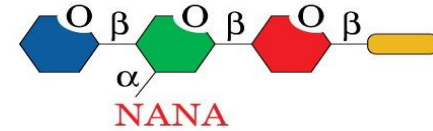
Beyin lipidleri (beyaz madde)

Gangliosides

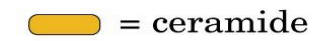
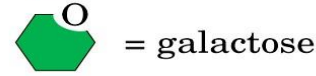
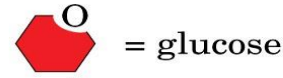
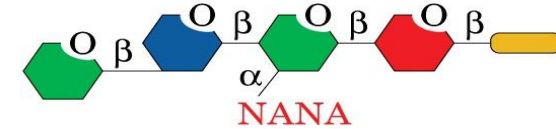
G_{M3}



G_{M2}



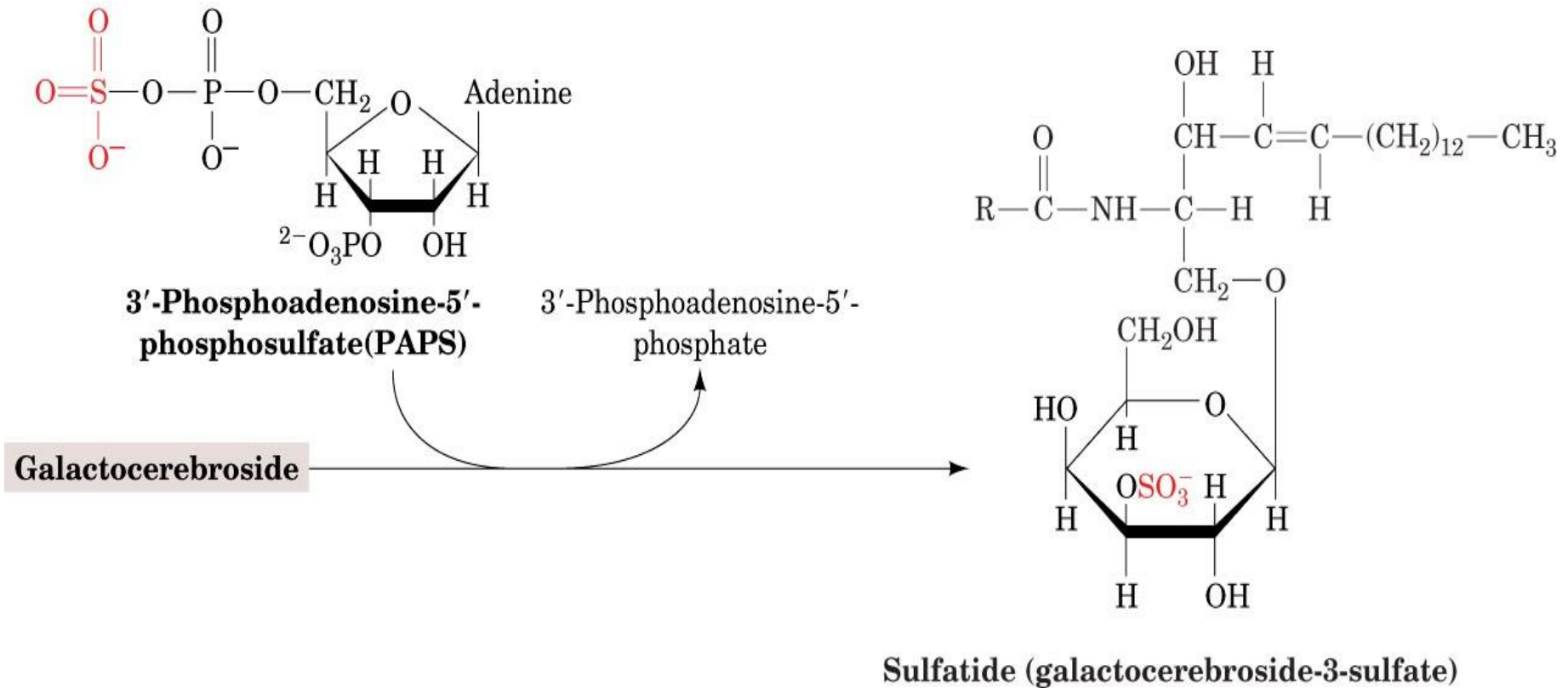
G_{M1}



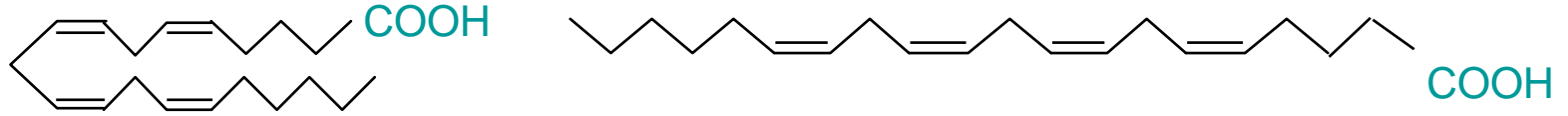
NANA = N-acetylneuraminic acid (sialic acid)

Çok sayıda gangliosid tanımlanmıştır
Çoğu sinir sisteminde yoğun bulunur
(gri madde, %6)

Sülfatidlerin Biyosentezi ve PAPS



Doymamış Yağ asitlerinin Transformasyonu (Eicosanoid'ler)

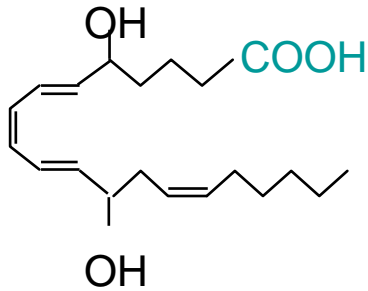


Araşidonik asit

Lipoksijenaz

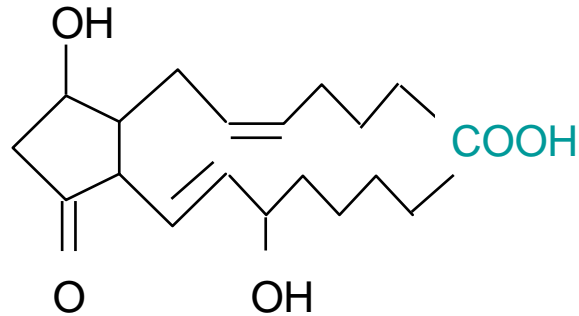
Siklo-oksijenaz

aspirin



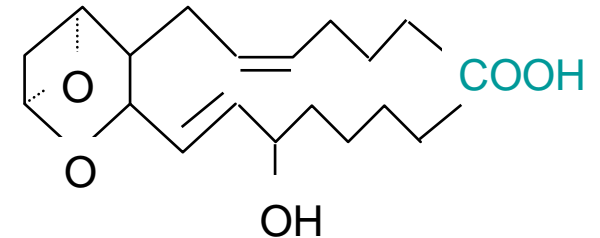
Lökotrienler

(örnek: LTB₄)



Prostaglandinler

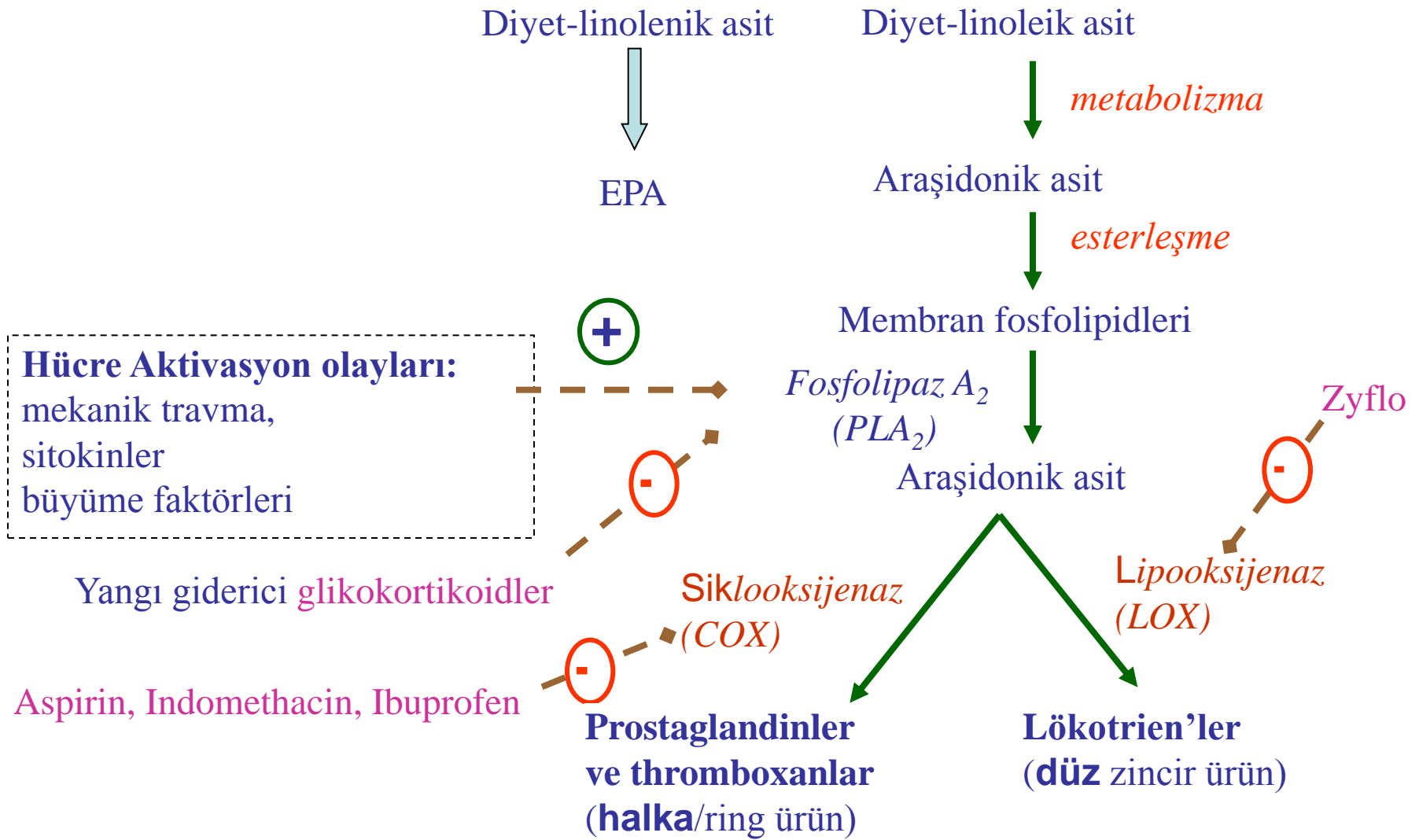
(örnek: PGD₂)



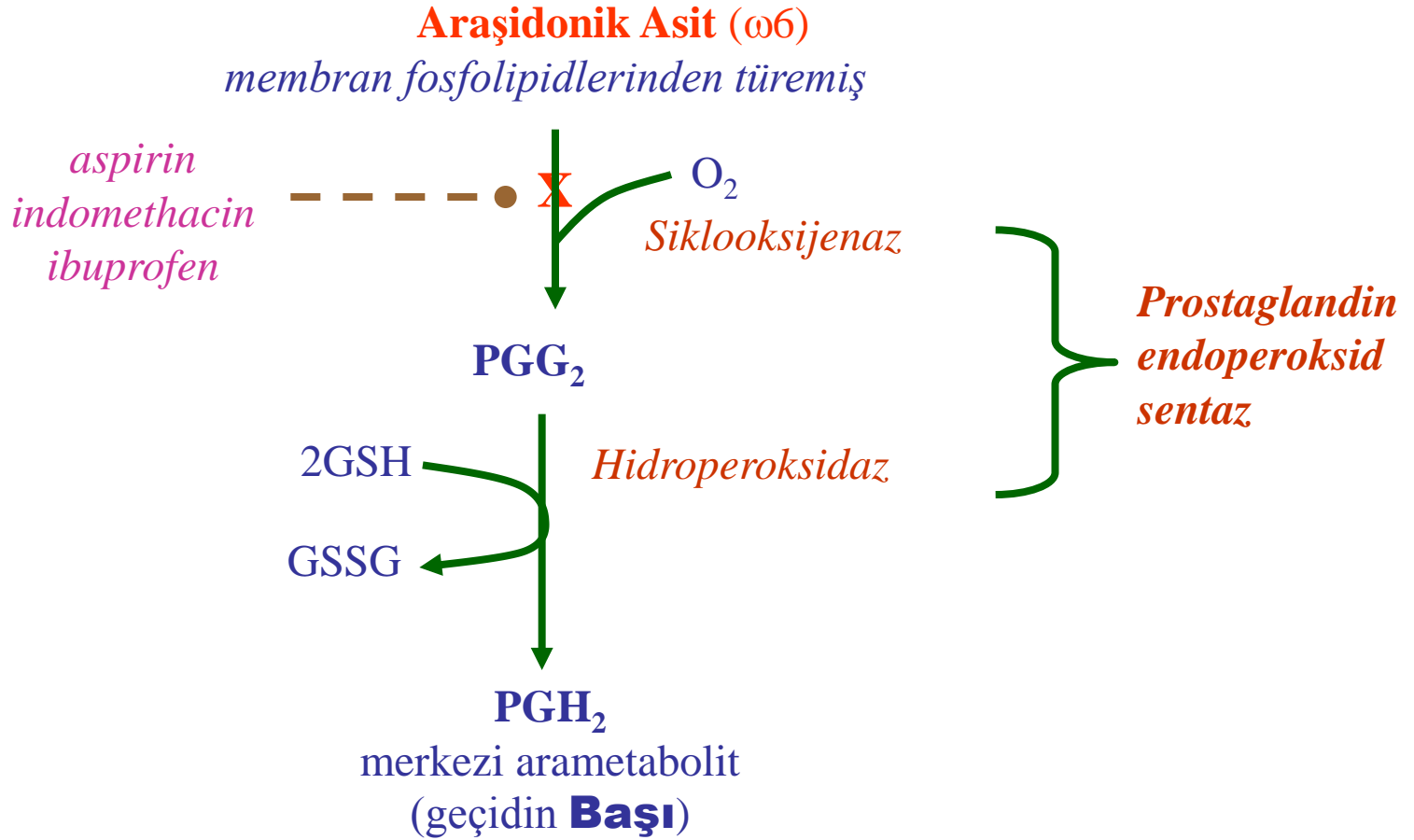
Trombokzanlar

(örnek: TXA₂)

- **Araşidonik asit** diyetle bulunan esansiyel **linoleik asitten** sentezlenir ve "seri 2" prostaglandin'lerin ve thromboksan'ların, "seri 4" leukotrienlerin öncü maddesi olarak hizmet eder.
- Diyetle esansiyel **α -linolenik asit** eicosapentaenoik asidin (**EPA**) **ön maddesidir**, ki bu da "seri 3" prostaglandinler ve thromboxanlara, "seri 5" leukotrienlere dönüştürülebilir.
- **Araşidonik asit ve EPA membrandan** salınırlar, **fosfolipaz A₂** etkisiyle fosfolipidlerden salınırlar.
- Omega 3 yağ asitleri (soğuk su balıklarından) EPA'nın ön maddeleridir. Ki bu docosahexaenoic acid (DHA) den üretilir ve yeni doğanlarda beyin gelişmesinde önemlidir.
- EPA da PGI₃ ve TXA₃; PGI₃ üretimiyle sonuçlanır.
- ω 3 diyet yağ asitleri kalp-damar hastalıklarını önler

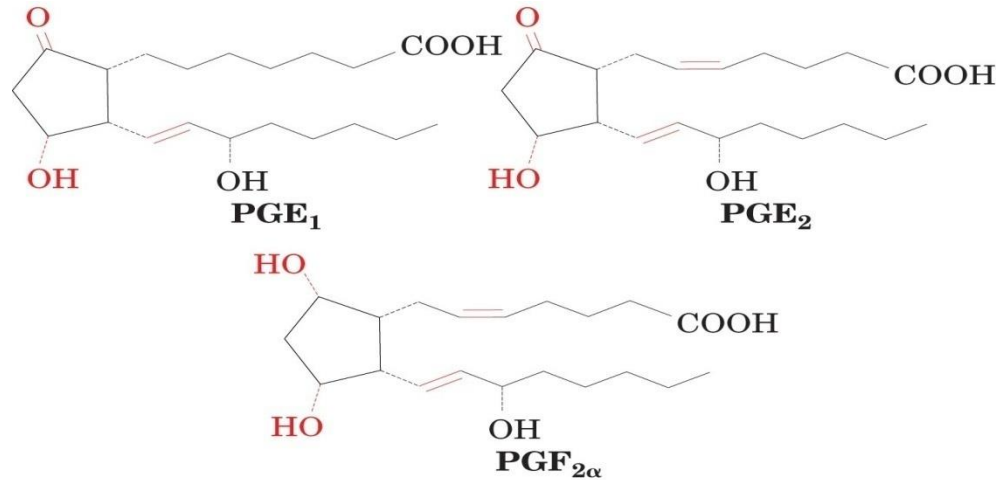
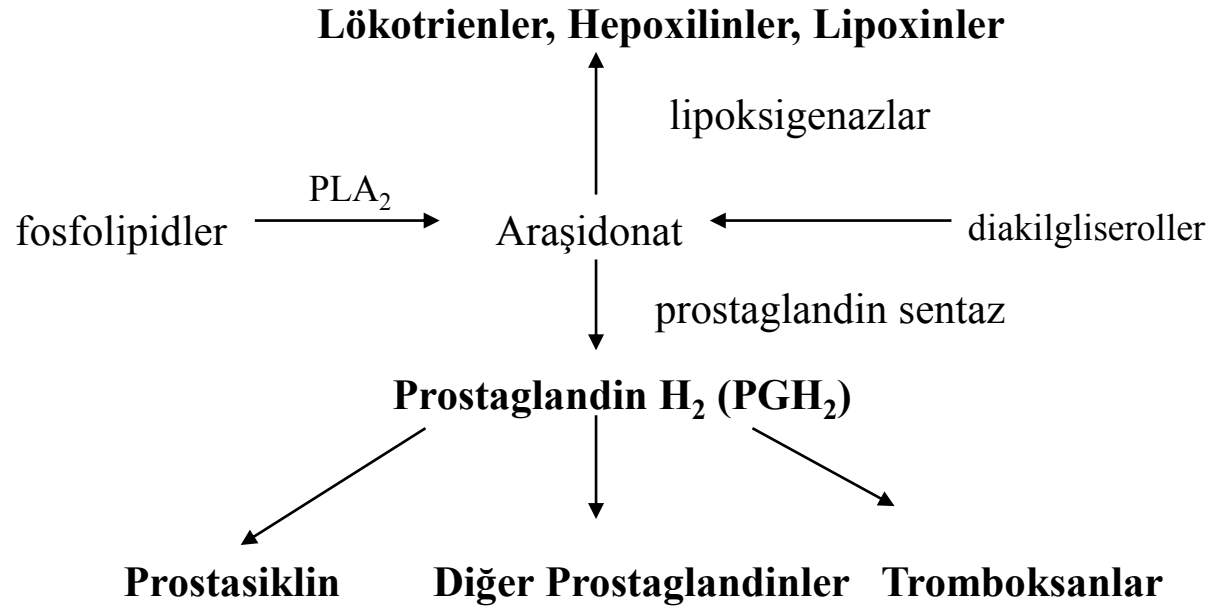


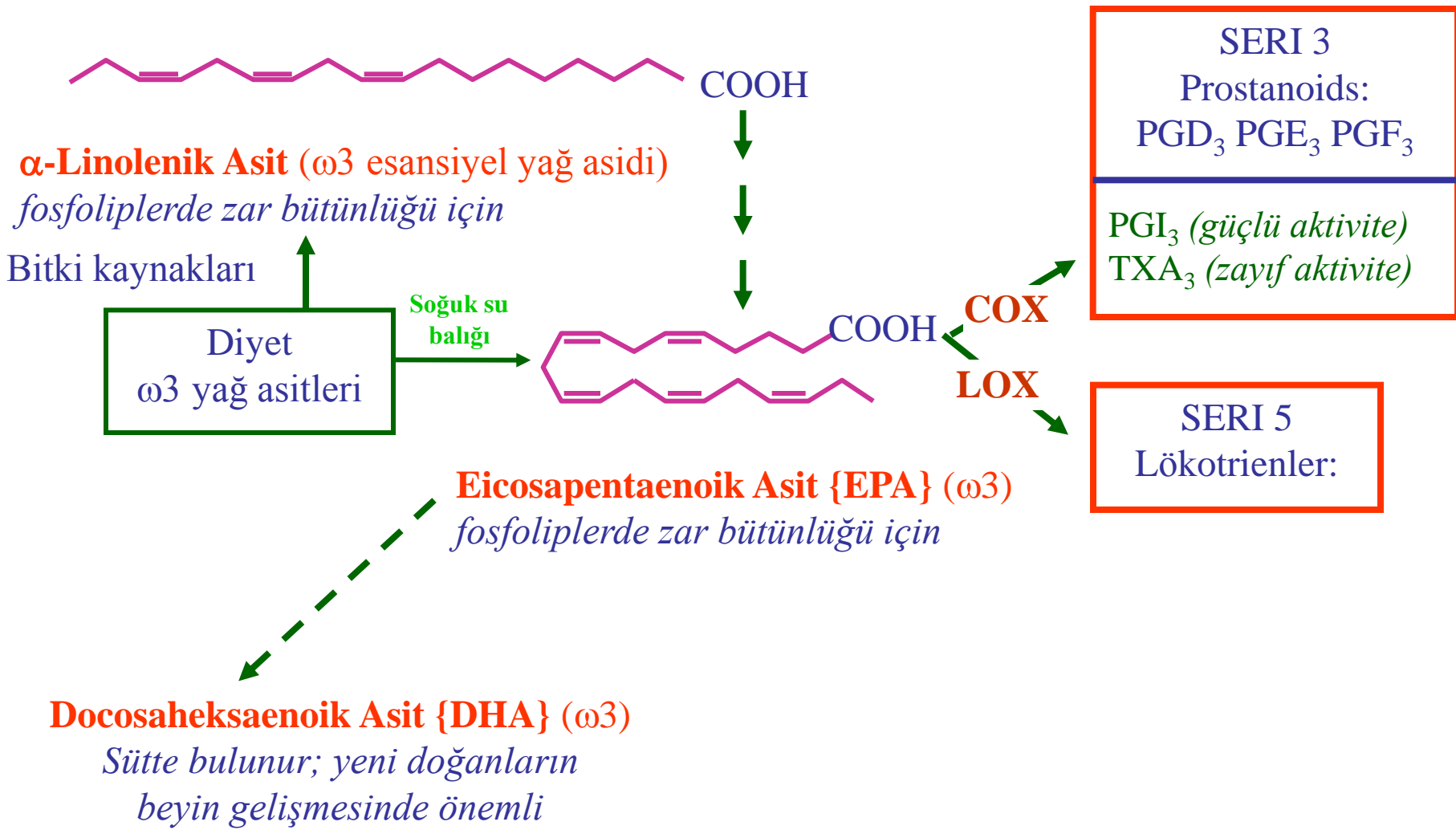
Araşidonik asidin salınması ve prostaglandinlere/ thromboxanlara ya da leukotrienlere metabolizması



Araşidonik asidin PGH₂'ye dönüşümü

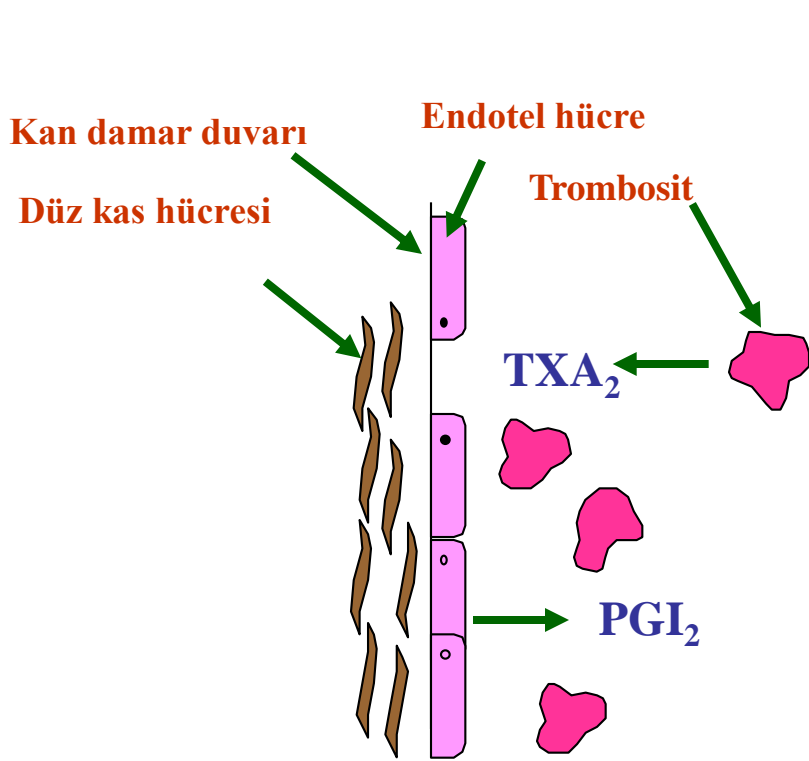
Araşidonat Eicosanoid Hormonların en büyük öncül maddesidir





Eicosanoidler ve biyosentetik kaynakları.

$\omega 3$ ön maddelerden sentez

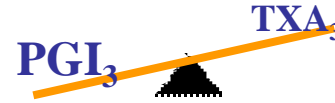


Normal fizyoloji



Düşük doz aspirin trombosit
TXA yıkımına müdahale eder

trombosit
fena kümeleşimi
kolaylaştırır



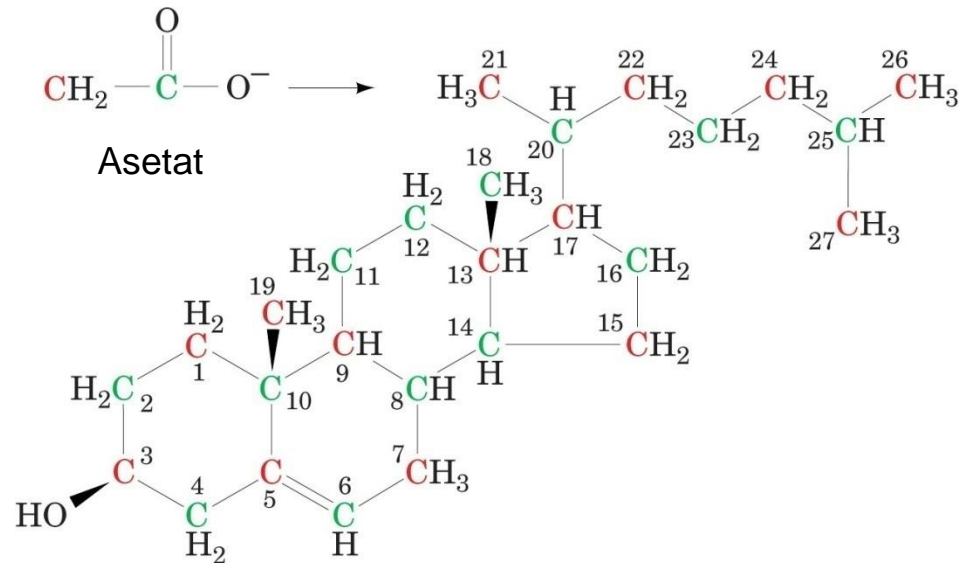
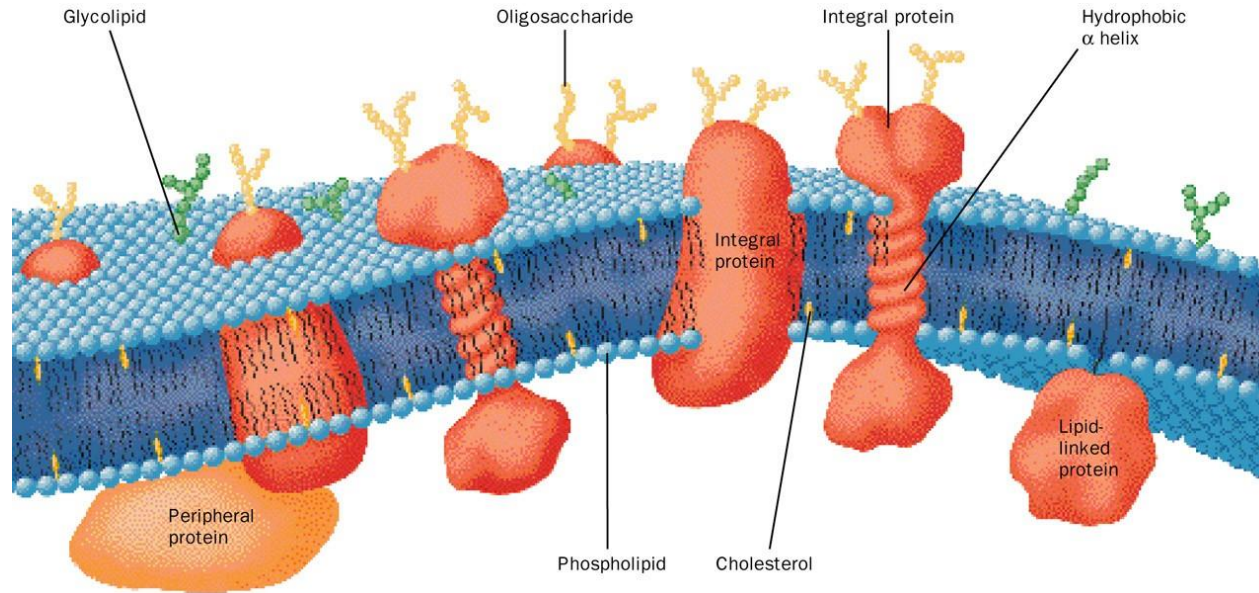
Diyet ω3 yağ asidi
(soğuk su balığı)
PGI₃ >> TXA₃ aktivitesine
müdahale eder.

trombosit
fena kümeleşimi
kolaylaştırır

Trombosit aggregasyonunun (kümeleşim) kontrolü

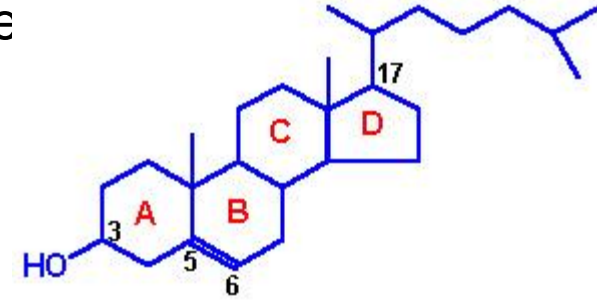
- **Esansiyel yağ asidi yetersizliği** çocuklarda dermatitis ve beyin gelişmesinde yavaşlama ile sonuçlanır.
- Leukotrien'ler peptidlerle kovalan olarak bağlıdırlar ve peptidoleukotrien'ler meydana gelir.
 - Bunlar **anafilaksin**in yavaş reaksiyon veren bileşikleridir.
- **NSAID'ler COX-1 den COX-2 ye doğru güçlü şekilde inhibe ederler.**

Membran lipidlerinin ve steroidlerin Biyosentezi



Kolesterol Metabolizması

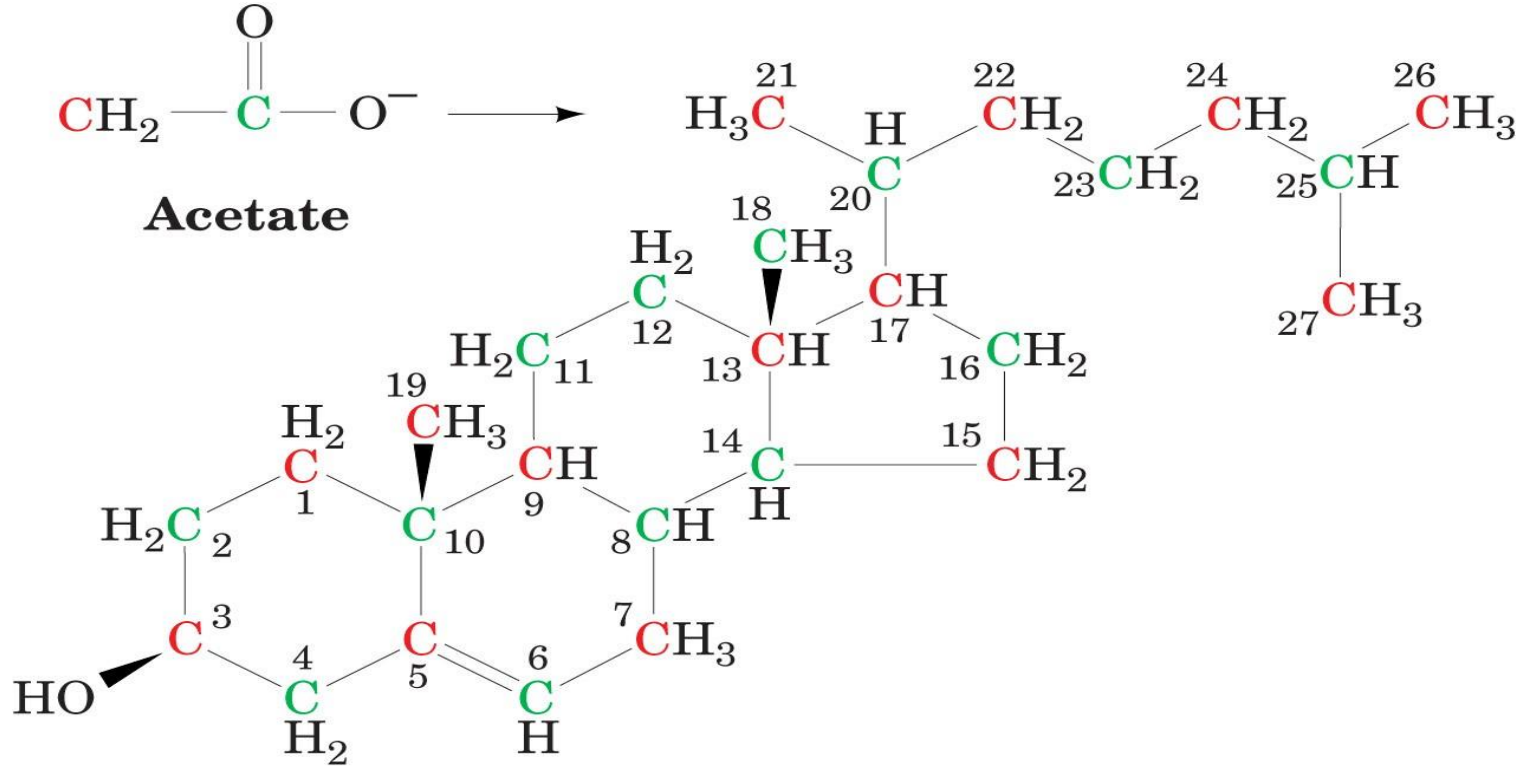
- Kolesterol oldukça önemli bir biyolojik moleküldür.
- Membran yapısında önemli rol oynar.
- Steroid hormonların ve safra asitlerinin sentezinde öncül maddedir.
- Diyet kolesterolu ve *de novo* sentezlenen kolesterol her ikisi de dolaşımda lipoprotein partikülleri ile taşınır.
- Hücrelerde kolesterol esterleri şeklinde depolanır.



- Kolesterolün sentezi ve kullanımı sıra dahilinde çok sıkı düzenlenir ki bu şekilde aşırı birikimi ve bedende anormal depolanması önlenir.
- Kolesterolün ve kolesterolden zengin lipoproteinlerin damar çeperinde anormal depolanması klinik önemlidir.
- Birikim atherosclerosis olarak bilinir koroner arter hastalıklarını ifade eder.

Kolesterol Biyosentezi

Kolesterol beş aşamalı bir reaksiyonla asetil~CoA'dan sentezlenir



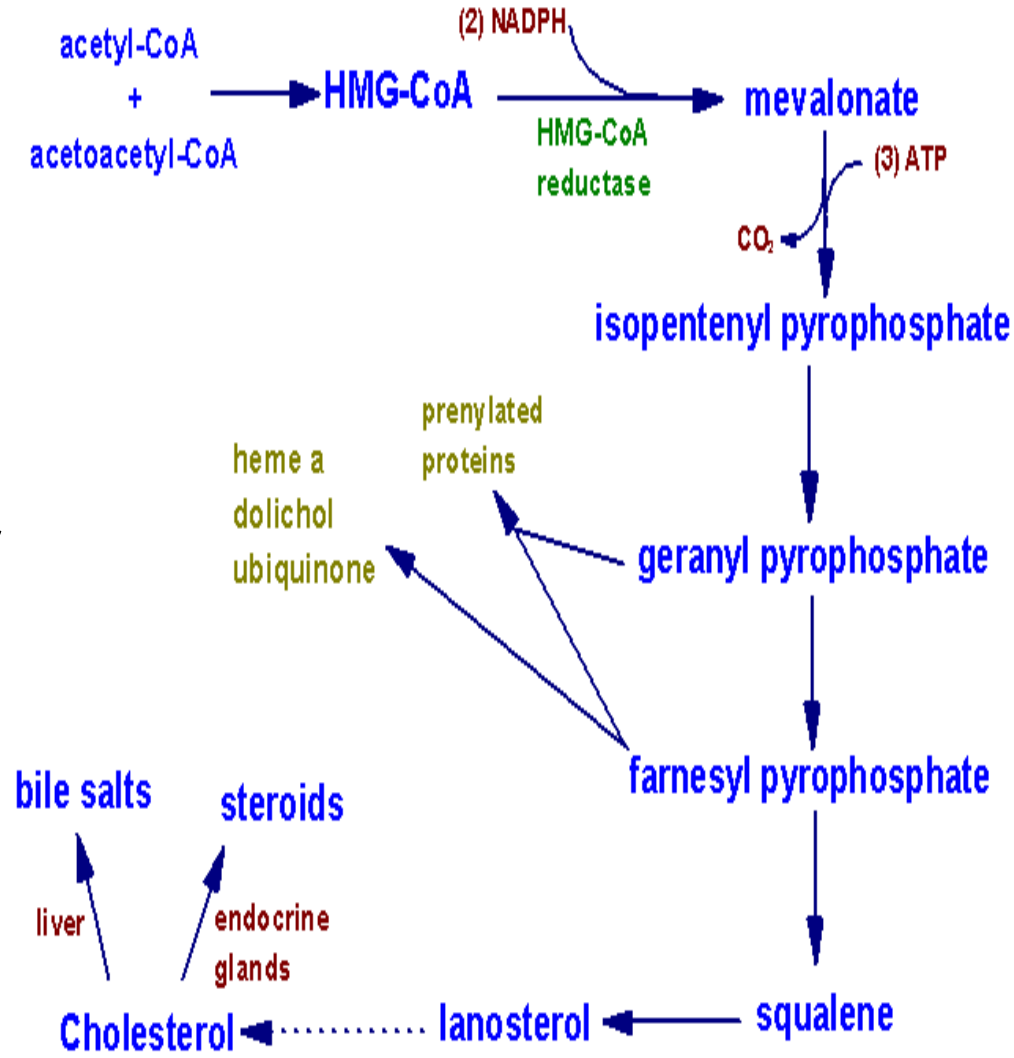
Kolesterol membranların bir üyesi olup aynı zamanda steroidlerin ve safra tuzlarının ön maddesidir

Kolesterol Biyosentezi

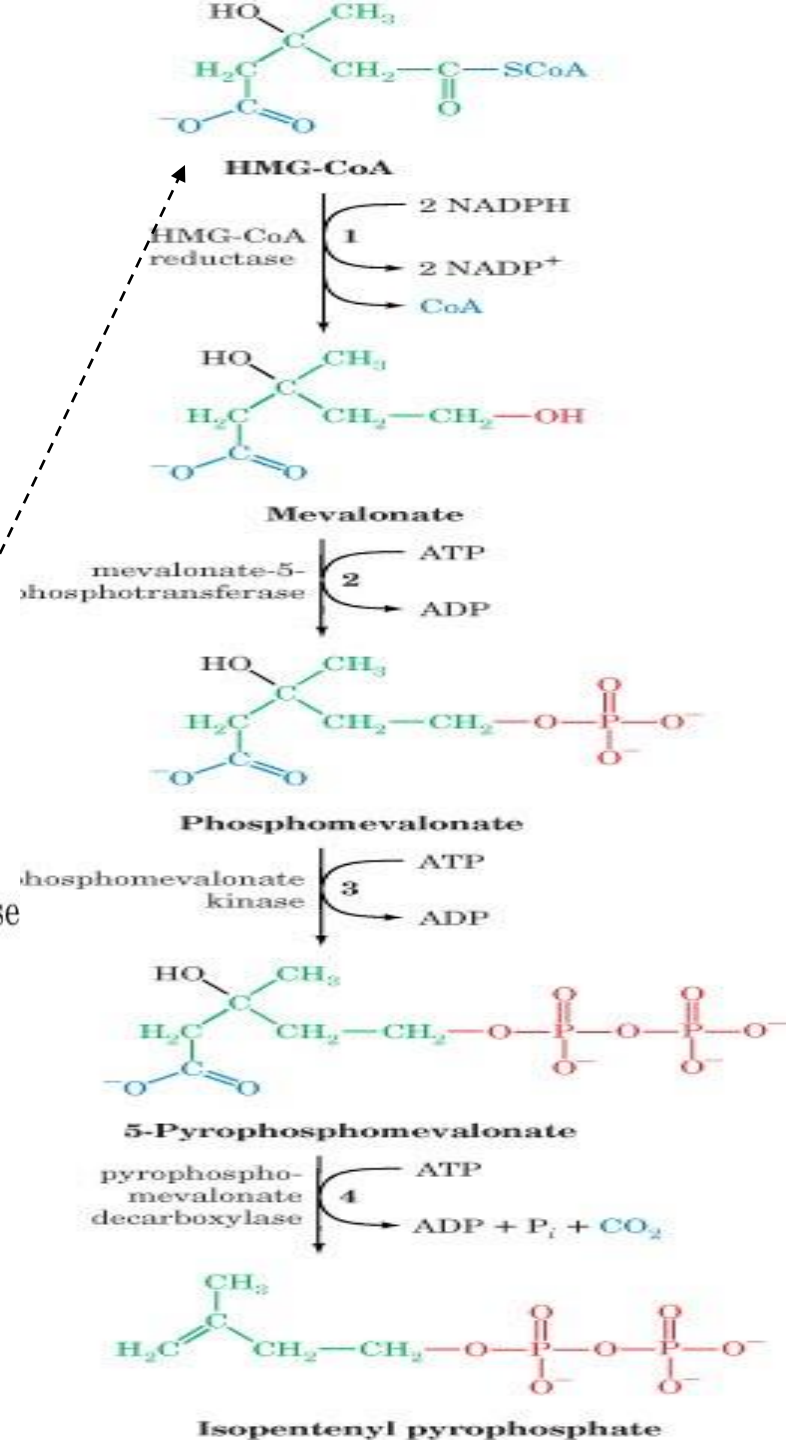
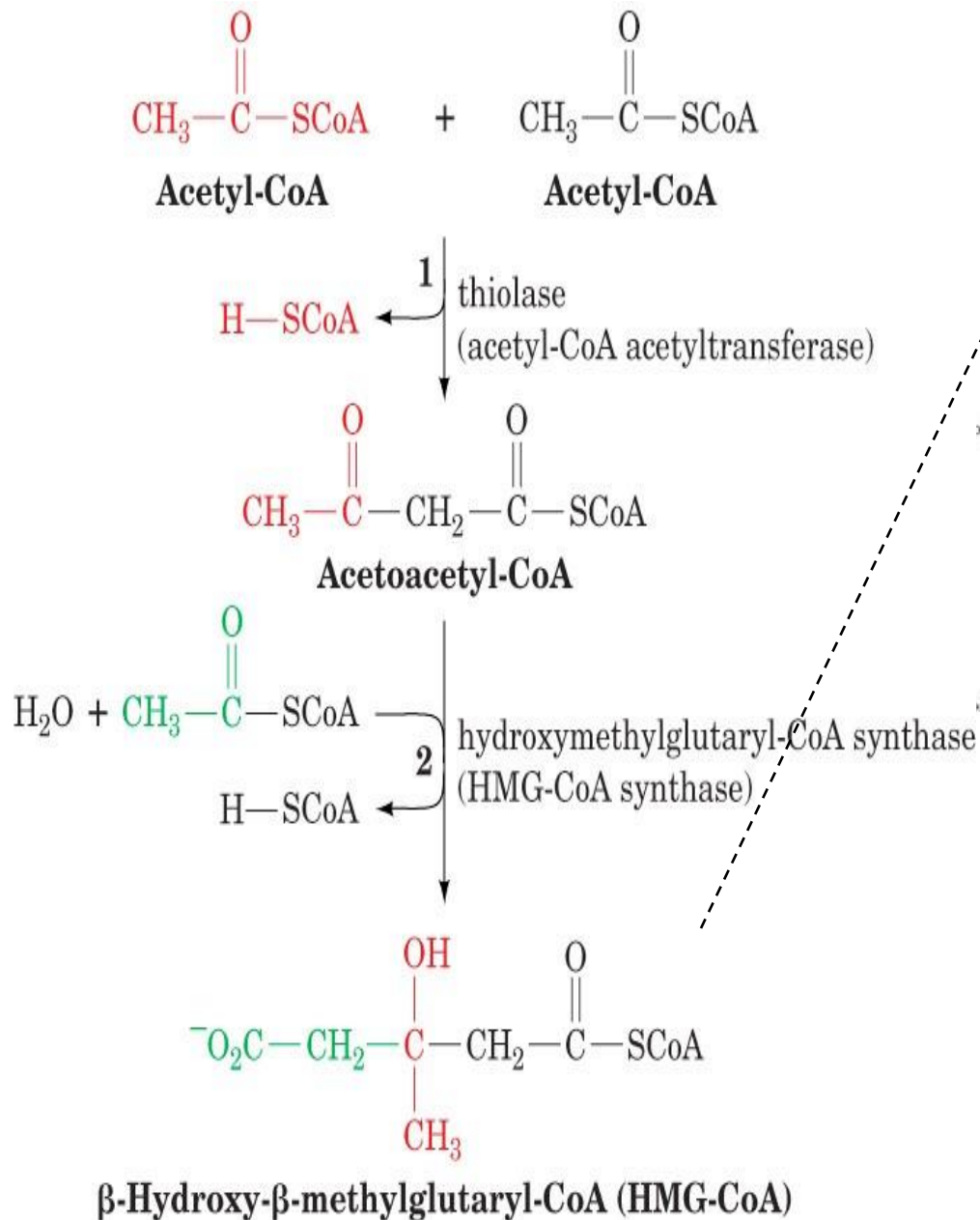
- Biyosentez karaciğerde (günlük üretimin yaklaşık %10'u) ve bağırsaklarda olur (yaklaşık %15).
- Kolesterol sentezi sitoplazma ve mikrozomlarda olur asetil-CoA'nın iki-karbonlu asetat grubu kullanılır.

Olaylar 5 temel aşamayı kapsar:

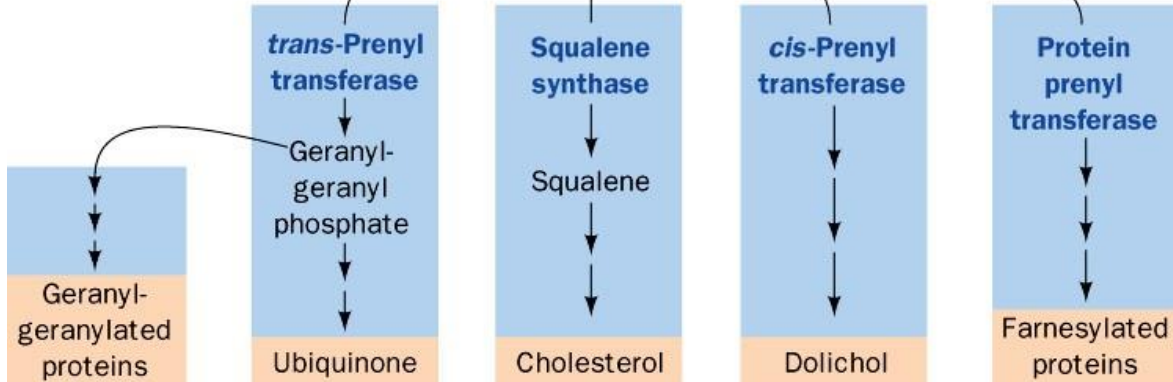
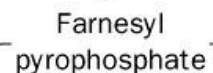
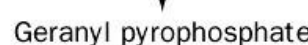
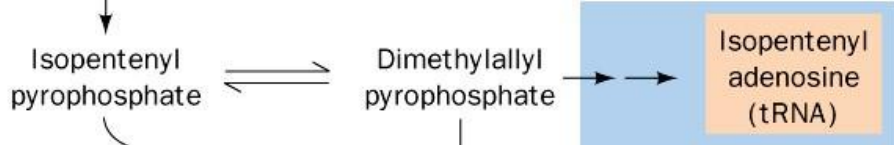
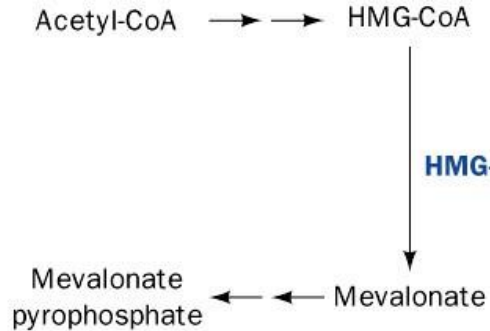
1. Asetil-KoA'lar 3-hidroksi-3-metil glutaril-CoA (HMG-CoA)'ya çevrilir
2. HMG-CoA mevalonata çevrilir.
3. Mevalonat izopren esaslı moleküle izopentenil pirofosfata (IPP) çevrilir,
4. IPP squalene çevrilir
5. Squalen kolesterole çevrilir.



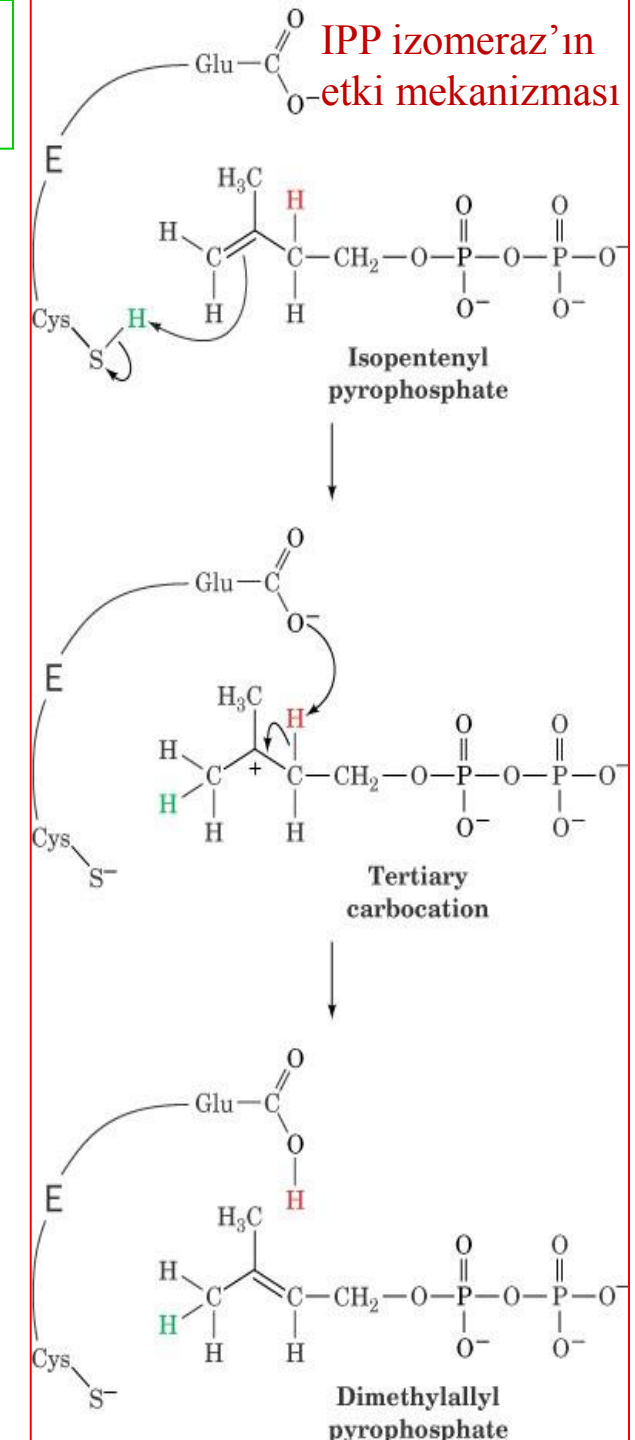
İzopentenil pirofosfat oluşumu



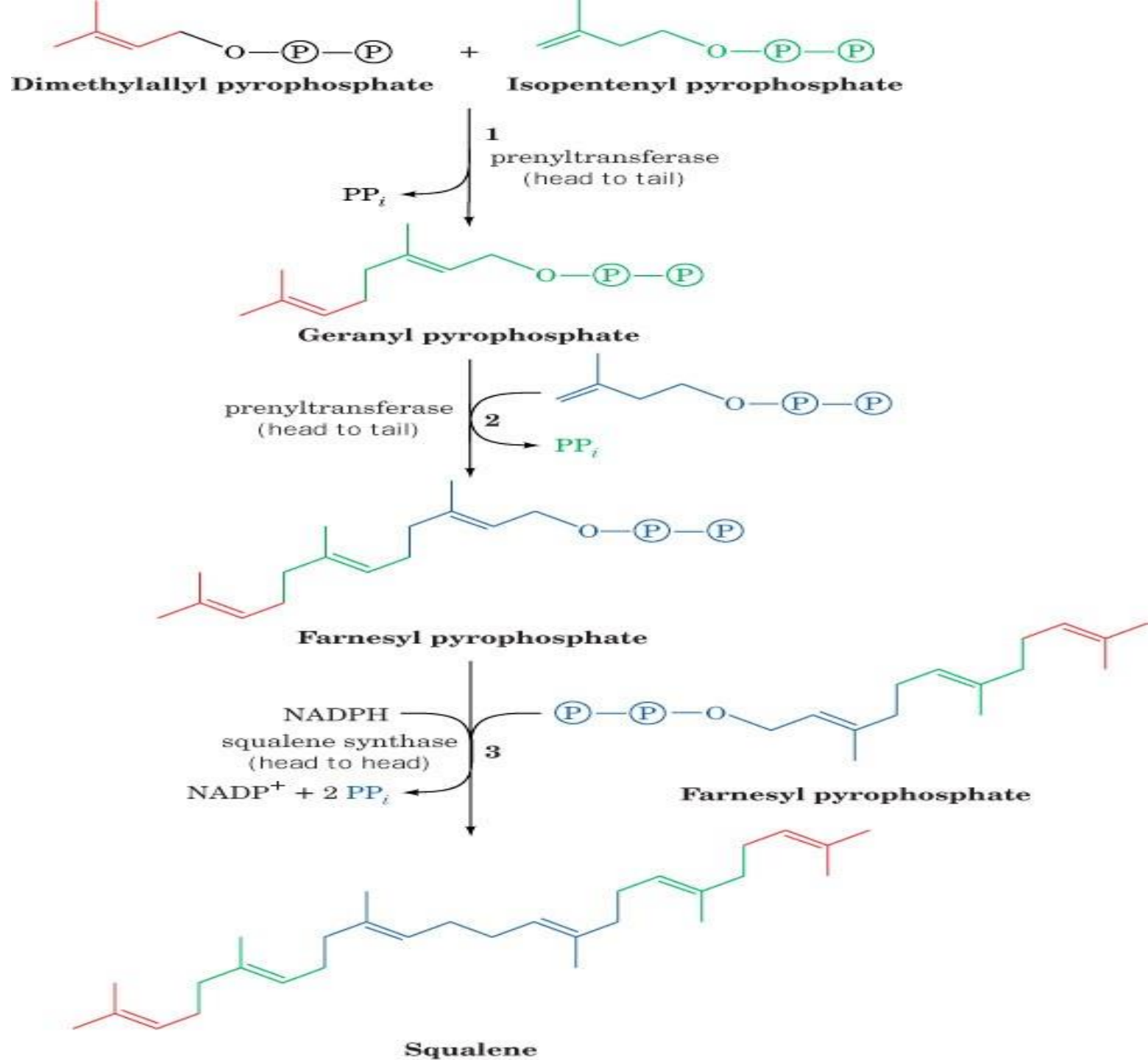
İzoprenoid ünitelerin kondenzasyonu



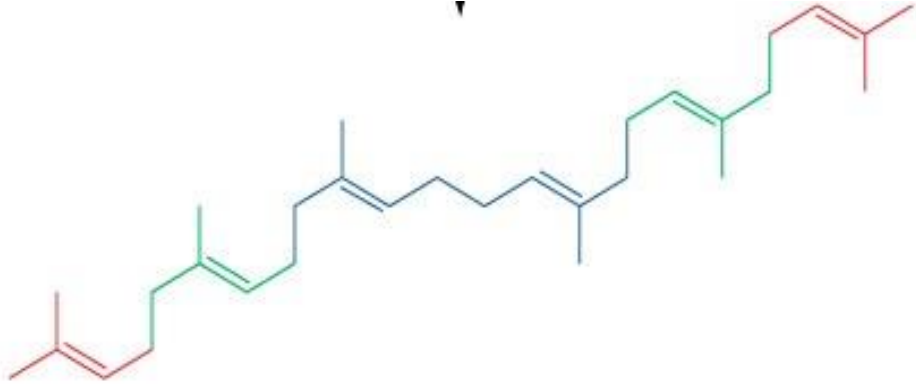
HMG-CoA redüktaz irreverzibl bir reaksiyonu katalizler ki sentez reaksiyonu bu noktada güçlü şekilde regüle edilir



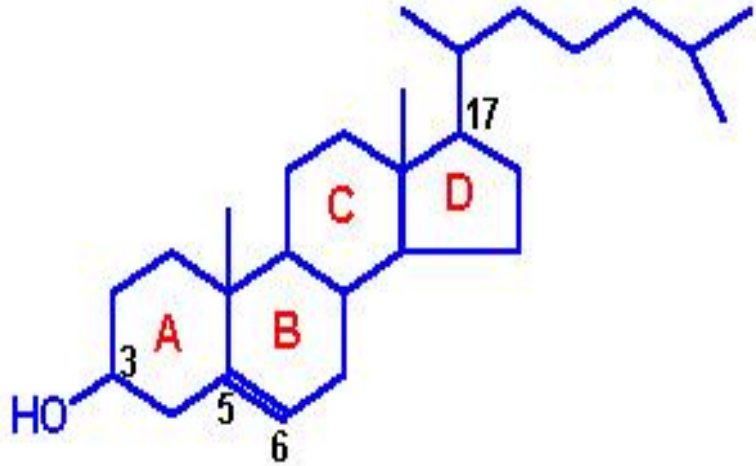
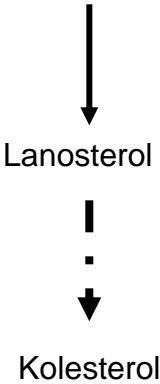
Squalen Oluşumu



Squalen'in Kolesterolle dönüşmesi



Squalene



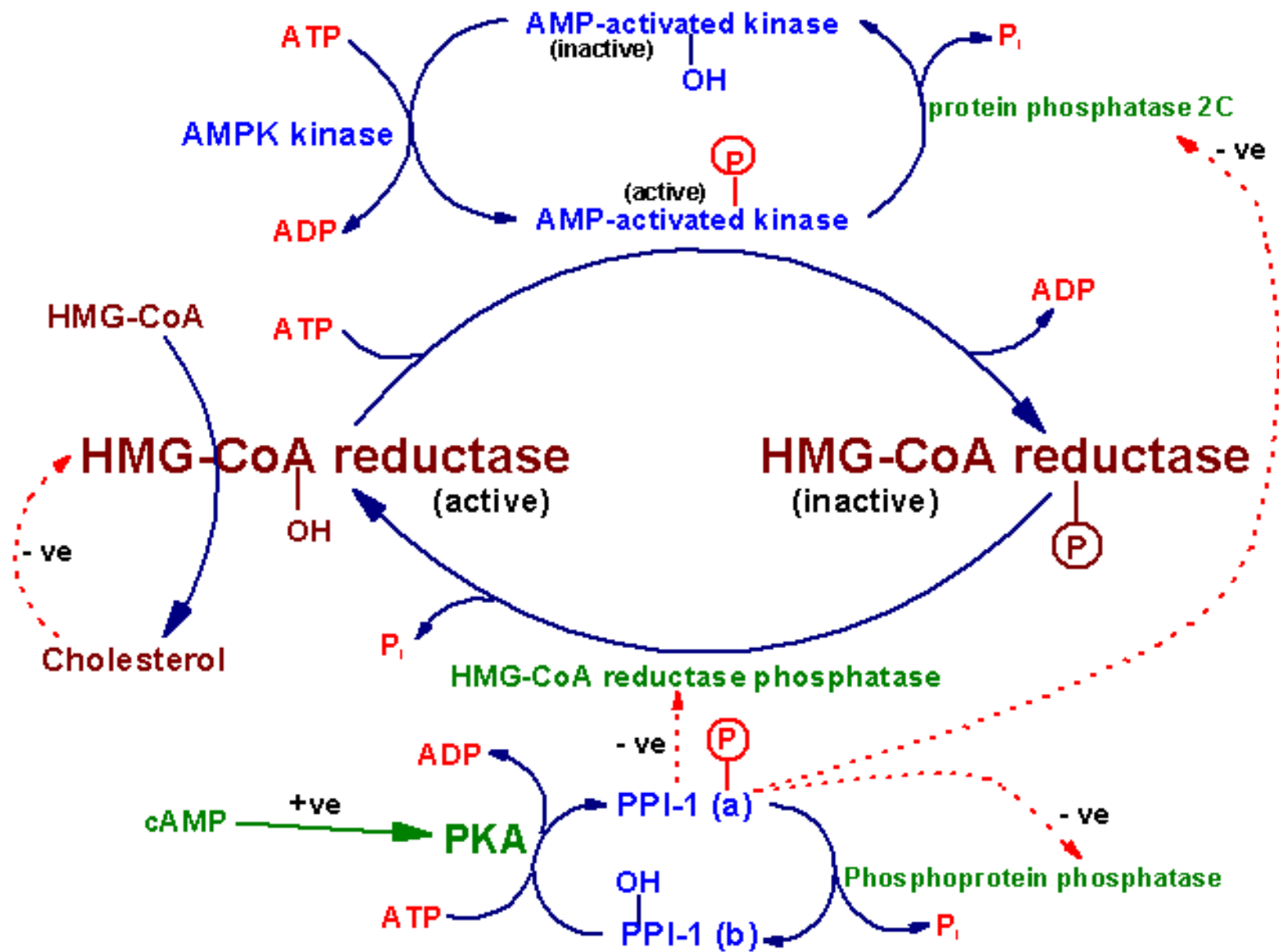
Kolesterol sentezinin Düzenlenmesi

- Normal sağlıklı bir yetişkin günde yaklaşık 1 g kolesterol sentezler, ve günde yaklaşık 0,3 g tüketir. Kolesterolün vücutta sabit düzeyi 150 - 200 mg/dL primer olarak *de novo* sentez düzeyiyle kontrol edilir.
- Kolesterol sentezinin hızı diyetle alınan kolesterol miktarıyla düzenlenir. Diyet ve sentezden gelen kolesterol membran yapımında ve steroid hormonların ve safra asitlerinin yapımında kullanılır. Kolesterolün en büyük kısmı safra asitleri sentezinde kullanılır.
- Kolesterolün hücrenel kaynağı üç mekanizma düzeyi ile sağlanır:
 1. **HMGR** aktivitesi ve düzeylerinin regülasyonu
 2. Hücre içi serbest kolesterol fazlasının regülasyonu (**akil-KoA:kolesterol akiltransferaz, ACAT** aktivitesinden gelen)
 3. Plazma kolesterol düzeylerinin LDL reseptör-aracılı alım ve HDL-aracılı zıt transport yoluyla regülasyonu.

HMGR aktivitesinin regülasyonu kolesterol biyosentezinin kontrol düzeyi için esastır. Enzim dört mekanizma tarafından kontrol edilir:

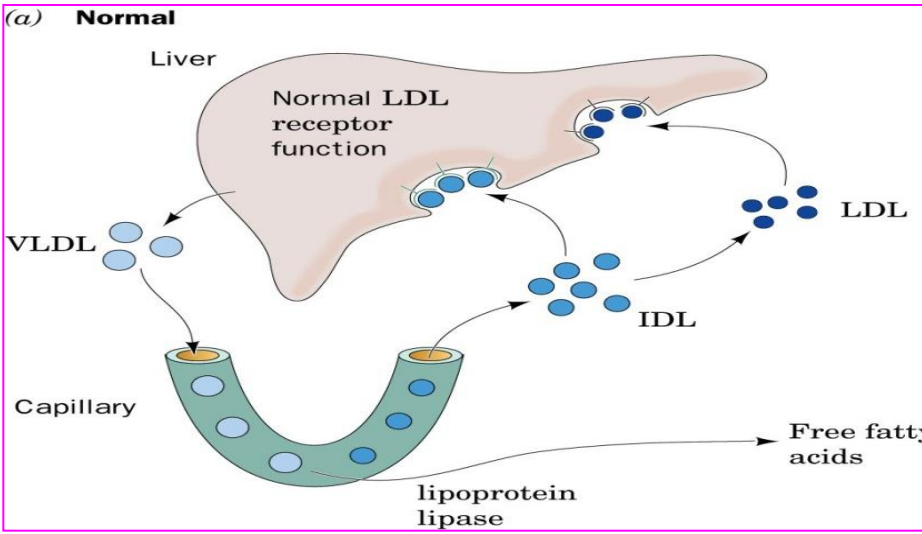
1. feed-back inhibisyon
2. gen basımının kontrolü,
3. enzim yıkımlanması hızı
4. fosforilasyon-defosforilasyon.

- İlk üç kontrol mekanizması bizzat kolesterol tarafından yürütülür. Kolesterol HMGR'nin bir feed-back inhibitorü olarak etkir. Sonuncusu HMGR'in kolesterol-uyarıcı poliubiquitinasyon ve onun proteozomda yıkımlanması (proteolitik yıkımlanma).
- **HMGR** nin regülasyonu; fosforilasyon ve defosforilasyonun bir sonucu olarak görülen kovalan modifikasyon. Enzim modifiye formda daha çok aktiftir.
- **HMGR; AMP-aktive protein kinaz, AMPK** ile fosforile olabilir.
- AMPRK bizzat kendisi fosforilasyonla aktive olabilir. **AMPK** nın fosforilasyonu **AMPK kinaz** ile katalizlenir.

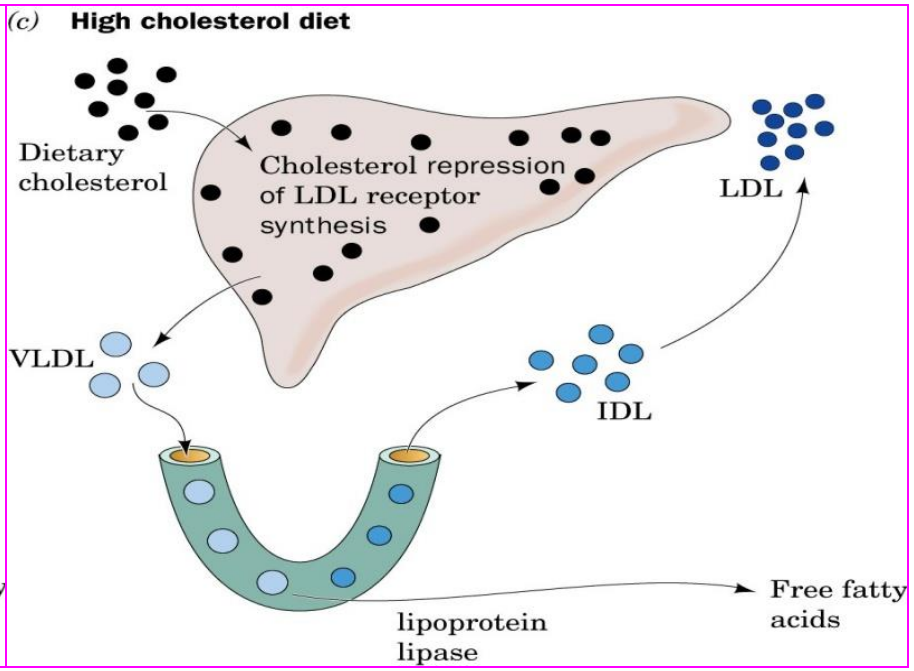
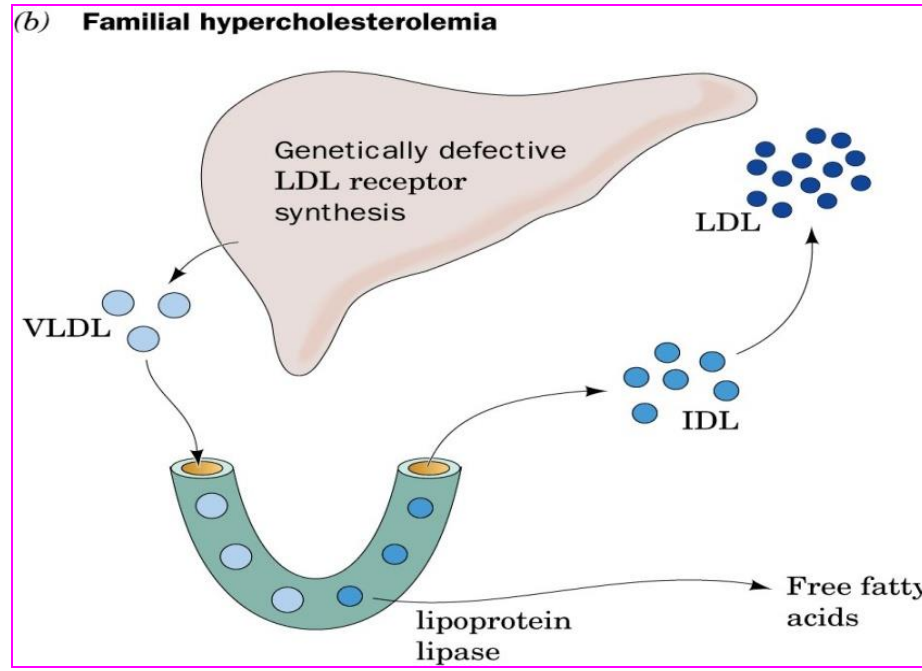


- **HMGR** aktivitesi ek olarak cAMP sinyal geçidi ile kontrol edilir. cAMP artışı **cAMP-bağımlı protein kinaz, PKA** aktivitesini açıklar.
- cAMP nin hücreiçi düzeyi hormonal uyarı ile regüle edilir, regulation kolesterol biyosentezinin regülasyonu hormonal kontrol edilir. Insulin cAMP düşüşünü izah eder, ki o dönüşte kolesterol sentezini aktive eder. Alternatif olarak, glukagon ve epinefrin kolesterol sentezini inhibe eder.
- **HMGR** aktivitesi üzerinde insulinin uyarıcı ve glukagonun inhibe edici etkisi bu hormonların diğer metabolik geçitlerdeki görevleri üzerine oturur.
- **HMGR** aktivitesinin uzun süreli kontrolu primer olarak enzimin sentezi ve yıkımının kontrolu esasına dayanır. Kolesterol düzeyi yükseldiğinde HMGR genin basımı düzeyini düşürür. Tersine, düşük kolesterol düzeyleri genin basımını aktive eder. Insulin şu halde **HMGR** sentezini artırmak suretiyle kolesterol metabolizmasını uzun vadeli düzenler.

LDLreseptör aktivitesi kolesterol homeostazi'sini kontrol eder

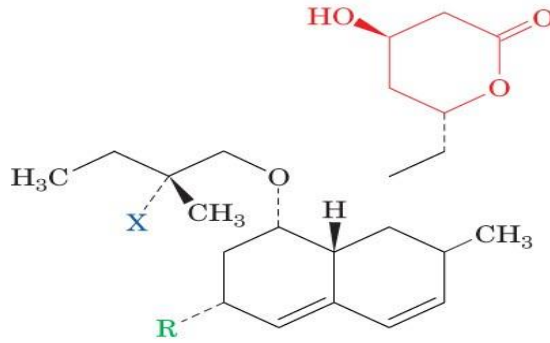


- Karaciğer serumdan IDL leri alır
- Burada LDL reseptörlerinin sayısı direkt rol oynar.
- Yüksek kolesterol diyeti LDL reseptörlerinin sentezinin baskılanmasına neden olur.

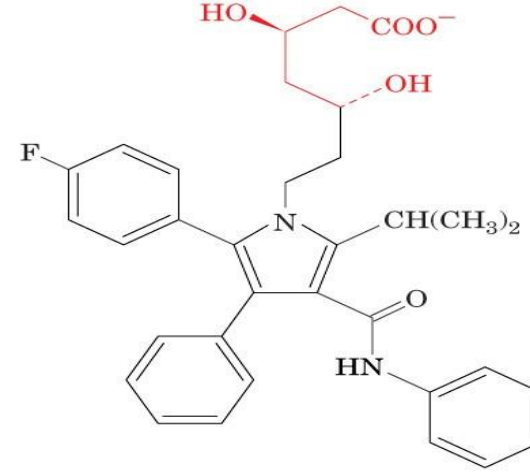


Serum kolesterolü düşürücü Stratejiler

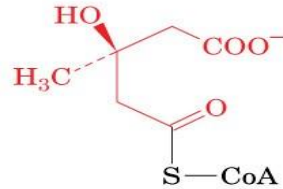
1. Düşük kolesterol diyet.
2. Artmış eliminasyon (anyon değiştirici reçinelerin alımı).
3. **HMG-CoA redüktaz için yarışmalı inhibitörler.**



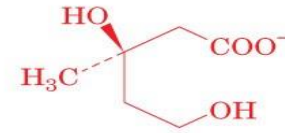
X = H	R = CH ₃	Lovastatin (Mevacor)
X = H	R = OH	Pravastatin (Pravachol)
X = CH ₃	R = CH ₃	Simvastatin (Zocor)



Atorvastatin (Lipitor)



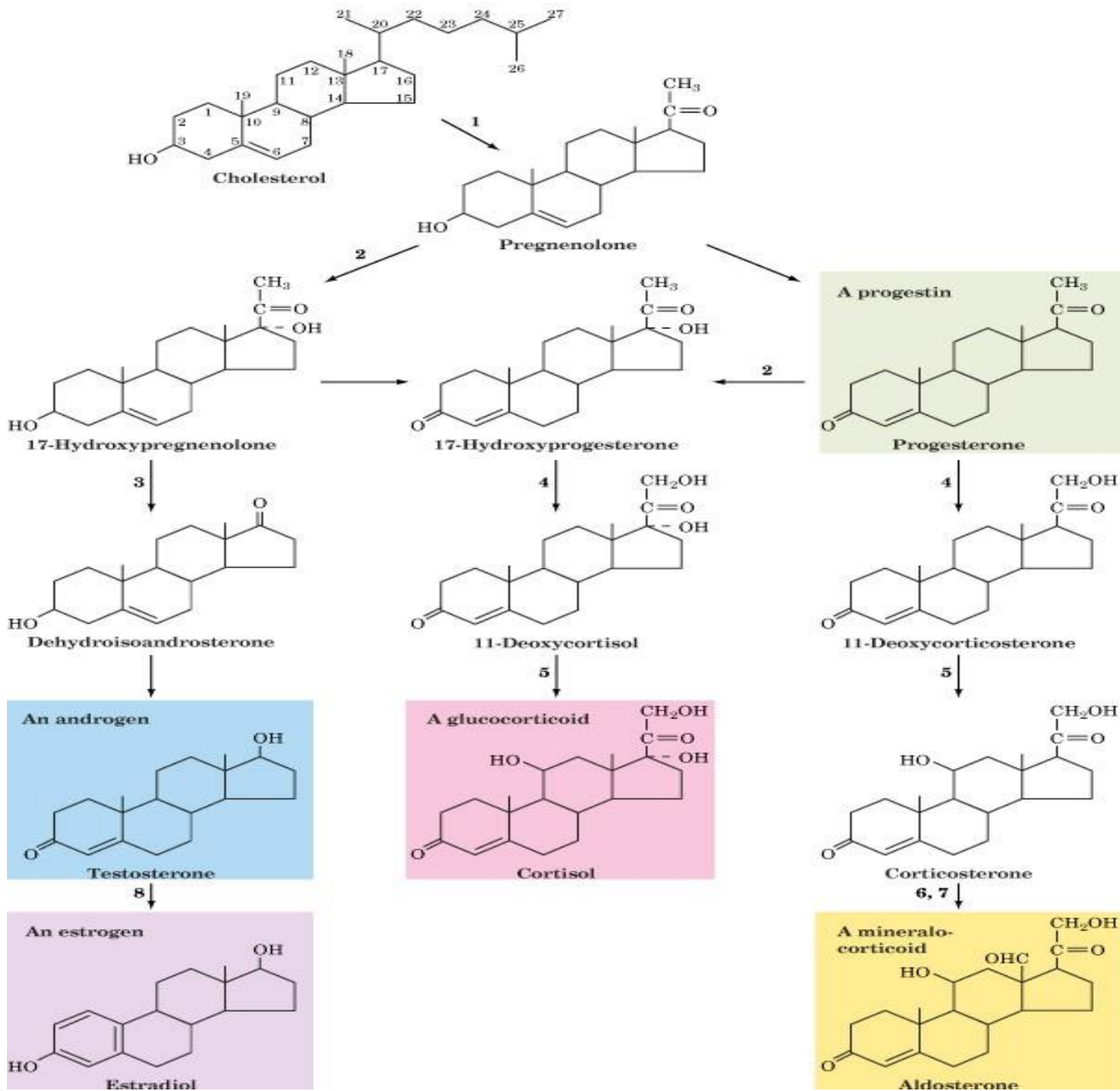
HMG-CoA



Mevalonate

HMG-CoA redüktaz için kompetitif inhibitörler hiperkolesterolemi sağaltımında kullanılmaktadır

Steroid hormonlar Kolesterolde en köken alırlar



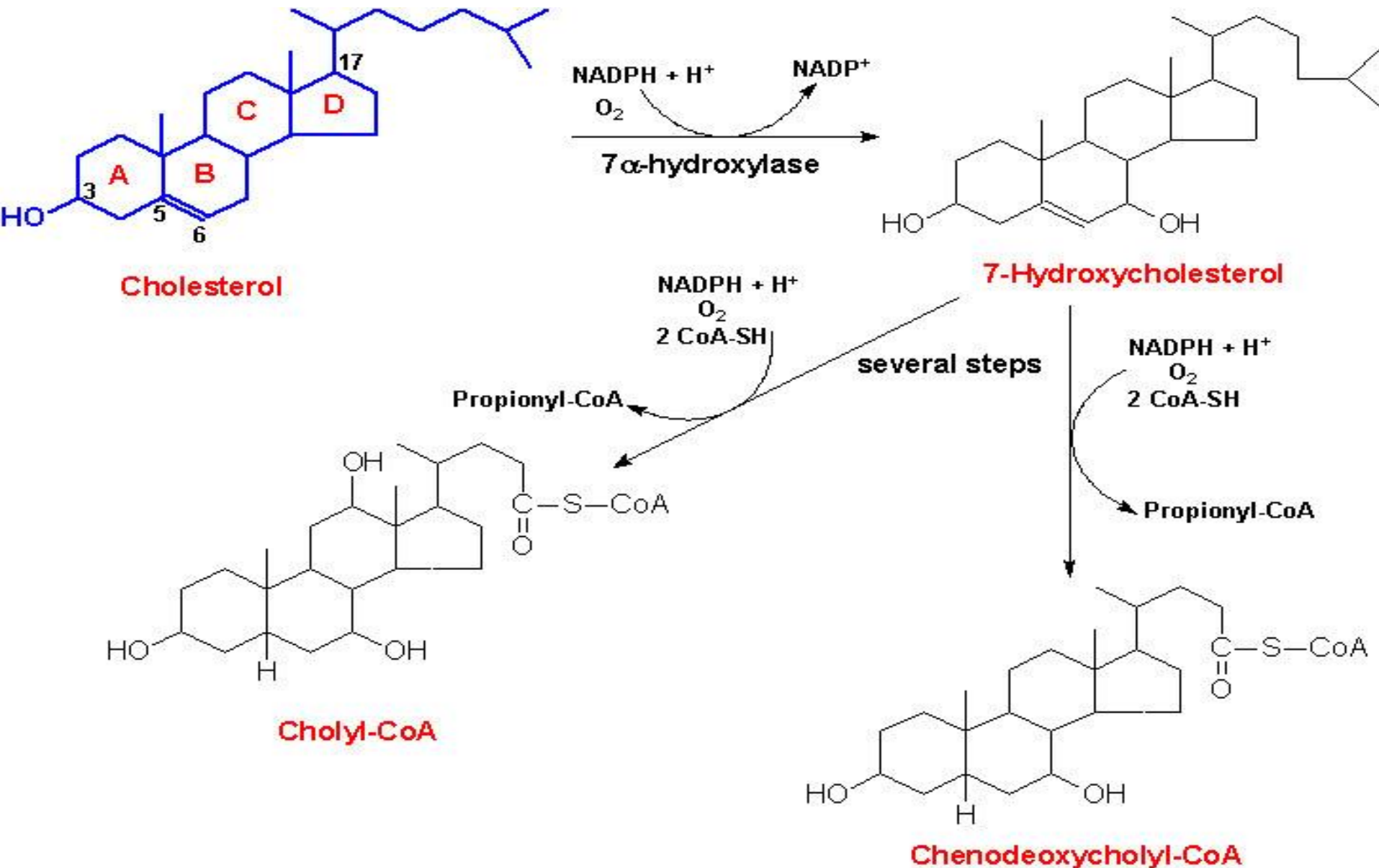
1) P₄₅₀ SCC

+ ACTH (c-AMP)
+ Angiotensin II
gerekir.

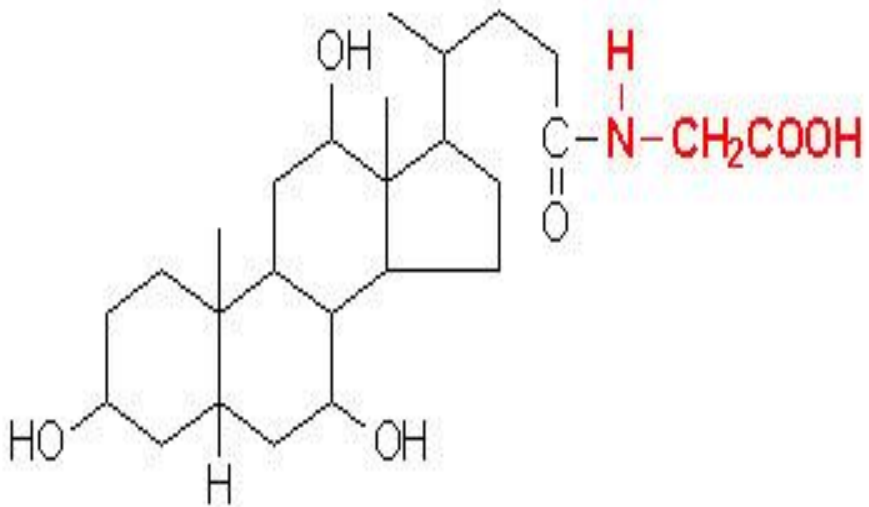
Kolesterolde yan
bağ kopar ve
Pregnenolon
oluşur. Bu da
steroid hormon
ların atasıdır

8.1.2013

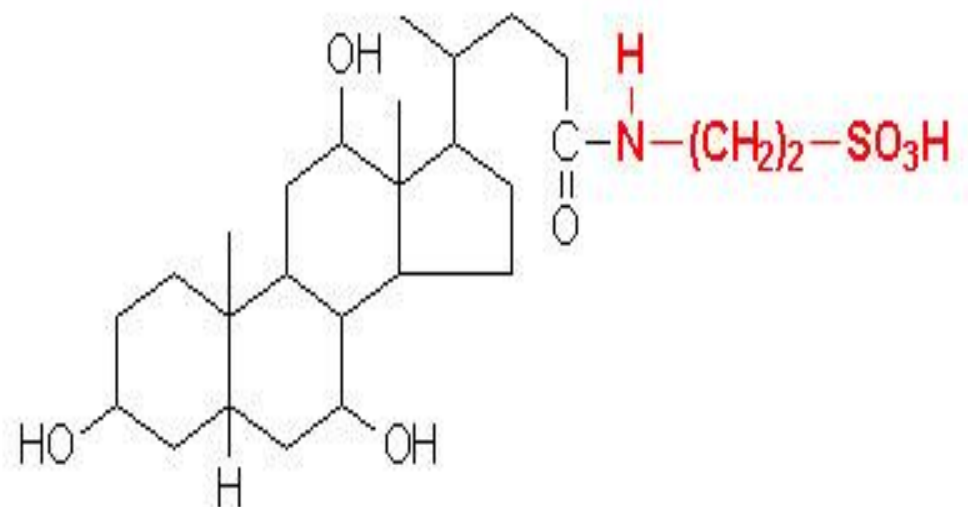
Safra tuzları ve Vit D aktif metabolitleri kolesterolden sentezlenir



Safra Tuzları



Glikolik asit



Taurokolic asit

Lipid Metabolizması Bozuklukları

1. Şişmanlık (Obezite)

Obezite : organizmada yağ ortalaması $> \%30$

2. Lipid emilimi bozuklukları

Sindirimi ve emilimi olumsuz etkileyen nedenler

- Safra yetersizliği (özellikle safra tuzları)
- Pankreas salgısı ve sindirim enzimleri

3. Hiperlipemi ve Hiperkolesterolemi ve Lipid depolama hastalıkları

Lipid Depolama Hastalıkları (Lipidozlar)

- Bu hastalıkların her birisi spesifik hidrolaz enzim eksikliği sonucu meydana gelir.
- Sonuçta lizozomlar içinde lipid depo edilir ve etkilenen dokuya göre fizyopatolojik değişiklikler meydana gelir.
- **Bu hastalıklarla mücadele stratejisi gen tedavisi yoluyla biyosentetik geçitlerin inhibisyonu temeline dayanmaktadır.**
- Prematüre bebeklerde sık gözlenen solunumla ilgili distres sendromunda en büyük akciğer sürfaktanı dipalmitoil fosfatidil-kolin yeterince yapılamaz.

Lipid (sfingolipid) Depolama Hastalıkları

Hastalık	Enzim noksanlığı	Depolanan esas madde	Başlıca Klinik Belirtiler
G _{M1} Gangliosidosis	G _{M1} β-galactosidase	Ganglioside G _{M1}	Mental retardation, liver enlargement, skeletal involvement, death by age 2
Tay–Sachs disease	Hexosaminidase A	Ganglioside G _{M2}	Mental retardation, blindness, death by age 3
Fabry's disease	α-Galactosidase A	Trihexosylceramide	Skin rash, kidney failure, pain in lower extremities
Sandhoff's disease	Hexosaminidases A and B	Ganglioside G _{M2} and globoside	Similar to Tay–Sachs disease but more rapidly progressing
Gaucher's disease	Glucocerebrosidase	Glucocerebroside	Liver and spleen enlargement, erosion of long bones, mental retardation in infantile form only
Niemann–Pick disease	Sphingomyelinase	Sphingomyelin	Liver and spleen enlargement, mental retardation
Farber's lipogranulomatosis	Ceramidase	Ceramide	Painful and progressively deformed joints, skin nodules, death within a few years
Krabbe's disease	Galactocerebrosidase	Deacylated galactocerebroside	Loss of myelin, mental retardation, death by age 2
Metachromatic leukodystrophy (Sulfatide lipidosis)	Arylsulfatase A	Sulfatide	Mental retardation, death in first decade

Sabrınız için.....



Lipid Metabolizması - Uygulama

- Animasyonlar

1. http://www.wiley.com/legacy/college/boyer/0470003790/animations/fatty_acid_metabolism/fatty_acid_metabolism.htm
2. <http://www.chem.purdue.edu/courses/chm333/web%20site%202.htm>
3. <http://www.biochemj.org/bj/414/0313/bj4140313add.htm>