

YAĞ ASİDİ VE TRİAÇİLGLİSEROL METABOLİZMASI-1



LİPİDLERİN SİNDİRİMİ VE EMİLİMİ

- Besinlerle aldığımız lipidlerin %90'dan fazlası triaçilgliserollerdir (TAG).
- Geriye kalan kısım ise büyük oranda serbest kolesterol, kolesterol esterleri, serbest yağ asitleri ve fosfolipidlerden oluşur.

- Lipidlerin sindirimi midede başlar.
- Lingual lipaz
- Gastrik lipaz
- Bu enzimler aside dayanıklıdır ve optimum pH'ları 4-6'dır. Özellikle kısa ve orta uzunlukta yağ asidi bulunduran TAG'ların sindiriminde görev alırlar.

- İnce barsaklara gelen sindirilmemiş lipidler; TAG'lar, kolesterol esterleri ve fosfolipidlerdir.
- TAG'ların sindirimi, pankreas lipazı aracılığıyla sağlanır.
- Enzim, gliserolün 1. ve 3. karbonlarına bağlı olan yağ asitlerini ayırır. Bu işlem sonucunda TAG'lar; monoaçil gliserol ve yağ asitlerine parçalanmış olur.

- Pankreastan salgılanan bir protein olan 'kolipaz', lipaza bağlanır, lipazın 'lipid-sulu çevre' arayüzünde tutunmasını ve böylece görevini daha kolay yapmasını sağlar.
- Kolipaz, prokolipaz şeklinde salgılanır ve ince barsakta 'tripsin' tarafından aktif hale getirilir.

- Sindirim içeriğinde bulunan kolesterol esterleri, pankreastan salgılanan 'kolesterol ester hidrolaz' enzimi tarafından kolesterol ve yağ asidine parçalanır.
- Fosfolipidler ise, yine pankreastan salgılanan 'fosfolipaz A₂' ve 'lizofosfolipaz' tarafından parçalanırlar.

- Fosfolipaz A₂, gliserolün 2. karbonuna bağlı olan yağ asidini ayırarak geriye lizofosfolipidi bırakır.
- Lizofosfolipidde gliserolün 1. karbonuna bağlı olan yağ asidi ise lizofosfolipaz tarafından ayrılır.
- Geriye kalan gliserilfosforil baz absorbe edilebilir.

- Pankreastan lipid sindirimi ile ilgili enzimlerin salgılanması GİS hormonları tarafından düzenlenir.
- Bunlardan kolesistokinin, peptid yapıda küçük bir hormondur, salgılayan hücreler jejenum mukozasında yer alır.
- İnce barsağa gelen sindirim içeriğinde lipidlerin ve kısmen sindirilmiş proteinlerin bulunması salgılanmasını uyarır.

- Kolesistokininin etkisiyle, safra kesesinin kontraksiyonu (dolayısıyla safra salgılanması) ve pankreas ekzokrin hücrelerinden sindirim enzimlerinin salgılanması uyarılır.
- Ayrıca, mide motilitesi azaltılarak, mide içeriğinin ince barsağa geçişi yavaşlatılır.

- Jejenum mukozasında yer alan hücrelerinden salgılanan peptid yapıdaki diğer bir küçük hormon sekretindir.
- Sekretinin salgılanması mideden ince barsağa geçen içeriğin düşük pH'ı tarafından uyarılır.

- Salgılanan sekretin, pankreastan bikarbonat salgılanmasını uyarır.
- Böylece mideden gelen içeriğin pH'ı sindirim enzimlerinin çalışması için uygun pH'a getirilmiş olur.

- Jejenumda meydana gelen lipidlerin sindirim işleminin sonucunda oluşan sindirim ürünleri serbest yağ asitleri, monoaçilgliseroller ve serbest kolesteroldür.
- Bu sindirim ürünleri, yağda çözünen vitaminler ve safra tuzları ile birlikte paketlenerek 'karma miçeller'i oluştururlar.

- Disk Őeklindeki bu pakette, hidrofobik kısımlar iç tarafta, hidrofilik kısımlar ise dış yüzeyde yer alır, böylece bu lipid paketinin barsağın sulu içeriği içinde çözünürlüğü sađlanmıŐ olur.



- Oluşan karma miçeller lipid absorpsiyonunun yapıldığı ince barsak mukoza hücrelerinin fırçamsı kenarlarına ilerleyerek, buradan hücre içine alınır (absorbe edilir).
- Kısa ve orta uzunluktaki yağ asitleri paketlenmeden doğrudan absorbe edilebilirler.

- Barsak mukozaya hücreleri içine alınan lipid sindirim ürünlerinden burada tekrar TAGler, kolesterol esterleri ve fosfolipidler sentezlenir.
- Sentez işlemi için sindirim ürünleri endoplazmik retikuluma gelirler.
- Burada önce yağ asitlerinin aktive edilmesi gerekir.

- ‘Açıl-CoA sentetaz’ enzimi aracılığıyla yağ asitlerine CoA bağlanır.
- Bu şekilde aktifleşen yağ asitleri ‘açıl transferazlar’ aracılığıyla monoaçilgliserollere, serbest kolesterole ve lisofosfolipidlere bağlanır ve TAGler, kolesterol esterleri ve fosfolipidler yeniden sentezlenir.

- Kısa ve orta uzunluktaki yağ asitleri esterleştirilmeden doğrudan kana verilirler ve albumine bağlanarak dokulara taşınırlar.

- Yeniden sentezlenen TAGler ve kolesterol esterleri oldukça hidrofobiktirler ve mukoza hücrelerinden kana verilmeden önce bu bileşiklerden oluşan lipid damlacıkları, etraflarında ince bir tabaka oluşturacak şekilde fosfolipidler, serbest kolesterol ve bir apolipoprotein olan apoB-48 tarafından çevrelenerek paketlenirler.

- Bu paketlere şilomikronlar adı verilir. Şilomikronlar, barsak mukoza hücrelerinden ekzositozla lenfatik dolaşıma verilirler ve oradan genel dolaşıma katılırlar.

- Şilomikronların yapısındaki TAGler periferik doku kapillerlerinde (temel olarak iskelet kası ve yağ dokusu) kapiller endotel yüzeyinde bulunan 'lipoprotein lipaz' tarafından yağ asitleri ve gliserole parçalanır. Lipoprotein lipaz apo-CII tarafından aktive edilir.

- Açığa çıkan yağ asitleri buradaki kas ve yağ dokusu hücreleri tarafından dolaşımdan alınabilirler veya albumine bağlanarak hücre içine alınana kadar taşınabilirler.
- Yağ dokusu hücrelerine alınan yağ asitleri burada tekrar TAG sentezinde kullanılarak depolanabilir.

- Açığa çıkan gliserol ise karaciğer tarafından dolaşımdan alınarak gliserol-3-fosfat sentezinde kullanılır. Bu ürün dihidroksiasetonfosfat üzerinden glikoliz ya da glikoneogeneze girebilir.
- TAGların parçalanmasından sonra geriye kalan şilomikron artıkları karaciğerdeki reseptörlerine bağlanarak endositozla hücre içine alınır ve burada parçalanırlar.

- Lipoprotein lipaz veya apoC-II eksikliğinde görülen açlık şilomikronemisi ve hipertrigliseridemisi ile seyreden tabloya “ailesel lipoprotein lipaz eksikliği” adı verilir.
- Nadir görülen ve otozomal resesif geçiş gösteren bu hastalığın diğer adı da “tip I hiperlipoproteinemi”dir.

- Şilomikron artıklarının karaciğer tarafından alınmasında yetersizlik sonucu ortaya çıkan tabloya “ailesel disbetalipoproteinemi” adı verilir.
- “Tip III hiperlipoproteinemi” de denilen bu tabloda şilomikron artıklarının plazmada birikmesi söz konusudur.

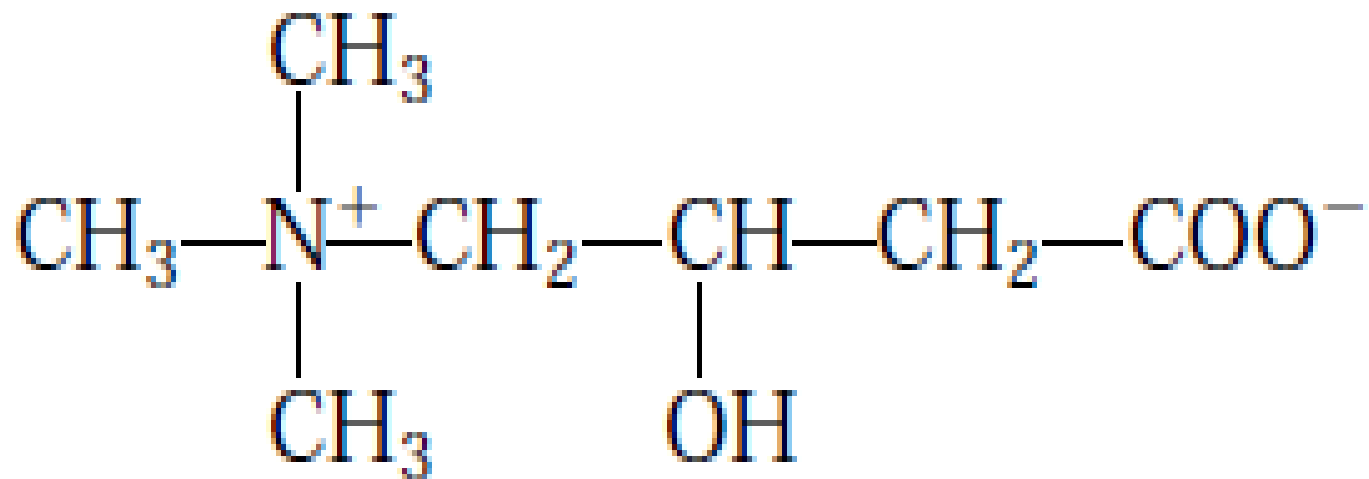
YAĞ ASİTLERİNİN BETA OKSİDASYONU

- Beta-oksidasyon, yağ asitlerinin mitokondride 2 karbonlu ünitelere parçalanarak katabolize edildiği, enerji ihtiyacının karşılanmasında çok önemli olan bir ana metabolik yoldur.
- Mitokondride gerçekleştiği için, önce yağ asitlerinin mitokondriye taşınması gerekir.

- Oniki ya da daha az sayıda karbona sahip yağ asitleri mitokondriye herhangi bir taşıyıcıya gerek duymadan doğrudan girebilirler.
- Onikiden fazla karbon sayısına sahip yağ asitlerinin mitokondriye taşınması 'karnitin mekiği' adı verilen bir taşıyıcı sistem tarafından gerçekleştirilir.

- Bunun için önce, mitokondri dış zarında bulunan 'açil-CoA sentetaz' enzimi aracılığıyla yağ asidine CoA bağlanarak, açil-CoA sentezlenir (yağ asidi aktifleştirilir).
- Açil-CoA sentetaz enziminin farklı zincir uzunluklarındaki (kısa ve orta, uzun, çok uzun) yağ asitlerini aktifleştiren izoenzimleri vardır.

- ‘Açıl-CoA sentetaz’ izoenzimlerinden;
- Uzun zincirli (12-20 karbonlu) yağ asitlerine etki edenler; endoplazmik retikulum, mitokondri dış zarı ve peroksizom zarında,
 - Çok uzun zincirli (20’den fazla karbonlu) etki edenler; peroksizomlarda,
 - Kısa ve orta uzunluktakilere etki edenler ise mitokondri matriksinde bulunurlar.



Karnitin

- Vücudun ihtiyacı olan karnitin; ya eksojen olarak diyetle (özellikle et ve et ürünlerinin tüketilmesiyle) alınır, ya da endojen olarak karaciğer ve böbrekte lizin ve metiyonin aminoasitlerinden sentezlenir.
- Kas dokusunda sentezi yapılamaz, ancak vücuttaki karnitin'in çok büyük kısmı kaslarda bulunur.

- Karnitin eksikliği; sıkı vejetaryen diyetle, karaciğer yetmezliğinde, hemodiyaliz hastalarında (diyalizle karnitin de uzaklaştırılır) ve vücudun karnitin ihtiyacının arttığı kimi klinik tablolarda görülür.
- Bunların dışında karnitin mekiğinin komponentlerinden herhangi birinin eksikliğine yol açan genetik bazı hastalıklar da bildirilmiştir.

- Genetik olan ya da olmayan ve karnitin eksikliğine yol açan yukarıdaki durumların hepsinde sonuçta uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ile ilgili bir yetersizlik ortaya çıkar.

- Genetik KAT-I enzimi eksikliği açlıkta hipogliseminin ortaya çıktığı bir klinik durumdur.
- Genetik KAT-II enzimi eksikliği daha sık görülür; uzun süren egzersiz ya da açlık tarafından tetiklenen miyoglobüri ve hipoglisemi ile seyreder. Bu hastalarda hafif kas güçsüzlüğünden kardiyomyopatiye kadar değişen, çizgili kaslarla ilgili semptomlar ortaya çıkar.

- Beta-oksidasyonun ilk basamağı, **'açil-KoA dehidrogenaz'** enziminin üç izoenzimi tarafından gerçekleştirilir.

- Her bir izoenzim (açıl-KoA dehidrogenaz) belirli bir aralıkta zincir uzunluğuna sahip yağ asitlerine etki eder:
- çok uzun zincirli (12-18 karbonlu),
 - orta uzunlukta (4-14 karbonlu)
 - kısa zincirli (4-8 karbonlu)

➤ Beta oksidasyonun son üç basamağını katalizleyen enzimler 2 ayrı takım halinde, yağ asidi zincirinin uzunluğuna bağlı olarak çalışırlar:

- mitokondri iç zarına bağlı olarak bulunan ve **üç-fonksiyonlu protein** (trifunctional protein; **TFP**) adı verilen bir multienzim kompleksinden oluşan takım.
- matrikste bulunan ve 3 ayrı enzimden oluşan takım

- Oniki ya da daha fazla karbona sahip olan yağ asitlerinde reaksiyonlar, **üç-fonksiyonlu protein** (trifunctional protein; TFP) tarafından katalizlenir.
- TFP, 4 alfa ve 4 beta ünitesinden oluşur.

- Alfa alt ünitelerinin her biri, hem 'enoyl-KoA hidrataz', hem de 'beta-hidroksiaçil-KoA dehidrogenaz' enzim aktivitelere sahiptir.
- Beta alt üniteleri ise 'tiyolaz' enzim aktivitesine sahiptir.

- Üç enzimin bu sıkı birlikteliği muhtemelen, ara ürünlerin enzim yüzeyinden uzağa diffüze olmadan, etkili bir şekilde bir aktif bölgeden diğerine aktarılmasını sağlamaktadır.



- TFP yağ asidi zincirini 12 veya daha az karbon sayısına kısalttığında, sonraki oksidasyonlar matrikste bulunan enzim takımı tarafından katalizlenirler.

- Beyin, yağ hücreleri (adipositler) ve eritrositlerde yağ asidi oksidasyonu gerçekleşmez, dolayısıyla bu dokular/hücreler yağ asitlerini enerji ihtiyaçları için kullanamazlar.

‘Açıl-CoA Dehidrogenazlar’ın genetik eksikliği ciddi hastalık nedenidir.

(Amerikalılar ve Kuzey Avrupalılarda) Yağ asidi katabolizması ile ilgili olarak en sık görülen genetik defekt **‘orta zincir uzunluklu açıl-CoA dehidrogenaz’** enzimini kodlayan gen’de oluşan mutasyon sonucu ortaya çıkar.

- 1/10.000 sıklıkla görülür.
- 6-12 karbonlu yağ asitlerini metabolize edemezler
- Hastalık tekrarlayan dönemlerle karakterize bir sendromdur.
- Karaciğerde yağ birikmesi, kanda yüksek miktarda oktanoik asit bulunması, hipoglisemi, uyku hali, kusma, koma

- İdrardaki organik asitlerin tipi hastalığın teşhisinde yardımcı olur (çoğunlukla idrarda yüksek miktarda 6-10 karbonlu dikarboksilik asitler - ω oksidasyon- ve düşük miktarda keton cisimleri bulunur)
- Tekrarlayan dönemler arasında hastalık belirtisi görülmez, ancak bu hastaların %25-60'ı erken çocukluk döneminde kaybedilir.

- Erken çocuklukta teşhis edilirse, diyetle ilgili önlemler alınarak (yemek aralarının uzun olmasına engel olarak, vücudun enerji ihtiyacı için yağları kullanmaya teşebbüs etmesini engelleyerek) bu bireyler için hastalığın prognozunun daha iyi olması sağlanabilir.

- Oluşan süksinil-CoA sitrik asit döngüsüne girebilir veya okzaloasetat üzerinden glukoneogeneze kullanılabılır.
- Reaksiyonda koenzim olarak deoksiadenozilkobalamin'e (koenzim B₁₂) ihtiyaç vardır.
- Süksinil-CoA yağ asidi oksidasyonunda elde edilen tek glukojenik üründür.

- B₁₂ vitamini yetersizliği (veya B₁₂ vitamininin koenzimine çevrilmesinde yetersizlik) olan hastaların idrarlarında propiyonat ve metilmalonat görülür.

YAĞ ASİDİ OKSİDASYONU SIKI BİR ŞEKİLDE DÜZENLENİR/DENETLENİR

1- Sitozolde oluşan açıl-CoA'ların önünde, ilerleyebilecekleri 2 temel seçenek/yol vardır:

a) Mitokondride beta-oksidasyon, veya

b) Sitozolde triaçilgliserol veya fosfolipid sentezinde kullanılmak.

Seçilecek yol, uzun zincirli açıl-CoA'ların mitokondriye taşınma hızına bağlıdır.

Dolayısıyla; sitozoldeki açil gruplarının
mitokondri matriksine taşınmasını
sağlayan 3 basamaklı işlem, yağ asidi
oksidasyonu için hız kısıtlayıcıdır.

2- Sitozolda gerekleŖen asetil-CoA'dan uzun zincirli yağ asidi biyosentezinde, oluŖan ilk ara ürün malonil-CoA'dır. Malonil-CoA miktarı, diyetle alınan KH miktarı fazla olduğunda (KH'lar triaçilgliserol sentezinde kullanılacaklarından) artar.

Malonil-CoA; karnitin açil transferaz l'i inhibe ederek, yağ asidi oksidasyonunun inhibe olmasını sağlar.

Beta oksidasyonda görev alan enzimlerden ikisi, enerjinin yeterli olduğunun işareti olan metabolitler tarafından düzenlenir/denetlenir:

3- [NADH] / [NAD⁺] oranının yüksek olması, 'β-hidroksiaçil-CoA dehidrogenaz' enziminin inhibe olmasına neden olur.

4- Asetil-CoA konsantrasyonunun yüksek olması, 'açil-CoA asetiltransferaz (tiyolaz)' enziminin inhibe olmasına neden olur.

5- Yoğun kas kontraksiyonu ya da açlıkta, ATP konsantrasyonundaki azalma ve AMP konsantrasyonundaki artma, AMP'ce aktive edilen-Protein Kinaz'ı aktive eder. Protein kinaz, malonil-CoA sentezini katalizleyen asetil-CoA karboksilaz enzimini fosforile ederek inhibe eder, böylece malonil-CoA konsantrasyonu azalır. Bu sayede **karnitin açıl transferaz I enzimi** üzerindeki inhibisyon ortadan kalkar ve sitoplazmadan mitokondriye yağ asitlerinin girişi tekrar başlar.

- Memelilerdeki mitokondriyal ve peroksizomal beta-oksidasyon arasındaki önemli bir diğer fark da açıl-KoA'lara ilişkin özgüllüktür (spesifisite); peroksizomal sistem heksakosanoik asit (26:0) gibi çok uzun zincirli ve fitanik asit ve pristanik asit gibi dallanmış-zincirli yağ asitleri üzerinde çok daha aktiftir.

- Bu daha az bilinen yağ asitleri diyetle aldığımız süt ürünleri, geviş getiren hayvanların yağları, etler ve balıktan kaynaklanır.
- Bunların peroksizomlarda katabolize edilebilmesi için bu organelle özgü bazı yedek enzimlere ihtiyaç vardır.

- Bu bileşiklerin oksidasyonunun sağlanamaması insanda bazı ciddi hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur:
- Zellweger sendromu görülen bireyler peroksizomları sentezleyemedikleri için, bu organelle özgü metabolizma bu kişilerde tamamen eksiktir.

- X'e bağlı adrenolökodistrofi'de (XALD), peroksizom membranında bu yağ asitlerine ait fonksiyonel taşıyıcının eksikliği nedeniyle, peroksizomlarda çok uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu gerçekleştirilemez.

- Her iki defekt de kanda çok uzun zincirli yağ asitlerinin (özellikle 26:0) birikmesine neden olur.
- XALD, erkek çocuklarında 10 yaşından önce ortaya çıkar; görme kaybı, davranış bozuklukları gibi belirtilerle seyreder ve birkaç yıl içinde ölüme sonuçlanır.

- Memelilerde, diyetle yüksek konsantrasyonlarda yağların alınması karaciğerde peroksizomal beta oksidasyon enzimlerinin sentezinde artışa neden olur.

- Karaciğer peroksizomlarında sitrik asit döngüsü enzimleri yoktur, dolayısıyla asetil-KoA'ların CO_2 'ye oksidasyonunu katalizleyemezler. Bunun yerine, uzun zincirli veya dallanmış yağ asitlerini heksanoyl-KoA gibi daha kısa zincirli ürünlere katabolize ederler, bu ürünler de mitokondriye gönderilerek tam olarak okside edilirler.

α -oksidasyon

- Dallı uzun zincirli bir yağ asidi olan fitanik asit klorofilin yapısında bulunur, diyetle yeşil sebzelerin tüketilmesi sonucunda organizmaya alınır ve peroksizomlarda okside edilir.
- Fitinik asidin beta karbonuna bağlı bir metil grubu bulunduğu için, bu haliyle beta-oksidasyona giremez. Bunun yerine alfa-oksidasyon yoluyla önce pristanik aside çevrilir.

- Yeni üründe metil grubu alfa karbonunda olduğu için bu haliyle beta oksidasyona girebilir.
- Bu molekülün beta oksidasyonunda dönüşümlü olarak ayrılan moleküller propiyonil-CoA ve asetil-CoA'dır.

Refsum Hastalığı

- Nadir görülen otozomal resesif geçişli bir hastalıktır.
- Fitanoyl-CoA hidroksilaz enziminin eksikliği nedeniyle ortaya çıkar. Enzimin eksikliği kanda ve dokularda fitanik asit birikmesine neden olur.
- Ciddi nörolojik problemlerle seyreder (körlük, serebellar ataksi, polinöropati).
- Tedavisi için fitanik asit içeren gıdalar diyetle kısıtlanır.