

YAĞ ASİDİ VE  
TRİAÇİLGLİSEROL  
METABOLİZMASI-2



# Yağ Asidi Biyosentezi

- Yetişkin insanda temel olarak karaciğerde (ve daha az olarak meme dokusu ve yağ dokusunda) hücre sitoplazmasında gerçekleşir.
- Biyosentez, diyetle alınan besinlerin vücudun ihtiyacından fazla enerji içermesi durumunda ortaya çıkar.

- Yağ asidi biyosentezi için gerekli olan karbonların kaynağı öncelikli olarak karbonhidratlardır, ancak alınan ihtiyaç fazlası proteinlerden elde edilen bazı aminoasitler de (asetil-CoA ve sitrik asit döngüsü ara ürünlerine parçalananlar) bu iş için kaynak teşkil edebilir.

- **Biyosentez işleminde** asetil-CoA'lardan elde edilen 2 karbonlu üniteler uç uca eklenerek **16 karbonlu PALMİTİK ASİT** elde edilir.

- Glikoliz sitoplazmada gerçekleşir ve son ürün olan pirüvat, mitokondriye girerek burada pirüvat dehidrogenaz enzimi aracılığıyla asetil-CoA'ya veya pirüvat karboksilaz enzimi aracılığıyla oksaloasetat'a çevrilir (asetil-CoA konsantrasyonu belirleyici).

- Yağ asidi biyosentezi sitoplazmada meydana geldiği için, sentezde kullanılan asetil-CoA'ların mitokondriden sitoplazmaya taşınması gerekir. Ancak, asetil-CoA mitokondri zarını geçemez.

- Asetil-CoA'nın sitoplazmaya taşınması işlemi, mitokondride oksaloasetat ve asetil-CoA'nın birleşmesiyle oluşan sitrat'ın sitoplazmaya geçmesi, orada sitrat liyaz enziminin yardımıyla oksaloasetat ve asetil-CoA'ya parçalanması yoluyla gerçekleştirilir.

- Sitratın sitoplazmaya geçişi için mitokondrideki sitrat miktarının artmış olması gerekir.
- Mitokondride enerji seviyesinin yüksek olması izositrat dehidrogenaz enziminin inhibe olmasına, dolayısıyla sitrat ve izositratın mitokondride birikmesine yol açar.



- Yağ asidi biyosentezinin başlayabilmesi için önce malonil-CoA'nın sentezlenmesi gerekir.
- Malonil-CoA, asetil-CoA karboksilaz enziminin yardımıyla asetil-CoA'ya bir karboksil grubunun ilave edilmesi ile elde edilir.

- Bu reaksiyonun yürümesi için  $\text{HCO}_3^-$ , biyotin ve ATP'ye ihtiyaç vardır.
- Moleküle ilave edilen karboksil grubu biyotine, biyotin ise enzime bağlı durumdadır

- Bu reaksiyon yağ asidi sentezinin hız sınırlayıcı basamağıdır.
- Sitrat, asetil-CoA karboksilaz enzimini allosterik olarak aktive eder.
- Bunu, inaktif dimerler şeklinde bulunan enzim moleküllerinin polimerize olmasını sağlayarak yapar.
- Enzim yağ asidi sentezinin son ürünü olan palmitat tarafından ise inhibe edilir.

- Enzim, enerji seviyesi yetersiz olduğunda, AMP-bağımlı protein kinaz tarafından fosforile edilerek inhibe, enerji seviyesi yeterli olduğunda ise defosforile edilerek aktive edilir.
- Ayrıca, insülin/glukagon oranının yüksek olması asetil-CoA karboksilaz enziminin ve yağ asidi sentaz enziminin sentezini uyarır.

- Yağ asidi sentezinin bundan sonraki kısmı 'yağ asidi sentaz' adı verilen bir multienzim kompleksi aracılığıyla yürütülür.
- Yağ asidi sentaz enzimi birbirinin aynısı iki monomerden oluşan bir dimerdir.
- Enzimin yapısındaki monomerlerin her biri 7 ayrı enzim aktivitesine sahip 7 katalitik bölgeye ve 'açil taşıyıcı protein'e (ATAP) sahiptir.
- ATAP'ın yapısında bir pantotenik asit türevi olan 4'-fosfopantetein bulunur

➤ Yağ asidi sentezi yürürken, yağ asidi sentaz enzim kompleksinin yapısındaki 7 enzim görev sıralarına göre sırayla reaksiyonları katalizlerler. Enzimler sırasıyla

1: asetil transačilaz (AT),

2: malonil transačilaz (MT),

3: ketoačil sentaz (KS),

4: ketoačil redüktaz (KR),

5: hidroksiačil dehidrogenaz (HD),

6: enoyl redüktaz (ER),

7: (palmitoyl) tiyoesteraz (TE)

- İlk olarak asetil-CoA'dan elde edilen bir asetat molekülü, ATAP'ın yapısındaki fosfopantetein'in serbest ucunda bulunan tiyol ( $-SH$ ) grubuna bağlanır (AT).
- Bundan sonra asetat molekülü ATAP'tan enzimdeki bir sistein bakiyesinin tiyol grubuna taşınır. Bu taşınma ile boşalan ATAP'ın tiyol grubuna malonil-CoA'dan elde edilen bir malonat molekülü bağlanır (MT).

- Bundan sonraki birleşme (kondensasyon) reaksiyonunda, önce malonat molekülünden, molekülün sentezi esnasında  $\text{HCO}_3^-$  molekülünden eklenen  $\text{CO}_2$  ayrılır.
- Ayrılan  $\text{CO}_2$ 'nin yerine sistein bakiyesine bağlı halde duran asetil grubu taşınır. Böylece ATAP'a bağlı halde 4 karbonlu beta-ketoaçil grubu sentezlenir (KS).



- Bundan sonra molekülde sırasıyla indirgenme (KR), dehidrasyon (HD) ve indirgenme (ER) reaksiyonları gerçekleşir ve 4 karbonlu doymuş bir açıl grubu sentezlenmiş olur.
- Birleşme reaksiyonundan sonraki ilk indirgenme reaksiyonunda 3 numaralı karbona bağlı keton grubu alkole indirgenir.

- Sonraki dehidrasyon reaksiyonunda molekülden bir H<sub>2</sub>O molekülü ayrılarak, 2 ve 3 nolu karbonlar arasında bir çift bağ meydana gelir.
- Bundan sonra meydana gelen ikinci indirgenme reaksiyonunda ise 2 ve 3 nolu karbonlar arasındaki çift bağ doyurulur.
- İndirgenme reaksiyonlarında hidrojen vericisi olarak NADPH kullanılır.

- Bundan sonra, önce 4 karbonlu doymuş açil grubu (bütiril), bağlı olduğu ATAP'ın tiyol grubundan sistein bakiyesinin tiyol grubuna taşınır ve boşalan ATAP'a yeni bir malonat molekülü bağlanır.
- Sonra sırasıyla; birleşme, indirgenme, dehidrasyon ve indirgenme reaksiyonları gerçekleşir. Bu defa ATAP'a bağlı halde oluşan yapı 6 karbonlu doymuş açil grubudur.

- Aynı işlemlerin 5 tur daha gerçekleşmesi sonucunda ATAP'a bağlı halde 16 karbonlu doymuş açil grubu oluşur.
- Açil grubu 16 karbon uzunluğuna ulaştınca, molekül ile ATAP arasındaki tiyoester bağı kırılır ve palmitat serbest kalır (TE).

- Sitoplazmada sentezlenen yağ asitlerinin hemen mitokondride beta-oksidasyona girerek yıkılması, yağ asidi sentezi için yapımı artan malonil-CoA tarafından engellenir.
- Malonil-CoA bu görevi, karnitin açıl transferaz I enzimini inhibe ederek yağ asitlerinin mitokondriye girişini engellemek suretiyle yerine getirir

➤ Yağ asidi biyosentezinde kullanılan NADPH'ların 2 kaynağı vardır:

- Bunlardan birincisi pentoz fosfat yolu (heksozmonofosfat şantı)'dur. Bu yola giren her glukoz molekülü için 2 tane NADPH üretilir.
- Kaynakların diğeri ise sitoplazmada malatdan piruvatın sentezlendiği, malik enzim tarafından katalizlenen dekarboksilasyon reaksiyonudur. Bu reaksiyon esnasında bir tane NADPH üretilir

# Yağ Asidi Zincirlerinin Uzatılması

- Onaltı karbonlu ve tamamı doymuş bağlardan oluşan palmitat'tan, endoplazmik retikulum ve mitokondride gerçekleştirilen uzatma reaksiyonları ile daha uzun zincirli yağ asitleri sentezlenebilir.
- KoA bağlanarak aktif hale getirilen yağ asitlerine her seferinde malonil-KoA'dan elde edilen 2 karbonlu üniteler ilave edilerek zincir uzatılır.

- Uzatma reaksiyonlarını katalizleyen enzim sistemi farklı olmasına ve bu reaksiyonlarda yağ asidi ATAP yerine KoA'ya bağlı olmasına rağmen, zincire 2 karbonlu ünitelerin ilave edilmesi aynen yağ asidi biyosentezinde olduğu gibi gerçekleşir.



- Zincir uzatma işlemi genelde 16 karbonlu palmitattan, 18 karbonlu stearat elde etmek için kullanılmaktadır, ancak daha uzun zincirli (22-24 karbonlu) yağ asitleri de sentezlenebilmektedir (örneğin beyinde).

# Yağ Asitlerine Doymamış Bağların İlave Edilmesi

- Hücrelerin endoplazmik retikulumunda, yağ asitlerine cis konfigürasyonunda çift bağlar ilave edilebilmektedir. Bu işlem en çok palmitik asitten (16:0), palmitoleik asit (16:1 $\Delta^9$ ) ve stearik asitten (18:0), oleik asit (18:1 $\Delta^9$ ) elde edilmesi şeklinde gerçekleşir.
- Reaksiyon yağ asidi desaturaz adı verilen karma fonksiyonlu oksidazlar ailesine ait enzimin katalizi ile gerçekleşir ve sitokrom b<sub>5</sub>, NADH ve O<sub>2</sub>'ye ihtiyaç gösterir.

- İnsanda 4, 5, 6 ve yukarıdaki örneklerde verildiği gibi 9. pozisyona doymamış bağ ilavesi yapabilen desaturazlar vardır, ancak 10'uncu karbon ile omega karbonu arasında doymamış bağ ilavesi yapabilen enzimler bulunmaz.
- Bu nedenle, 10'uncu karbonla omega karbonu arasında doymamış bağ bulunduran veya bunların sentezlenmesine elverişli olan yağ asitlerini diyetle dışarıdan almak gerekir.

- Vücutta sentezini yapamadığımız ve dışarıdan diyetle almamız gereken (esansiyel) yağ asitleri;
  - linoleik asit ( $18:2\Delta^{9,12}$ ) ve
  - $\alpha$ -linolenik asit ( $18:3\Delta^{9,12,15}$ )'dir.

- Bu iki esansiyel yağ asidinin diyetle yeterince bulunması durumunda, vücudun ihtiyacı olan diğer yağ asitleri bunlarda yapılacak uzatma ve/veya doymamış bağ ilavesi reaksiyonları ile sentezlenebilir.
- Örneğin, eikosanoidlerin sentezinde önemli bir öncü madde olan araşidonik asit ( $20:4\Delta^{5,8,11,14}$ ) linoleik asit'ten sentezlenebilmektedir

# Triaçilgliserollerin Biyosentezi

- Karaciğerde ve yağ dokusunda (ayrıca meme dokusu ve barsak mukoza hücrelerinde) gerçekleşen triaçilgliserol sentezinin yapılabilmesi için ortamda **gliserol 3-fosfat** ve **yağ asitlerinin** bulunması gerekir.

➤ Gliserol 3-fosfat iki farklı yolla elde edilebilir:

- Bunlardan birincisi hem karaciğer, hem de yağ dokusunda gerçekleşen bir reaksiyondur
- Diğer reaksiyon ise yalnızca karaciğere özgüdür

- Yağ dokusu glukozu insülin varlığında (toklukta) hücre içine alabilir, dolayısıyla kan glukoz seviyesinin düşük olduğu durumlarda yağ dokusunda triaçilgliserol sentezi yapılamaz.



- Triaçilgliserol sentezi için yağ asitlerinin de açil-KoA sentetaz enzimi yardımıyla, KoA bağlanarak aktive edilmiş olması gerekir.
- Bundan sonra KoA bağlanarak aktive edilmiş 2 yağ asidi (açil KoA), gliserol fosfatın 1. ve 2. karbonlarına açil transferaz enziminin yardımıyla peş peşe bağlanır.
- Elde edilen ürün fosfatidik asittir.

- Bundan sonra molekülden fosfatın uzaklaştırılması ve yerine üçüncü bir yağ asidinin bağlanmasıyla triaçilgliserol sentezlenmiş olur.



- İnsülin karbonhidratların triaçilgliserollere çevrilmesini uyarır.
- Diabetes mellituslu hastalarda insülin yetersizliği olduğundan karbonhidratlardan ve proteinlerden yağ asidi ve triaçilgliserol sentezi yapamazlar.
- Tedavi edilmemiş (tip 1) diabetli hastalarda yağ asitlerinin aşırı yıkımı nedeniyle hastalar kilo kaybeder.

- Lipoliz (yağ dokusunda triaçilgliserollerin yağ asitleri ve gliserole parçalanması) nedeniyle açığa çıkan yağ asitlerinin yaklaşık %75'i tekrar reesterifiye edilerek triaçilgliserol sentezinde kullanılır.
- Bu işlem lipoliz sonucunda açığa çıkan yağ asitlerinin içinde bulunduğu yağ hücrelerinden kana verilmeden tekrar esterleştirilmesi şeklinde olabileceği gibi (yaklaşık %60'ı), kana verildikten sonra dokular tarafından kullanılmadan karaciğere gelenlerin burada triaçilgliserol sentezinde kullanılmaları şeklinde de olabilir.

- Lipoliz sonucu açığa çıkan yağ asitlerinin (yaklaşık %75'inin) tekrar esterleştirilerek triaçilgliserol sentezinde kullanılmaları açlık durumunda bile devam eder.
- Açlıkta yağ hücrelerinde glikoliz olmayacağından DHAF'tan gliserol 3-fosfat sentezi de olamayacaktır.
- Lipoliz sonucu açığa çıkan gliserol de yağ dokusunda gliserol kinaz enzimi olmadığından triaçilgliserol sentezinde kullanılamaz.

- Bu durumda yağ dokusunda gliserol 3-fosfat sentezi **gliseroneogenez** aracılığıyla sağlanır.
- Bu yol piruvattan gliserol 3-fosfatın sentezlendiği, glukoneogenez yolunun kısmen kullanıldığı bir yoldur.

# Fosfolipid Metabolizması

- Eritrositlerin dışındaki bütün hücrelerde fosfolipid sentezi yapılır. Sentez hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda gerçekleşir.

# Gliserofosfolipidlerin Sentezi

- Gliserofosfolipidlerin sentezinde de triaçilgliserollerin sentezinde olduğu gibi önce fosfatidik asit sentezlenir.
- Bundan sonra gliserofosfolipidlerin sentezi için 2 mekanizma kullanılır.
- Bunlardan birincisinde, fosfatidik asitte bulunan fosfat grubu bir fosfataz yardımıyla uzaklaştırılarak, diaçilgliserol elde edilir.



- Gliserofosfolipidlerin sentezlendiği ikinci mekanizmada ise, fosfatidik asit önce CTP ile reaksiyona girer ve CDP-diaçilgliserol sentezlenir.



- **Eter lipidleri**, bir glikoliz ara ürünü olan dihidroksiasetonfosfat (DHAF)'tan peroksizomlarda sentezlenirler.
- Plazmalojen'in sentezinde önce, DHAF'ın 1 nolu karbonuna bir yağ asidi bağlanır.
- Sonra, bir yağ asidinin indirgenmesiyle oluşan alkol, 1 nolu karbona bağlı olan yağ asidi ile yer değiştirir ve böylece eter bağı oluşur.

- Bundan sonra, DHAF'ın ikinci karbonuna (keton grubu indirgendikten sonra) bir yağ asidi bağlanır ve üçüncü karbonuna bağlı fosfat grubu uzaklaştırılır.
- Daha sonra, fosfatidiletanolamin veya fosfatidilkolin sentezindeki benzer şekilde üçüncü karbona etanolamin veya kolin bağlanır.
- Son olarak, 1 nolu karbona eter bağıyla bağlı olan grubun 1 ve 2 nolu karbonları arasına bir çift bağ ilave edilir.

- Yapısında etanolamin bulunduran plazmalojenler daha çok sinir dokusunda, kolin bulunduranlar ise ağırlıklı olarak kalp dokusunda bulunurlar.



# Sfingofosfolipidlerin (sfingomyelinlerin) Sentezi

- Sfingomyelin sentezi için önce seramid (sfingoizin + yağ asidi)'in sentezlenmesi gerekir.
- Bunun için önce, palmitoyl-KoA serin aminoasidi ile birleşir.
- Birleşme esnasında KoA ve serin'e ait karboksil grubu ayrılır, reaksiyon için piridoksal fosfat gereklidir.
- Bundan sonra, koenzim olarak NADPH'in katıldığı bir reaksiyonla sfinganin sentezlenir ve sonra sfinganin'e amino grubu üzerinden bir yağ asidi bağlanır.

- Son olarak FAD'nin katıldığı bir reaksiyonla moleküle bir çift bağıın ilavesi ile seramid elde edilir.
- Bundan sonra seramid fosfatidilkolin ile reaksiyona girer ve moleküle fosforilkolin bağlanır, böylece sfingomyelin sentezlenir.
- Sfingomyelin, sinir hücrelerinin zarlarında (miyelin tabakada) bulunur.

# Niemann-Pick Hastalığı

- Otozomal resesif karakterli bir hastalıktır.
- Sfingomiyelinaz enzimi yetersizliği nedeniyle sfingomiyelinler parçalanamaz ve birikir.
- A ve B olmak üzere iki formu vardır.
- A formunda enzim aktivitesi normalde olması gerekenin %1'inden daha azdır ve B formuna göre daha ağır seyreder.

- Parçalanamayan sfingomiyelinlerin birikmesi nedeniyle karaciğer ve dalakta aşırı büyüme, merkezi sinir sisteminde hızlı ilerleyen nörodejenerasyon ve erken çocukluk döneminde ölüm görülür.
- B formunda enzim aktivitesi A'ya göre daha yüksektir, merkezi sinir sisteminde çok az (ya da hiç) hasar görülür.



- Ancak, karaciğer, dalak, kemik iliği gibi dokularda sfingomiyelin birikmesi söz konusudur.
- B formu görülen hastalar erişkin yaşa kadar gelebilirler.
- Hastalığın her iki formu da Aşkenazi Yahudileri'nde genel topluma göre daha büyük sıklıkta görülür.

# Glikolipidlerin Sentezi

- Glikolipidlerin sentezi için de sfingomyelinlerde olduğu gibi önce seramid'in sentezlenmesi gerekir.
- Seramid sentezlendikten sonra, seramid'in yapısında bulunan sfingozin'in 1 nolu karbonuna bir ya da daha fazla monosakkarit ünite bağlanır.
- Glikolipidlerin sentezi golgi kompleksinde gerçekleşir.
- Monosakkarid ünitelerin bağlanması glikozil transferazlar tarafından katalizlenir.

# Glikolipidlerin Parçalanması

- Glikolipidler endositozla hücre içine alınırlar ve endositoz vezikülleri lizozomlarla birleşirler.
- Glikolipidlerin parçalanması için gereken bütün enzimler lizozomlarda bulunur.
- Molekölü oluşturan birimler, ilgili bağa ait özel enzim tarafından sırasıyla, moleküle en son bağlanan gruptan başlanarak hidrolitik olarak molekülden koparılırlar.

- Glikolipidlerin parçalanmasında görevli olan lizozomal enzimlerden herhangi birinin eksikliği ya da yetersizliği, o enzimin katalizlediği reaksiyonun substratının lizozomlarda birikmesine neden olur.
- Enzim eksikliği veya yetersizliği nedeniyle ortaya çıkan bu lipid depo hastalıklarına **sfingolipidozlar** adı verilir.

- Çoğu, çocukluk döneminde ölümlle sonuçlanan ilerleyici karakterde hastalıklardır.
- Fabry hastalığı (X'e bağlı) dışındaki sfingolipidozların hepsi otozomal resesif geçiş gösterir.