

Kolesterol ve Safra Asitleri Metabolizması

Prof.Dr.Serenay Elgün Ülkar
Tıbbi Biyokimya ABD

Kaynaklar:

- 1- Tıbbi Biyokimya, Prof.Dr.S.Elgün Ülkar, Pelikan/Hipokrat Kitabevi, 2017
- 2- Lippincott's Biochemistry, Williams and Wilkins, 2014
- 3- Harper's Biochemistry, Mc Graw Hill, 2015

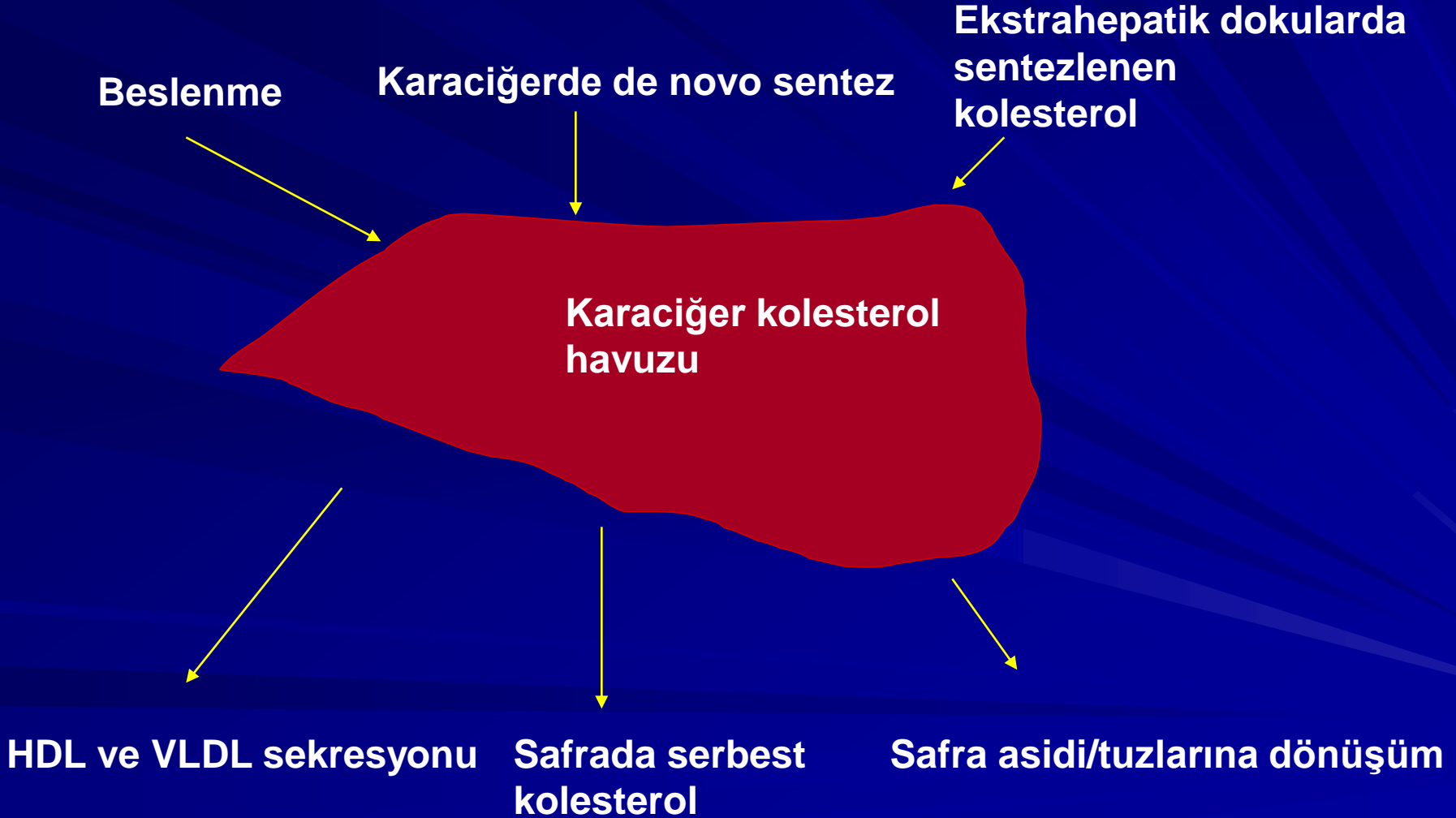
Kolesterol Molekülü

- 27 C
- Dört yapışık halka 17 C
(siklopentanoperhidrofenantren)
- Halkaların birleşim yerinde iki metil ve 4. halkaya bağlı 8 C'lu zincir
- 5-6. C arasında çift bağ
- 3. C'da -OH

Kolesterolün Görevleri

- Membran bileşeni
- Steroid sentezi
- Safra asidi/tuzu öncüsü
- D Vitamini öncüsü

Kolesterolün Kaynakları



- Besinlerle yaklaşık 400 mg/gün
- 200 mg emilim
- Besinlerle alım artarsa, emilim azalır.
- 800 mg-1 g endojen sentez
- Endojen sentez hızı ile besinlerle alım, plazmadaki konsantrasyonunu belirler.
- Dışarıdan fazla alım, sentezi azaltır.

Diyetteki kolesterolü düşürmenin kan kolesterolü üzerine çok az etkisi olur !!!

Kolesterolün Bağırsaktan Emilimi

- Besinsel kolesterol bağırsaktan, **Nieman-Pick C1-benzeri protein** (NPC1L1) ile emilir.
- Ezetimib, NPC1L1'i inhibe eder, hiperkolesterolemide kullanılır.
- Enterositlerin luminal yüzünde **ATP-bağlayıcı kaset G5/G8** (ABCG5 ve ABCG8) bulunur. Hem bağırsaktan kolesterol emilimini sınırlar hem de safraya salgılanmasını sağlarlar.

Kolesterol Sentezi

- Karaciğer (% 80), bağırsak (~ % 10), adrenal korteks, gonadlar, deri ve diğer
- Ketogeneze benzer
- Sitozol (bazı enzimler ER zarında)
- Asetil koA, ATP ve NADPH
- Asetil koA, β -oksidasyon, piruvat dehidrogenaz ve ketojenik amino asitlerden elde edilir.
- 1 mol kolesterol sentezi için, 18 mol asetil koA, 36 mol ATP ve 16 mol NADPH gerekir.

Kolesterol Sentezi

<http://watcut.uwaterloo.ca/webnotes/Metabolism/Cholesterol.html>

- HMG koA redüktaz hız kısıtlayıcı
- 2 mol NADPH
- ER
- Açığa çıkan mevalonattan iki izopren birimi (IPP ve DPP) oluşur.

- Farnesil pirofosfat, kolesterol dışında glikoprotein ve ubikinon sentezinde de kullanılır.
- 30 C'lu lanosterolün, 27 C'lu kolesterole dönüşmesi için dekarboksilasyonlar, izomerizasyon ve bir redüksiyon gerçekleşir.

Düzenlenme (HMG-koA redüktaz)

- 1- Kolesterol (ürün inhibisyonu + LDL res. sentezi ↓)
- 2- İnsülin-tiroid hormonu ↑, glukagon-glukokortikoid ↓
- 3- Fosforilasyon/defosforilasyon: Fosforile iken inaktif ↓, defosforile iken aktiftir ↑. **AMP**, protein kinaz (fosforilasyon) aktivasyonu yapar.
- 4- Enzim sentezi: HMGkoA redüktaz gen ekspresyonu "sterol regülatuar element bağlayıcı protein-SREBP" denilen ve DNA üzerinde **sterol regülatuar elemente (SRE)** bağlanan bir transkripsiyon faktörü ile kontrol edilir.

Kolesterol düzeyi $\downarrow \rightarrow$ SREBP aktiflenir, nukleusta SRE'ye bağlanır, enzim geninin transkripsiyonu olur ve kolesterol sentezi \uparrow

SREBP LDL reseptör gen ekspresyonunu da artırır.

Hücre içi kolesterol düzeyi $\uparrow \rightarrow$ SREBP aktivasyonu ve enzim geninin transkripsiyonu \downarrow

5- İlaçlarla inhibisyon: **Statin** grubu ilaçlar lovastatin, simvastatin ve mevastatin kompetitif HMG koA redüktaz inhibitörüdürler, hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılırlar.

Hücre içi kolesterol miktarının düzenlenmesi

■ Artma:

- de novo sentez
- lipoproteinler (ŞM ve VLDL artışı-IDL, LDL)
- kolesterol esterlerinin hidrolizi

■ Azalma:

- de novo sentezin inhibisyonu
- LDL reseptörlerinin azaltılması (down regulation)
- HDL'ye hücreden kolesterol geçişi
- serbest kolesterolün açıl koA kolesterol açıl transferaz (ACAT) ile esterleşmesi
- steroid ve safra asidi sentezi

Kolesterol Atılımı

- Safra asitlerine çevrilerek
- Safra içine serbest kolesterol olarak salgılanarak

- Kolesterol her gün yaklaşık 1 g dışkıyla atılır.
- %50' si safra asidi, kalanı kolesterolün bakteriyel indirgenmesi ile oluşan koprostanol (5β -) ve kolestanol (5α -) olarak atılır.
- Safraya kolesterolün çözünürlüğünü sağlamak için **safra tuzu** ve **lesitin** eklenir.

Safra Asitleri ve Tuzlarının Metabolizması

- 24 C, steroid çekirdeği, 1-3 adet -OH grubu
- **Primer safra asitleri**; kolik ve kenodeoksikolik asit (karaciğer)
- **7-alfa hidroksilaz** hız kısıtlayıcı
- **Primer safra tuzları**; glikokolik asit, glikokenodeoksikolik asit, taurokolik asit, taurokenodeoksikolik asit
- **Sekonder safra asitleri**: Deoksikolik asit, litokolik asit (bağırsakta anaerob-Bakteroides aracılığıyla 7 α -dehidroksilasyon)

<https://www.lipidhome.co.uk/lipids/simple/bileacids/index.htm>

■ Sentez sırasında steroid yapısına OH grupları eklenir, çift bağ indirgenir ve yan zincir 3 karbon kısaltılır.

■ **7 α -hidroksilaz-askorbik asit** hız kısıtlayıcıdır.

Kolik asit ile inhibe \downarrow , kolesterol ile aktive olur \uparrow .

Enterohepatik dolaşımdaki safra asiti (özellikle kenodeoksikolik asit) artınca, nukleustaki safra asiti-bağlayıcı farnesoid X reseptörü (FXR) üzerinden enzim geni baskılanır.

- Safra asitleri karaciđeri terk etmeden glisin/taurin ile konjuge edilir.
- Safra tuzu fizyolojik pH'da tamamen iyonize olur.
- Safrada yalnız safra tuzları bulunur.
- Bağırsağa gelince bakteriler ile tekrar primer safra asitlerine dönüşürler.
- Bakteriyel 7 α -dehidroksilasyonla primer safra asitlerinin bir bölümü sekonder safra asitlerine çevrilir.

- Safra asitleri/tuzları ileumda büyük oranda (%98-99) geri emilerek portal dolaşım ile karaciğere dönerler.
- Buna **enterohepatik dolaşım** denir.
- Albumin
- Her gün <500 mg geri emilimden kaçarak feçesle atılır.

<https://www.labpedia.net/bile-salts-in-urine/>

Safra Tuzları

- Hidrofobik-hidrofilik yapı nedeniyle deterjan özelliği
- -OH grupları ile kuyruktaki terminal karboksil/sülfat grubu **hidrofilik**,
- Steroid halkası **hidrofobik**

Safra Tuzlarının İşlevleri

- Deterjan aktivitesine bağlı olarak yağların emülsifikasyonu
- Yaęda çözünen vitaminlerin emilimine katkı
- Pankreatik lipazın aktivatörü
- Koleretik etki-karaciğerin safra salgısının uyarılması
- Bağırsak motilitesinin uyarılması
- Kolesterolün çözeltide tutulması (misel şeklinde)