

# LİPOPROTEİN METABOLİZMASI-2

Prof.Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR

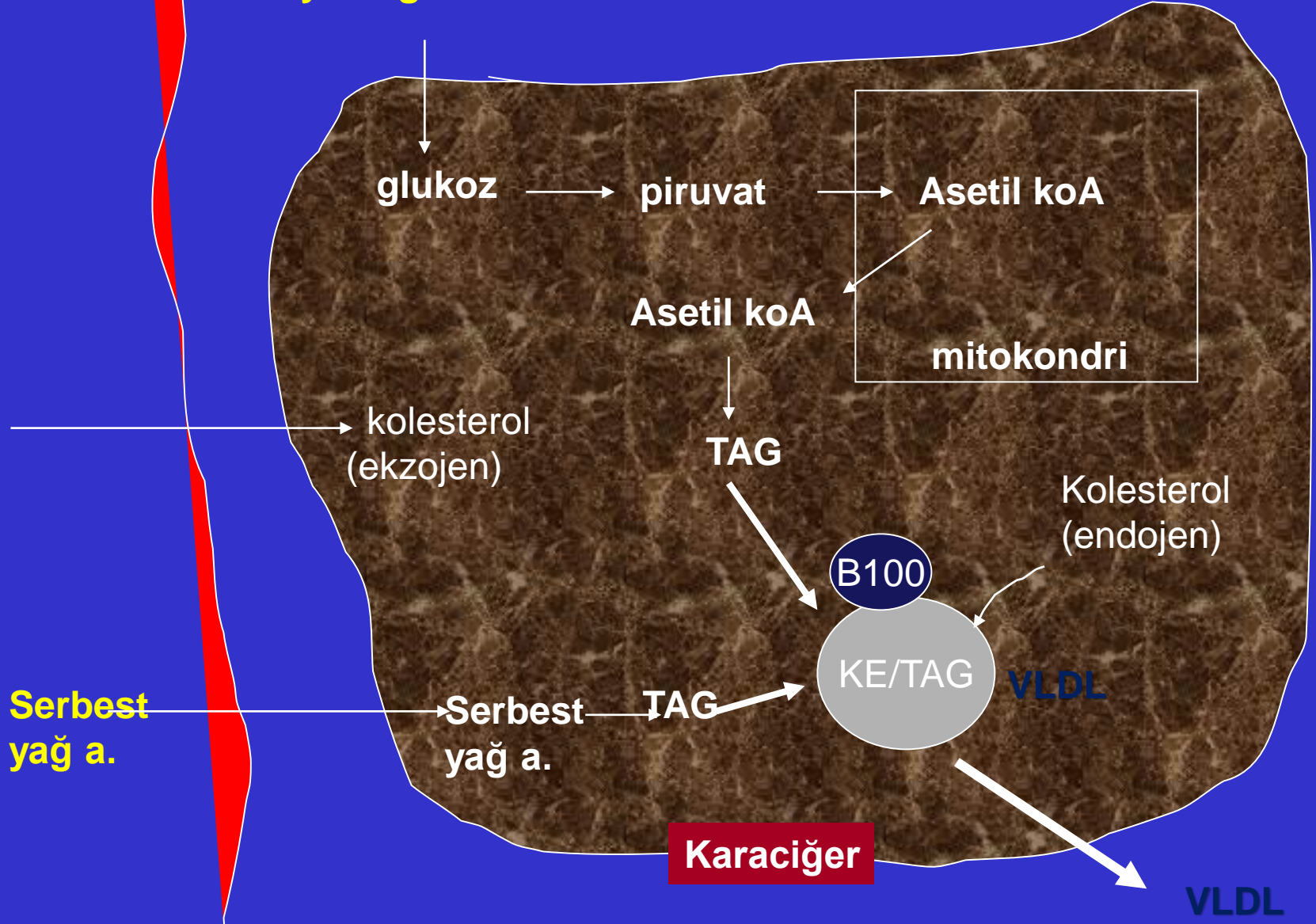
## Kaynaklar:

- 1- Tibbi 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

# Karaciğerde VLDL sentezi

Plazma

Diyetle gelen k.h.



Serbest yağ a.

Karaciğer

VLDL

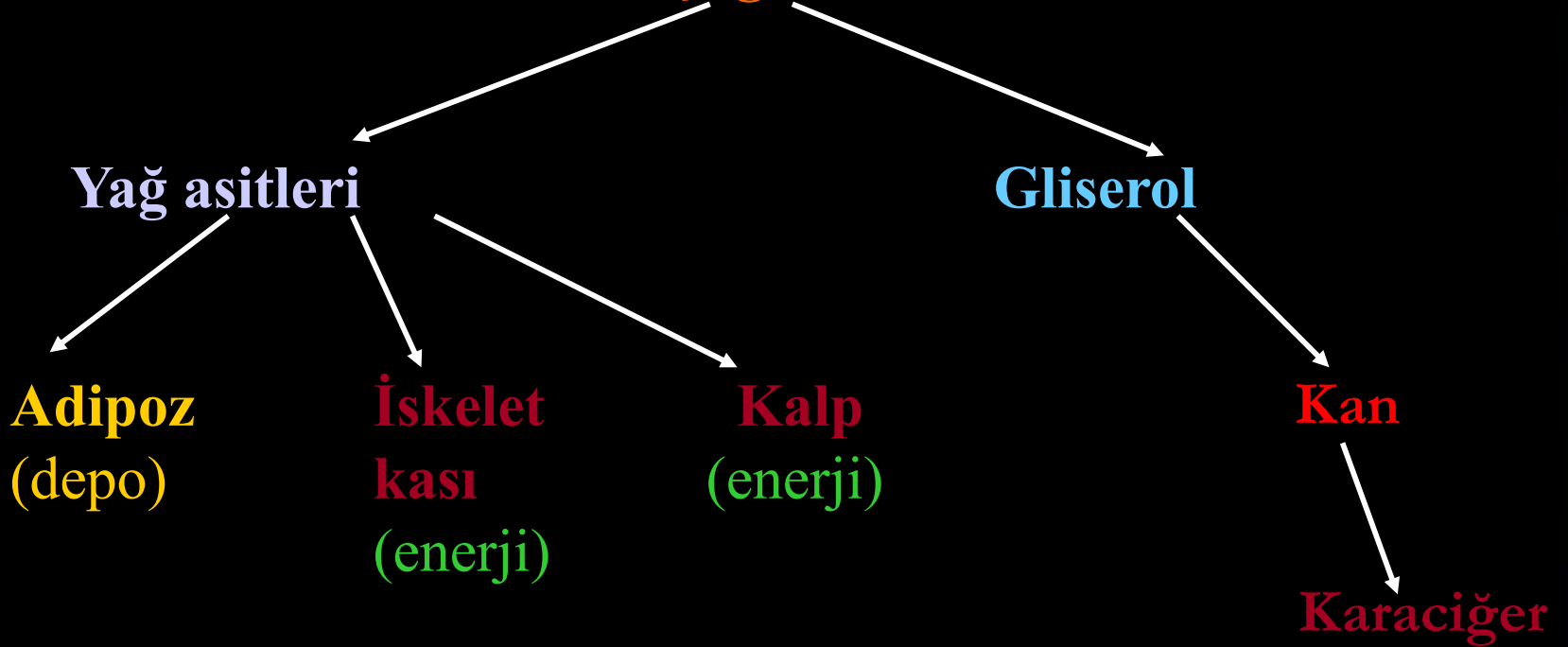
# VLDL-IDL Metabolizması

- Karaciğer
- Endojen TAG
- **Apo B-100**
- HDL'den apo E, C-II
- *LPL*
- IDL (VLDL artığı) (B-100, E)
- Yarıya yakını LDL reseptörü (apo B-100/E reseptörü) ile apo E tanınarak karaciğere
- <https://bjcardio.co.uk/files/uploads/2015/05/Figure-4-redraw2.jpg>



# VLDL

## Triaçilgliserol



VLDL, TAG' ün çoğunu yitirince IDL'ye dönüşür

# IDL-LDL Metabolizması

IDL'nin kalanı (yarıdan fazlası) kanda LDL'ye dönüşür:

1- Apo E geri verilir.

2- HDL'den KE alırken, TAG verir. Bu değiş tokuşu **kolesterol ester transfer proteini (KETP)** gerçekleştirir.

KETP, HDL ile ilişkili bir plazma glikoproteinidir, KE'leri HDL'den VLDL, IDL ve LDL'ye verilirken, TAG HDL'ye aktarılır. Bu işlem özellikle LPL aktivasyonu sırasında gerçekleşir ve KE'leri lipoprotein artıklarıyla karaciğere taşınır.

# LDL

- Apo B-100
- Başlıca görevi kolesterol taşımaktır.
- %70 karaciğer, %30 karaciğer dışı
- Reseptör aracılı endositoz
- LDL' nin getirdiği kolesterol:
  - HMG koA redüktazı ↓
  - ACAT ile esterleştirilir.
  - LDL-reseptör genini baskılar.

# LDL Reseptörü

- 1985'te Nobel ödülü alan Michael Brown ve Joseph Goldstein tarafından ailesel hiperkolesterolemi araştırılırken bulunmuş.
- B100/E reseptörü
- Glikoprotein
- Klatrin (sitozolik yüzde)
- En çok karaciğer, daha az ekstrahepatik dokularda



# HDL

- Karaciğer ve bağırsakta sentez
- Apo A, C, E, D
- Apo AI
- Diskoid HDL: fosfolipid, serbest kolesterol, apo A-I (C ve E)

- **LCAT** (lesitin kolesterol açil transferaz), Apo AI (CI) ↑
- HDL<sub>3</sub> (küresel)
- HDL<sub>3</sub>, **SR-B1** (scavenger receptor B1)-**ABCG1** ile dokulardan kolesterol alır, LCAT ile esterleştirir.
- KE kısmen KETP yardımıyla TAG karşılığında VLDL-IDL'ye verilir.
- HDL<sub>2</sub> (daha büyük, daha az yoğun)

- HDL<sub>2</sub> :

- 1- Karaciğere SR-B1 ile KE'lerini bırakır.

- 2- HL → HDL<sub>3</sub>

- HDL döngüsü

- Bu sırada serbestleşen apo AI, az miktarda FL ve K (ABCA1) → pre-β HDL

- Dokulardan en çok kolesterol alan pre-β HDL'dir → diskoid HDL

Periferik dokuda **ATP bağlayıcı kaset taşıyıcıları A1 ve G1 (ABCA1, ABCG1):**

- ABCG1: hücreden HDL<sub>3</sub>'e K aktarılması
- ABCA1: pre- $\beta$  HDL'ye K aktarılması  $\rightarrow$  diskoid  $\rightarrow$  HDL<sub>3</sub> dönüşümü
- Plazma HDL-K düzeyinin başlıca belirleyicisi ABCA-1 ile olan kolesterol aktarımıdır.

## Hepatik lipaz:

- Karaciğer, heparan sülfat
- Heparin
- Şm artığı ve HDL
- ŞM artığı ve IDL'lerin karaciğere alınması

# Ters Kolesterol Taşınımı

- SR-B1, apo AI-HDL'yi bağlayarak KE'nin karaciğere alınmasını sağlar. Periferik dokudan HDL'ye kolesterol aktarılmasını sağlar.
- ABCG1, hücreden HDL'ye K taşınmasında aracılık eder.
- ABCA1, pre- $\beta$  HDL'ye K aktararak  $\rightarrow$  diskoid  $\rightarrow$  HDL<sub>3</sub> dönüşümünü sağlar.
- <https://bjcardio.co.uk/files/uploads/2015/05/Figure-5-redraw1.jpg>

# HDL'nin İşlevleri

- Diğer lipoproteinlere protein transferi yapar.
- Diğer lipoproteinlerle lipid alışverişi yapar.
- Hücreden serbest kolesterol alır.
- LCAT ile kolesterolü esterleştirir.
- Ters kolesterol taşınımı yapar.

# Lipoprotein (a)

- Aterojenik
- 
- LDL + apo (a) proteini
- Elektroferezde pre $\beta$
- Prematür koroner arter hastalığı ve inme için yüksek risk
- Bağlanma yerleri için plazminojenle yarışır, pıhtılaşmayı artırır.



# Lipoprotein Profili Ölçümü

- ✓ Total Kolesterol
- ✓ LDL Kolesterol
- ✓ HDL Kolesterol
- ✓ Trigliserid

# Önerilen Değerler Nelerdir?

- Total kolesterol < 200 mg/dL
- LDL kolesterol < 100 mg/dL
- HDL kolesterol  
Kadın: > 50 mg/dL  
Erkek: > 40 mg/dL
- TAG < 150 mg/dL

Açlık kanında normalde ŞM olmadığından, TAG<400 mg/dL ise  
LDL hesapla bulunabilir:

$$\text{LDL Kol.} = \text{TK} - \text{HDL} - (\text{TAG} / 5)$$

Friedewald formülü

# Kan Kolesterol ve TAG Düzeyini Nasıl Kontrol Edebiliriz?

- Sağlıklı beslenme
- Fiziksel aktivite (her gün 30 dk orta şiddetli egzersiz)
- Kilo verme
- İlaç tedavisi

# Kolesterol Düzeyini Düşüren İlaçlar

- Statinler
- Safra sekestrasyon ajanları (kolestiramin): safra asitlerini bağlar.
- Niasin: Adipoz dokuda lipolizi önler, dolaşımında serbest yağ asitlerini azaltır. Karaciğerde TAG sentezi, VLDL-LDL yapımı azalır.

# Dislipidemiler

## Hiperlipidemiler:

- Hiperşilomikronemi (Tip I hiperlipoproteinemi):
- Familyal hipertriacilgliserolemi (Tip IV hiperprebetalipoproteinemi)
- Tip V hiperlipoproteinemi
- Familyal Disbetalipoproteinemi (Tip III hiperlipoproteinemi)
- Familyal Hiperkolesterolemi (Tip II hiperlipoproteinemi):
  - LDL reseptör defekti
  - Apolipoprotein B defekti
  - KETP defekti
- Sekonder Hiperkolesterolemiler (böbrek yetmezliği, DM, hipotiroidizm)

## Hipolipidemiler:

- Abetalipoproteinemi
- Familyal ApoA-I eksikliği
- LCAT eksikliği
- Tangier hastalığı

# Hiperşilomikronemi (Tip I)

- LPL eksikliği (apoC-II eksikliği olabilir)
- ŞM ve TAG ↑
- ŞM ve VLDL met yavaş (LDL↓)
- Serum süt gibi bulanık
- Ateroskleroz riskinde artış yok
- Eruptiv ksantoma (ekstansör yüzeylerde, sırt ve kalçada küçük papüler lezyonlar), hepatosplenomegali, akut pankreatit

# Tip V hiperlipoproteinemi

- ŞM ve VLDL artışı
- LPL defekti veya apo C II defekti olabilir + DM, obezite, alkolizm: VLDL üretimi fazla)
- Ateroskleroz riski var
- Eruptiv ksantoma, hepatosplenomegali, bazen akut pankreatit

# Hiperprebetalipoproteinemi (tip IV)

- Ailesel hipertriglisiderolemi
- VLDL üretimi ↑
- Glukoz intoleransı/Tip II DM, obezite, alkolizm ile birlikte
- Orta derecede kolesterol yüksekliği ve ateroskleroz riski



# Tip III hiperlipoproteinemi

- Ailesel disbetalipoproteinemi, geniş beta bandı hastalığı
- Apo E mutasyonu, yalnız **E2** izoformu, hepatik reseptör afinitesi düşük
- ŞM artığı ve IDL birikimi
- Kolesterol ve TAG ↑
- Ateroskleroz riski ↑
- DM, obezite, hipotiroidi ile birlikte olabilir.
- Dirsek ve dizlerde e.ksantomalar, palmar ksantomalar

# Tip II, ailesel hiperkolesterolemi

- LDL reseptör defekti (%80)
- Tendon ksantomaları, ksantelasma
- Heterozigotlarda 30-40 yaşında koroner arter hastalığı
- Homozigotlarda çok  $\uparrow$  kolesterol (1000 mg/dL), kornea opasitesi, çocuklukta ortaya çıkan KAH ve 10'lu yaşlarda ölüm
- Yalnız LDL yüksekliği varsa Tip II a
- Kombine VLDL-LDL yüksekse Tip II b

# Hipolipidemiler

## Abetalipoproteinemi:

- Apo B taşıyan ŞM, VLDL, LDL üretimi bozuk, kanda TAG ↓, ADEK vitamin emilimi bozuk
- Apo B, lipidlerle birleşemez.
- Akantozis (membran lipidlerinde bozukluk), bağırsak ve k.c.de TAG birikimi, malabsorpsiyon
- Ateroskleroz riski yok
- Erken ölüm olabilir.

## Ailesel Apo A-I eksikliği:

- HDL ↓ (<10mg/dL)
- Ek olarak Apo CII ↓, kanda TAG↑ olabilir.
- A.skleroz riski yüksek
- Göğüs, göz kapakları, sırtta turuncu lipid plakları, korneal opasite

## Ailesel LCAT eksikliği:

- LCAT işlevsiz, ters K taşınımı bozuk
- HDL diskoid kalır, büyük anormal lipoprotein (X)
- A.skleroz riski var (erken yaşta ender)
- Tam LCAT eksikliğinde kornea opasitesi, böbrek hast., proteinüri, hemolitik anemi
- Kısmi LCAT eksikliğinde **Balık Gözü hastalığı** olur. Şiddetli korneal opasite genç yaşta başlar, bilateral görme kaybı olur.

## Tangier Hastalığı:

- ABCA1 geninde mutasyon, hücrelerden kolesterol çıkışı bozuk, diskoid HDL yapılamaz, HDL ↓.
- A.skleroz riski var
- Büyük turuncu tonsiller, hepatosplenomegali, diğer lenfoid dokularda da kolesterol birikimi, periferik nöropati