

8. Hafta: Lipit Metabolizması:

Prof. Dr. Şule PEKYARDIMCI

LİPİTLERİN ORGANİZMADAKİ GÖREVLERİ

1. Yapısal fonksiyon görevi: Lipitler fosfolipitler başta olmak üzere hücre ve organel zarlarının yapısına girer ve onlara spesifik özellikler kazandırır. Ayrıca steroid hormonlar, prostaglandinler, yağda çözünen vitaminler ve biyolojik öneme sahip birçok molekül lipitlerden sentezlenir.

2. Enerji sağlama: Lipitlerin önemli bir görevi de canlı organizmaya enerji sağlamaktır. Metabolik enerji depolarının en büyük kısmı triaçil gliserollerdir. 1,0 gram karbohidrat yandığında 4,1 k. kalorilik enerji sağlanırken 1,0 gram yağ yandığında 9,0 k. kalorilik enerji sağlanır. Çünkü karbohidratlar hidratlanmış olarak, lipitler ise susuz olarak depolanırlar.

SAFRA ASİTLERİ

Karaciğerde kolesterolden sentezlenen safra asitleri yapı olarak kolesterole benzer. Organizmadaki kolesterolün %85'den fazlası karaciğer tarafından safra asitlerine dönüştürülür. İnsan safirasındaki safra asitlerinin %80'i glisine, %20'si taurine bağlanarak safra tuzlarını oluşturur. En çok bulunan safra asitleri, kolik asit, deoksikolik asit, kenodeoksi kolik asittir. Safra tuzları hem hidrofobik hem de hidrofilik özellik gösteren moleküllerdir. Bu yüzden safra tuzları lipit-su ara yüzeyinde kolayca çözünürler. Deterjan etkisi göstererek lipitlerin emülsiyon haline gelmesini ve misel oluşmasını sağlarlar. Böylece sulu fazla temas yüzeyi genişleyeceğinden lipaz enzimlerinin etkisiyle yağlar tamamen hidroliz olur. Safrada elektrolitler, glikoproteinler, safra tuzları, safra pigmentleri, lesitin, kolesterol ve bazı enzimler bulunur.

FOSFOLİPİTLERİN HİDROLİZİ

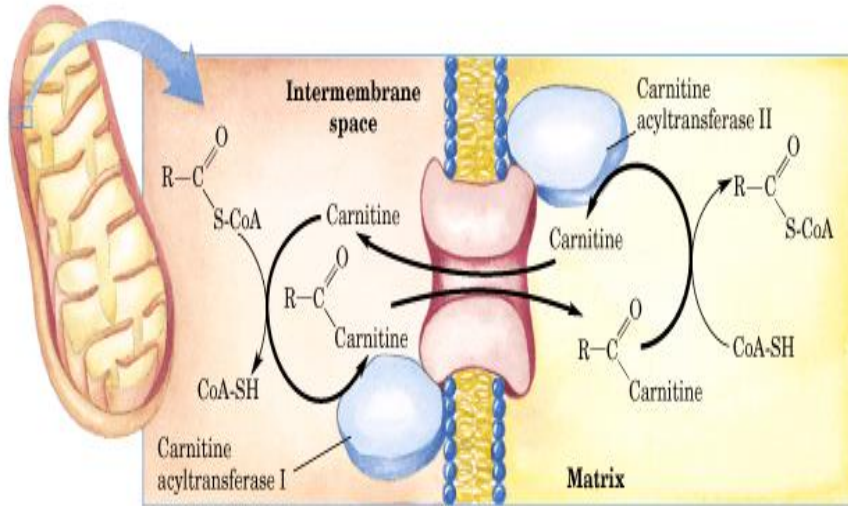
Fosfolipitlerin hidrolizi, pankreastan salgılanan **fosfolipaz** ve **fosfataz** ve ince bağırsaktan salgılanan **fosfodiesteraz** enzimlerinin etkisiyle gerçekleşir. Fosfolipaz, fosfolipidlerdeki yağ asitlerini hidrolizleyerek gliserol-3-fosforil kolin, gliserol-3-fosforil etanolamin ve gliserol-3-fosforil serin gibi ara ürünler oluşturur. Fosfodiesteraz, fosfolipitlerdeki amino alkolü ayırır. **Fosfataz** da fosfatı ayırır ve gliserol serbest hale geçer. Kolesterol esterleri, pankreatik

kolesterol esteraz enzimiyle yağ asidi ve serbest kolesterole parçalanır. Lipitlerin ince bağırsakta sindirilmeleri sonucu, ince bağırsaktaki misellerde az miktarda trigliserit, bol miktarda 2-monogliserid, yağ asidi, gliserol, fosfolipit, serbest kolesterol ve safra tuzları bulunur.

ir grup enzim tarafından, yağ asidi oksidasyonu için hazırlanır.

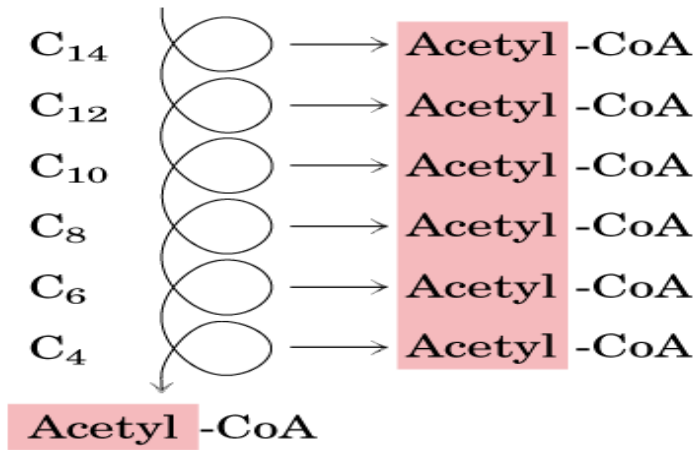
Yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonu, üç evrede gerçekleşir.

1. β -oksidasyonda yağ asitlerinden, karboksilli uçtan başlayarak asetil-CoA şeklinde iki karbonlu üniteler ard arda çıkarılır.
2. β -oksidasyon sonucu oluşan asetil-CoA'nın asetil kalıntıları sitrik asit çevriminde CO_2 'e oksitlenir.
3. β -oksidasyon ve sitrik asit döngüsünde oluşan NADH ve FADH_2 'ler solunum zincirine girerler ve oksidatif fosforilasyon sonucu ATP üretilir.



Doymuş yağ asitlerinin β -oksidasyonunun ilk basamağında, yağ açıl-CoA'nın α ve β karbonları arasında **açıl-CoA dehidrojenaz** etkisiyle bir çift bağ oluşturulur ve trans-enoil-CoA meydana gelir. Açıl-CoA dehidrojenaz, prostetik grup olarak FAD içerir. Yağ açıl-CoA'dan alınan elektronlar FAD'e transfer edilir ve iç mitokondriyal membranın integral proteini olan elektron transfer eden flavoproteine (**ETF**) aktarılırlar. Böylece elektronlar solunum zincirine girerler. Solunum zincirinde elektronların O_2 'e aktarılmasıyla bir FADH_2 'den 2 molekül ATP oluşur.

Yağ asitlerinin β -oksidasyonunun ikinci basamağında, trans-enoil-CoA'nın çift bağına su eklenir ve **L- β -hidroksiaçil-CoA** oluşur. Bu reaksiyonu, enoil-CoA hidrataz enzimi katalizler. Yağ asitlerinin β -oksidasyonunun üçüncü basamağında, L- β -hidroksiaçil-CoA, **β -hidroksiaçil-CoA dehidrojenaz** etkisiyle, β -ketoaçil-CoA'ya oksitlenir. Bu reaksiyonda elektron akseptörü, NAD^{+} 'dir ve NADH oluşur. β -hidroksiaçil-CoA dehidrojenaz, L-stereoizomerler için spesifiktir. Bu reaksiyon sırasında oluşan NADH elektronlarını, solunum zincirindeki elektron taşıyıcısı NADH dehidrojenaza (**kompleks I**) verir ve bir NADH'den 3 ATP molekülü oluşur. Yağ asitlerinin β oksidasyonunun dördüncü ve son basamağı, açıl-CoA asetiltransferaz (**tiyolaz**) ile katalizlenir. β -ketoaçil-CoA ile bir serbest CoA arasındaki reaksiyon sonunda, yağ asidinin karboksil ucundaki iki karbon parçası, asetil-CoA olarak ayrılır ve geriye karbon sayısı orijinal yağ asidinden **iki eksik** yağ açıl-CoA kalır. Bu reaksiyon, **tiyoliz** olarak adlandırılır. Yağ asitlerinin β -oksidasyonu bu dört reaksiyonunun tekrarlanmasıyla yağ asidi tamamen asetil-CoA'lara yıkılır.



Palmitatın tamamen yıkılıp 8 molekül asetil-CoA oluşturması için

β -oksidasyonun dört temel basamağının yedi kez tekrarı gerekir.

Yağ asitleri oksidasyonunun ikinci evresinde, β -oksidasyon sonunda oluşan asetil-CoA'lar, sitrik asit döngüsüne girip daha ileri okside olur. Üçüncü evrede ise, β -oksidasyon ve sitrik asit

döngüsünde oluşan NADH ve FADH₂'ler solunum zincirine girer ve oksidatif fosforilasyon sonucu ATP üretilir. Palmitik asidin oksidasyonu için palmitoil-CoA'şekline dönüşmesi sırasında 1 molekül ATP kullanıldığı ve bunun AMP'a parçalandığı hesaba katılırsa (2 molekül fosfat bağı parçalanır) 1 molekül palmitatın CO₂ ve H₂O'ya yıkılması sonucu oluşan net ATP sayısı 129'dur. Standart şartlar altında 129 molekül ATP, $30,5 \times 129 = 3940$ kJ/mol verir. Palmitatın CO₂ ve H₂O'ya oksidasyonunun standart serbest enerji değişimi ise yaklaşık 9800 kJ/mol'dür.

1. Başka yağ asitlerinin sentezinde
2. Keton cisimlerinin yapımında
3. Kolesterol sentezinde
4. Steroidlerin ön maddesi olarak
5. Bazı maddelerin asetillendirilmesinde
6. Sitrik asit döngüsünde yıkılarak organizmaya gerekli enerjinin sağlanmasında kullanılır.

YAĞ ASİDİ OKSİDASYONUNUN DÜZENLENMESİ

Aktiflenmiş yağ asidinin (yağ açıl-CoA) mitokondriyal matrikse taşınması süreci, yağ asitlerinin β -oksidasyonunun düzenlenmesinde hız sınırlayıcı basamaktır. Asetil-CoA'dan uzun zincirli yağ asitlerinin biyosentezinde ara ürün olan **malonil-CoA**, karaciğerde yakıt olarak bol miktarda glukoz bulunduğu ve bu glukozun fazlasından trigliserit yapıldığında, karnitin **açıltransferaz I** enzimini inhibe ederek yağ açıl-CoA'nın ve asetil-CoA'nın mitokondri içine girmesini, dolayısıyla yağ asidi oksidasyonunu önler. **NADH/NAD⁺** oranı yüksek olduğunda, β -oksidasyonu enzimlerinden **β -hidroksi-açıl-CoA** dehidrojenaz enzimi inhibe edilir. Asetil-CoA'nın yüksek olduğu durumda tiyolaz inhibe edilir ve yağ asitlerinin β -oksidasyonu durur. Açlıkta, insülin/glukagon oranı düşük olduğunda yağ asidi oksidasyonu artar.

LİPİTLERİN BİYOSENTEZİ

Hayvansal organizmaların karbohidratları depolama kapasiteleri sınırlıdır. Triaçilgliseroller ise adipoz dokuda çok büyük miktarda depolanabilir. Besinlerle alınan karbohidrat ve lipitlerin fazlası asetil-CoA'ya çevrilir ve yağ asidi sentezinde kullanılır. Bunların fazlası da triaçilgliserollere çevrilerek depolanır. Karaciğer ve kaslarda depolanan glikojen birkaç yüz gram kadardır ve bir insanın ancak 12 saatlik enerji ihtiyacını karşılar. 70 kg'lık bir insanda 10 kg lipit vardır ve bu bazal düzeyde 2 aylık enerji ihtiyacını karşılar. Yağlar besinlerle veya fazla karbohidratların yağa dönüşmesiyle sağlanır. Yağ asidi sentezi yıkım olayının tersi değildir. Hücrenin farklı kısımlarında ve farklı enzimler kullanılarak yürütülür.

YAĞ ASİTLERİNİN BİYOSENTEZİ (LİPOGENEZ)

Yağların biyosentezi yağların β -oksidasyonlarının tersi değildir. Anabolik bir reaksiyon olan sentez **sitoplazmada**, oksidasyon ise **mitokondri matriksinde** olur. Bunun için sentezin ilk adımı asetil-CoA'ların sitoplazmaya transferidir. Bunun için oksaloasetat ve asetil CoA'dan oluşan sitrat mitokondriden sitoplazmaya geçer. Burada bunun tersi bir reaksiyonla tekrar asetil CoA'ya dönüşür. Bu da bir seri reaksiyonla yağ asitlerine dönüşür. Karaciğer, böbrek, beyin, akciğer, meme bezi ve yağ dokusu gibi birçok organ ve dokuda yağ asidi sentezi gerçekleşir. Bunun için, asetil-CoA ile birlikte NADPH, ATP, Mn^{2+} , CO_2 kaynağı olarak HCO_3^- ve biyotin kullanılır.

Sitoplazmada yağ asidi biyosentezinin ilk basamağında asetil-CoA asetil-CoA karboksilaz enzimiyle malonil-CoA'ya dönüşür. Bu tersinmez bir reaksiyondur. Asetil-CoA karboksilaz, prostetik grup olarak biyotin içerir. Biyotin, enzim molekülünün üç alt ünitesinden biri üzerindeki bir lizin amino asidine bağlıdır.

Malonil CoA oluşması

Yapılan çalışmalar yağ asidi sentezinin öncül molekülünün **malonil-CoA** olduğunu göstermiştir. Yağ asitlerinin genellikle çift C'lu olması senteze katılmaların da 2C'lu birimler şeklinde olduğunu göstermektedir. Bikarbonattaki C atomu zincire katılmayıp daha sonra CO_2 şeklinde ayrılır. Sentez için bikarbonatın gerekli olduğu ama bundaki C atomlarının zincire katılmadığı 1950 yılında anlaşılmıştır. Malonil-CoA oluşumu 2 adımda gerçekleşir. İki

basamaklı reaksiyonda önce karboksil grubu bikarbonattan **biyotine**, daha sonra asetil-CoA'ya transfer edilerek **malonil-CoA** oluşur.

Yağ asidi sentezindeki reaksiyonların tümü **yağ asidi sentaz multienzim kompleksi** tarafından katalizlenir. Bira mayasından izole edilen ilk yağ asidi sentaz enzim kompleksinin mol kütlesi $2.6 \cdot 10^6$ daltondur. Bu kompleksde çok fonksiyonlu 2 tür alt birim bulunur. A alt biriminde açıl taşıyıcı protein (**ACP**), kondenzasyon enzimi ve **β -ketotiyoeester redüktaz** enzimi bulunur. B alt birimi ise diğer aktiviteleri içerir. Kompleksde 6 adet A ve 6 adet B alt birimi bulunur. Yağ asidi biosentezinin hızı asetil CoA'dan malonil-CoA sentezi yapan **asetil CoA karboksilaz** enzimi tarafından ayarlanır. Bunun allosterik aktivatörü sitrattır. Sitrata miktarı artarsa enzim aktive olur. Böylece asetil CoA'nın fazlası yağ asidine çevrilir. Son ürün olan palmitoil-CoA da enzimi inhibe eder. Yağ asidi sentezinin tek kontrol basamağı olan bu inhibisyonda enzim dimerlerine ayrılarak aktivitesini kaybeder.

Yağ asidi sentaz enzim kompleksinin ortasında bulunan açıl taşıyıcı protein (ACP) yapısındaki **fosfopentatein** grubundaki sülfidril grupları üzerinden zincir uzamasını sağlar.

