

BÖLÜM - 12

LİPİD

METABOLİZMASI

12.1-GENEL BAKIŞ.

Karbonhidratlar ve proteinlerle birlikte organizmanın organik maddelerini oluşturan **Lipidlerin** hücre zarlarında yer almak gibi bazı yapısal fonksiyonları varsa da, asıl görevleri organizmanın karbohidratlardan sonra en önemli yakıt kaynağı olmalarıdır.

Alınan besin maddeleri içerisinde lipidlerin bulunması sadece yağda eriyen vitaminler için ve belirli doymamış yağ asitleri yönünden önemlidir. Bunların dışında besinlerde bulunması şart değildir.

Lipidler organizmanın enerji deposunu oluştururlar. Ağırlıkları dikkate alınırsa, aynı ağırlıktaki karbohidrat ve proteinlere oranla yaklaşık iki misli kalori verirler.

Vücudün karbohidrat depolama yeteneğinin çok sınırlı olmasına karşılık, yağlar sınırsız denecek kadar çok miktarlarda depo edilebilirler. Ancak buna rağmen vücudun tercih ettiği kalori kaynağı lipidler değil, karbohidratlardır.

Lipidler organizmaya en çok nötral yağlar, özellikle trigliseritler biçiminde dahil olurlar. Ayrıca kolesterol ve diğer lipidlerde az miktarlarda organizmaya alınırlar.

Lipidler, karbohidratlar ve proteinlere kıyasla daha çok karbon, buna karşılık daha az oksijen taşırlar. Bundan dolayıda, karbohidrat ve proteinlere göre daha az oksidlenmiş halde bulunmalarına karşılık daha çok oksitlenebilirler, yani başka bir deyişle daha çok enerji verebilirler.

12.2-LİPİDLERİN SİNDİRİMİ.

Besinlerle alınan lipidlerin büyük bir kısmını trigliseritler, daha azını fosfolipidler ile serbest ve ester kolesterol oluşturur. Lipid sindirimi ince barsaklarda ve ester bağlarının hidrolitik olarak parçalanması şeklinde gerçekleşir. Bu hidrolitik parçalanma **lipaz** enziminin katalitik etkisi ile gerçekleşir.

Pankreas tarafından salgılanan lipaz, Ca^{++} iyonları, sabunlar ve safra tuzları gibi maddeler tarafından aktive edilir. Lipaz suda eridiğinden, lipidlere etkisini yağ/su sınır yüzeylerinde gösterir. Bunun içinde yağların, bağırsak peristaltik hareketleriyle ve safra tuzlarının etkisiyle sınır yüzeyleri genişler ve bir **mikroemülsiyon** durumuna gelirler. Safra asitleri burada **yüzey gerilimini** azaltıcı bir etki gösterir.

Mikroemülsiyon durumuna gelen yağların hidrolizi sonunda **trigliseritler**, **β -monogliseritlere** ve **serbest yağ asitlerine** parçalanırlar. Lipaz enzimi trigliseritlerin β -ester bağlarını etkilemez. Bağırsak kanalındaki **kolesterol esterleri**, **kolesterol esteraz** enzimi aracılığı ile **kolesterol** ve **serbest yağ asitlerine**, **Fosfolipidler** de **lipaz** altında **fosfolipid ve serbest yağ asitlerine** ayrılırlar.

İşte bu hidroliz ürünleri başta monogliseritler ve yağ asitleri olmak üzere tüm lipidlerin katıldığı **miselleri** oluştururlar. Misellerin yapısında yerine göre gliserol, -di ve trigliseritlerde bulunabilir.

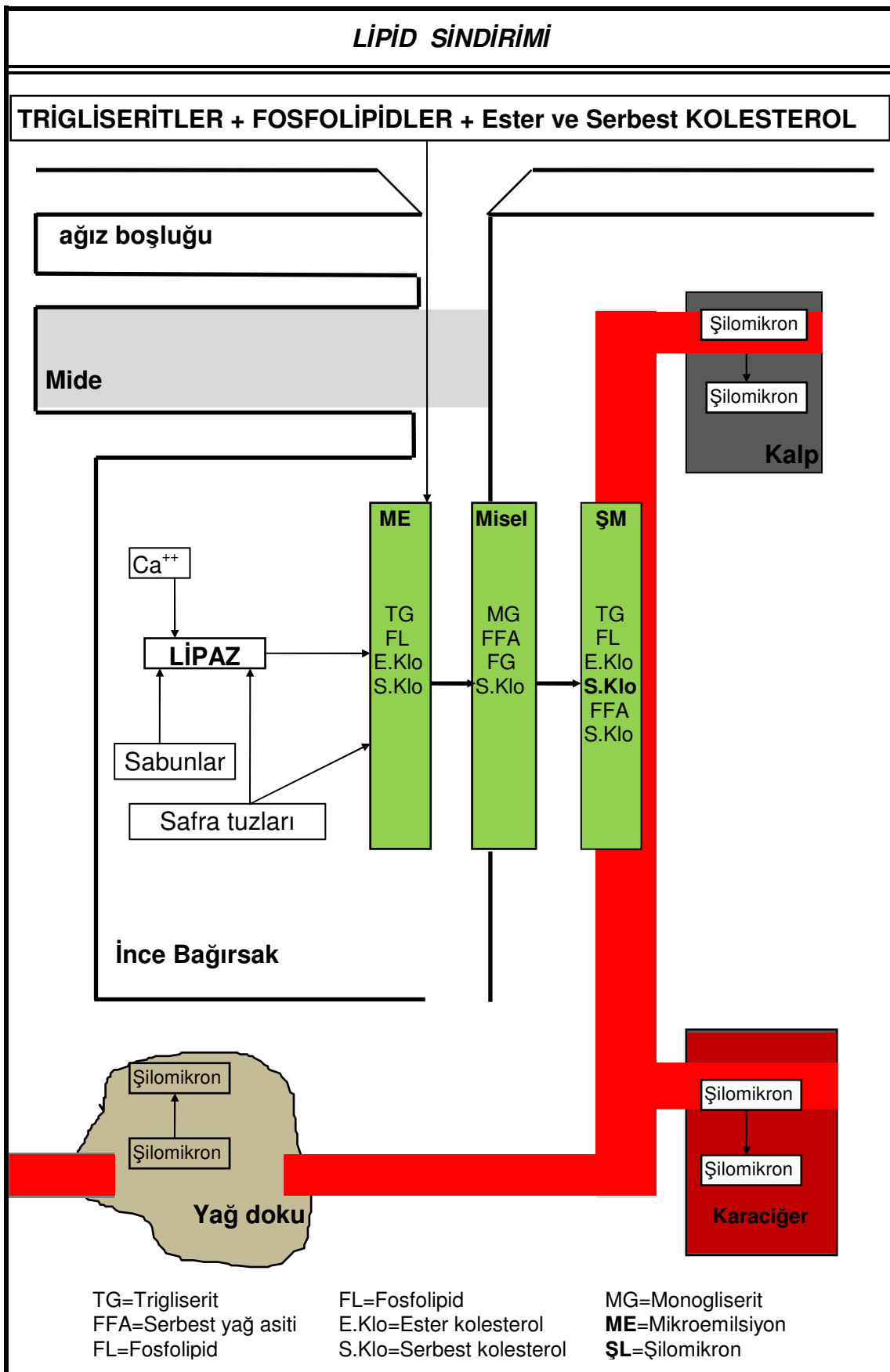
Lipidler miseller biçiminde mukoza hücrelerine alınırlar. Mukoza hücrelerinde yağ asitleri monogliseritler ile birleşerek trigliseritleri, serbest kolesterolle birleşerek kolesterol esterlerini, fosfolipidlerle de tekrar fosfolipidleri sentezlerler. Tüm bu sentez ürünlerinin ve az miktarda da serbest yağ asitleri ve serbest kolesterolün proteinlerle birleşmesi sonucu **şilomikronlar** oluşur.

Şilomikronlar mukoza hücrelerini terk ederek önce doku aralarına oradan da lenf kanallarına ve son olarak da ductus thorasicus'a geçerler. Bu şekilde dolaşıma dahil olan lipidler oradan da adipoz doku, kalp kası, karaciğer ve akciğer gibi dokulara taşınırlar.

Lenf yolu ile taşınan şilomikronların kan dolaşımına dahil olmaları ile birlikte plazma süt manzarasını alır. Bu olaya **emilim hiperlipemisi** denir. besin alımından yaklaşık 5-6 saat sonra emilim hiperlipemisi en üst düzeye ulaşır. Yavaş yavaş azalarak yaklaşık 10-12 saat sonra plazma berraklaşır ve eski haline döner.

Plazmanın berraklaşması şilomikronların hücre içine girmesi ile gerçekleşir. Şilomikronların hücrelere girmesi olayına **plazma berraklaştırıcı faktör (plazma-clearing factor)** yardımcı olur.

Şilomikronlar girdikleri dokularda parçalanarak yine yapı taşlarına ayrılırlar. Böylece açığa çıkan yağ asitleri ve diğer lipidler, parçalandıkları dokulara göre değişik biçimlerde kullanılırlar. Örneğin adipoz dokuda tekrar trigliseritler oluşturarak depo edilirler, kalp kasında oksitlenerek enerji üretirler.



Tablo 89- Lipid Sindirimi

Karaciğere taşınan **kolesterol** burada kullanılır. Kolesterol karaciğerde endojen olarak sentezlenen kolesterol ile karışır. Organizmadaki total kolesterol miktarı karaciğer tarafından sıkı bir denetim altında tutulur. Kolesterol emilimi artarsa sentez olayı yavaşlar ve safra ile kolesterol atılışı hızlandırılır, azalırsa sentez olayı çoğalır.

12.3- RUMİNANLARDA LİPİD SİNDİRİM ve EMİLİMİ.

Ruminantların sindirim sisteminin diğer hayvanlara göre farklı olması lipid sindirimini de etkiler. Ruminantların besinlerinde ki yağ oranı çok düşük olduğundan, bağırsaklarında az miktarda trigliserit'e rastlanır. Bunlarda bağırsak mikroflorası tarafından hidrolize edilirler. Sonra da hidrojenle doyurulmaları nedeniyle ruminantların bağırsaklarında daha çok doymuş serbest yağ asitlerine rastlanır.

Ruminantların lipid metabolizmasında asıl önemli yer tutan lipid grubu **uçucu yağ asitleri**'dir. Ruminant beslenmesinde önemli bir yer tutan karbonhidratlı maddelerin özellikle sellülozun sindirim kanalında fermantasyonu sonucunda elde edilen uçucu yağ asitleri (asetik asit, propiyonik asit ve bütirik asit), emildikten sonra portal dolaşım ile karaciğere giderler. Karaciğer tarafından kullanılan bu uçucu yağ asitlerinden, **propiyonik asit** bilindiği gibi en çok karbonhidrat metabolizmasında kullanılır. **asetik ve bütirik asit**'ler de yağ asitlerinin sentezinde kullanılırlar.

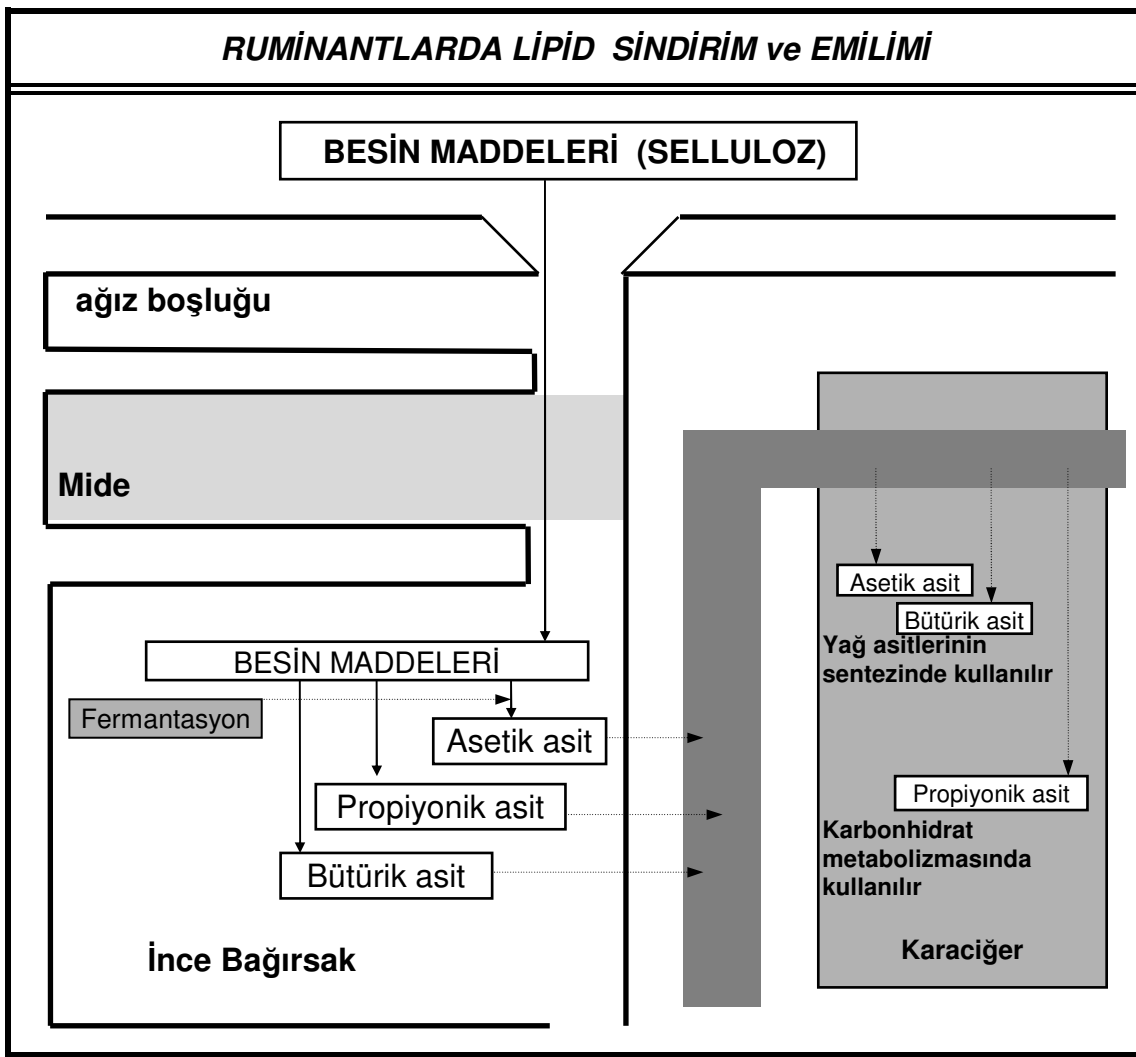
12.4- LİPİDLERİN TAŞINMASI.

Lipidler suda çözünen maddeler olmadıkları için, kan yolu ile taşınabilmeleri ancak suda çözünür duruma gelmeleri ile mümkün olur. Bunun için de lipidler özel proteine bağlanarak **lipoproteinleri** oluşturur ve çözünür duruma gelirler. Serbest yağ asitleri **albumin**'e bağlanarak taşınırlar. Albumin azlığı taşımayı aksatabilir.

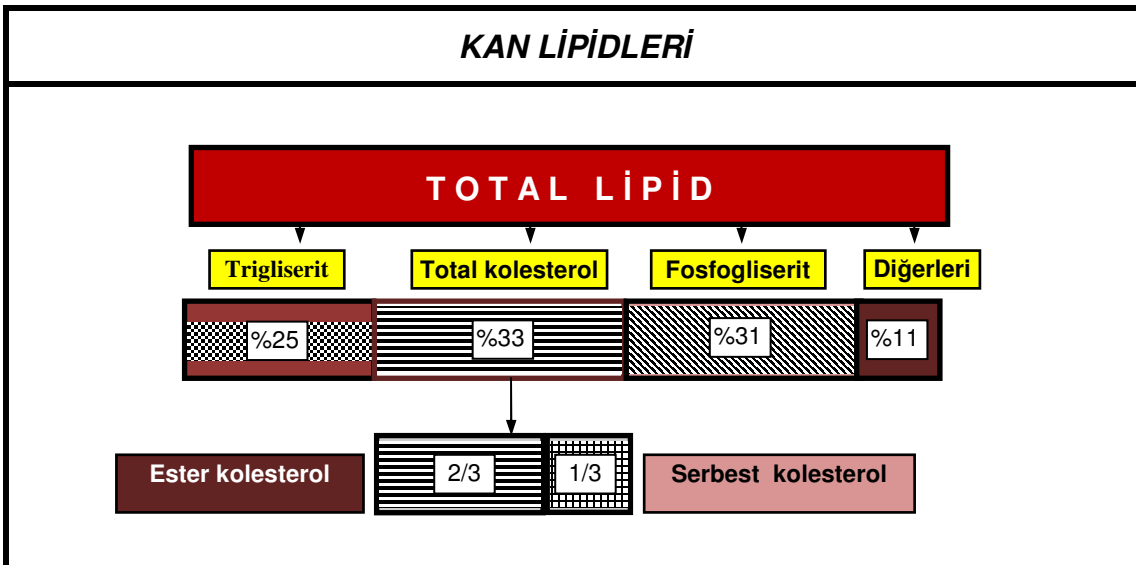
12.5- KAN LİPİDLERİ.

Kan lipidleri başlıca **trigliseritler, lipoproteinler, fosfolipidler, kolesterol** ve **serbest yağ asitleri**'nden oluşur. Normal bir kan plazması açlıkta ortalama olarak 500-600 mg/100 ml kadar **total lipid** kapsar. Total lipid sınırları 350-800 mg/100 ml arasında değişiklik gösterebilir. Total lipidin **1/4'ünü trigliseritler** oluşturur. Yine total lipidin **1/3'ünü total kolesterol** meydana getirir. Bu kolesterolün de 2/3'ü yağ asitleri ile esterleşmiş halde 1/3'ü serbest de serbest kolesterol biçiminde bulunur. Yemeklerden sonra kan süt manzarasını alır. Bu görünüm şilomikronlardan kaynaklanır. Şilomikronun %83'ü trigliserid, %2'si protein, %7'si fosfolipid, %8'i kolesterol (%2 serbest, %6 ester kolesterol) dür.

Lipidlerin kandaki miktarlarının artmasına **lipemi** denir. Yukarıda da değindik lipidler kanda lipoproteinler biçiminde taşınırlar. Trigliserit ve kolesterol fraksiyonunun protein fraksiyonundan daha fazla olanına **düşük dansiteli lipoprotein** adı verilir. Damar sertliği ile ilgisi olan bu lipoproteindir. Protein fraksiyonunun daha fazla olduğu lipoproteinlere **yüksek dansiteli lipoprotein** adı verilir. Kanda daima fazla olması arzu edilen lipoproteinler bu lipoproteinlerdir.



Tablo 90- Ruminantlarda lipid sindirim ve emilimi



Tablo 91- Kan lipidleri.

12.6-LİPİDLERİN ORGANİZMADA DAĞILIŞLARI.

Organizmanın %10 kadarını lipidler oluşturur. Ençok bulunanı trigliseritlerdir. Lipidler bütün organlarda bulunursa da, daha çok olarak bağ doku ve yağ dokuda, bu dokuların stoplazmasında depo halinde yer alırlar.

Trigliseritler, en çok adipoz dokularda yer alır. **Doymamış yağ asitleri**, diğer dokulara kıyasla en çok karaciğerde bulunur. **Fosfolipidler**, adipoz doku dışında hemen hemen tüm dokulara dağılmış durumdadır. **Lesitin ve Kefalin**, hemen tüm dokularda önemli yoğunlukta bulunur. **Sfingomyelinin**, önemli oranlarda bulunduğu doku ise, akciğerler ve beyindir. **Plazmalogenler**, kas ve beyinde bol miktarda bulunur. **İnozitol taşıyan lipidler**, karaciğer, kalp ve beyinde yer alır. **Glikolipidler**, birçok dokudan izole edilmişse de en yüksek konsantrasyonda sinir dokusunda bulunurlar. **Serebrositler**, sinir dokusunda özellikle beyaz maddede ve gri maddede ki ganlositlerde yer alır. **Kolesterol**, serbest olarak yüksek konsantrasyonlarda beyinde bulunur, Karaciğer ve plazmada ise hem serbest hem de ester kolesterol yer alır.

12.7-ORGANLARIN LİPİD METABOLİZMASINDAKİ ROLÜ.

12.7.1-Karaciğer.

Karaciğer lipid metabolizmasında merkezi bir role sahiptir. Bundan dolayıda tüm lipid gruplarına dahil maddeleri yapısında taşır. Dokusundaki lipid oranı çeşitli etkenlere bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama %5 düzeyindedir. Plazmadan aldığı serbest yağ asitlerini trigliserit ve fosfolipid sentezinde kullanır. Kolesterol sentezi ve plazma kolesterol düzeyinin denetimi de karaciğerin görevlerindedir. Genel olarak trigliseritler sitoplazmada, fosfolipidlerde nukleus, mitokondria ve mikrozomlarda yer alır.

Normalde karaciğerde bulunan lipidler, küçük damlacıklar halinde görülür. Çeşitli etkenlere bağlı olarak lipid oranının %25-30'a varması, yağ damlacıklarının çapının 2-10 mikrona ulaşması ve yer yer 100 mikrona ulaşan yağ kistlerinin oluşması **karaciğer yağlanması**'nın belirtisidir. Karaciğer yağlanmasının nedenlerini Tablo 93 da görmekteyiz.

12.7.2-Yağ Depo Dokuları.

Depo dokularının kapsadıkları lipid oranı %90' dır, ve hemen tamamına yakınında trigliseritler oluşturur.

Görevleri:

- 1-Yedel yağ deposu oluşturmak,
- 2-İçorganları darbelere karşı korumak,
- 3-Isı izolasyonunu sağlamaktır.

Kolin, inozitol ve metiyonin gibi maddeler lipidlerin karaciğerden depo dokulara doğru transportunu hızlandıran maddelerdir. Karaciğer yağlanmasının etkenleri bu akışı ters yönde kamçırlar. Onun için yukarıda değindiğimiz bu 3 madde **karaciğer yağlanmasını önleyen lipotropik** maddeler olarak adlandırılırlar.

ORGANİZMA DOKULARINDA LİPİDLERİN DAĞILIŞI	
Trigliseritler	En çok adipoz dokuda, sonra karaciğerde
Doymamış yağ asitleri	Diğer dokulara kıyasla en çok karaciğerde
Fosfolipidler	Adipoz doku dışındaki tüm dokularda
Lesitin, Kefalin	Hemen, hemen tüm dokularda
Sfingomiyelin	Yüksek düzeyde beyin ve akciğerde, az olarak tüm dokular
Plazmalogenler	Kas ve beyinde bol miktarda
İnozitol'lü fosfolipidler	Karaciğer, kalp ve beyinde
Glikolipidler	Sinir dokusunda bol miktarda
Serebrositler	Sinir dokusunda
Kolesterol	Karaciğerde ve yüksek düzeyde beyinde

Tablo 92- Lipidlerin dokulardaki dağılışı

KARACİĞER YAĞLANMASININ ETKENLERİ	
Tarifi	Karaciğerdeki lipid oranının %25-30'a ulaşması, yağ damlacıklarının çaplarının 2-10 mikronu bulması, yer,yer 100 mikrona varan yağ kistlerinin oluşması ile karakterizedir.
Metabolik Etkenler	Toksik Etkenler
A-Beslenmeye bağlı etkenler 1-Fazla yağlı beslenme 2-Fazla karbonhidratlı beslenme 3-Proteinden fakir beslenme 4-Açlık 5-Lipotropik madde noksanlığı 6-Esansiyel yağ asitlerinin noksanlığı 7-Tiamin ve Biotin fazlalığı 8-Kronik alkolizm B-Endokrin bozukluklar 1-Hipofiz ile ilişkili bozukluklar 2-Kortikal bozukluklar 3-Troid bozuklukları 4-İnsülin bozuklukları 5-Seks hormonu bozuklukları C-Diğer bozukluklar 1-Merkezi sinir sistemi ile ilişkili bozukluklar 2-Obesitas 3-Etiyonin	A-Kimyasal etkenler 1-Karbon tetraklorid 2-Kloroform 3-Fosfor B-Bakteriyel etkenler C-AAoksit etkenler 1-Anemi 2-Konjestiyon

Tablo 93- Karaciğer yağlanması etkenleri.

12.8-LİPİD ARA METABOLİZMASI.

Daha önce de değindiğimiz gibi, lipidler, hayvansal organizmanın en zengin enerji kaynağını oluştururlar. Organizmanın karbonhidratlarla karşılayamadığı enerji, lipidlerin oksidasyonu ile karşılanır.

12.8.1- Yağ asitlerinin oksidasyonu.

Şilomikronlarla karaciğere gelen trigliseritler, burada gliserol ve yağ asitlerine parçalanırlar. Gliserol, karbonhidrat metabolizmasında anlattığımız şekilde değerlendirilir. Yağ asitleri ise **β -oksidasyon** adı verilen bir yoldan oksidasyona uğrarlar. Bu oksidasyon olayı en çok karaciğer ve böbrek dokusunda daha az da yağ dokusu ve düz kaslarda **mitokondriler** içerisinde meydana gelir. β -oksidasyonda yağ asidi zinciri β -karbon atomundan, yani COOH grubuna en yakın 2. karbon atomundan oksitlenir ve sonunda 1 molekül asetil CoA ile oksidasyona uğrayan yağ asidinin 2 karbon noksanı yağ asidi kalır. Örneğin 18 karbonlu bir yağ asidi β -oksidasyon olayına maruz kalırsa sonunda 1 mol. asetik asit ile 16 karbonlu yağ asidi oluşur. Ve olay her seferinde yağ asidi 2 mol kaybederek tamamı asetil KoA birimlerine parçalanana kadar devam eder. Oksidasyon β -karbon atomundan başladığı için bu adı almıştır. β -oksidasyon 5 basamakta meydana gelir.

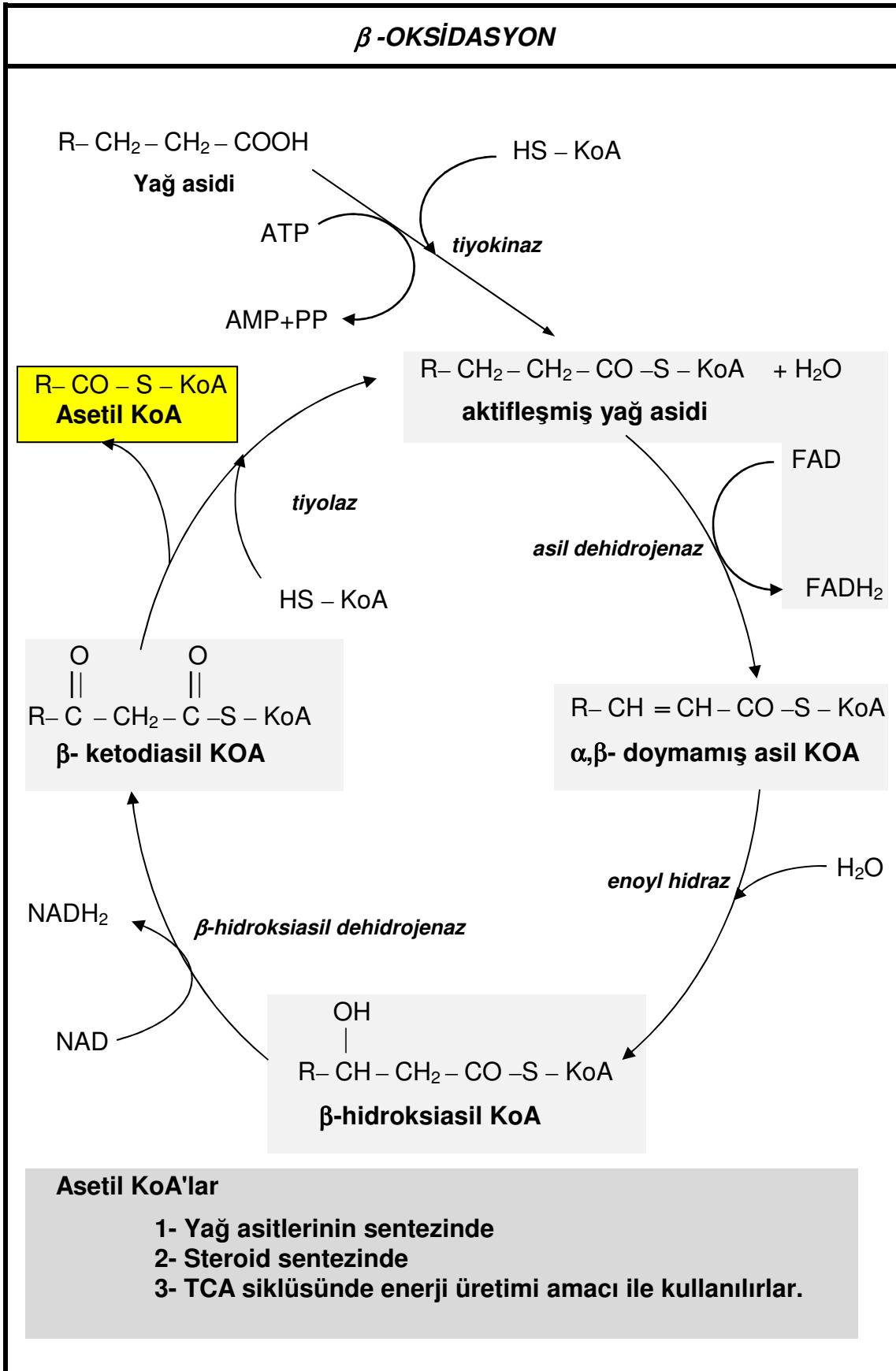
1-Aktivasyon (Yağ asitlerinin aktifleşmesi): Bu reaksiyonda yağ asidinin KoA türevi meydana gelerek yağ asidini aktifleştirir. Olayı **tiyokinaz** enzimi katalize eder. Üç tip tiyokinaz vardır. Birincisi, asetik asit ve propiyonik asit üzerine, ikincisi, 4-12 C'lu yağ asitlerine, üçüncüsü ise, 12 C'ludan fazla yağ asitlerini etkiler.

2-Desaturasyon (Dehidrojenizasyon I) Aktifleşen yağ asidi **asil dehidrojenazlar** tarafından α ve β C'lardan dehidrojenize edilir. Yani bu noktalarda 2 H kaybederek çift bağ oluşur. Olayda FAD de rol oynar. Reaksiyonun geri dönüşü **redüktaz** enzimi aracılığı ile gerçekleşir ve NADP rol alır. FAD'ler H alarak solunum zincirine girerler ve 2 ATP sentez edilir.

3-Hidrasyon: Bu basamakta desaturasyon olayında meydana gelen çift bağa bir molekül su bağlanır ve sonuçta **β -hidroksiasil CoA** oluşur. Bu reaksiyonu **enoyl hidraz (krotonaz)** enzimi katalize eder.

4-Oksidasyon (Dehidrojenizasyon II): Bir önceki basamakta meydana gelen β -hidroksiasil KoA'nın OH grubu bir keto grubuna oksitlenir ve **β -ketoasil KoA** meydana gelir. Reaksiyonu **β -hidroksiasil dehidrojenaz** enzimi katalizler. Hidrojenleri NAD'ler alır ve sonuçta solunum zincirine girerek 3 ATP sentezlenir.

5-Tiyolitik parçalanma: Bu son basamakta, β -ketoasil KoA, yeni bir KoA ile reaksiyona girerek, **1 mol asetil KoA** ayrılır. Geriye 2 C'nu eksilmiş yağ asidinin KoA türevi, yani aktifleşmiş şekli kalır. β -oksidasyon tekrarlanırken bu şekilde artık 1. basamak yani aktivasyon olayı atlanarak 2. basamaktan devam eder ve olayın her tekrarlanışında yağ asidi zinciri 2 C kısalarak, sonunda tümüyle **asetil KoA** 'lara bölünür. Elde edilen asetil KoA'ler yeniden yağ asidi sentezinde ve steroid sentezinde kullanılabilir gibi, aseto asetil KoA'larla birleşerek TCA siklüsüne dahil olarak enerji üretimi içinde kullanılabilirler.

Tablo 94- Yağ asitlerinin β -oksidasyonu

12.8.1.1-Yağ Asitleri Oksidasyonunun Enerji Blançosu.

β -oksidasyon tablosu incelendiğinde görülecektirki 2. ve 4. basamaklarda yani Desaturasyon (Dehidrojenasyon I) ve Oksidasyon (Dehidrojenasyon II) safhalarında Hidrojenler FAD ve NAD'ler tarafından alınır. Yine biliyoruz ki, bunlar Hidrojenleri su sentez etmek üzere solunum zincirine transfer ederler. Bunun sonucu olarakta FAD'lerden 2 ATP, NAD'lerden de 3 ATP sentezlenir. Demek ki β -oksidasyonun bir turundan toplam 5 ATP sentez edilir. β -oksidasyona uğrayan yağ asidi 16 karbonlu palmitik asit ise, bu yağ asidinin tamamen asetil-KoA'lara parçalanabilmesi için oksidasyonun 7 kez tekrarlanması gerekir. Her tekrarda 5 ATP sentez edildiğine göre palmitik asitin oksidasyonundan toplam $5 \times 7 = 35$ ATP sentez edilir.

Palmitik asit 16 karbonlu olduğuna göre oksidasyonu sonucunda 8 adet asetil-KoA meydana gelir. Bunlar enerji temini amacıyla TCA siklusuna dahil olurlarsa o zaman $8 \times 12 = 96$ ATP daha sentez edilmiş olur. Çünkü hatırlayacaksınız TCA siklusunda 12 ATP sentez edilir. Daha önce sentez edilmiş bulunan 35 ATP'nin de ilavesi ile 1 mol palmitik asidin oksidasyonu sonucu 131 adet ATP meydana gelmiş olur. β -oksidasyonun 1. basamağında 1 ATP harcadığı ve oksidasyonların tekrarı ikinci basamaktan devam ettiği dikkate alınırsa geriye net 130 ATP kalmış olur.

12.8.3-Yağ Asitlerinin Sentezi (Lipogenezis).

Yağ asitlerinin sentezi başlıca karaciğer, yağ dokusu ve laktasyon döneminde meme dokusu hücrelerinin stoplazma ve mitokondriasında gerçekleşir. Bu olay, mevcut olan kısa zincirli yağ asitlerinin her defasında 2 şer C ilavesi ile daha uzun zincirli yağ asitlerine dönüşmesi şeklinde gelişir. Ve genellikle asetik asitin aktif şekli olan asetil-KoA'lardan başlar. Bunun için asetil-KoA verebilen tüm maddelere, örneğin, karbohidratlar, amino asitler ve yağ asitlerine, yağ asidi sentezinin (lipogenezisin) alternatif kaynağı olarak bakılır. Lipogenezis biri mitokondrial diğeri stoplazmik olmak üzere iki şekilde gerçekleşir.

12.8.3.1- Mitokondrial lipogenezis.

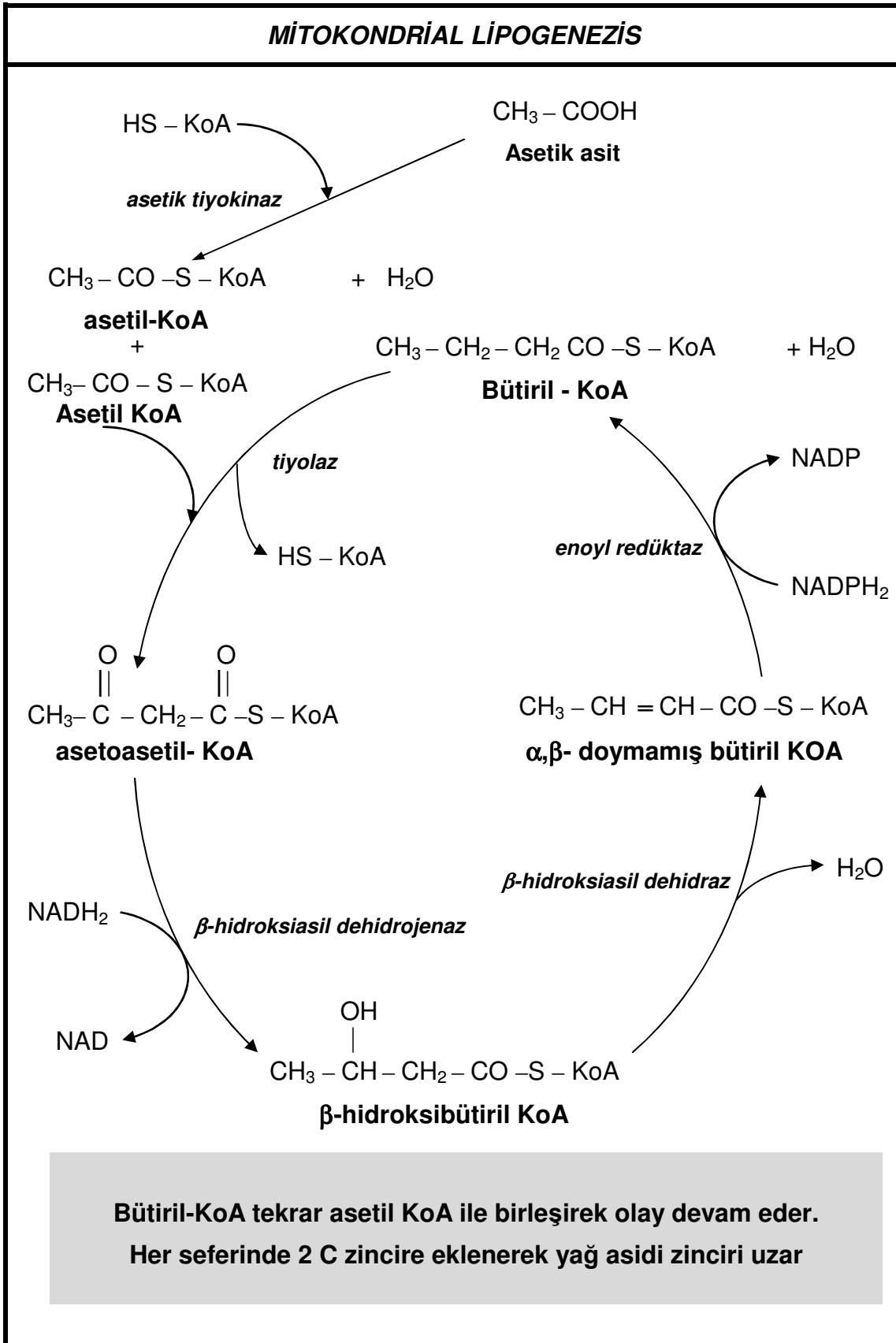
Daha çok önceden oluşmuş yağ asitlerine asetil-KoA birimlerinin eklenmesi suretiyle zincirin uzaması esasına dayanır.

Birinci basamakta asetik asit aktifleştirilir ve **asetil KoA** oluşur.

İkinci basamakta, birinci basamakta meydana gelen asetil-KoA'ya bir asetil-KoA molekülü daha eklenmek suretiyle **asetoasetil-KoA** sentezlenir.

Üçüncü, dördüncü ve beşinci basamaklar, aynen β -oksidasyon olayının tersi yönde, yani β -oksidasyonun dördüncü, üçüncü, ikinci basamakları gibi gelişerek, 2 karbonlu asetik asit, 4 karbonlu yağ asidi **bütirik asit**'in aktif şekli olan **bütiril-KoA**'nın sentez ile son bulur.

Sentez edilen bütiril-KoA, tekrar bir asetil-KoA ile birleşerek ve aynı basamaklar tekrarlanarak 6 C'lu yağ asidi sentez edilir. Daha sonra olayın tekrarlanması ve her seferinde 2 C eklenerek zincir uzatılır.



Tablo 95- Yağ asitlerinin mitokondrial sentezi.

12.8.3.2- Sitoplazmik Lipogenezis.

Birinci Basamakta, CO₂, biotin kapsayan **asetil-KoA karboksilaz** enzimi aracılığı ile ve ATP yardımı ile, COO biçiminde asetil-KoA'ya bağlanır ve **malonil-KoA** meydana gelir.

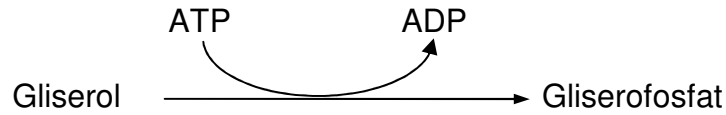
İkinci basamakta, malonil-KoA, tekrar 1 mol asetil-KoA ile birleşir. sonuçta **asetoasetil-KoA** oluşur. Olayı **β-ketoasil ACP sentetaz** enzimi katalize eder.

Üçüncü, dördüncü ve beşinci basamaklar, aynı mitokondrial yağ asidi sentezinde olduğu gibidir. Başka bir deyişle β-oksidasyonun ters yönde gelişmesi gibidir.

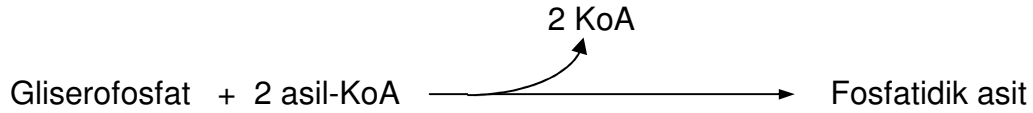
Bu üç basamak sonunda asetoasetil-KoA, **bütiril-KoA** 'ya çevrilir. Sonra tekrar bir mol malonil-KoA ile birleşerek reaksiyonlar tekrarlanır ve zincir her defasında 2 C uzayarak sentez olayı devam eder.

12.8.4- Trigliserit Sentezi.

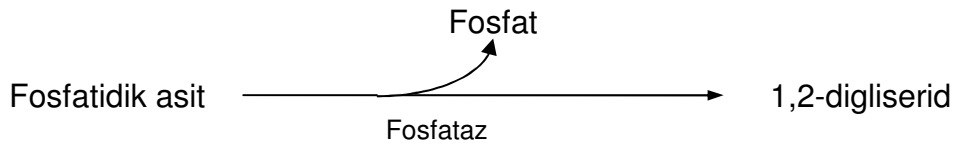
Trigliserit sentezi organizmada karaciğer, bağırsak mukozası ve yağ dokuda gerçekleşir. Sentezin ilk basamağında **gliserol** gereken enerjiyi ATP'den alarak, **gliserofosfo kinaz** enzimi yardımı ile **gliserofosfata** çevrilir.



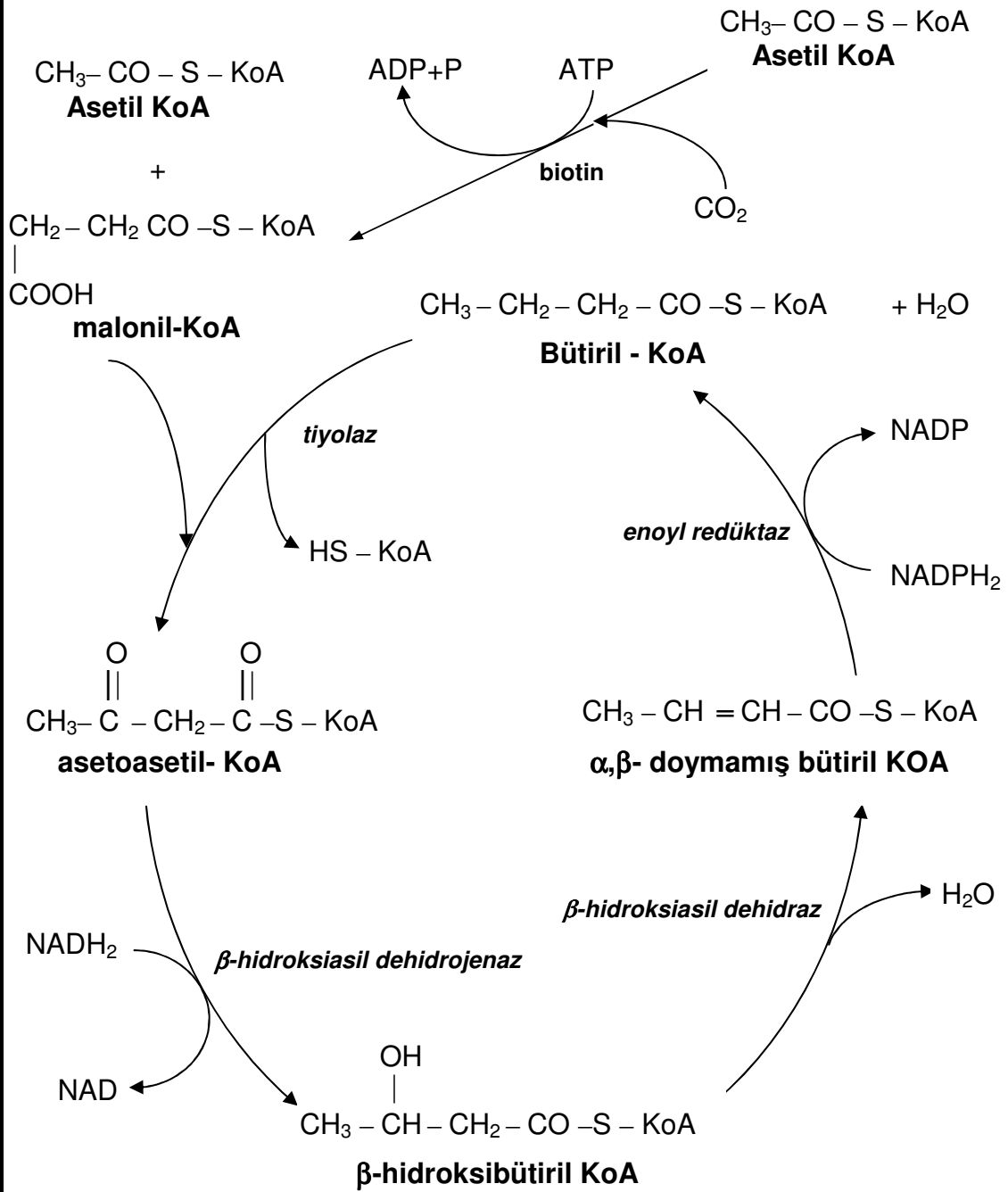
Daha sonra gliserofosfat asil-KoA ile birleşir ve **fosfatidik asit** setezlenir.



Fosfatidik asit, **fosfataz** aracılığı ile fosfat grubunun ayrılması sonucu **1,2-digliserit**'e çevrilir. Bu da yeni bir asil-KoA ile reaksiyona girmesi sonunda 3 nolu karbon atomuna yağ asidi bağlanarak **trigliserit** sentez edilmiş olur.



SİTOPLAZMİK LİPOGENEZİS



Bütiril-KoA tekrar malonil-KoA ile birleşerek olay devam eder.
Her seferinde 2 C zincire eklenerek yağ asidi zinciri uzar

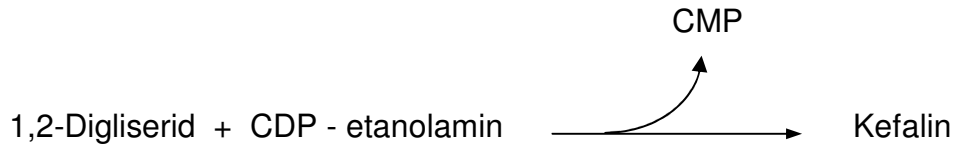
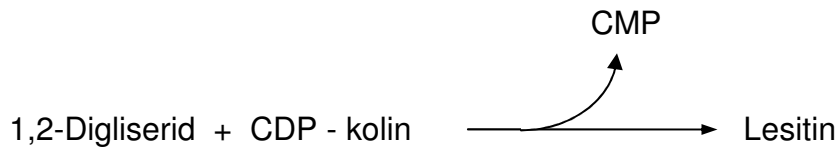
Tablo 96-Yağ asitlerinin sitoplazmik sentezi.

12.8.5- Fosfolipid sentezi.

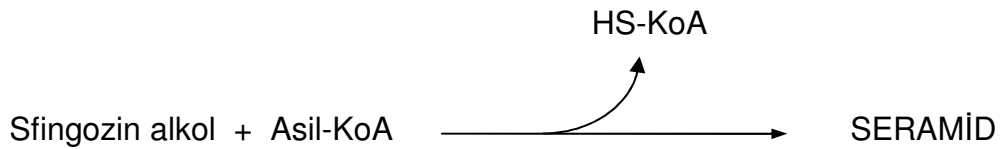
Fosfolipidler organizmada tüm dokularda sentezlenebilir. Ancak fosfolipidlerin önemli bir bölümü karaciğerde sentez edilirler.

Fosfolipidlerin sentezi için taşıyıcı olarak **sitidin trifosfat'a** (CTP) gereksinim vardır. Ortamda bulunan sitidin trifosfat, daha önce meydana gelmiş olan fosfokolin ile reaksiyona girerek **sitidin difosfo-kolin** oluşur. Pirofosfat ayrılır.

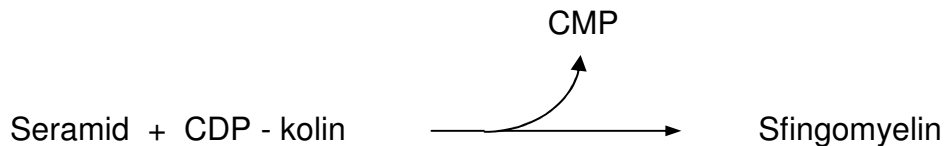
Fosfalipid sentezi 1,2-digliserit üzerinden başlar. 1,2-digliserid yukarıdaki gibi sentez edildikten sonra, **gliserit transferaz** enzimi aracılığı ile **CDP-kolin** ile **lesitin**, **CDP-etanolamin** ile **kefalin** sentezlenir.

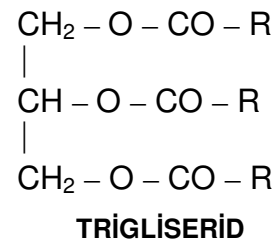
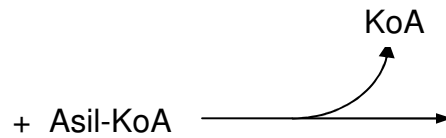
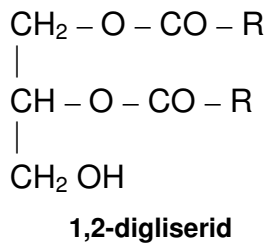
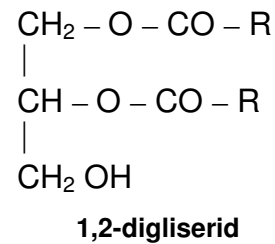
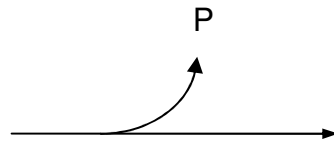
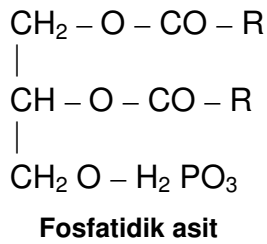
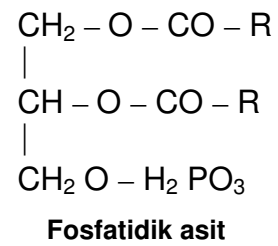
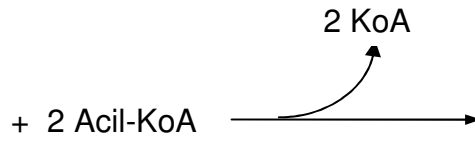
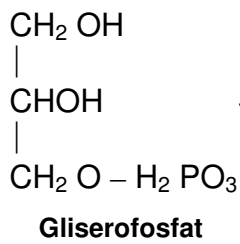
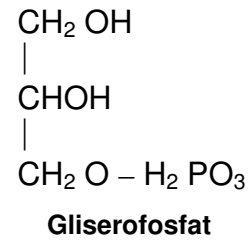
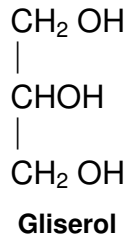
**12.8.6-Seramid sentezi.**

Sfingozin alkolün asil-KoA ile reaksiyona girmesi sonunda **seramid** sentezlenir.

**12.8.7-Sfingomyelinlerin sentezi**

Seramid'in CDP-kolin ile reaksiyona girmesiyle **sfingomyelinler** sentezlenir.



TRİGLİSERİD SENTEZİ

Tablo 97- Trigliserid sentezi.

12.8.8-Kolesterol sentezi.

Hayvansal organizmada, steroid yapısındaki bileşiklerin en önemlisi **kolesterol**'dür.

Kolesterol organizma tarafından kolaylıkla sentez edilebilir. İnsan vücudunda günde 1 g kadar kolesterol sentez edilir. Dışarıdan alınan kolesterolün miktarı ise bunun ancak üçte biri kadardır.

Organizmada kolesterolün sentez yeri başta karaciğer ve deri olmak üzere, adrenal korteks, testisler, ince barsaklar ve diğer bazı organlardır. Buna karşı yağ dokusu, kas, aorta ve yetişkin beyinde kolesterol biyosentezi oldukça yavaştır.

Kolesterol sentezi asetil-KoA'larla başlar. Yani aynı yağ asitlerinde olduğu gibi kolesterolde de asetil-KoA kaynak maddeyi oluşturur. İzotopik araştırmalar göstermiştir ki; kolesterolün tüm karbon atomlarının sentez sırasında asetil-KoA'dan üretilmektedir. Kolesterolün 2, 4, 6, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 20, 23, 25 no'lu karbonları asetik asit'in COOH grubundan diğerleri ise CH₃ grubundan kaynak almaktadır.

Kolesterolün sentezi başlıca 3 safhada gerçekleşir.

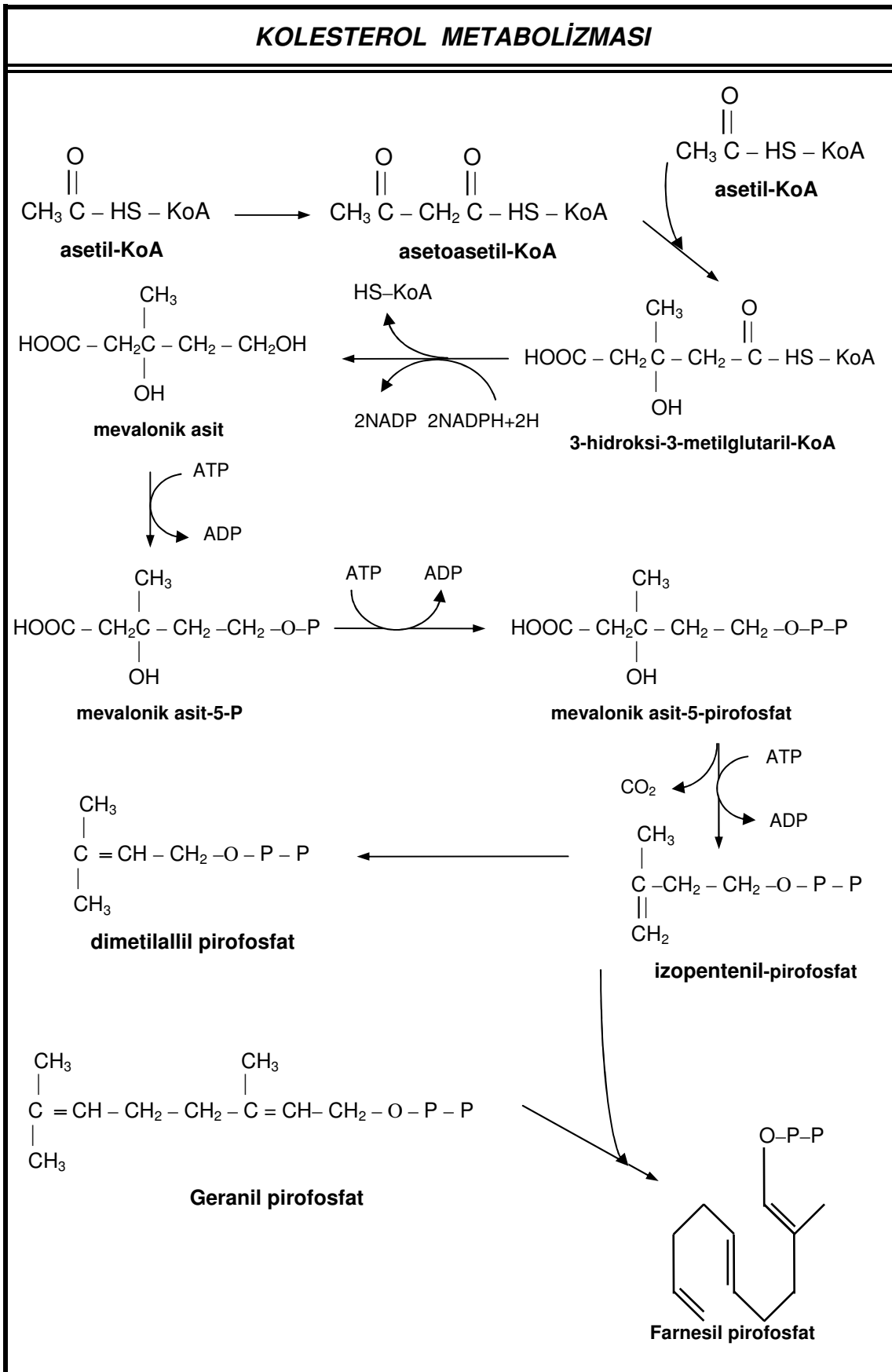
Birinci safha, Altı karbonlu **mevalonik asit**'in meydana gelmesi **safhasıdır**. Önce iki asetil-KoA birleşir, bu tekrar 1 mol. asetil-KoA, ile reaksiyona girer ve **3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA (HMG-KoA)** oluşur. Sonra HMG-KoA indirgenerek **mevalonik asit** elde edilir.

İkinci safha, halka yapısına geçiş olan **squalen**'in oluşması safhasıdır. Squalen kolesterolün ön maddesi olarak kabul edilir. Mevalonik asit bir dizi reaksiyona uğratarak 30 karbonlu doymamış bir hidrokarbon olan squalen'e dönüşür.

Üçüncü safha da, meydana gelen squalen **squalen epoksidaz** enzimi aracılığı ile **squalen 2,3-oksit**'e dönüşür. Bu madde **squalen oksit siklaz** enzimi tarafından halka oluşumu yolu ile **Lanosterolü** oluşturur. Lanosterolün kolesterol'e dönüşümü için 3. ve 14. karbon atomlarına bağlı üç metil grubunun uzaklaştırılması, yan zincirdeki çift bağın doyurulması ve B halkasında 8-9. karbon atomları arasında yer alan çift bağın 5-6. karbon atomları arasına kaydırılması gerekmektedir. Lanosterolden, kolesterolün oluşumu, ya **zimosterol** ve **desmosterol** üzerinden veya **24-25-dihidrolanosterol, metilkolestenol, kolestenol** ve **7-dehidrokolesterol** üzerinden olmaktadır.

Karaciğerde ki endojen kolesterol sentezi, gıda maddeleri ile alınan eksojen kolesterol miktarı ile ters orantılıdır. Dışarıdan çok miktarda kolesterol alınırsa endojen kolesterol sentezide yavaşlar. Bu olayın düzenlenmesinde en önemli noktayı, 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA'nın, mevalonik aside dönüşüm basamağı teşkil eder. Besinsel kolesterol bu dönüşüm basamağını inhibe eder ve bu şekilde endojen kolesterol sentezi durur.

Kolesterol organizmayı, safra asitleri, steroid hormonlar ile birlikte safranin barğırsaklara boşalmasıyla **dışkı** ile terk eder.



Tablo 98- Kolesterol sentezi 1.

12.9-LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI.

Normal bir lipid metabolizmasında, sentez, depolama, mobilizasyon ve parçalanma olayları biyolojik bir denge içindedir. Yetişkin hayvanlarda vücut lipidlerinin miktarı uzun bir süre sabit kalır. Bu dengelerin bozulması halinde lipid metabolizmasında bozulur. Bazı lipid metabolizması bozuklukları aşağıda anlatılmıştır.

12.9.1-Şişmanlık.

Şişmanlık yukarıda açıklanan anlamda bir lipid metabolizması bozukluğudur. İnsanlar ve hayvanlar metabolik gereksinmelerini ve enerji ihtiyaçlarının tümünü besinlerden sağlarlar.

Besinlerle gereksinim duyulan total kaloriden fazlası alındığında bu kendisini lipid depo edilmesi halinde gösterir. Buda yağ dokularında olduğuna göre şişmanlık (obesitas) şeklinde kendini gösterir. Her ne kadar şişmanlığın asıl nedeni oburluk ise de, başka faktörlerinde etkisi olabilir. Örneğin, hareketli bir yaşamdan, hareketsiz bir hale geçme, şayet, besinleri azaltarak dengelenemez ise yağ dokusunda artma meydana gelir.

Bunun gibi yaşlanma nedeni ile biyolojik fonksiyonların yavaşlaması, alınan besin maddelerinde eskiye oranla herhangi bir artma olmamasına rağmen, yine de şişmanlık meydana gelmesine neden olabilir. Deneysel olarak hipotalamustaki özel bir bölgenin tahribi aşırı yağlanmayla sonuçlanır. Altın tuzları ve sulfanilamid zehirlenmesi de yağlanmaya neden olur.

12.9.2-Kaşeksi.

Yeteri kadar kalori alınmaması, deri altı ve omentum yağ dokularının yok olmasına yol açar. Bu duruma neden olan hastalıklar, kanser, başta olmak üzere, neoplastik veya kronik enfeksiyöz hastalıklar, fena beslenme, diabet ve hipertroidizm gibi durumlardır.

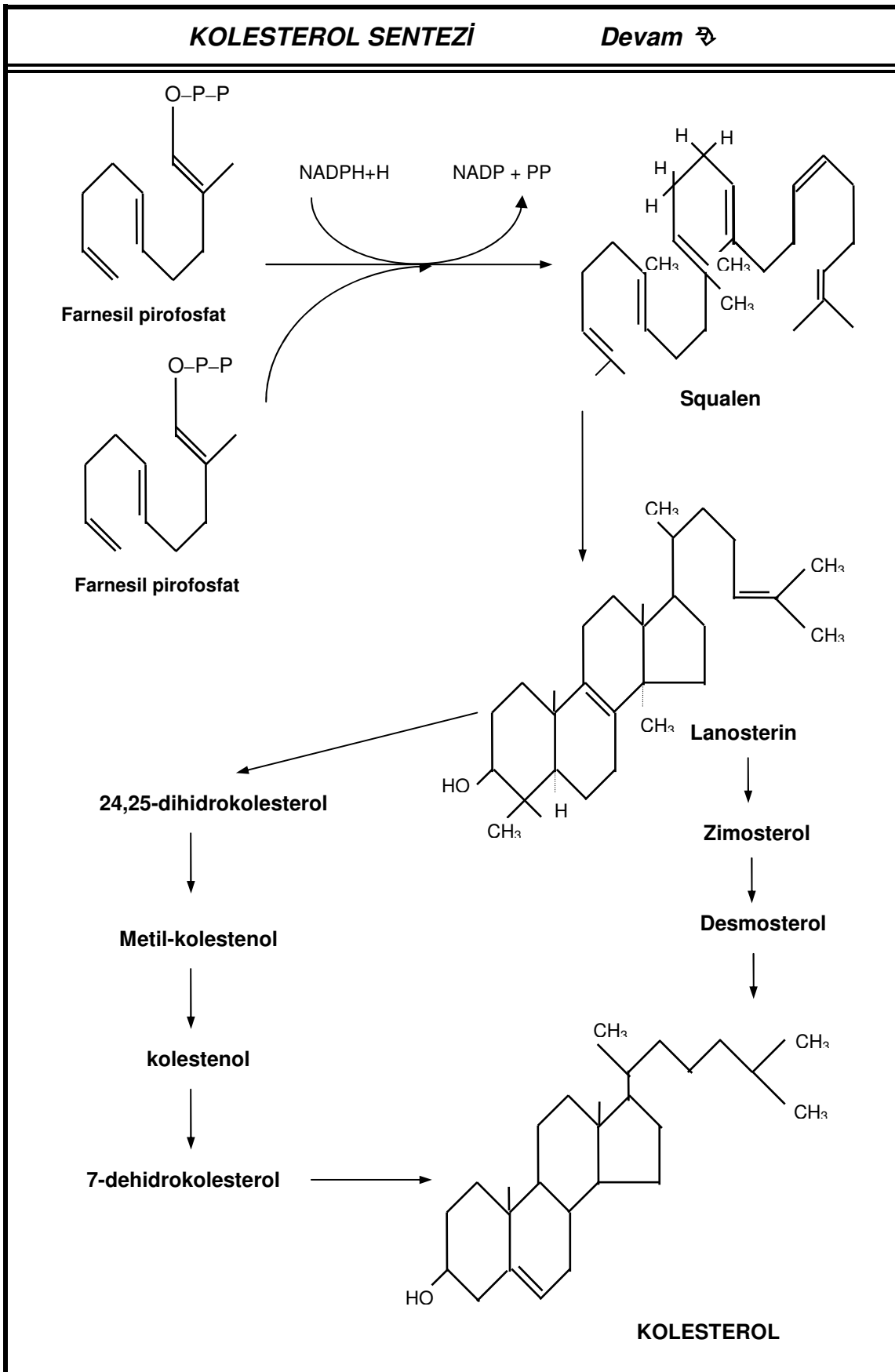
Hipertroidizmde görülen kaşeksinin nedeni, artmış bulunan enerji gereksinmelerinin karşılanabilmesi amacı ile yağ dokularının kullanılmasıdır. Buna karşılık diabetesteki kaşeksinin nedeni ya karbonhidratların yakıt olarak kullanılmasının sınırlandırılması nedeni ile depo yağlarının kullanılması ya da yağ sentezinin aksamasıdır.

12.9.3-Tek tırnaklıların lipemiası.

Maksiller myositis'te ve bulaşıcı kansızlıkta (anemia infectiosa) gibi hastalıklarda tek tırnaklılarda, plazma lipid düzeyleri yükselir. Ayrıca deneysel olarak tek tırnaklılarda aç bırakılarak benzeri bir duruma ulaşılmıştır. Lipid düzeyindeki bu artış açlığın dördüncü gününden başlayarak, önemli ölçüde devam eder.

12.9.4-Arterioskleroz.

Ekonomik düzeyi yüksek insan toplumlarında en önemli ölüm nedeni olan arterioskleroz atlarda da görülür. Hastalık arterlerin intimasında çeşitli bozukluklar yanında lipid+karbonhidrat+Ca iyonları+fibroz doku birikimi olarak tanımlanabilir.



Tablo 99- Kolesterol sentezi 2.

12.9.5-Kalıtsal kaynaklı lipid metabolizma bozuklukları.

Kalıtsal kaynaklı lipid metabolizması bozuklukları daha çok beşeri sahada hekimleri ilgilendiren hastalıklardır.

12.9.5.1-Bürger-Grütz Hastalığı.

Deride, sarı renkte, yumuşak nodüllerin yaygın olarak görülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Açlık serumu süt manzarasındadır ve serum lipid düzeyi yüksekmiş, total yağ asitleri 10 katına yükselmiştir.

12.9.5.2-Hand-Schüller-Christian Hastalığı.

Kemik, deri ve lenf bezlerindeki hücre içlerine kolesterol yığılması ile karakterize bir hastalıktır.

12.9.5.3-Gaucher Hastalığı.

Dalak, beyin ve kemik iliğinde soluk renkte ve büyük hücrelere rastlanmasıyla tanınan bir hastalıktır. Bu hücrelerin serebrosit ve suda çözünür bir glikolipidden zengin oldukları saptanmıştır.

12.9.5.4-Nieman-Pick Hastalığı.

Sitoplazmaları köpüklü görünüşte ve başta sfingomiyelinler olmak üzere çok miktarda lipid kapsayan Nieman-Pick hücrelerinin görülmesi ile karakterize bir hastalıktır. Bu hücreler başlangıçta dalak, akciğer, karaciğer, lenf bezleri ve kemik iliğinde sonralarıda tüm dokularda saptanmıştır.

12.9.5.5-Tangier Hastalığı.

Buna, **ailesel yüksek dansiteli lipoprotein yetersizliği** de denir. Hemen hemen tüm plazma yüksek dansiteli lipoproteinlerin yokluğu ve bir çok dokularda kolesterol esterlerinin yaygın olarak depo edilmesi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır. Plazmada kolesterol ve fosfogliserid düzeyi düşer, fakat trigliseridler normal konsantrasyonda kalır veya artar.

LİPİD METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI	
ŞİŞMANLIK	<ul style="list-style-type: none"> Enerji gereksinimleri için yeterli olandan fazla besin alınmasına bağlı olarak depo yağlarının artması ile karakterize bir metabolizma bozukluğudur.
KAŞEKSI	<ul style="list-style-type: none"> Depo dokularında bulunan trigliseritlerin büyük miktarlarda kullanılması ve ileri durumlarda adipoz dokunun tümüyle ortadan kalkması ile karakterize bir metabolizma hastalığıdır.
TEK TIRNAKLILARIN LİPEMİASI	<ul style="list-style-type: none"> Maksiller myositis ve bulaşıcı kansızlık gibi hastalıklarda, tek tırnaklılarda plazma lipid konsantrasyonunun yükselmesi ile karakterize hastalıktır.
ARTEROSKLEROZ	<ul style="list-style-type: none"> Ekonomik düzeyi yüksek insanlarda ve atlarda, arterlerin intimasında çeşitli çeşitli bozukluklar yanında lipid, karbonhidrat, kalsiyum iyonları, fibroz doku birikimi ile karakterize bir hastalıktır.
BÜRGER-GRÜTZ HASTALIĞI	<ul style="list-style-type: none"> Dalak, beyin ve kemik iliğinde soluk renkte ve büyük hücrelere rastlanmasıyla karakterize bir hastalıktır
HAND-SCHÜLLER-CHRİSTIAN HASTALIĞI	<p>Kemik, deri ve lenf bezlerindeki hücre içlerine kolesterol yığılması ile karakterize bir hastalıktır.</p>
GAUCHER HASTALIĞI	<ul style="list-style-type: none"> Dalak, beyin ve kemik iliğinde soluk renkte ve büyük hücrelere rastlanmasıyla tanınan bir hastalıktır.
NIEMAN-PİCK HASTALIĞI	<ul style="list-style-type: none"> Sitoplazmaları köpüklü görünüşte ve başta sfingomiyelinler olmak üzere çok miktarda lipid kapsayan Nieman-Pick hücrelerinin görülmesi ile karakterize bir hastalıktır.
TANGİER HASTALIĞI	<ul style="list-style-type: none"> Hemen hemen tüm plazma yüksek dansiteli lipoproteinlerin yokluğu ve bir çok dokularda kolesterol esterlerinin yaygın olarak depo edilmesi ile karakterize kalıtsal bir hastalıktır.

Tablo 100- Lipid Metabolizması bozuklukları.