

LİPİD METABOLİZMASI

Prof. Dr. Ayşe CAN

Doç. Dr. Tuğba YILMAZ ÖZDEN

2020

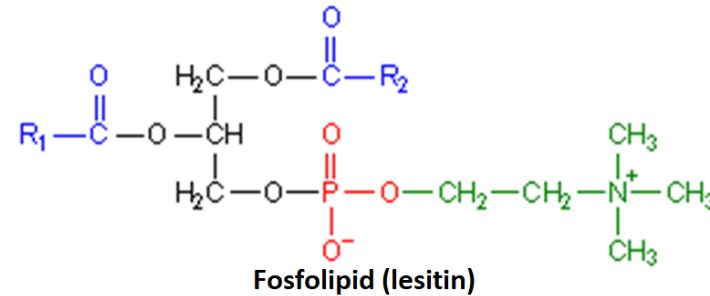
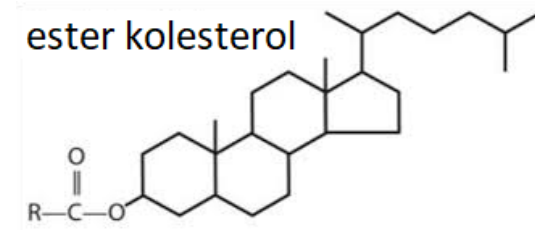
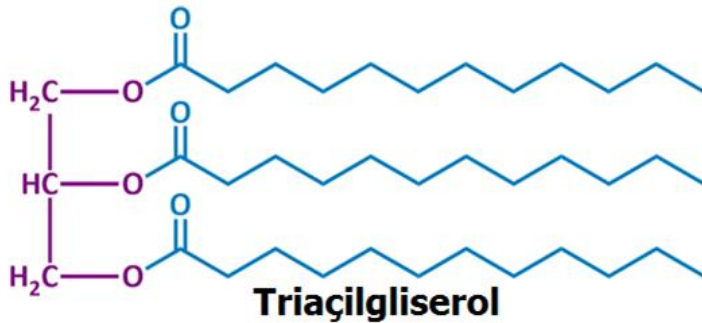
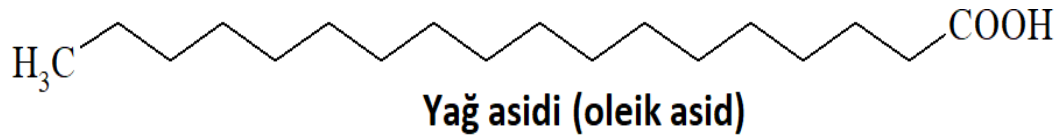
Öğrenim Hedefleri

- Lipidlerin sindiriminde rol alan enzimleri ve hormonları sayar ve bunların görevlerini açıklar.
- Lipidlerin sindiriminde oluşan ürünleri sayar.
- Lipidlerin emilimini açıklar.
- Lipoproteinleri özelliklerine göre sınıflandırır.
- Lipoproteinlerin yapılarını ve fonksiyonlarını açıklar.
- Diyetle alınan lipidlerin akıbetini açıklar.
- Lipolizde rol oynayan enzimleri sayar ve lipolizin biyokimyasal mekanizmasını açıklar.
- Lipid metabolizmasında karaciğerin rolünü açıklar.
- Karaciğer yağlanması açıklar.
- Yağ asidlerinin sitosoldan mitokondriye taşınma basamaklarını sayar.
- Yağ asidlerinin beta oksidasyonunu enzimlerini sayar ve beta oksidasyonunun biyokimyasal mekanizmasını açıklar.
- Yağ asidlerinin beta oksidasyonu sonucu oluşan enerjiyi hesaplar.

- Yağ asidlerinin alfa (α) ve omega (ω) oksidasyonunu açıklar.
- Tek sayıda karbon atomu içeren yağ asidlerinin oksidasyonunun biyokimyasal mekanizmasını açıklar.
- Keton cisimlerini sayar ve keton cisimlerinin yapılarını açıklar. Keton cisimlerinin biyosentezini açıklar.
- Yağ asidlerinin yeniden sentezini, yağ asidi zincirinin uzatılmasını ve yağ asidlerinin karaciğerde hidrojenasyonunu ve dehidrojenasyonunu açıklar.
- Triaçilgliserol biyosentezini reaksiyon basamaklarını açıklar ve biyosentezde rol oynayan enzimleri sayar.
- Fosfolipid biyosentezini açıklar.
- Glikolipid biyosentezini açıklar.
- Kolesterol biyosentezini ve kolesterol metabolizmasını açıklar.

LİPİDLERİN SİNDİRİMİ ve EMİLİMİ

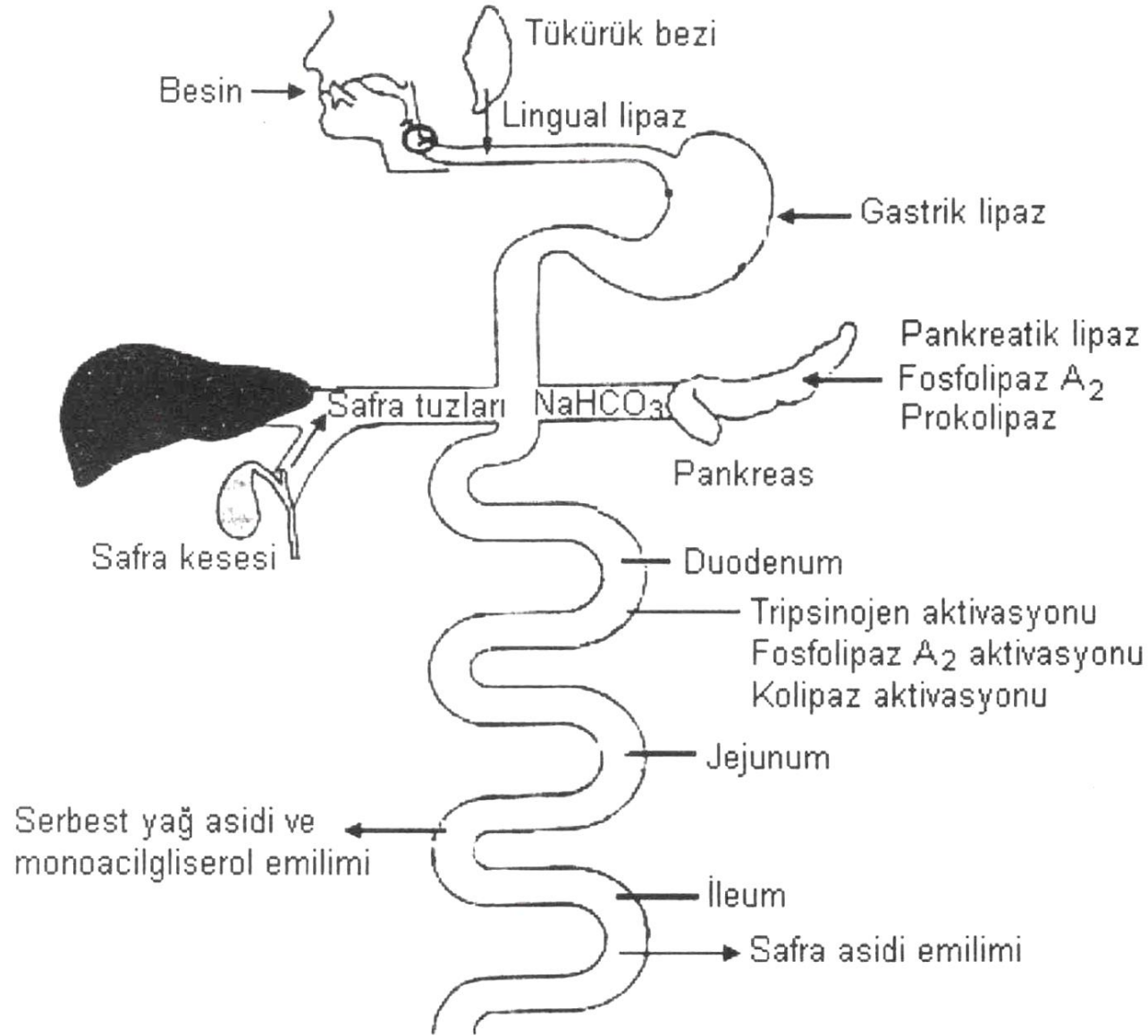
- Besinlerle alınan yağların % 90'ını triaçilgliseroller geri kalanı ise kolesterol esterleri, kolesterol, fosfolipid ve serbest yağ asidleri oluşturur.
- Besinsel triaçilgliserollerin yapısında genellikle 16 karbondan uzun yağ asidleri bulunur.
- Esansiyel yağ asidleri, yağda çözünen A, D, E ve K vitaminleri de besinsel lipid topluluğu içinde yer alır.



LİPAZLAR

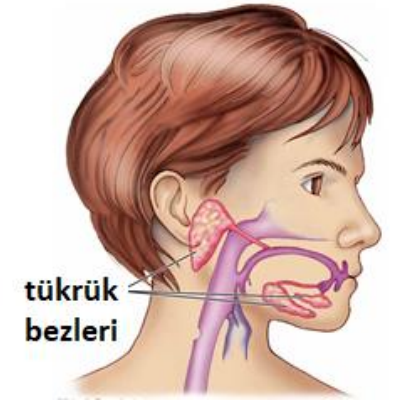
Lipidleri hidroliz eden enzimler **lipazlardır**.

- Lingual lipaz
- Gastrik lipaz
- Pankreas lipazı (pankreatik lipaz)
- Bağırsak lipazı
- Fosfolipazlar (A_2 , $A_1=B$ =lizofosfolipaz, C, D)
- Lipoprotein lipazı (kapiler endotelinde)
- Hormona duyarlı triaçilgliserol lipazı (yağ dokusunda)
- Monoaçilgliserol lipazı (hormona duyarsız) (yağ dokusunda)



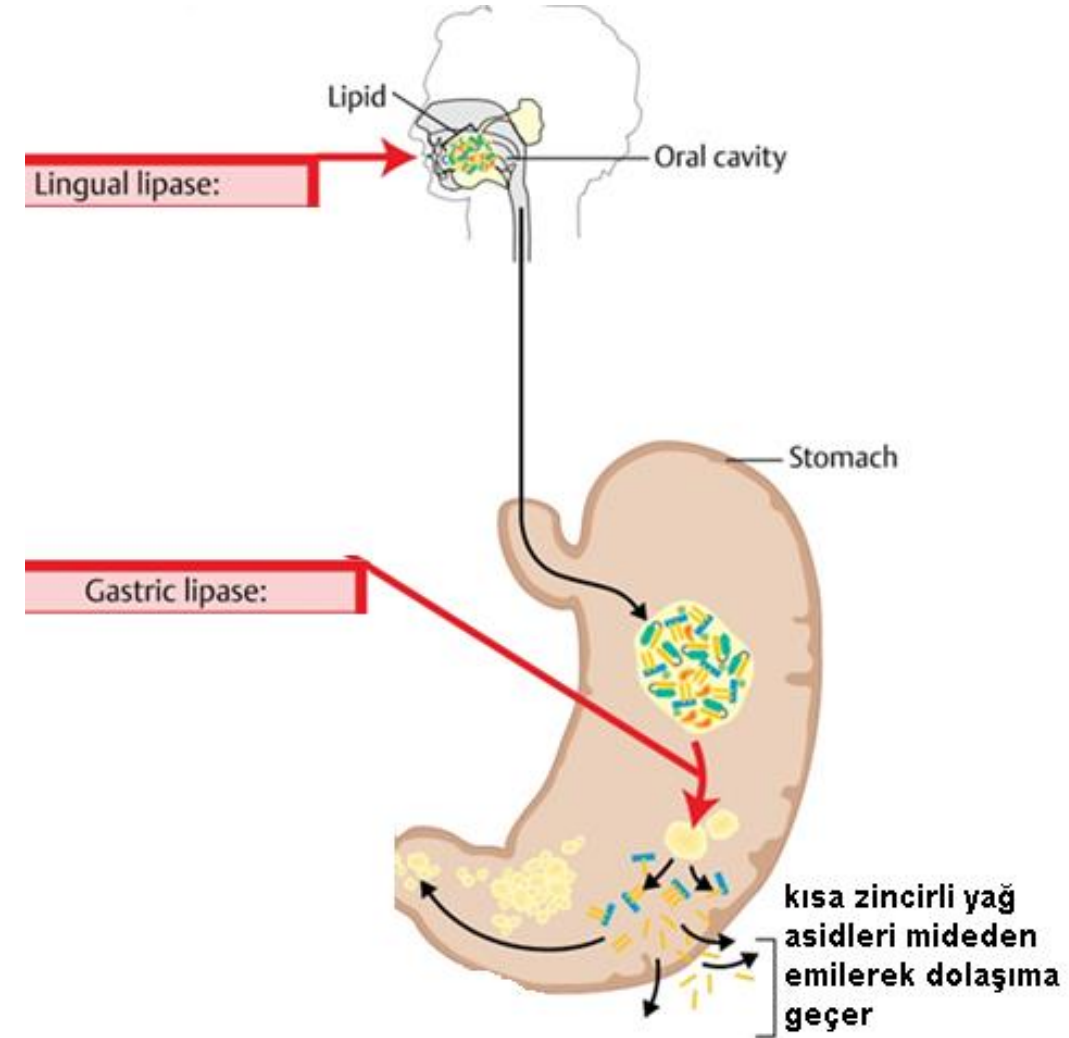
Lipidlerin Ağız ve Midede Sindirimi

- Ağız ve midede lipidlerin sindirimi minimaldir.
- Dilaltı tükürük bezlerinden salgılanan **lingual lipaz** ve mideden salgılanan **gastrik lipaz** etkilidir.
- Bu lipazlar kısa ve orta zincirli yağ asitlerini içeren triaçilgliserollerini hidroliz ederler. Hidroliz sonucu oluşan kısa ve orta zincirli yağ asitleri mide duvarından absorblanarak vena porta ile karaciğere taşınır.
- Bu lipazlar özellikle pankreatik lipaz aktivitesinin az olduğu ve başlıca besin kaynağını süt yağlarının oluşturduğu yeni doğanlarda önemlidir.



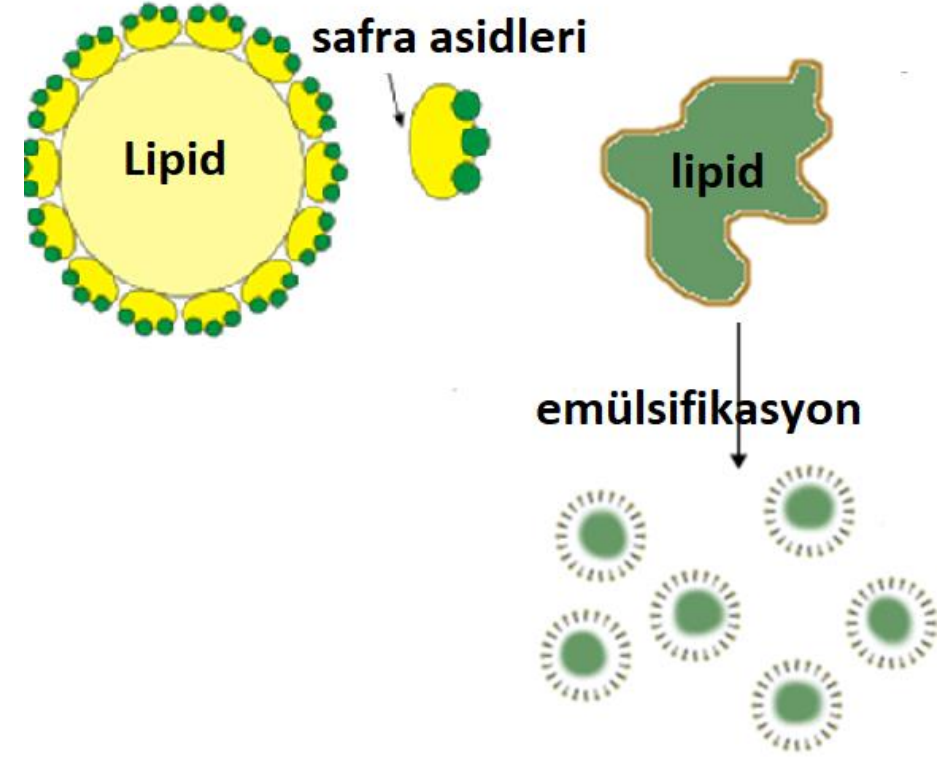
Yağların sindiriminde Midenin ana fonksiyonları:

- a) Yağlı besinleri depolamak.
- b) Mide sıcaklığında lipidlerin erimesine yardımcı olmak.
- c) Peristaltik hareketlerle lipidleri kısmen emülsifiye etmek.
- d) Gastrik lipazı salgılamaktır.



Lipidlerin İnce Bağırsakta Sindirimi

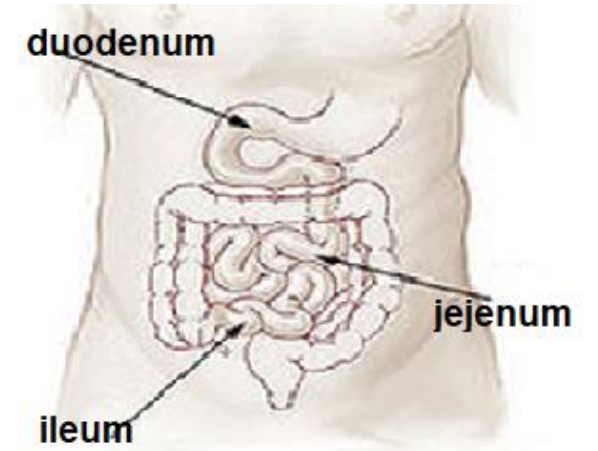
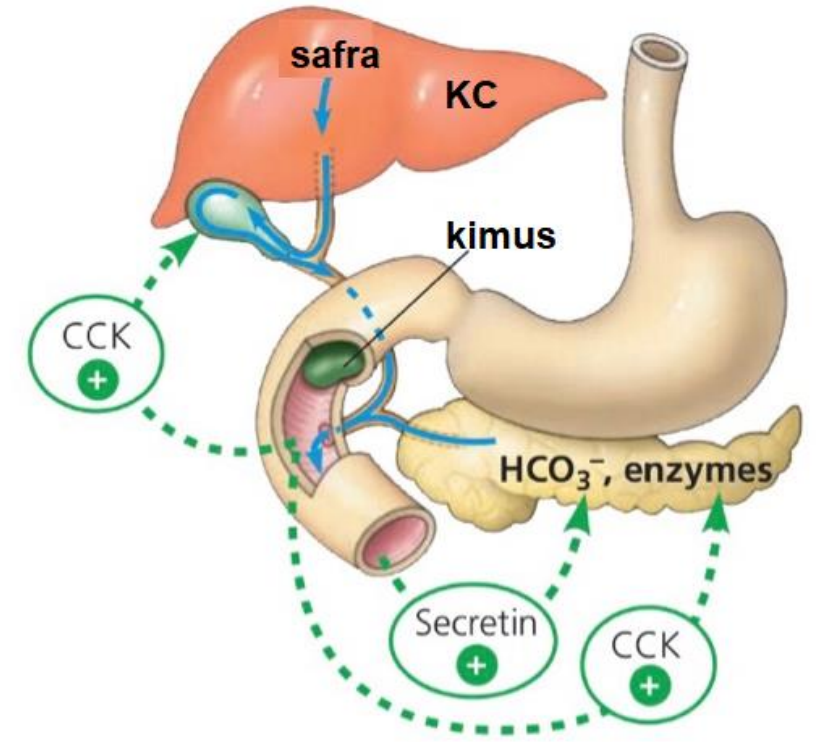
- Midede besinsel trigliseridlerin az bir kısmı sindirilir.
- Besinsel lipidlerin asıl sindirim yeri olan duodenumda, lipid sindirimi için **safra** ve **pankreas salgıları** gereklidir.
- Lipidlerin suda çözünmüyor olmaları sindirimlerini güçleştirir.
- Duodenumda öncelikle lipidlerin emülsifikasyonu (küçük damlacıklar halinde dağılmaları) gerçekleştirilir.
- Emülsifikasyon, lipid damlacığının yüzey alanını arttırarak sindirim enzimleri tarafından daha kolay hidrolizini sağlar.
- **Safra tuzları** (kolatlar) hem lipid partikülleri hem sulu duodenum içeriği ile etkileşime girerek yağların emülsiyon haline gelmelerini sağlar.



- Lipidlerin ince bağırsakta sindiriminden sorumlu olan enzimler pankreas tarafından salgılanır.
- Bu enzimlerin salgılanmaları hormonlar (**CCK ve sekretin**) tarafından kontrol edilir.

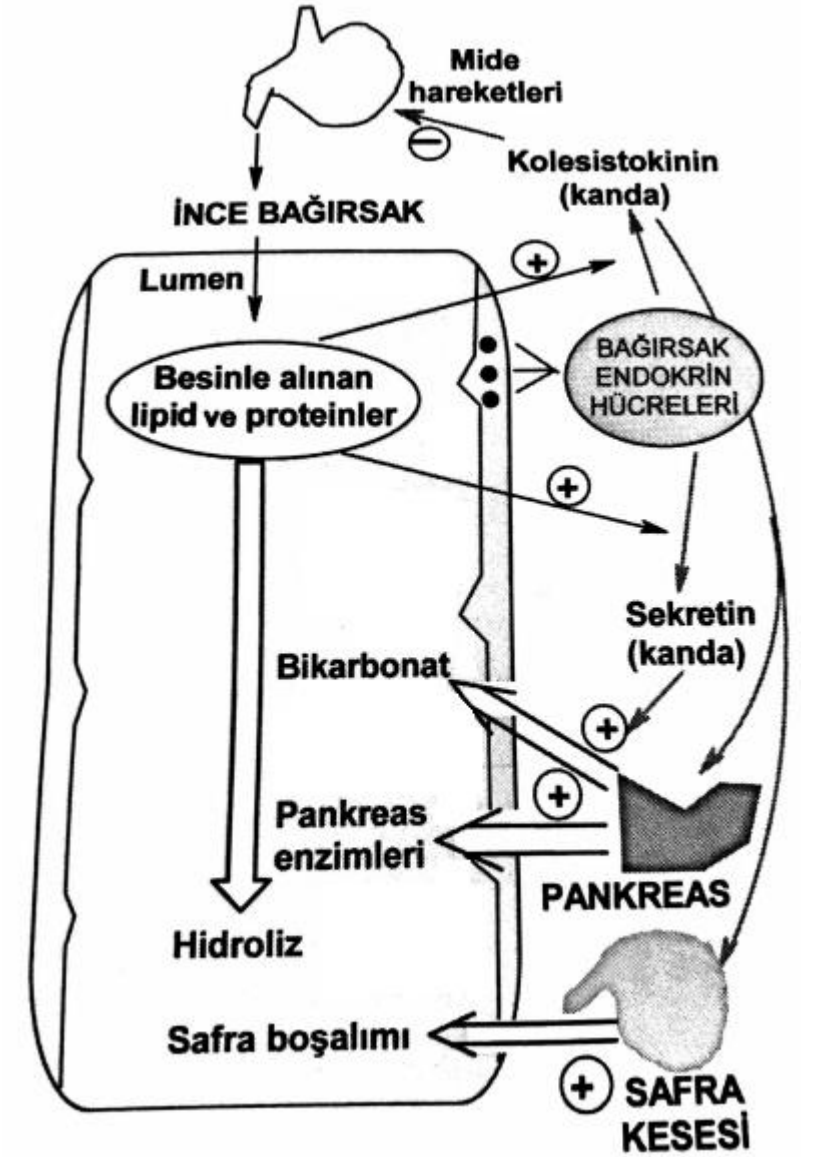
Kolesistokinin (CCK, pankreozimin);

- Bağırsağın aşağı duodenum ve jejunum mukozasındaki hücrelerden salgılanır.
- Salgılanması duodenuma lipid ve kısmen sindirilmiş protein gelmesi ile uyarılır.
- Etkileri; **I-** safra kesesinin kasılması ve safranın ince bağırsağa akması (safra asidleri lipid sindirimi için önemli), **II-** pankreasın dış salgı yapan ekzokrin hücrelerinden sindirim enzimlerinin (lipazlar) salgılanması, **III-** mide hareketliliğinin azalması (böylece mide içeriği ince bağırsağa daha yavaş geçer).



Sekretin;

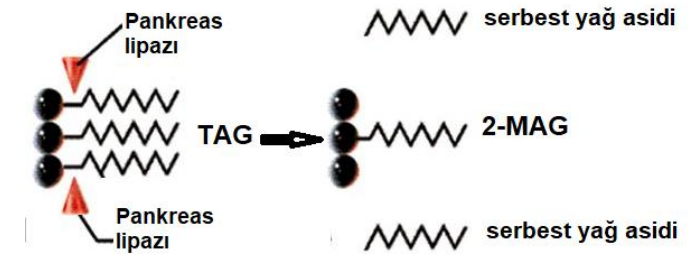
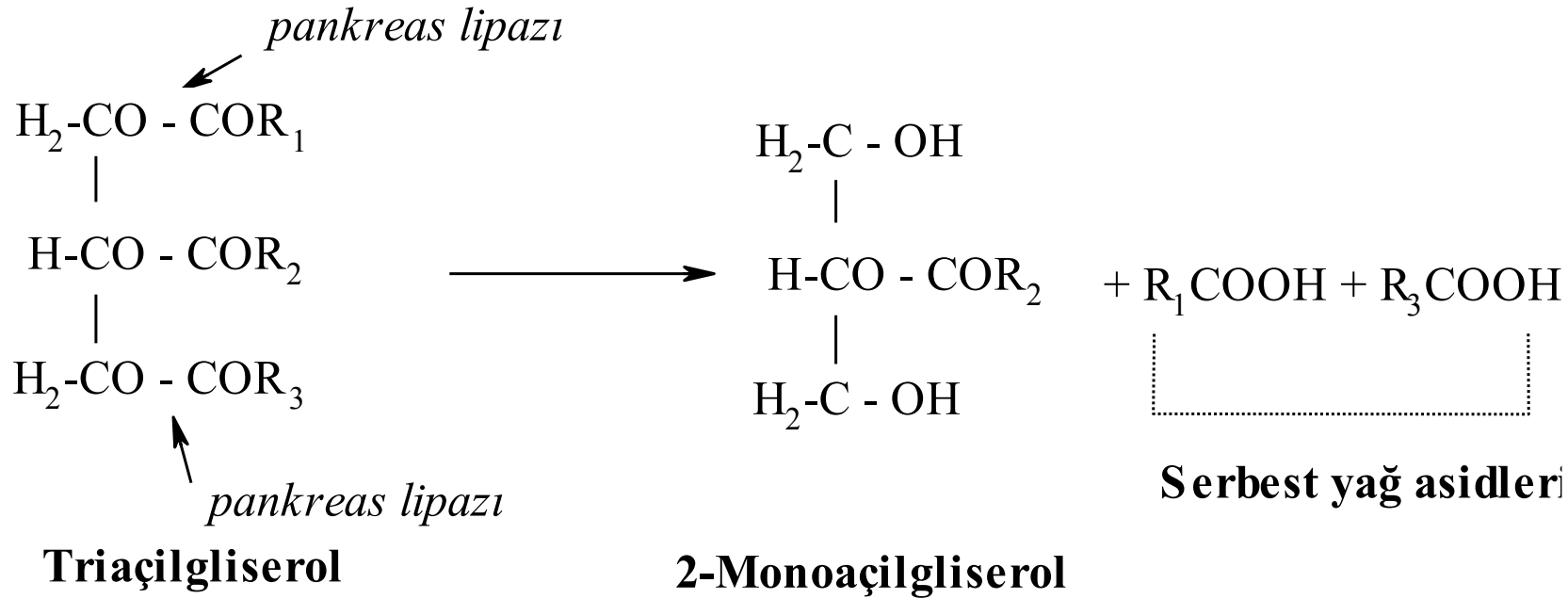
- Diğer bağırsak hücrelerinden salgılanır.
- Salgılanması mideden bağırsağa doğru akan sıvının (**kimus**) düşük pH'sı ile uyarılır.
- Etkisi; bu hormon pankreasın bikarbonatça zengin sıvısını ince bağırsağa salgılamasına neden olur. Böylece mideden gelen asid pH nötralize edilerek, ince bağırsak sindirim enzimlerinin aktivitesi için uygun hale gelir.



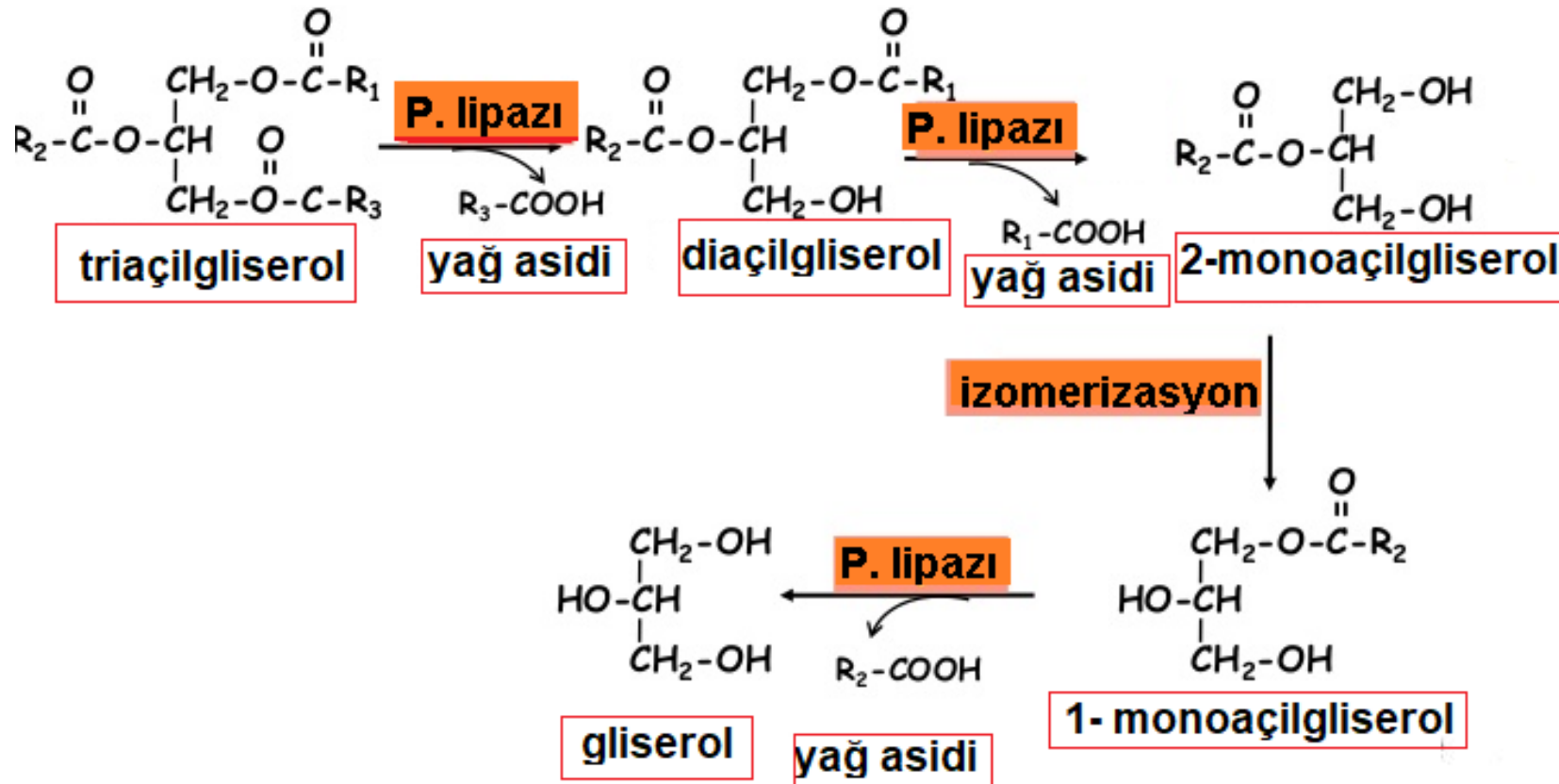
Pancreatic Enzymes	Enzyme Optimal pH
<i>Lipase</i>	8.0
<i>Trypsin</i>	7.8 - 8.7
<i>Amylase</i>	6.7 - 7.0

Triaçilgliserollerin (TAG) sindirimi

- İnce bağırsakta besinsel TAG molekülleri **pankreatik lipaz (pankreas lipazı)** ile hidrolize edilir.
- TAG molekülündeki 1. ve 3. ester bağına spesifik olan bu enzim etkisi ile **2-monoaçilgliserol (2-MAG)** ve **serbest yağ asitleri** oluşur.



- 2-monoaçilgliserol molekülündeki pankreas lipazına dayanıklı olan C-2 yerindeki ester bağının hidrolizi ancak bu bağın C-1'e **izomerizasyonu** ile gerçekleşebilir.
- Bu izomerizasyon ile oluşan 1-monoaçilgliserol molekülü pankreas lipazı etkisi ile gliserol ve yağ asidine yıkılır.



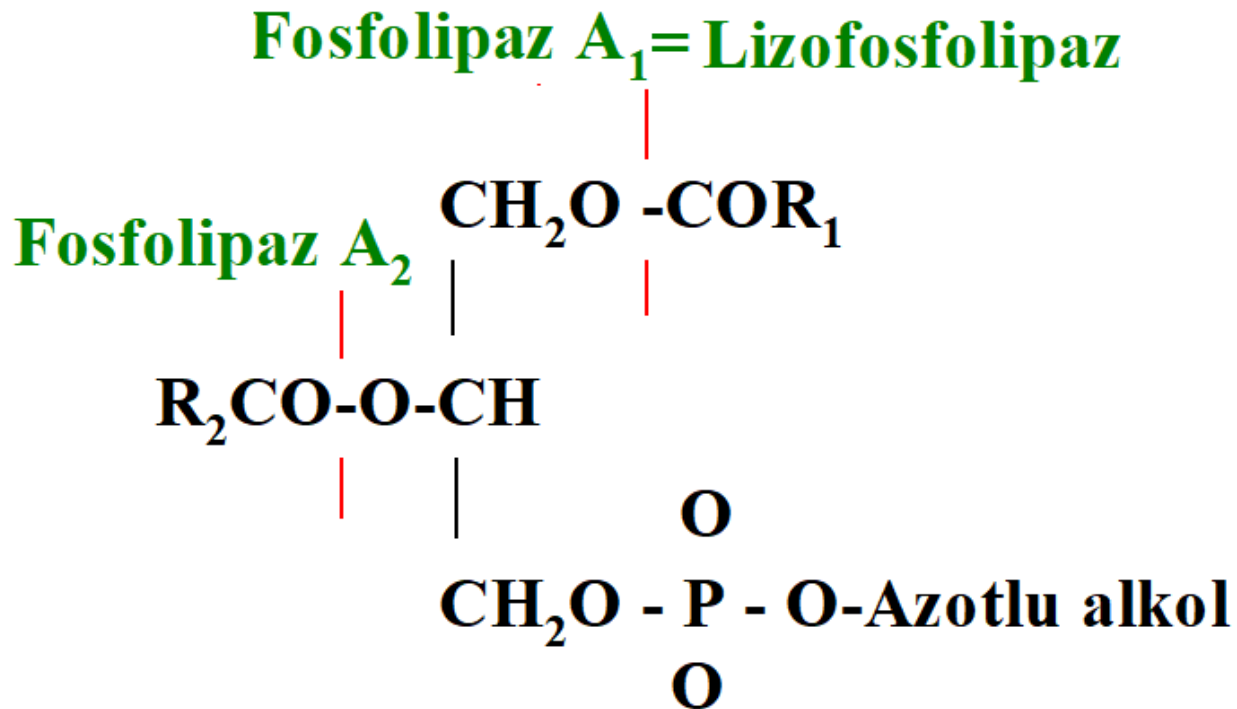
Kolipaz

- Sindirim sırasında safra kesesinin boşalması ile duodenuma akan safra asitleri pankreatik lipazı inaktive eder. Pankreas sıvısı içinde bulunan **kolipaz** bu inaktivasyonu önler.
- Kolipaz hem lipid-su ara yüzeyine, hem pankreatik lipaza bağlanarak lipaz aktivitesini sağlar.
- Kolipaz eksikliği, pankreas lipazı eksikliği gibi lipid emilim bozukluklarına neden olur.



Fosfolipidlerin sindirimi

- Fosfolipidler hidrofil özellikleri sayesinde doğrudan emilebildikleri gibi ince bağırsak lümeninde **fosfolipaz A₂** ve **lizofosfolipaz** enzimleri ile hidrolize edilirler.
- Fosfolipaz A₂, gliserofosfolipidlerdeki gliserolün 2. karbonuna bağlı yağ asidini hidrolize ederek lizofosfolipidleri oluşturur.
- Lizofosfolipaz ise lizofosfolipidin 1. karbonuna bağlı yağ asidini ayırır.
- Fosfolipaz A₂ sfingolipidlere etkili değildir.



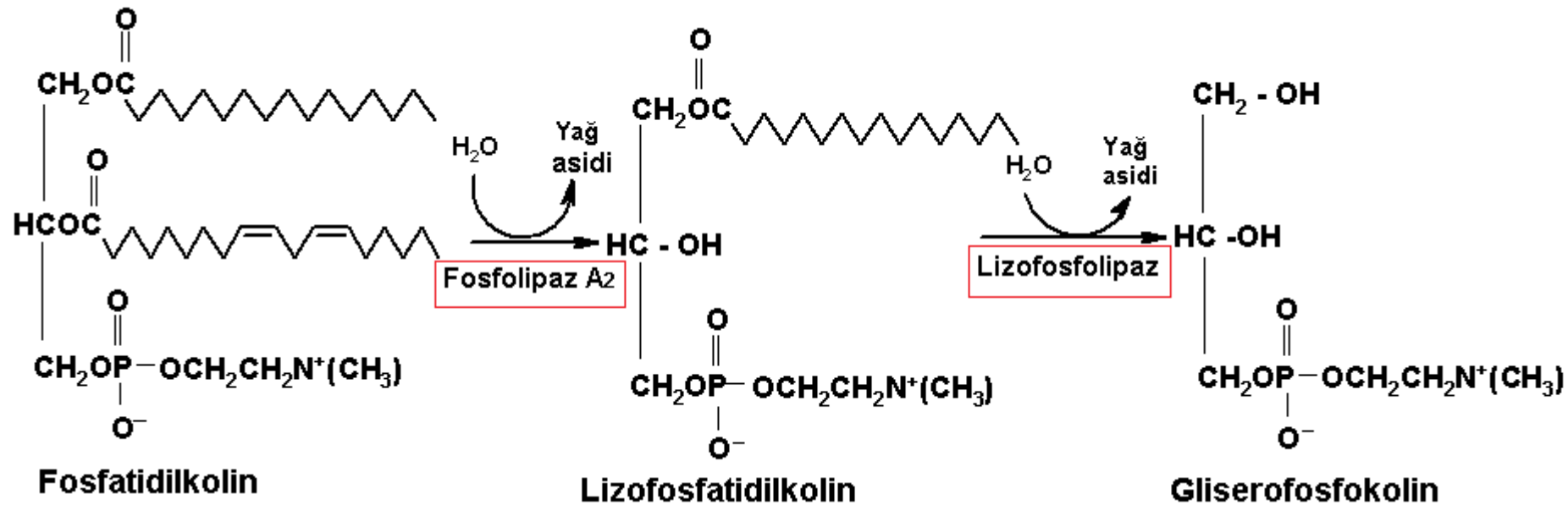
Fosfolipaz A₂ ve kolipaz pankreastan inaktif öncüller şeklinde salgılanmakta ve bağırsak lümeninde **tripsin** ile aktive edilmektedir.

Fosfolipidlerin hidrolizi sonucu oluşan ürünler serbest yağ asidleri ile

Fosfatidilkolinden → Gliserofosfokolin

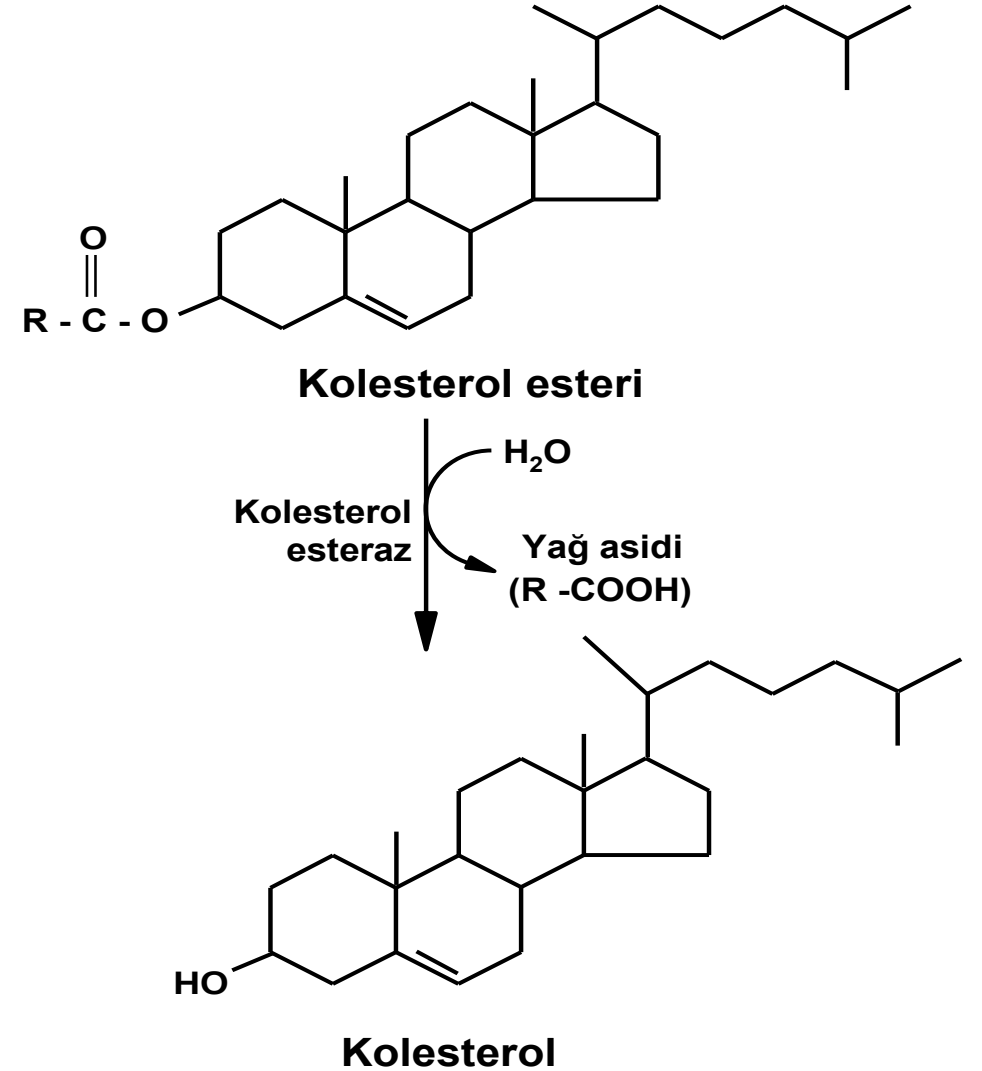
Fosfatidiletanolaminden → Gliserofosfoetanolamin

Fosfatidilserinden → Gliserofosfoserin'dir



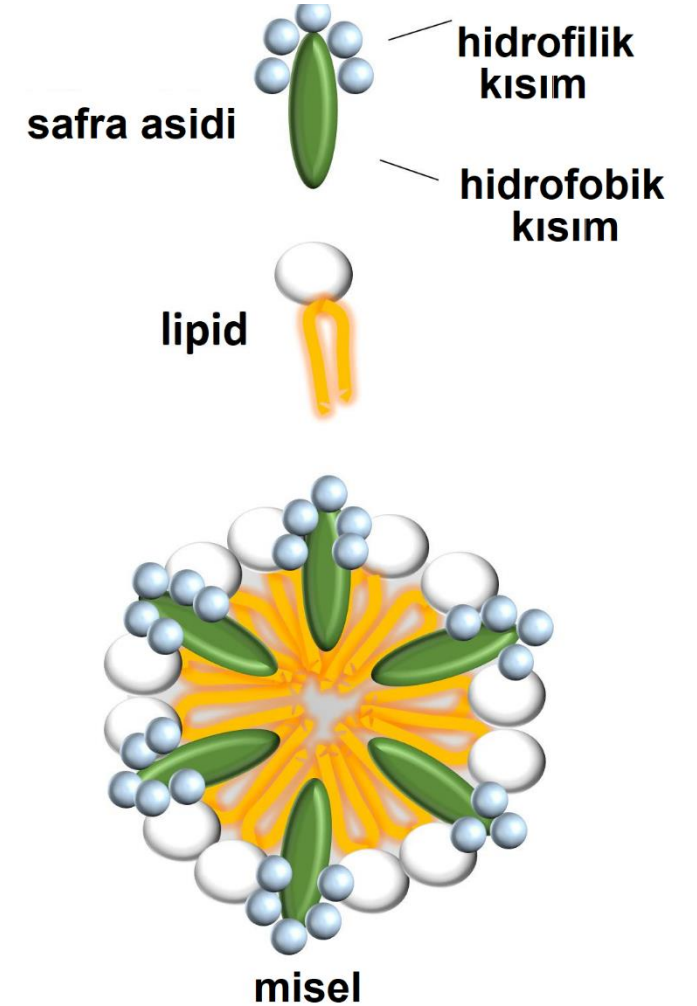
Kolesterol esterleri sindirimi

- Besinsel kolesterol esterleri, **kolesterol esteraz** enzimi tarafından yağ asitleri ve serbest kolesterole ayrılır.



Lipidlerin Emilimi

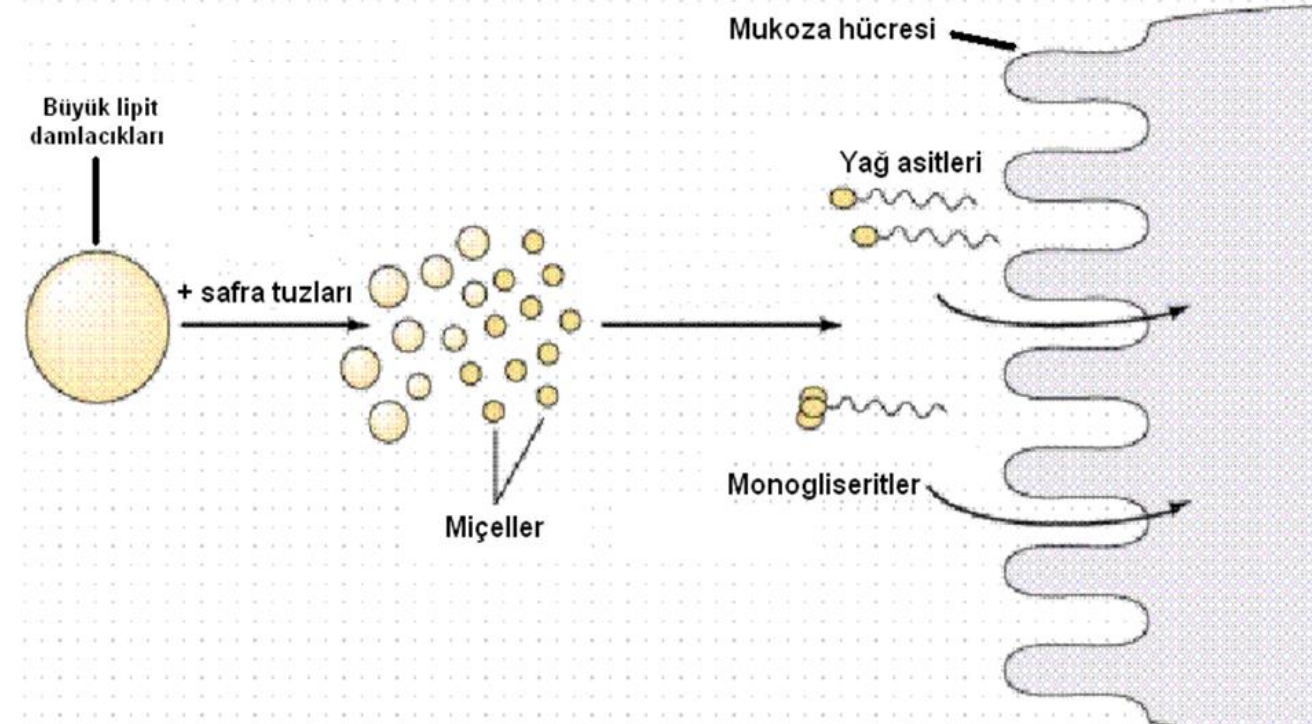
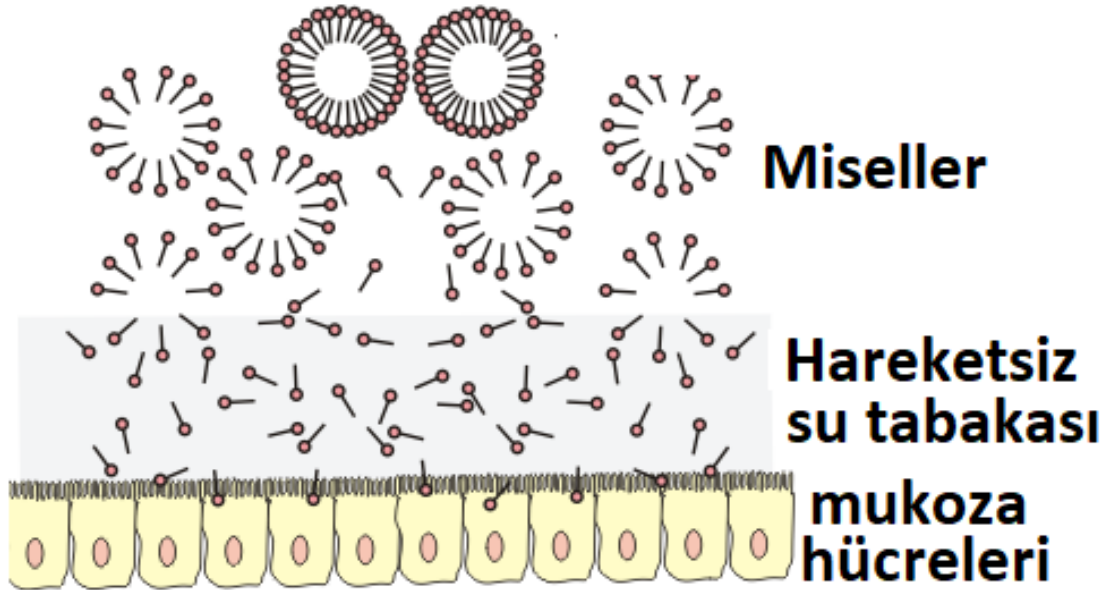
- Duodenum lümeninde besinsel lipidlerin sindirimi ile oluşan başlıca ürünler;
 - serbest yağ asidleri
 - 2-monoaçilgliserol
 - az miktarda 1-monoaçilgliserol
 - serbest kolesterol
 - lizofosfolipidler
- Bu son ürünler bağırsak lümeninde **safla asidleri** ile birlikte karışık miseller oluştururlar.
- Miseller amfipatik lipidlerin oluşturduğu kümelerdir.
- Lipid sindirim ürünlerinin hidrofobik grupları kümenin iç kısmında, hidrofilik grupları ise dış kısmında yerleşmiştir.
- Böylece lipidler bağırsak lümeninin sulu ortamında çözünür halde tutulur.

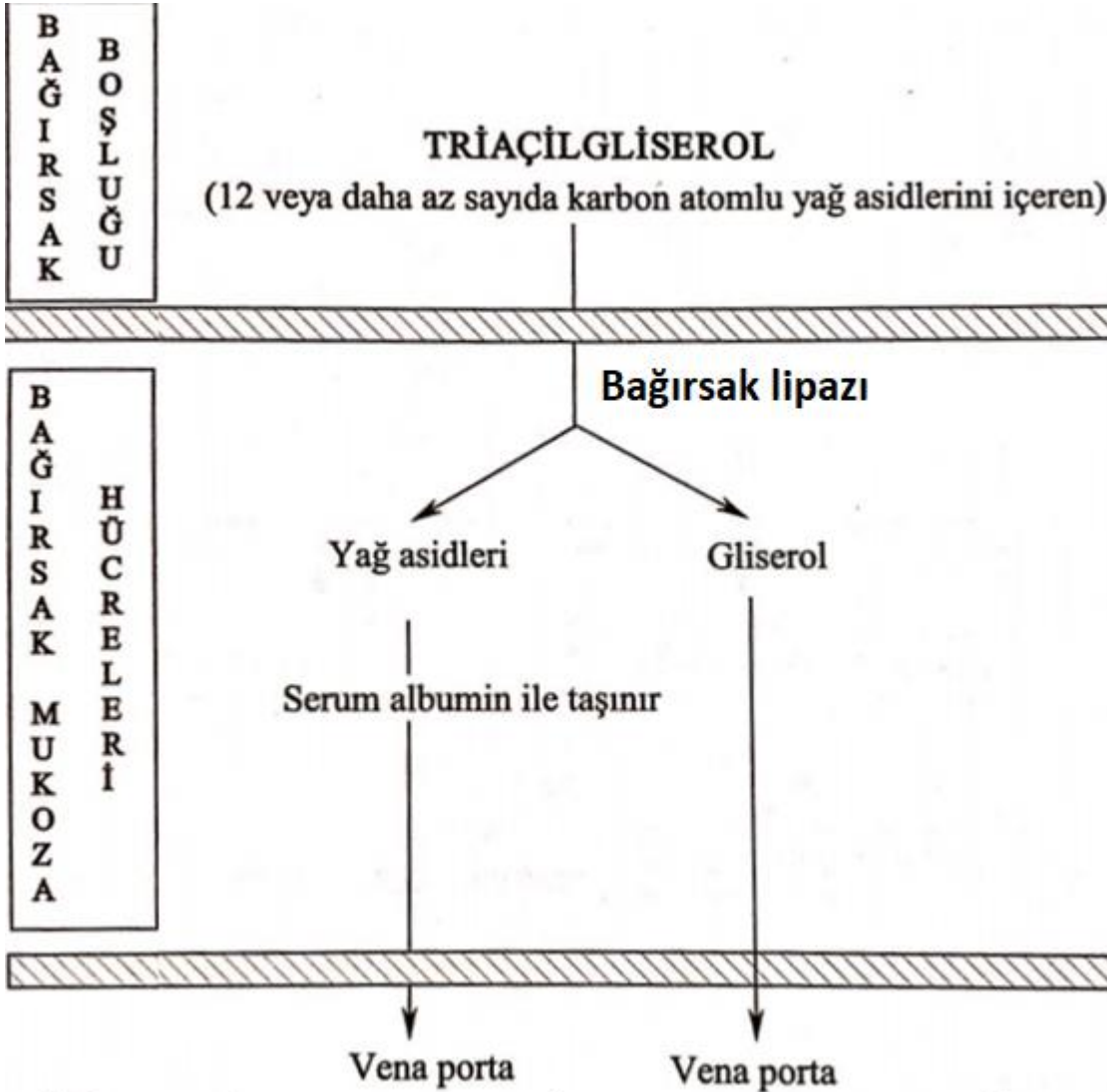


- Karışık miseller lipid emiliminin başlıca yeri olan bağırsak mukozası hücrelerinin fırçamsı kenarına doğru yaklaşırlar.
- Lipidler burada hareketsiz su tabakasına geçerler ve bağırsak mukozası hücreleri tarafından emilirler.
- Bağırsak mukozası hücrelerinin fırçamsı kenarlarının çok kıvrımlı olması (villuslar) emilim yüzeyini çok arttırır.



villuslar

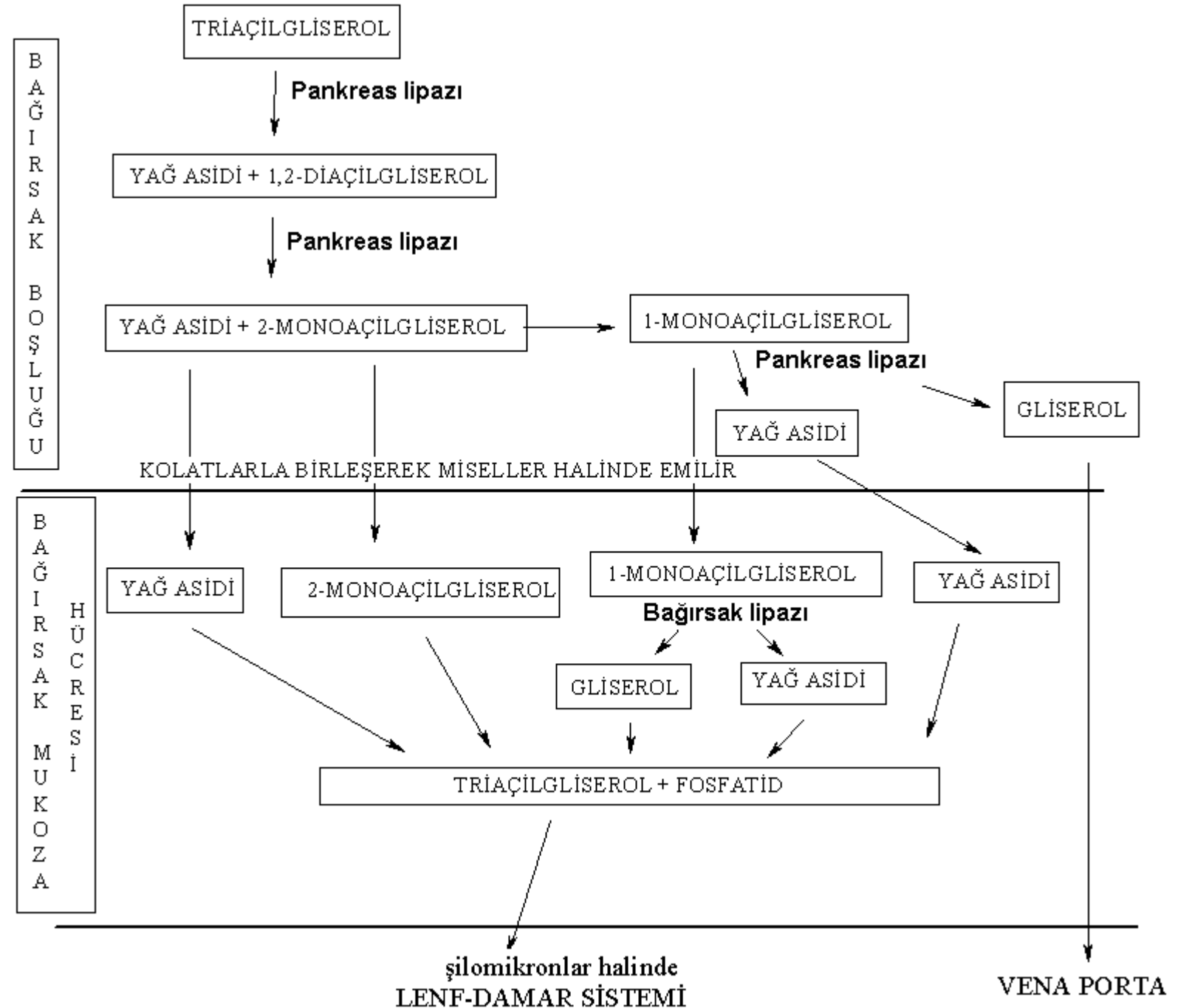




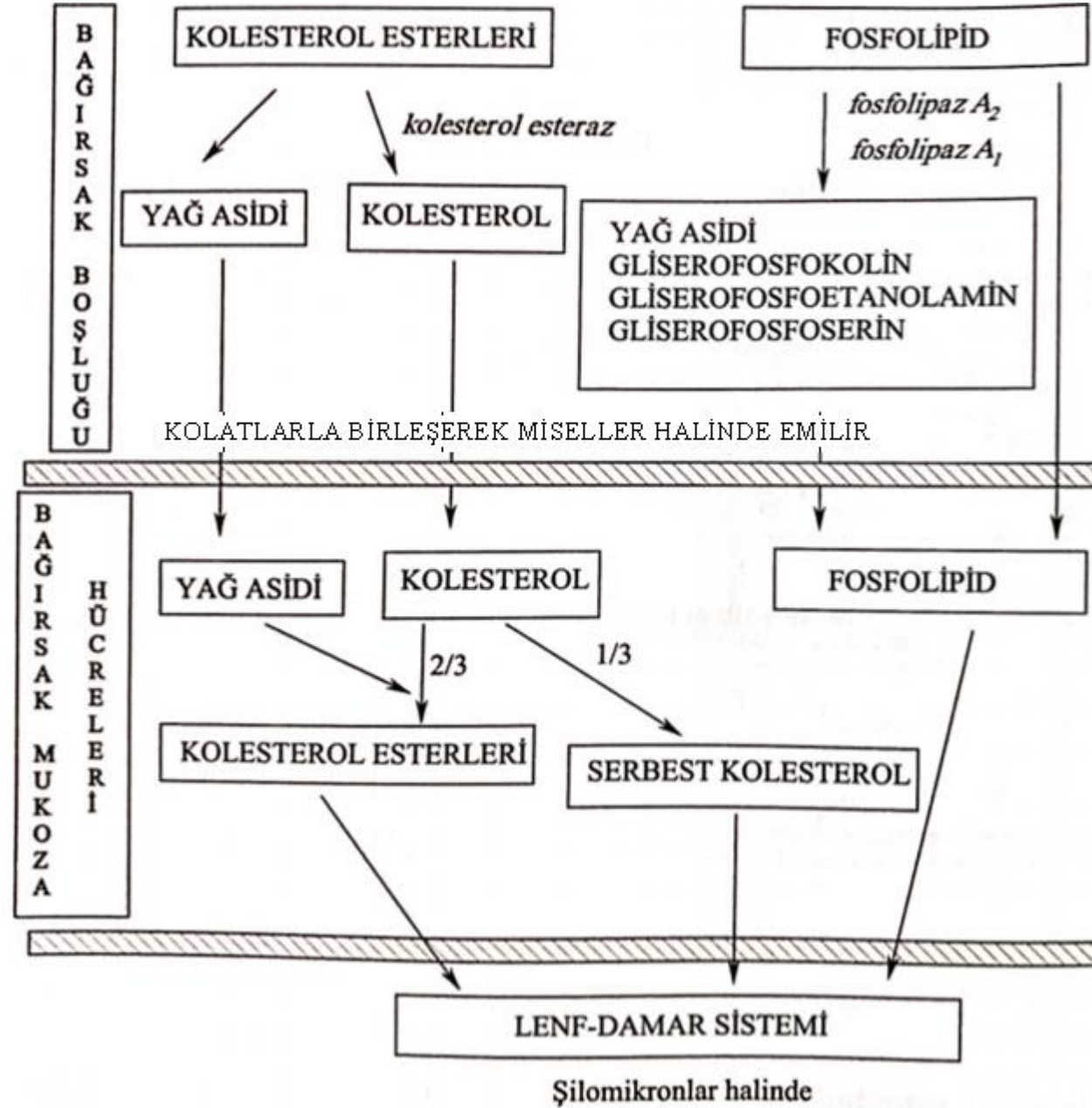
12'den az sayıda karbon atomu içeren yağ asitlerini taşıyan triaçilgliseroller, misel yapısına girmeden bağırsak mukoza hücrelerinden doğrudan emilirler. Bu triaçilgliseroller bağırsak mukoza hücrelerinde **bağırsak lipazı** ile gliserol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olurlar. Açığa çıkan yağ asitleri vena portaya geçerler ve albumin ile karaciğere taşınırlar.

- Safra asidlerinin büyük bir kısmı emildikten sonra vena porta ile tekrar karaciğere taşınır (enterohepatik dolaşım).
- Bağırsak mukoza hücrelerine giren 1-monoaçilgliseroller **bağırsak lipazı** ile gliserol ve yağ asidine ayrılır.
- Emilen lipidlerden mukoza hücrelerinde
 - yağ asidleri ve 2-monoaçilgliserollerden → triaçilgliseroller
 - yağ asidleri ve kolesterolden → kolesterol esterleri
 - yağ asidleri ve lizofosfolipidlerden → fosfolipidler yeniden sentezlenir
- Bağırsak lümeninde oluşan gliserol, mukoza hücrelerinde triaçilgliserol sentezinde kullanılmaz, direkt vena porta ile karaciğere taşınır.

Triaçilgliserollerin sindirimi ve oluşan ürünlerin izlediği yol

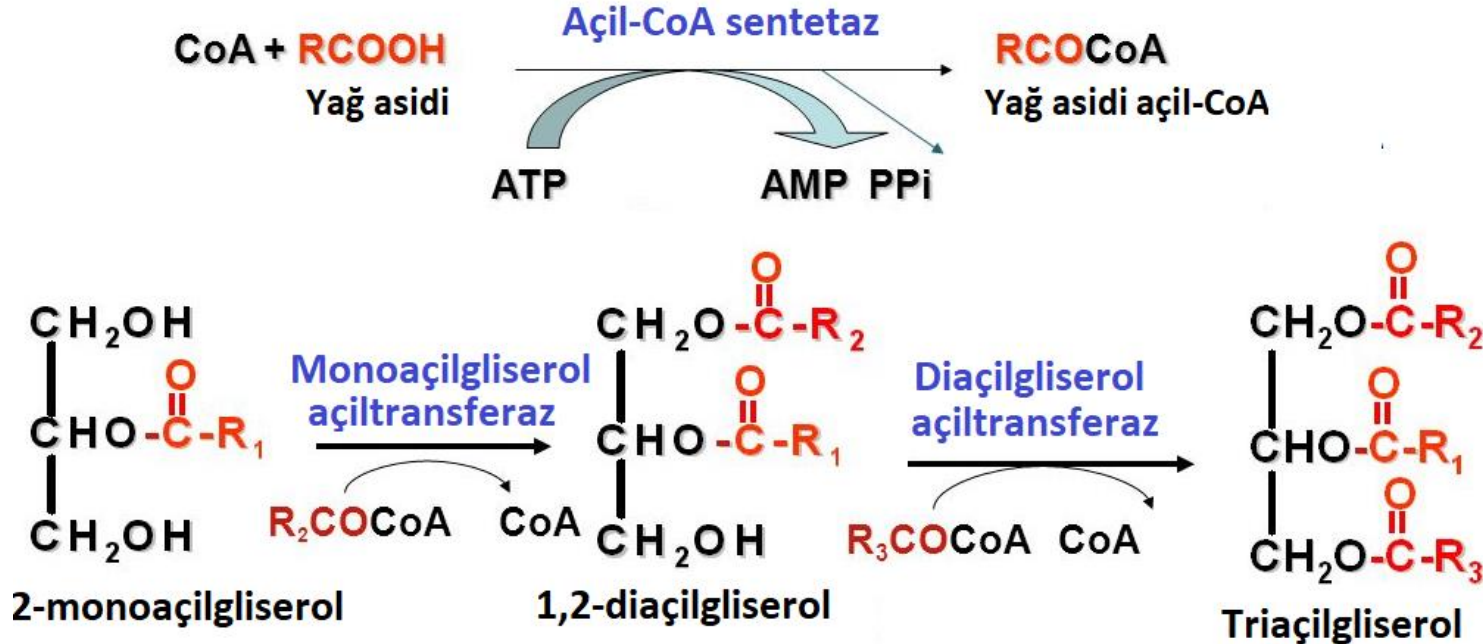


Kolesterol esterleri ve fosfolipidlerin sindirimi ve oluşan ürünlerin izlediği yol

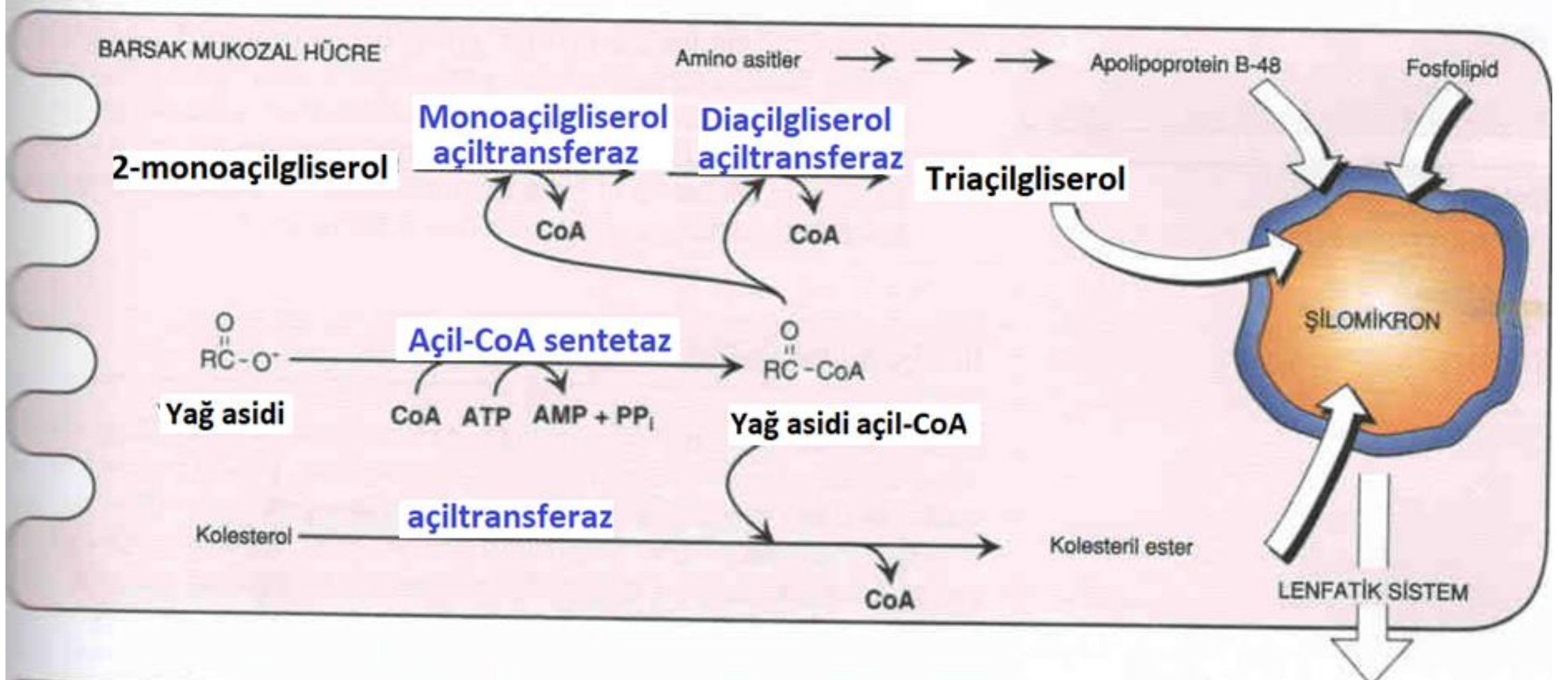


Triaçilgliserollerin bağırsak mukoza hücrelerinde yeniden sentezi

- Bağırsak mukoza hücrelerinde gerçekleşen triaçilgliserol sentezine katılabilmek için yağ asitleri önce **yağ asidi açıl-CoA** şeklinde aktifleşir. Bu reaksiyonu **açıl-CoA sentetaz** kataliz eder.
- Yağ asidi açıl-CoA'lar, emilen 2-monoaçilgliseroller ile reaksiyona girerek di- ve triaçilgliseroller meydana getirirler.

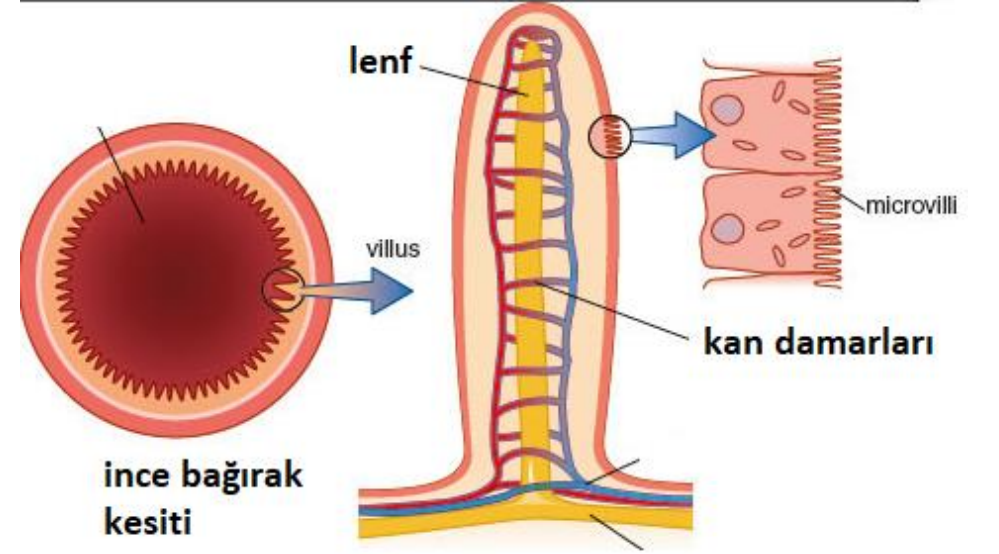


Bağırsak mukoza hücrelerinde yeniden sentezlenen triaçilgliseroller ve kolesterol esterleri



Lipidlerin bağırsak mukoza hücresinden salgılanması

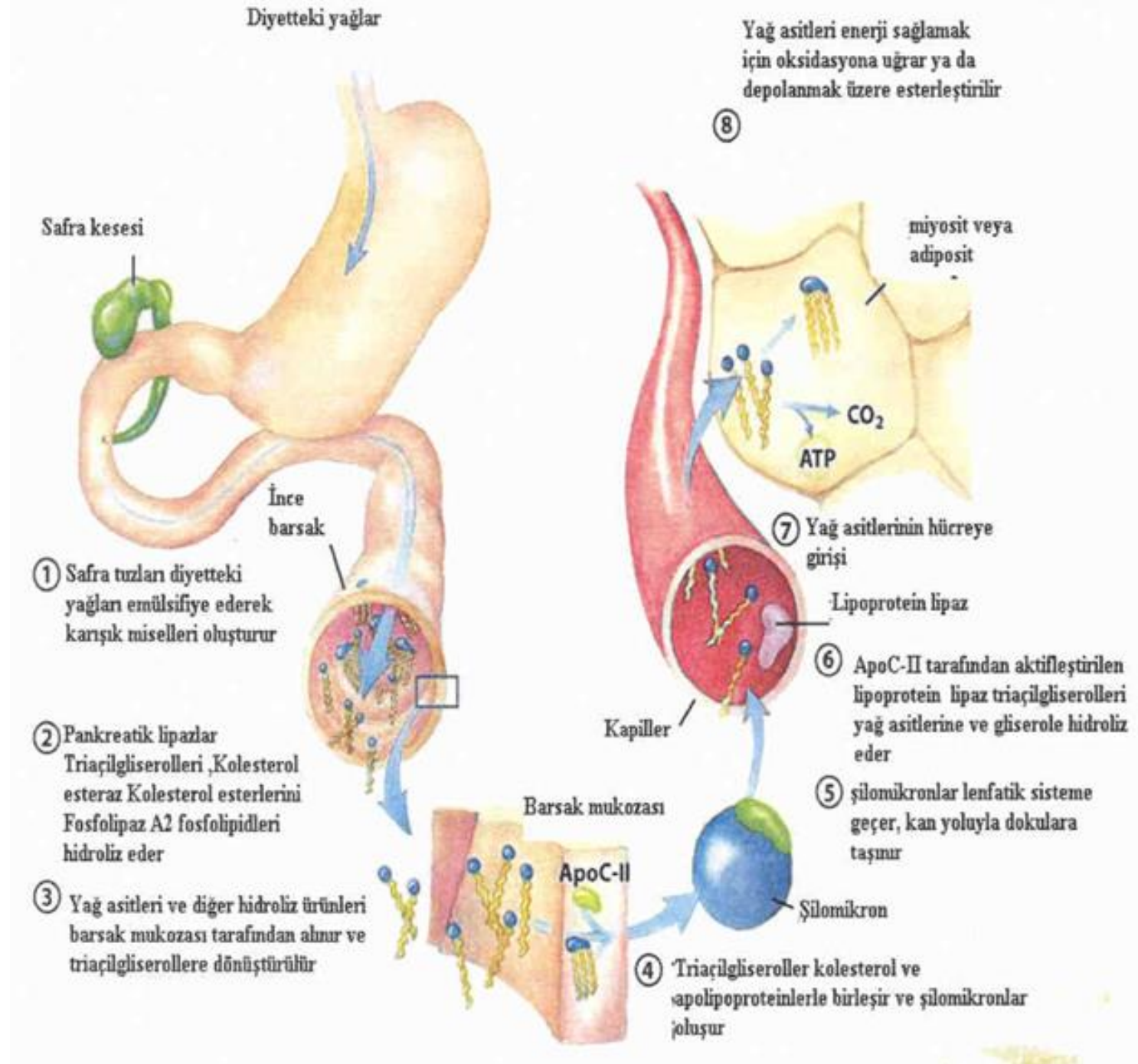
- Bağırsak mukoza hücrelerinde yeniden sentezlenen triağılgliceroller ve kolesterol esterleri oldukça hidrofobik oldukları için bunların etrafı protein, fosfolipid ve serbest kolesterolden oluşan daha hidrofilik bir tabaka ile kaplanır.
- Bu şekilde oluşan lipoprotein yapısındaki taneciğe **şilomikron** adı verilir.
- Şilomikronlar, bağırsak mukoza hücrelerinden ekzositoz yolu ile bağırsak lenfatik damarlarına salgılanırlar.
- Oradan da duktus torasikus yolu ile genel dolaşıma geçerler



Kan plazmasındaki lipidlerin ortalama normal deęerleri

Lipidler	mg/100 ml
Total lipid	400-700
Triaçilgliseroller	130
Serbest yağ asidleri	20
Total fosfolipid	180
Total kolesterol	200

Besinsel lipidlerin sindirim ve emilimindeki başlıca basamaklar



LİPOPROTEİNLER

- Endojen ve eksojen kaynaklı lipidler suda çözünmedikleri için sulu bir ortam olan plazmada özgün proteinler ile kompleks oluşturmuş olarak taşınırlar.
- Plazma proteinleri ile birleşmiş lipidlere **lipoprotein** adı verilir.
- Lipoproteinin protein kısmına **apolipoprotein (apoprotein)** denir.

Lipoprotein = Protein + lipid

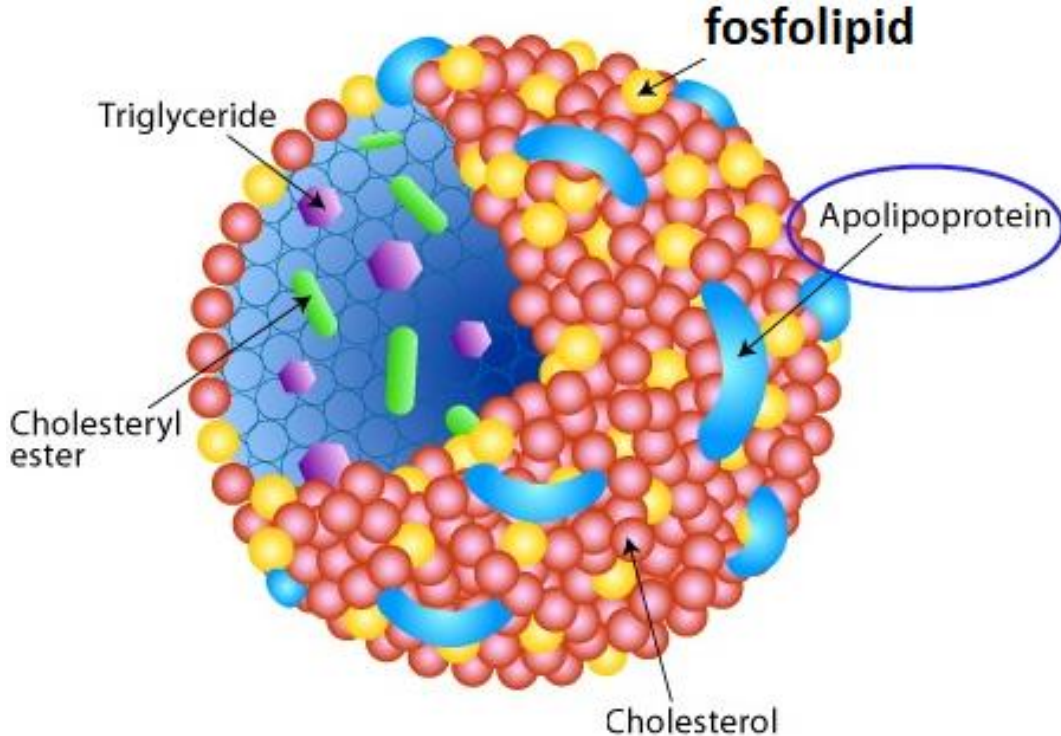
Apoprotein: α- ve β- globulinler

(AI, AII, B, CI, CII, CIII, D, E)

- Her bir lipoproteinde bir veya birden fazla apolipoprotein bulunur.
- Apolipoproteinlerin yapısal, enzim aktivatörü, reseptörle etkileşmek gibi farklı rolleri vardır.

- Lipoproteininin yapısında bulunan triaçilgliserol, fosfolipid, serbest ve ester kolesteroller kovalent olmayan bağlarla apoproteinlere bağlanarak bir kompleks oluştururlar.
- Serbest yağ asidleri ise plazmada **albumine** bağlanarak taşınırlar.

Lipoprotein



- Lipoprotein taneciğinin çekirdeğinde, apolar lipidlerden triaçilgliseroller ve kolesterol esterleri bulunurken, dış tabakada amfipatik özellik taşıyan fosfolipid ve kolesterol yer alır.
- Apolipoproteinler taneciğin dış kısmında bulunur.
- Lipoproteinlerin dış kısmındaki bu hidrofilik tabaka lipoproteine plazmada nrlk kazandırır.

Lipoproteinler,

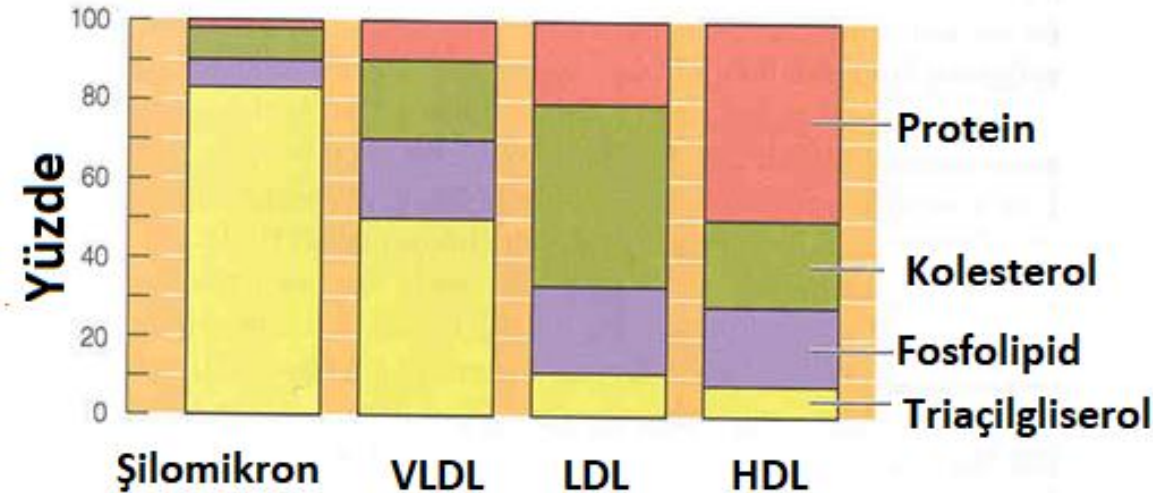
- ultrasantrifüjdeki davranışlarına
- yoğunluklarına
- elektroforezdeki göç hızlarına göre 4 gruba ayrılırlar.

Lipoproteinlerin bileşimleri, elektrik yükleri, yoğunlukları ve molekül büyüklükleri farklıdır.

Yoğunluklarına göre lipoproteinler;

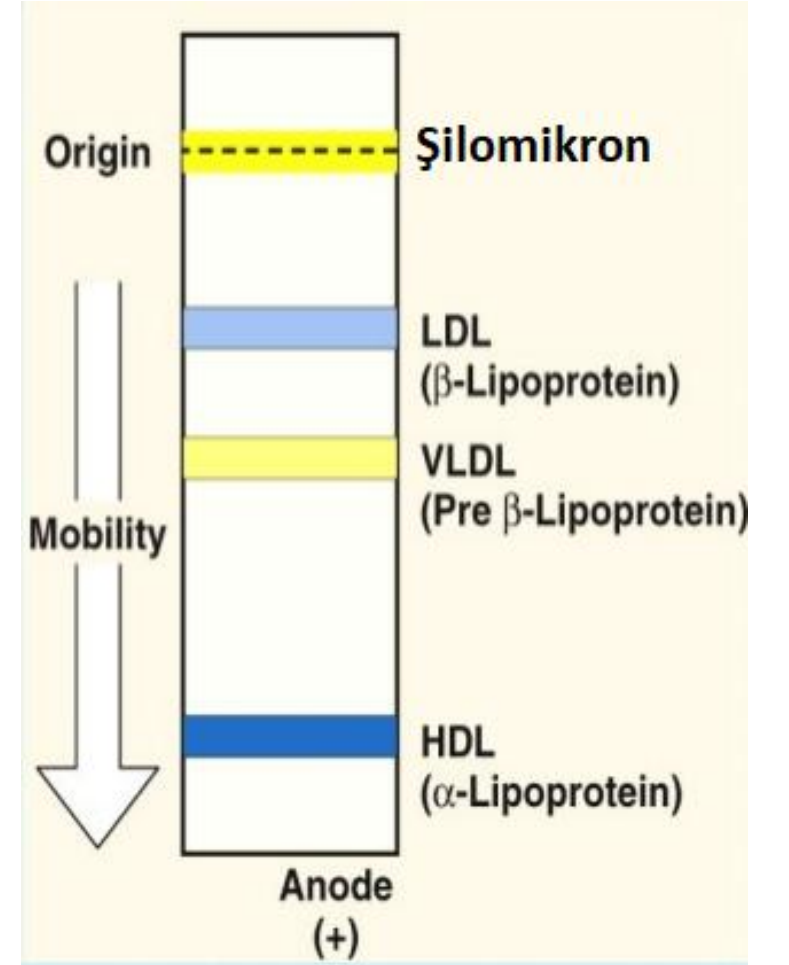
Lipoproteinlerin içerdikleri protein miktarı arttıkça yoğunlukları (dansiteleri) artar, içerdikleri triaçilgliserol miktarı arttıkça yoğunlukları azalır.

- **HDL (α_1)** -Yüksek dansiteli lipoprotein (high-density lipoprotein)
- **LDL (β)**-Düşük dansiteli lipoprotein (low-density lipoprotein)
- **VLDL (α_2 veya pre β)**- Çok düşük dansiteli lipoprotein (very low-density lipoprotein)
- **Şilomikronlar**



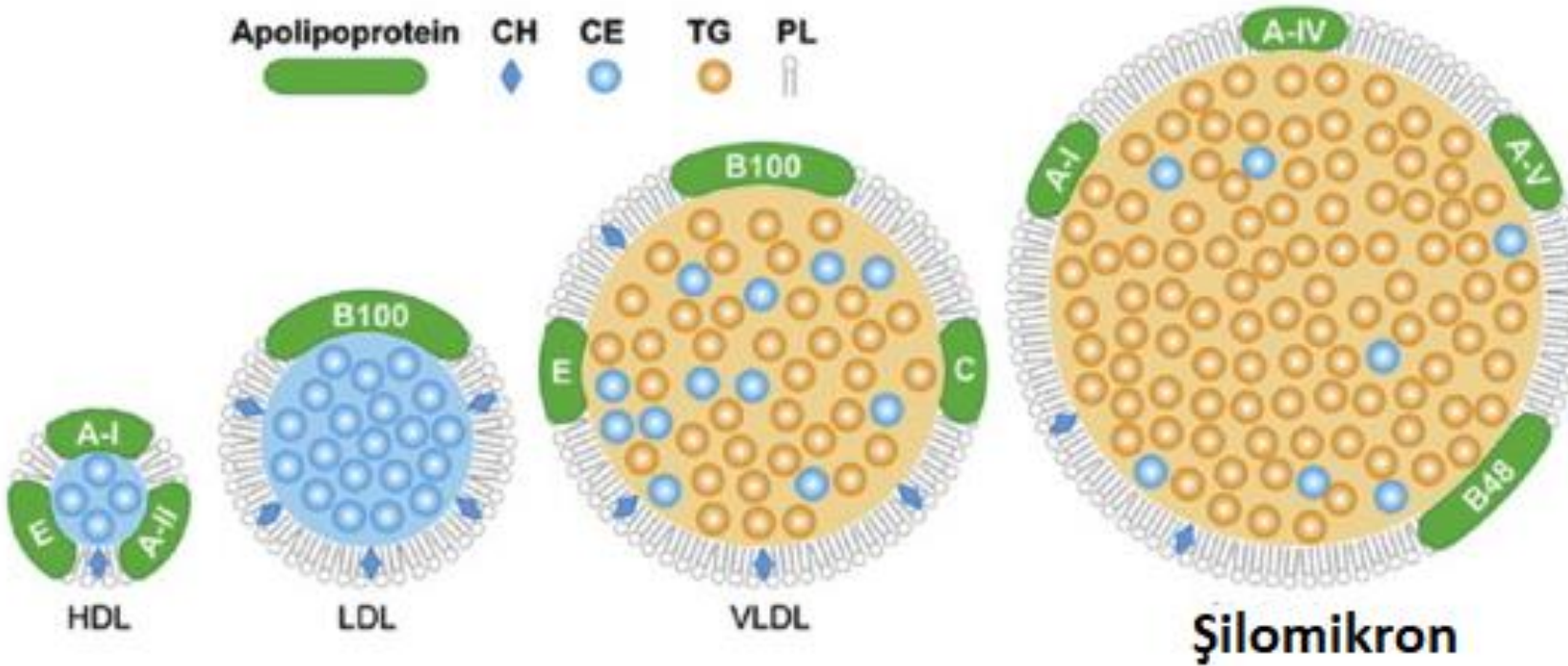
Elektroforezdeki davranışlarına göre lipoproteinler;

- Lipoproteinler alkali pH'da selüloz asetat ve agaroz jel elektroforezi yapılarak birbirinden ayrılabilirler.
- Elektroforez sonucu şilomikronlar uygulama noktasında kalır.
- Göçme hızındaki artışa göre sırasıyla LDL, VLDL, HDL anoda doğru hareket eder.



Molekül büyüklüklerine göre lipoproteinler

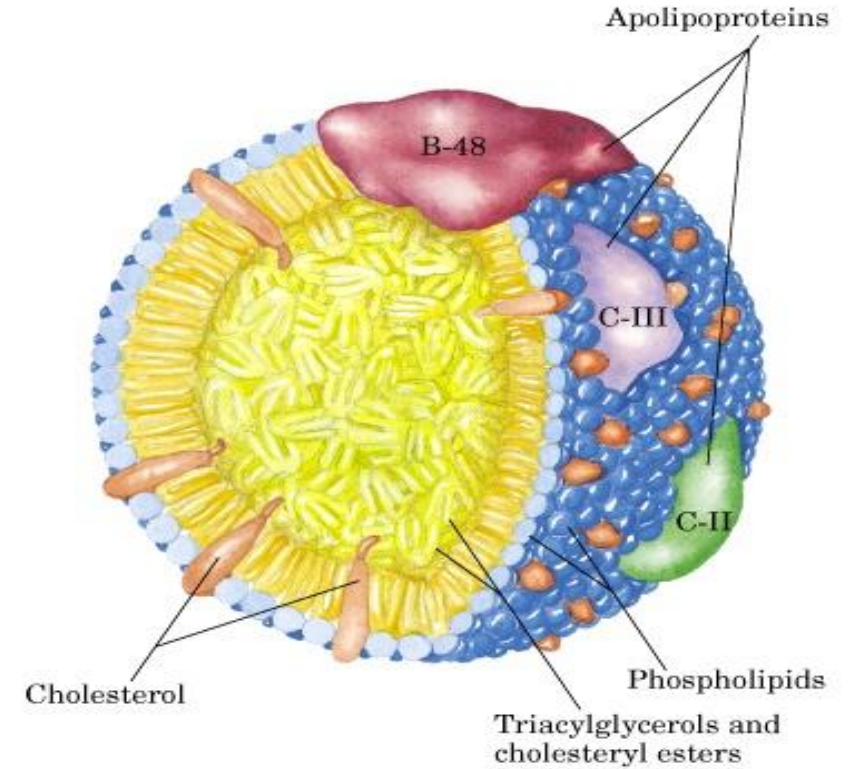
- En büyük moleküllü lipoprotein, şilomikron
- En küçük moleküllü lipoprotein ise HDL'dir



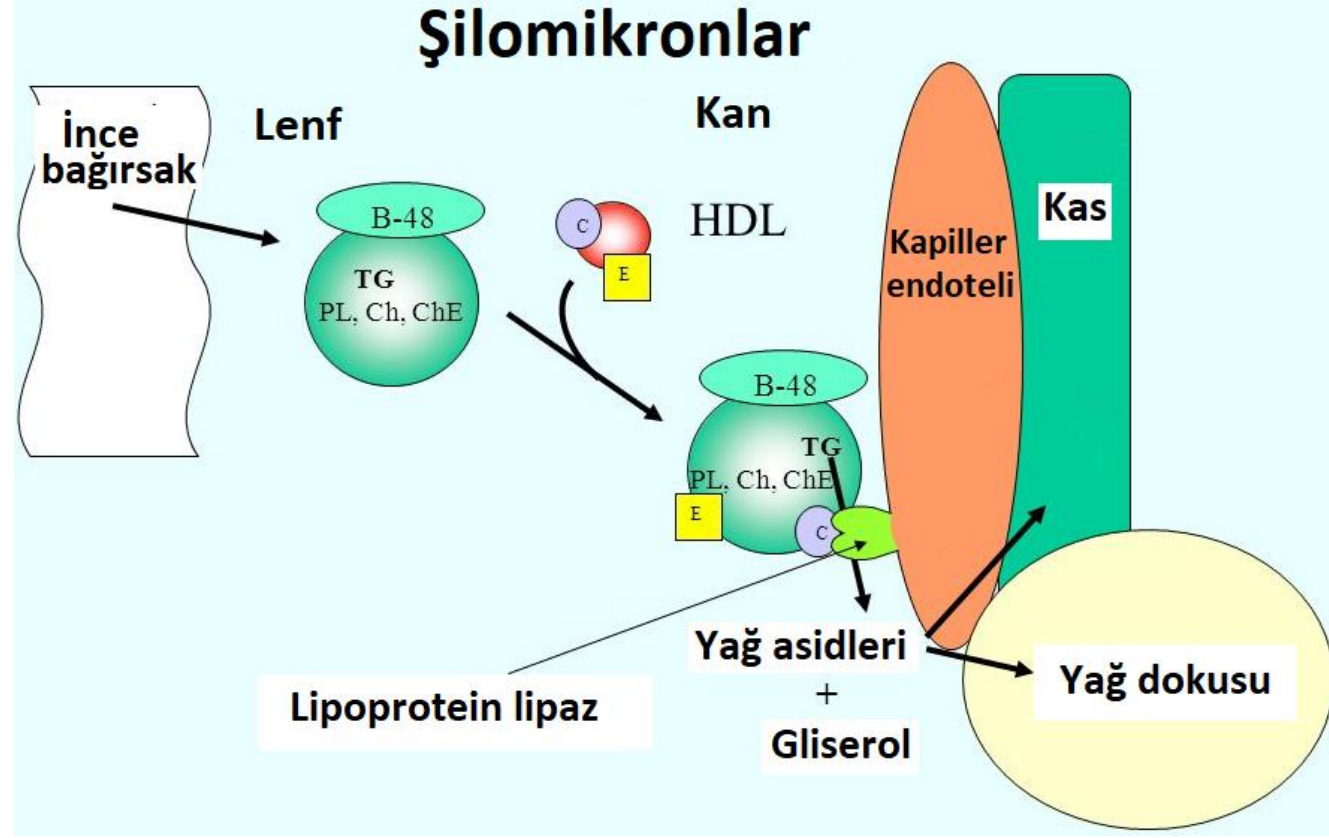
CH; kolesterol
CE; kolesterol esteri
TG; Triaçilgliserol
PL; Fosfolipid

Şilomikronlar:

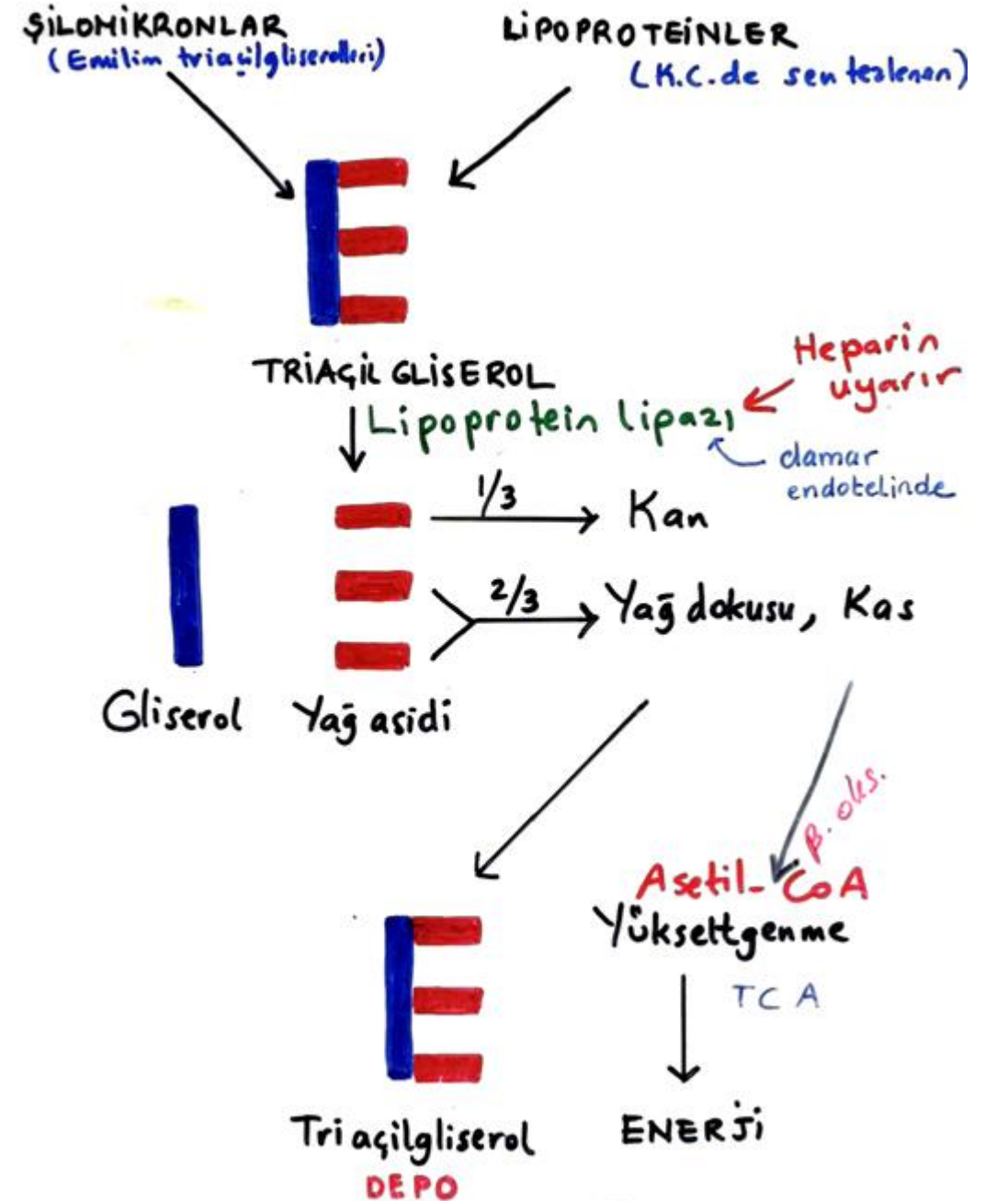
- **Besinlerle alınan ve bağırsaktan emilen triaçilgliserolleri karaciğer ve yağ dokusuna taşırlar.**
- Bağırsak mukozasında sentezlenirler.
- %85 triaçilgliserol, %5 kolesterol içerirler.
- En büyük moleküllü lipoproteinlerdir.
- Protein içeriği az olduğu için yoğunluğu çok düşüktür.
- Şilomikronların sentezlenmesi ve salgılanması doğrudan besinlerle alınan lipidlerin emilimine bağlıdır.



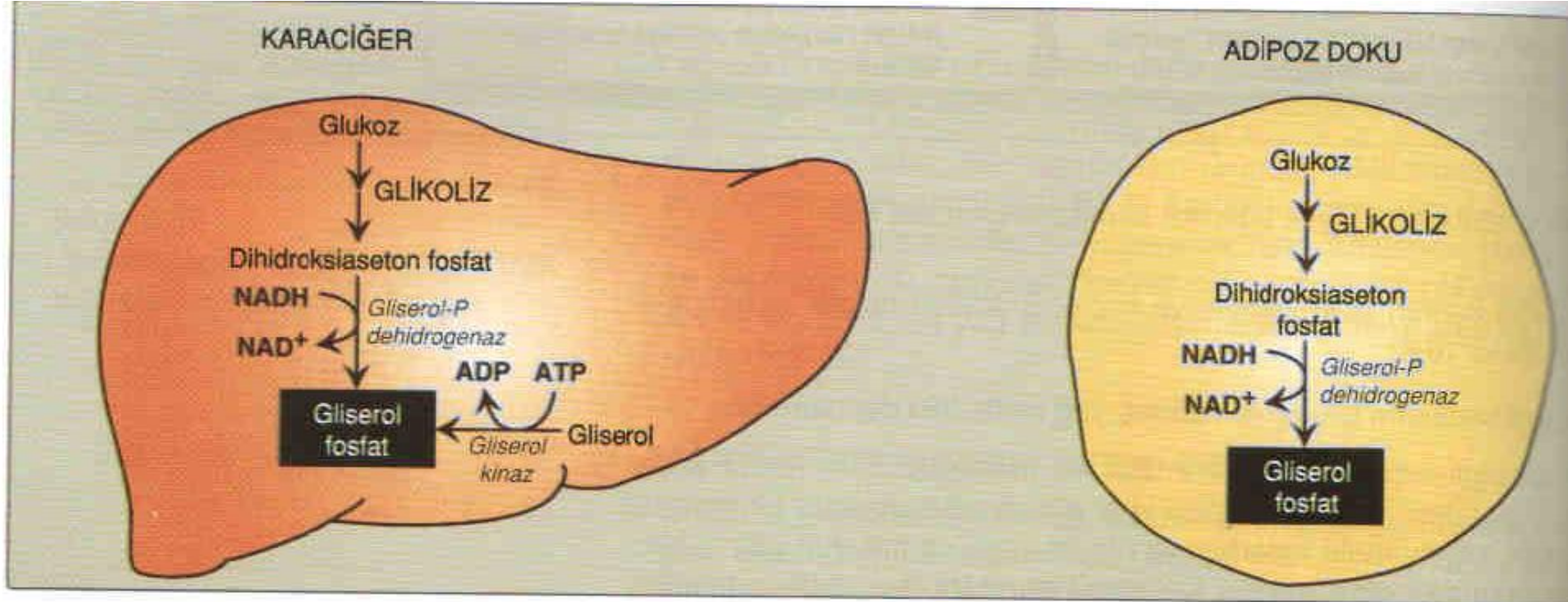
- Şilomikronlar bağırsakta sentezlendikten sonra lenfatik sistem üzerinden genel dolaşıma geçer,
- Kapillere girdikleri zaman endotelyal hücrelerin yüzeyinde bulunan **lipoprotein lipaz** şilomikronun yapısındaki triaçilgliserolleri hidroliz eder.
- Açığa çıkan yağ asidlerinin %80'i yağ ve kas dokusuna, %20'si karaciğere taşınır. Gliserol ise karaciğerde metabolize elur.



- Şilomikronların yapısındaki triaçilgliserollerini parçalayan **lipoprotein lipaz** enzimi, **iskelet kasi ve yağ dokusu** başta olmak üzere periferik dokuların kapiller endoteline yerleşmiş haldedir.
- Lipoprotein lipaz tarafından parçalanmış triaçilgliserollerden açığa çıkan yağ asidlerinin $\frac{1}{3}$ 'ü kana karışır, $\frac{2}{3}$ 'ü yağ dokusu ve kaslar tarafından alınır.
- Bu yağ asidleri kaslarda enerji sağlanması için yükseltgenir. Yağ dokusunda ise tekrar triaçilgliserol sentezlenip depolanır.

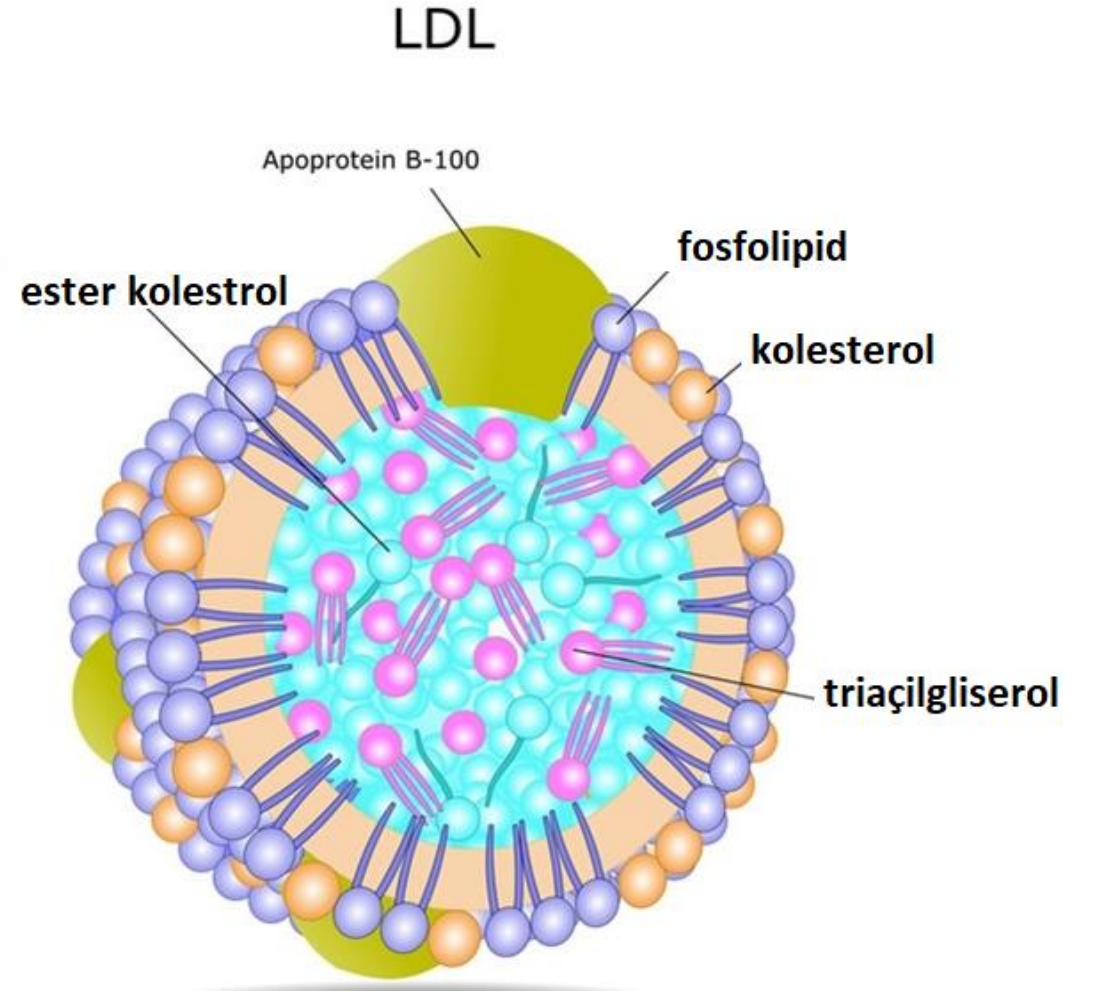


- Yağ hücrelerinde **gliserol kinaz** enzimi bulunmadığından, lipoprotein lipaz etkisi ile açığa çıkan gliserol bu hücreler tarafından metabolize edilemez. Gliserol kana geçer ve karaciğerde gliserol kinaz ile gliserol-3-fosfata dönüştürülür ve karaciğerde triaçilgliserol sentezi için kullanılır.
- Triaçilgliserollerinin büyük bir çoğunluğu uzaklaştıktan sonra **şilomikron kalıntıları** (kolesterol esterleri, fosfolipid, protein ve az miktarda triaçilgliserol içerir) karaciğer tarafından alınarak hidroliz edilir.



Düşük dansiteli lipoproteinler (LDL):

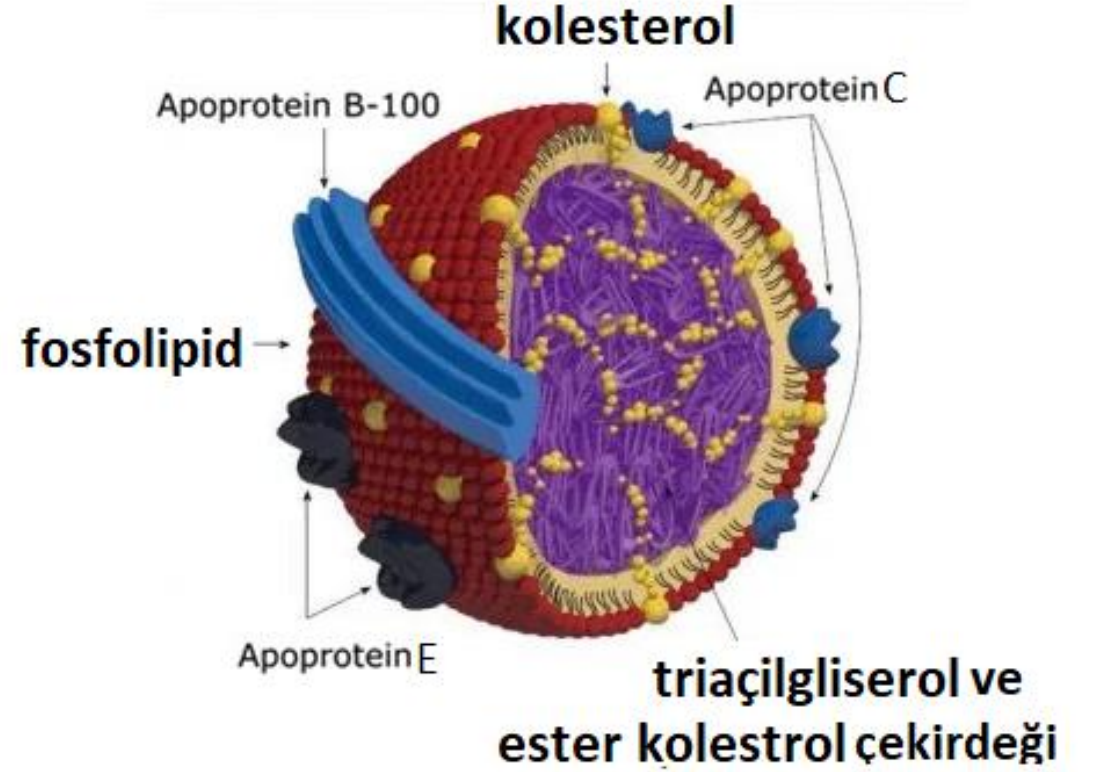
- β lipoproteinlerdir, plazmada sentezlenirler.
- **Plazmanın kolesterol taşıyan başlıca lipoproteinidir.**
- %46 kolesterol, %11 triaçilgliserol içerirler.
- Fonksiyonu, periferik dokulara kolesterol sağlamaktır.
- LDL ile periferik dokulara taşınan kolesterol,
 - tüm hücrelerde membran sentezinde,
 - adrenal, over, testis ve deride steroid hormon sentezinde,
 - karaciğerde safra asidi sentezinde kullanılır.



Plazma kolesterol seviyesi ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişkiden sorumlu lipoproteindir.

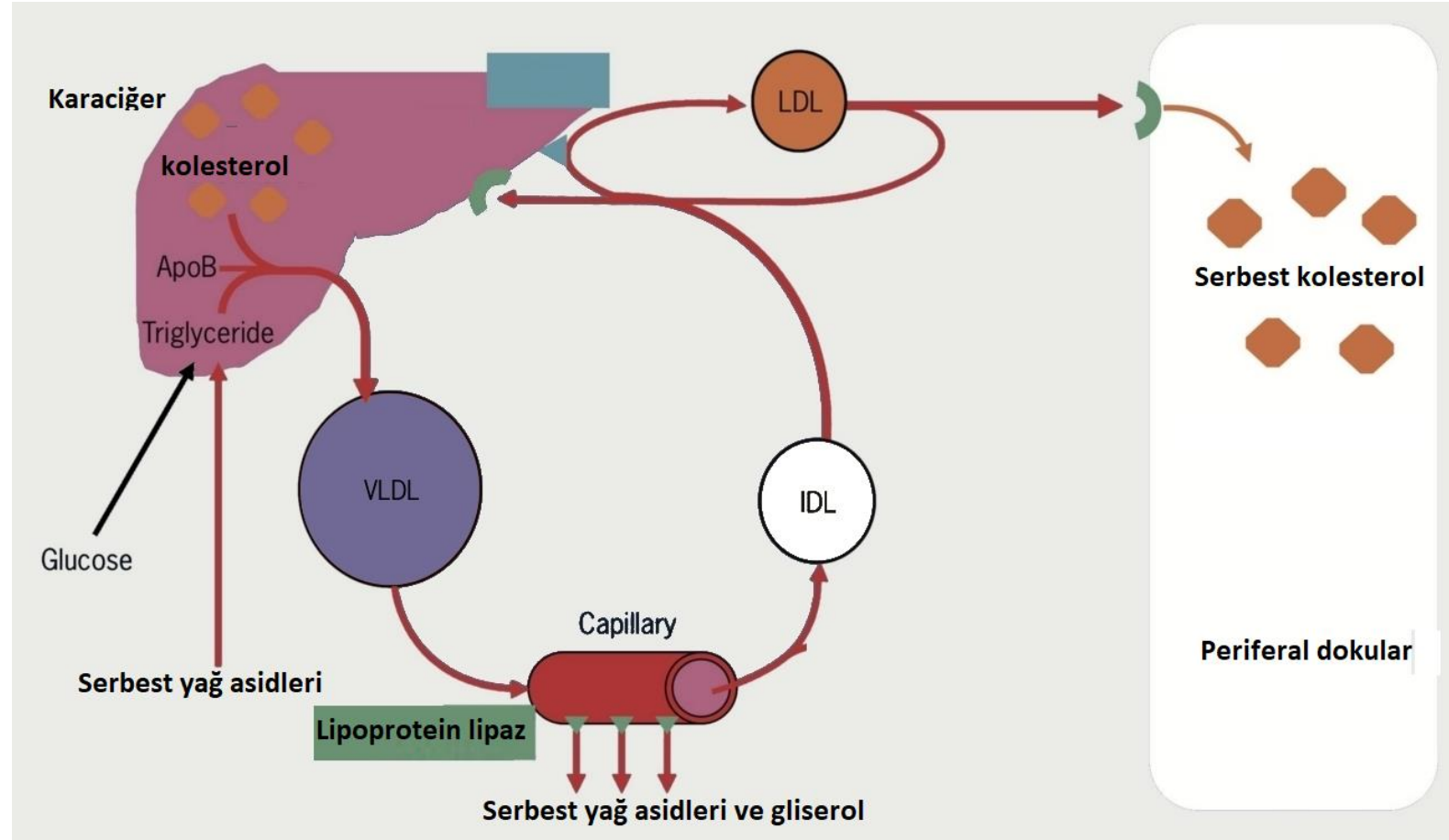
Çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL):

- α_2 veya pre β lipoproteinler, karaciğerde sentezlenirler.
- Yapıca ve bileşim olarak şilomikrona benzer ancak daha ufaktır.
- Şilomikrondan daha az triaçilgliserol, daha çok kolesterol, fosfolipid ve protein içerir.
- %50 triaçilgliserol, %24 kolesterol içerirler.



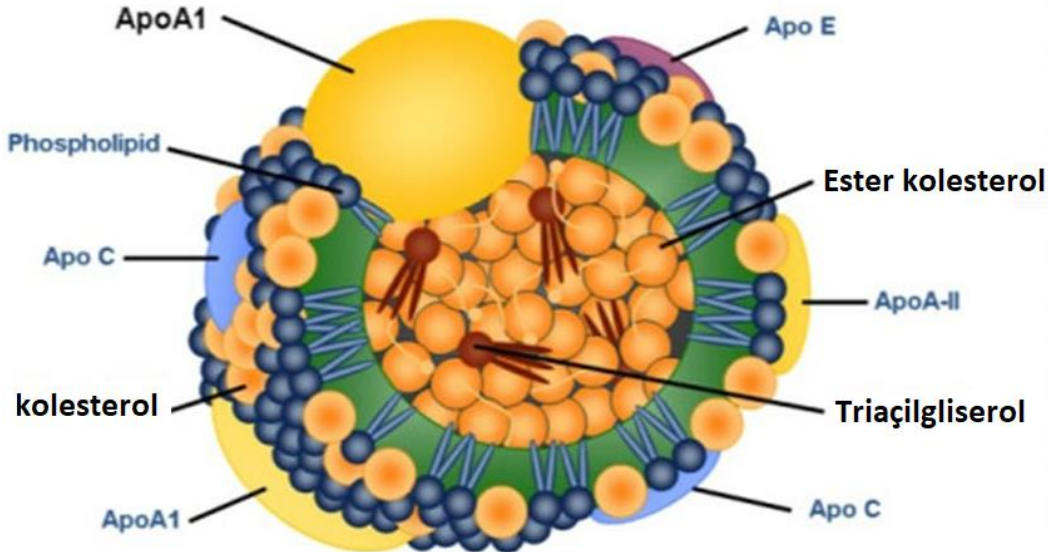
- **VLDL ve şilomikron arasındaki başlıca farklar;**
 - VLDL karaciğerde, şilomikron ise bağırsakta sentezlenir
 - VLDL endojen olarak karaciğerde sentezlenen triaçilgliserolleri taşır, şilomikron ise besinlerle alınan triaçilgliserolleri taşır.

- VLDL dolaşımında kapiller endotelinde bulunan **lipoprotein lipaz** ile triaçilgliserollerinin büyük bir kısmını kaybeder (şilomikron gibi).
- Boyutu küçülür yoğunluğu artar.
- LDL'ler plazmada bu VLDL'lerden sentezlenirler

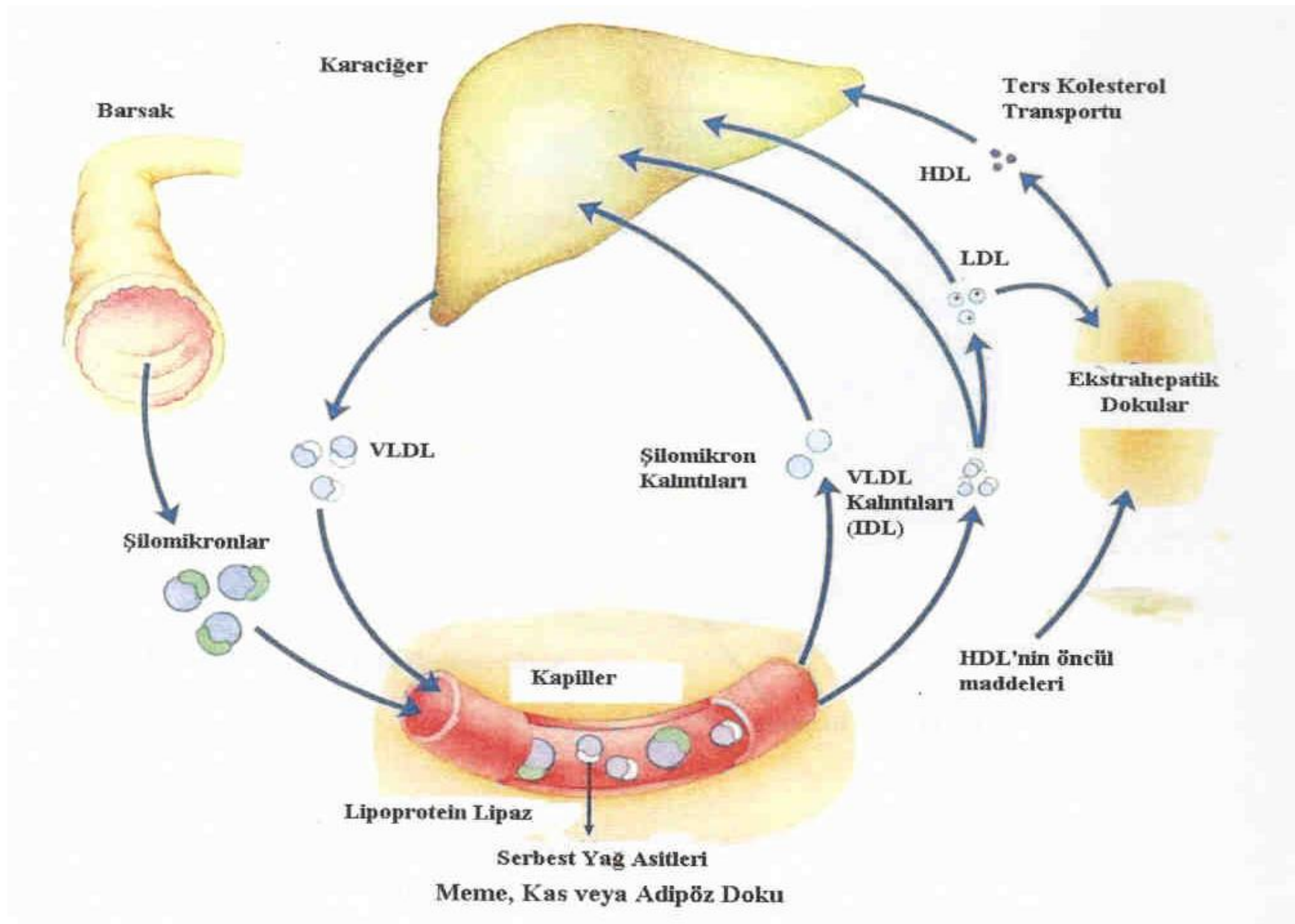


Yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL):

- α lipoproteinlerdir.
- En küçük moleküllü lipoproteinlerdir.
- %55 protein, %45 lipid içerirler.
- Kolesterolün ve triaçilgliserollerin periferik damarlardan alınarak karaciğere taşınmasını sağlarlar.
- Dolayısı ile kanı kolesterol ve triaçilgliserollerden arındırırlar.
- Antiaterojenik etki gösterirler.



HDL seviyesi koroner kalp hastalığı riski ile ters orantılıdır.



Lipoproteinler ve lipidlerin taşınması

HDL kolesterol % 40-60 mg olmalıdır.

- Egzersiz, örneğin koşma ve jogging HDL oranını artırır.
- HDL düzeyi;
 - yaşla,
 - östrojen kullanımı ile,
 - az alkol alınımı ile artabilir.!!!
- HDL düzeyi;
 - projestin tipi kontraseptiflerin alınımı,
 - androjenler,
 - sigara,
 - şişmanlık,
 - diyetle alınan karbohidratlar ile azalır.

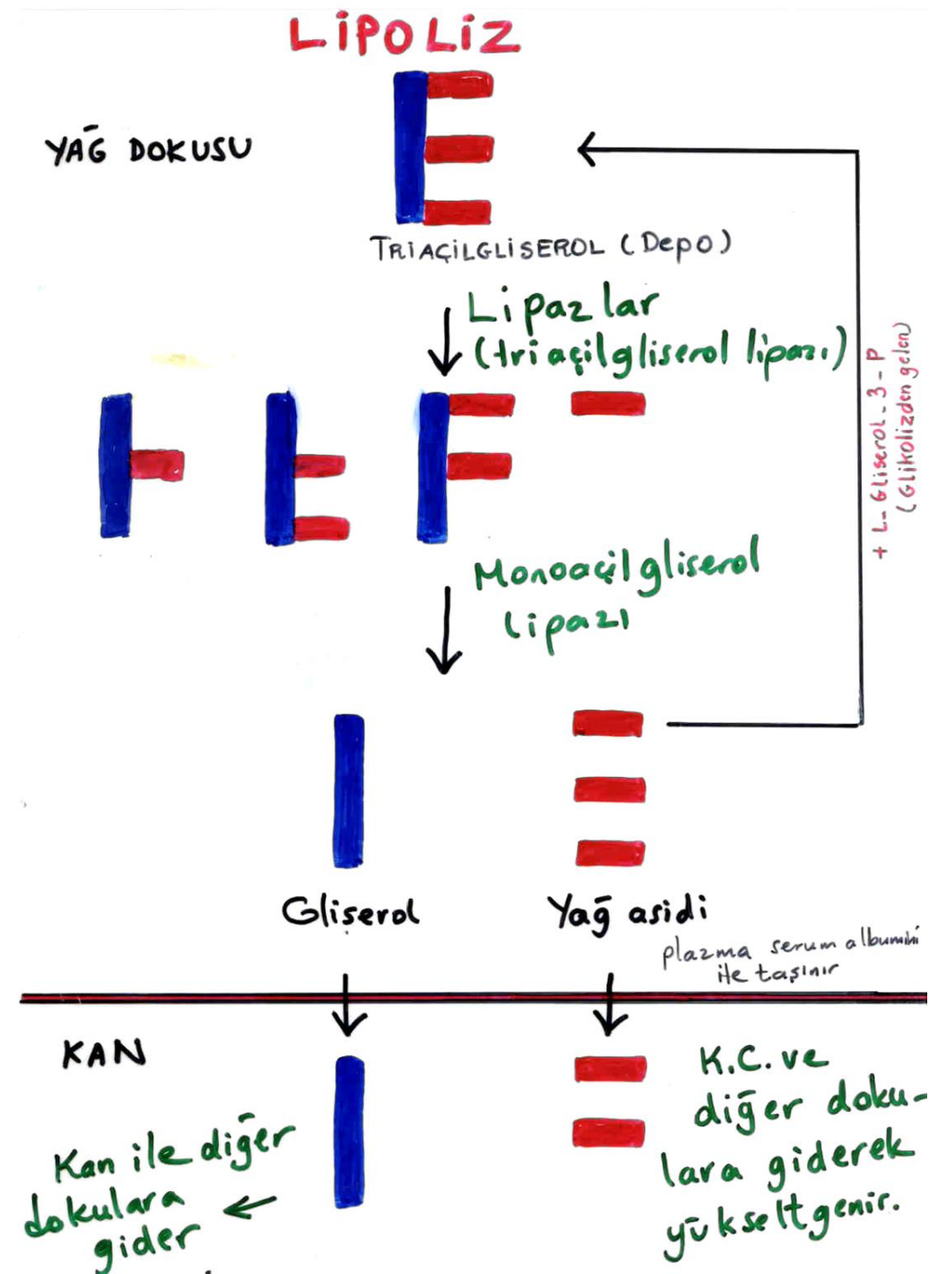
LDL kolesterol % 120 mg'dan az olmalıdır.

- LDL düzeyi 20-40 yaşındaki erkeklerde, aynı yaştaki kadınlara göre daha yüksektir.
- Yaşlılarda gençlerden daha yüksektir.
- Son yıllardaki araştırmalar, yüksek LDL düzeylerinin insanda koroner kalp hastalıkları riskini arttırdığını, buna karşın yüksek HDL düzeylerinin kalp krizine karşı koruyucu etki yaptığını göstermektedir.

DEPOLANMIŞ YAĞLARIN MOBİLİZASYONU (LİPOLİZ)

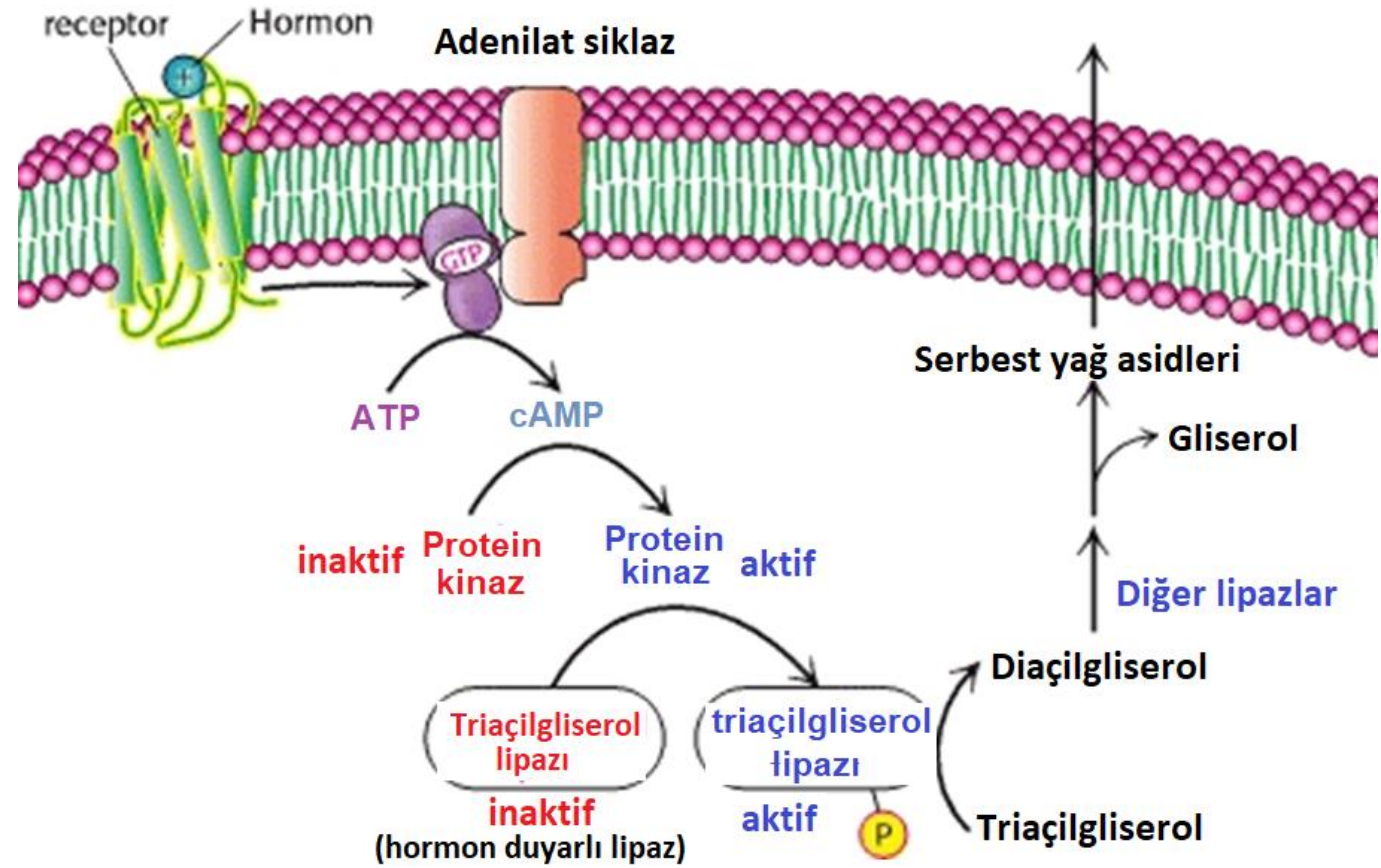
- Yağ dokusunda depolanmış triaçilgliserollerin gerektiği zaman serbest yağ asidleri ve gliserole hidrolizine lipoliz denir.
- Karbohidratların eksikliğinde (açlık), kullanımı arttığında (egzersiz ve stres koşulları), kullanımı bozulduğunda (diyabet) veya hormonlar tarafından metabolik enerji gereksinimi iletildiği zaman lipoliz gerçekleşir.

- Yağ dokusunda lipolizi gerçekleştiren 2 lipaz bulunur.
- **Hormona duyarlı triaçilgliserol lipazı**
- **Monoaçilgliserol lipazı (hormona duyarsız)**
- Hormona duyarlı triaçilgliserol lipazının aktifleşmesi bazı hormonlar tarafından düzenlenir. (Şelale reaksiyonları)
- Açığa çıkan yağ asidleri, yağ hücrelerinin mabranlarını geçerek plazmada **albumine** bağlanırlar.
- Albumin yağ asidlerini enerji oluşturmak üzere karaciğer, kalp kası, iskelet kası ve böbrek korteksi gibi hedef dokulara taşır.



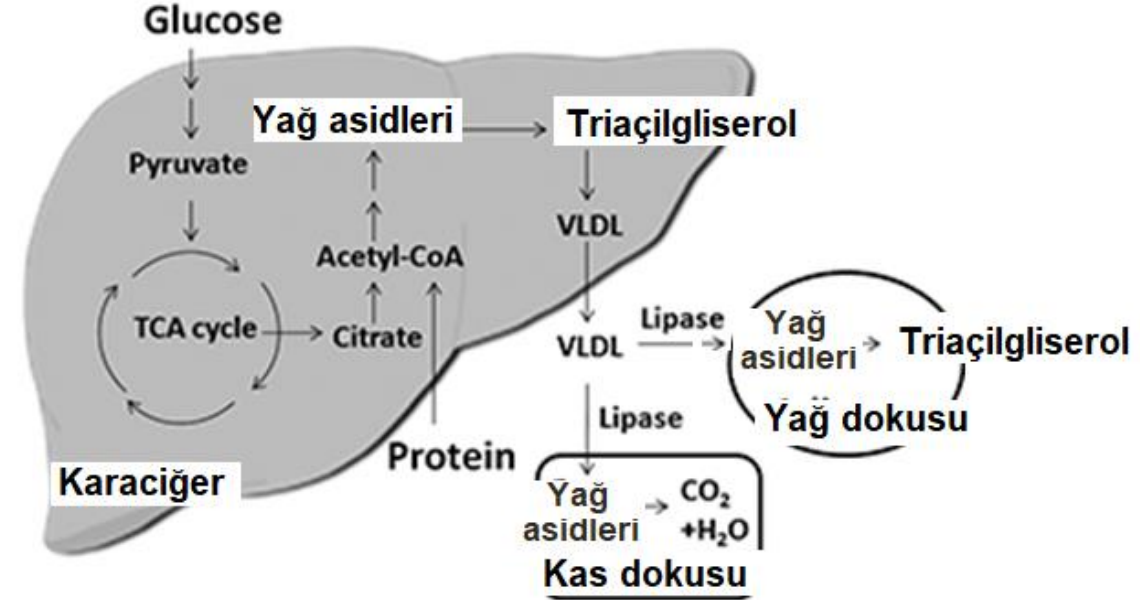
Şelale reaksiyonları;

- Glukagon, epinefrin, norepinefrin, ACTH direkt olarak, tiroksin, kortizol, büyüme hormonu dolaylı olarak **adenilat siklazı** aktifler.
- Aktiflenen adenilat siklaz, hücre içi **cAMP** miktarını artırır.
- cAMP artışı ile aktiflenen **protein kinaz-A**, yağ dokusunun triaçilgliserol lipazını fosforilleyerek aktifler.
- Böylece yukarıda adı geçen hormonlar lipolize neden olur.

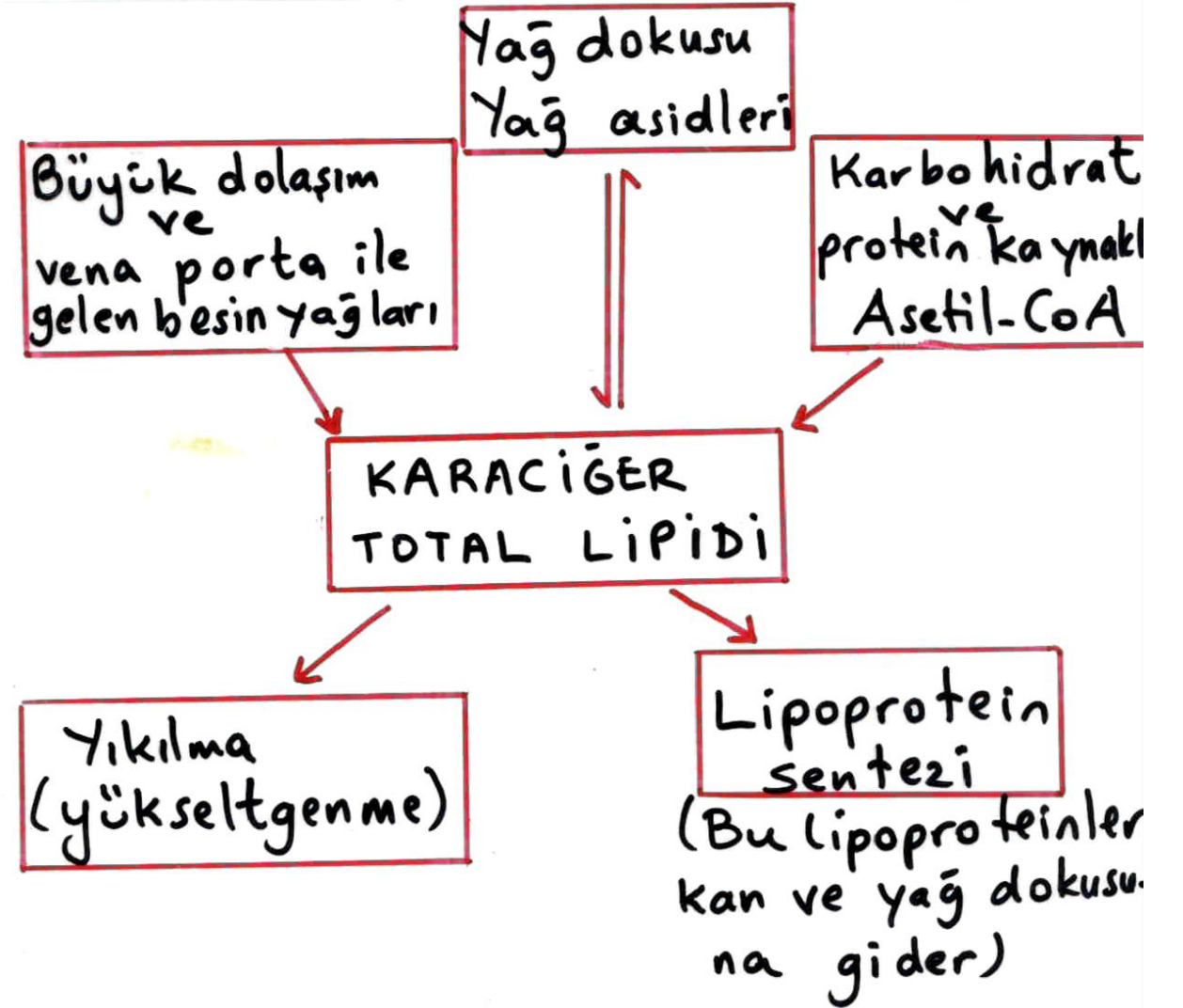


LİPİD METABOLİZMASINDA KARACİĞERİN ROLÜ VE KARACİĞER YAĞLANMASI

- Karaciğerde,
 - karbohidrat ve proteinlerden → asetil-CoA
 - asetil-CoA'lardan → yağ asidleri ve kolesterol
 - kolesterolden → safra asidleri sentezlenir.
- Bundan başka karaciğerde sentez edilen triaçilgliseroller, lipoproteinlerle periferik dokulara gönderir.
- Karaciğer, fosfolipid, fosfolipid ve bazı tür lipoproteinleri plazmadan alan, organizmanın enerji kaynağı yağ asidlerini parçalayan başlıca organdır.

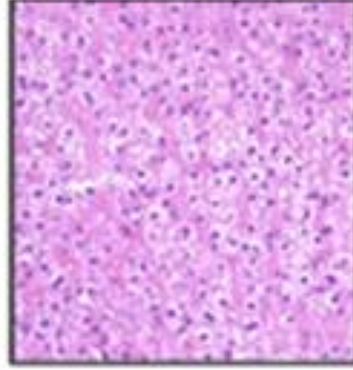


- Karaciğerdeki lipid miktarını arttıran ve azaltan faktörler yandaki şemada özetlenmiştir.
- Triasilgliseroller normal halde karaciğerde birikmez ancak bu faktörlerden birinde veya birkaçında artma veya azalma karaciğerde fazla miktarda triasilgliserol birikmesine neden olur.
- Bu duruma **karaciğer yağlanması** denir.

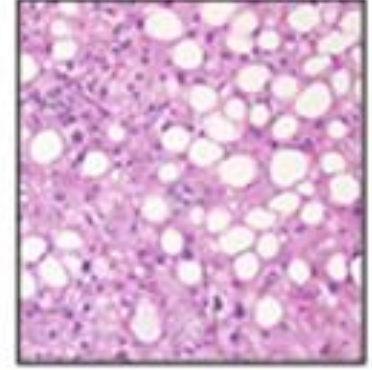


- Fazla miktarda yağ yenmesi, karbohidrattan aşırı miktarda yağ yapılması, karaciğerden depolara az yağ gitmesi ve karaciğerde yağ kullanımının azalması karaciğer yağlanması sebepleridir.
- **Lipotropik maddeler:** Karaciğer yağlanmasına engel olan maddelerdir. Bunlar kolin, metionin, inositol, betain'dir.

**Normal
karaciğer**



**yağlı
karaciğer**



YAĞ ASİDLERİNİN DOKULARDA YÜKSELTGENEREK YIKILIŞI

- Yağ asidlerinin 3 çeşit yıkılma yolu vardır.

1) β - oksidasyon; hücrelerin mitokondrilerinde gerçekleşir. Yağ asidlerinin büyük kısmının yıkılma yoludur.

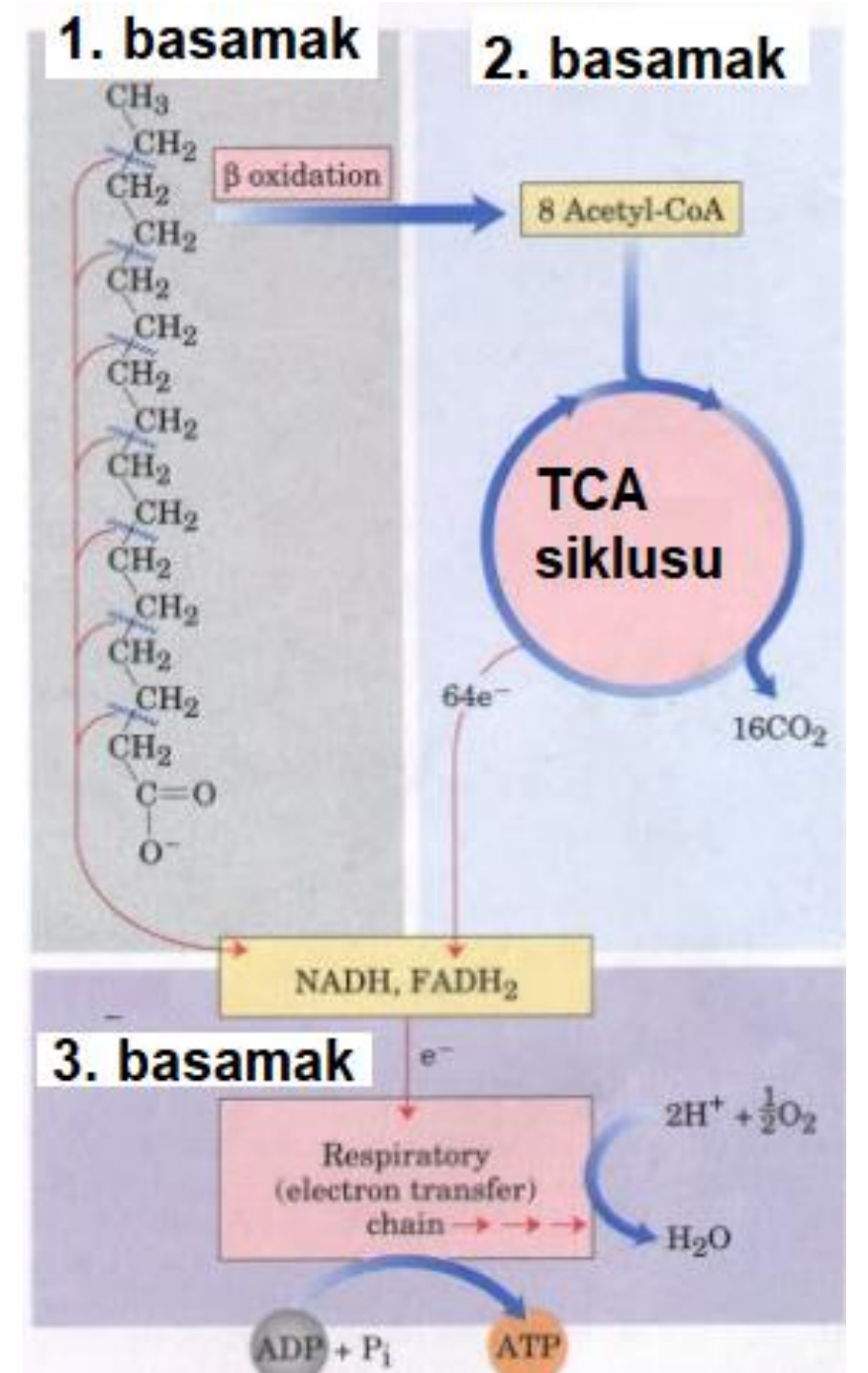
2) α - oksidasyon; hücrelerin mikrozomlarında gerçekleşir. Uzun zincirli ve hidroksi yağ asidlerinin yıkılma yoludur.

3) ω - oksidasyon; hücrelerin mikrozomlarında gerçekleşir. Yağ asidlerinin çok azı bu yolla yıkılır.

β -Oksidasyon

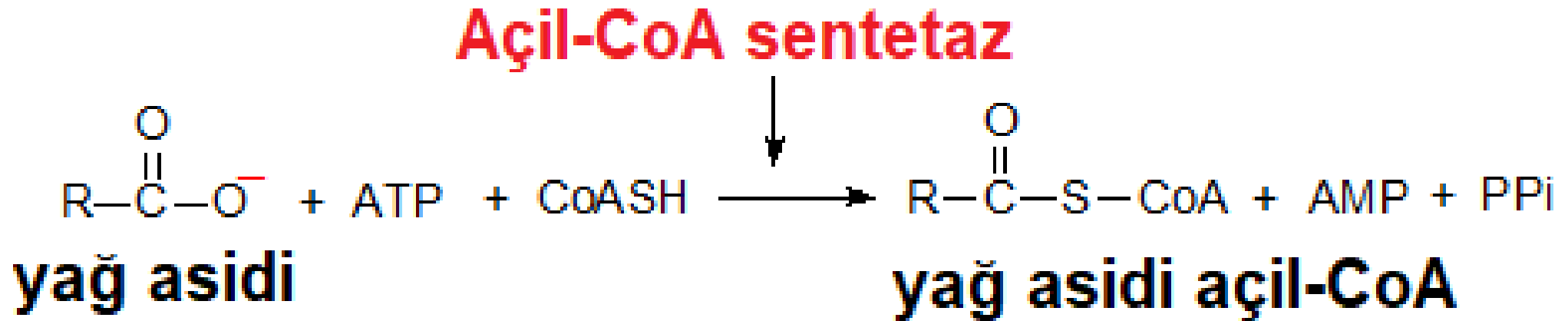
Mitokondride (özellikle karaciğer hücresi mitokondrisinde) yağ asidlerinin yükseltgenerek yıkılması 3 safhada olur.

1. Yağ asidlerinin karboksil ucundan başlayarak 2 C'lu **asetil-CoA**'ların ayrılması.
2. Asetil-CoA'ların TCA siklusunda **CO₂** ve **H₂O**'ya yükseltgenmesi.
3. TCA siklusunda oluşan NADH ve FADH₂'lerin solunum zincirine (elektron transport zincirine) girmesi ve **ATP** sentezlenmesi.



Yağ asidlerinin aktiflenmesi

- Yağ asidleri hücreye girdikten sonra **açil-CoA sentetaz** enzimi tarafından **yağ asidi açil-CoA** türevlerine dönüştürülerek aktifleştirilir. Bu reaksiyon için gerekli enerji ATP'den sağlanır.
- Kısa (2-4 C) ve orta (6-12 C) uzunluktaki yağ asidleri, mitokondri mebranını pasif difüzyon ile geçebilir ve mitokondri içinde CoA türevlerine aktiflenir.
- Uzun (12-20 C) zincirli yağ asidlerine etki eden açil-CoA sentetaz dış mitokondri membranı yüzeyinde ve ER'da bulunur.



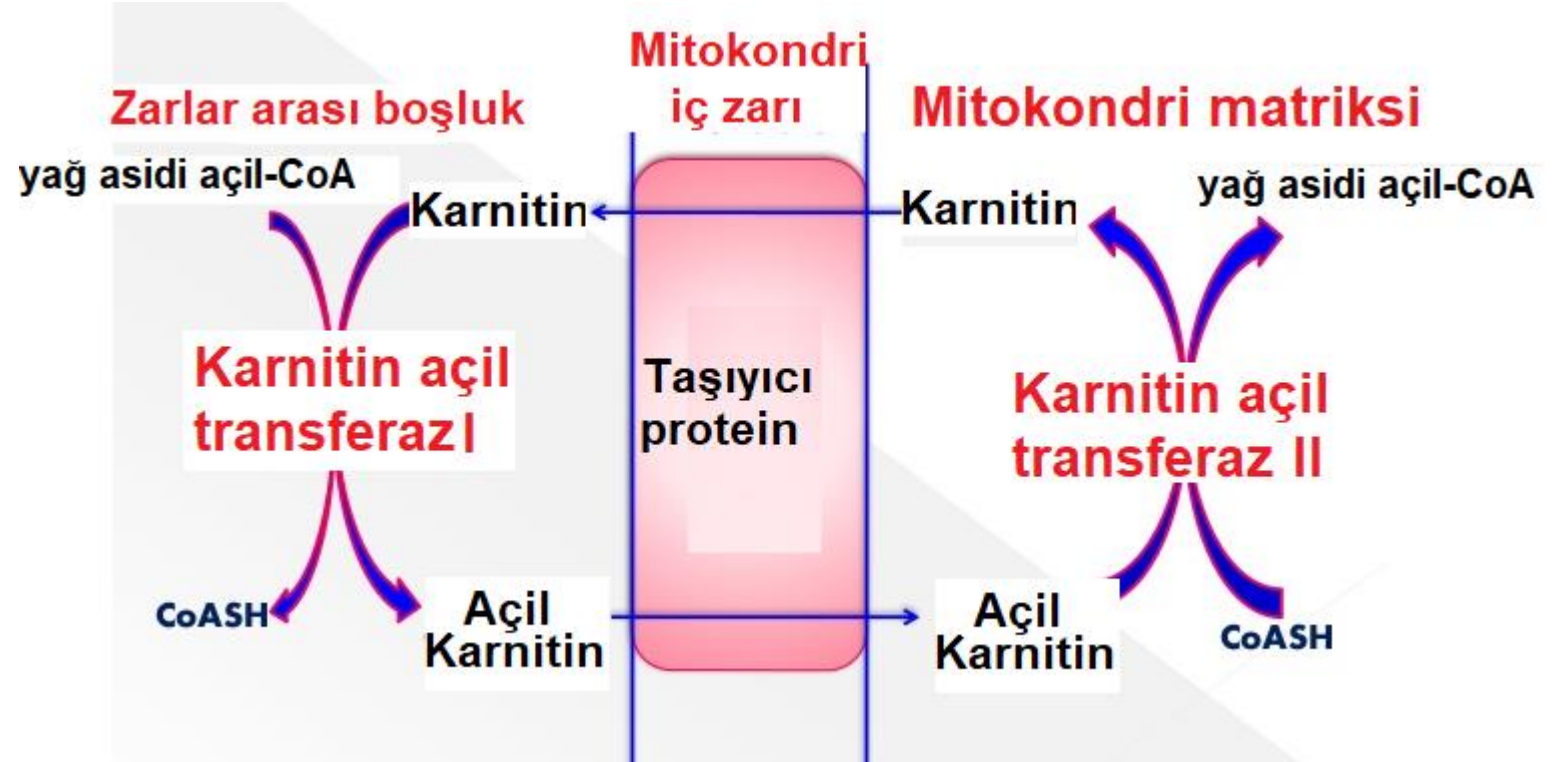
Yağ asidlerinin mitokondriye taşınması

- Yağ asidi açıl-CoA'ların β -oksidasyonla yıkılabilmesi için, β -oksidasyon enzimlerinin bulunduğu mitokondri matriksine geçmesi gerekir.
- Ancak mitokondri iç zarı CoA gibi büyük ve polar moleküllere karşı geçirgen değildir.
- 12 karbondan uzun yağ asidlerinin hücrenin mitokondrisine taşınması için **karnitin** adı verilen bir taşıyıcı gereklidir.
- Uzun zincirli yağ asidlerinin mitokondri içine taşınması 3 proteinden oluşan **karnitin mekiği** ile sağlanır.

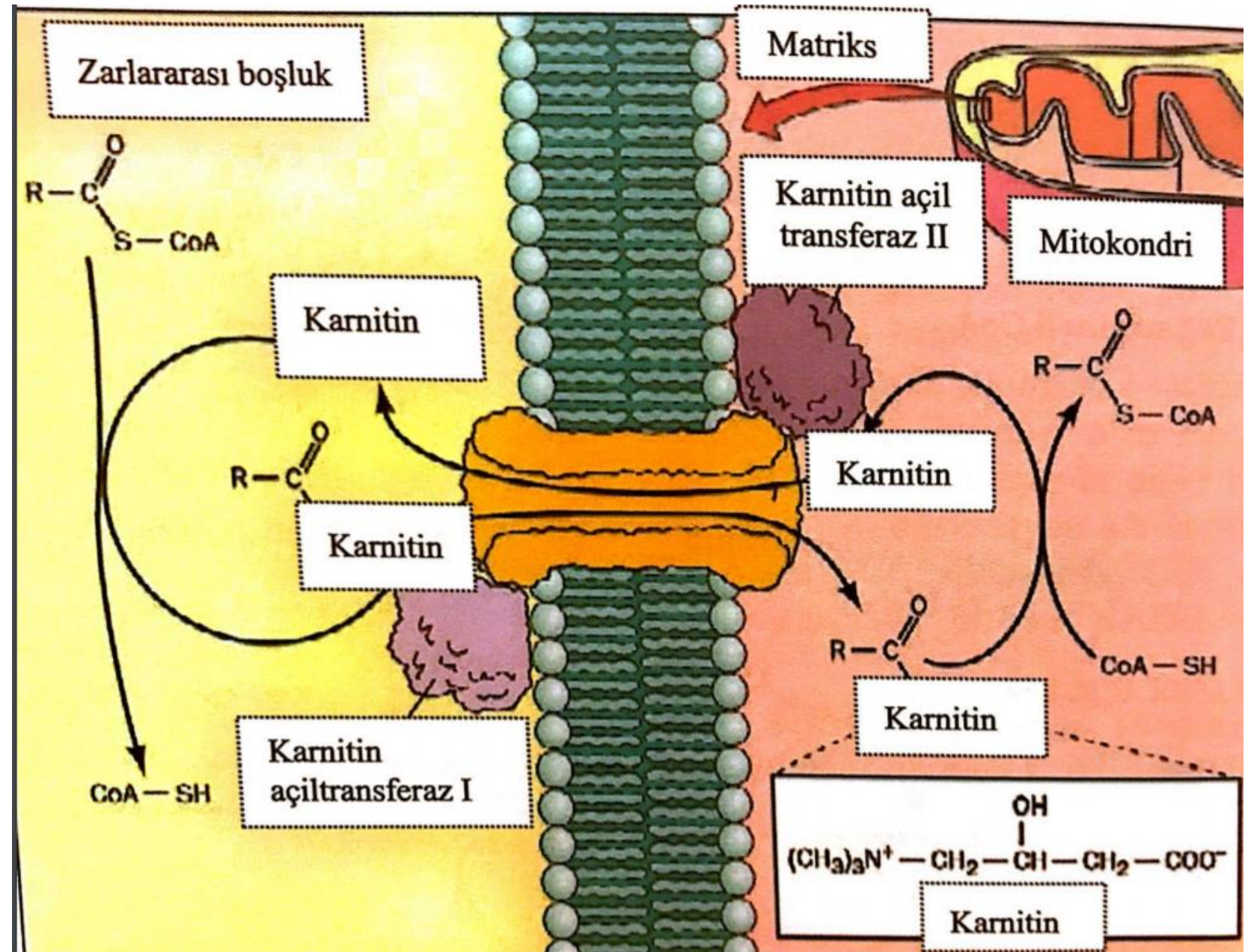
1. basamak; Yağ asidi açil-CoA'nın yağ asidi kısmı karnitine bağlanır ve **yağ asidi açil karnitin** meydana gelir. Bu reaksiyonu iç mitokondri zarının dış yüzünde bulunan **karnitin açil transferaz I** kataliz eder.

2. basamak; yağ asidi açil karnitin, iç mitokondri membranında bulunan taşıyıcı bir proteinle (**açil karnitin/karnitin taşıyıcısı**) mitokondri mebranına aktarılır.

3. basamak; mitokondri iç zarının matrikse bakan yüzünde bulunan **karnitin açil transferaz II**, açil grubunu başka bir CoA'ya aktarır ve tekrar yağ asidi açil-CoA oluşur.



Uzun zincirli yağ asidlerinin mitokondri matriksine taşınması



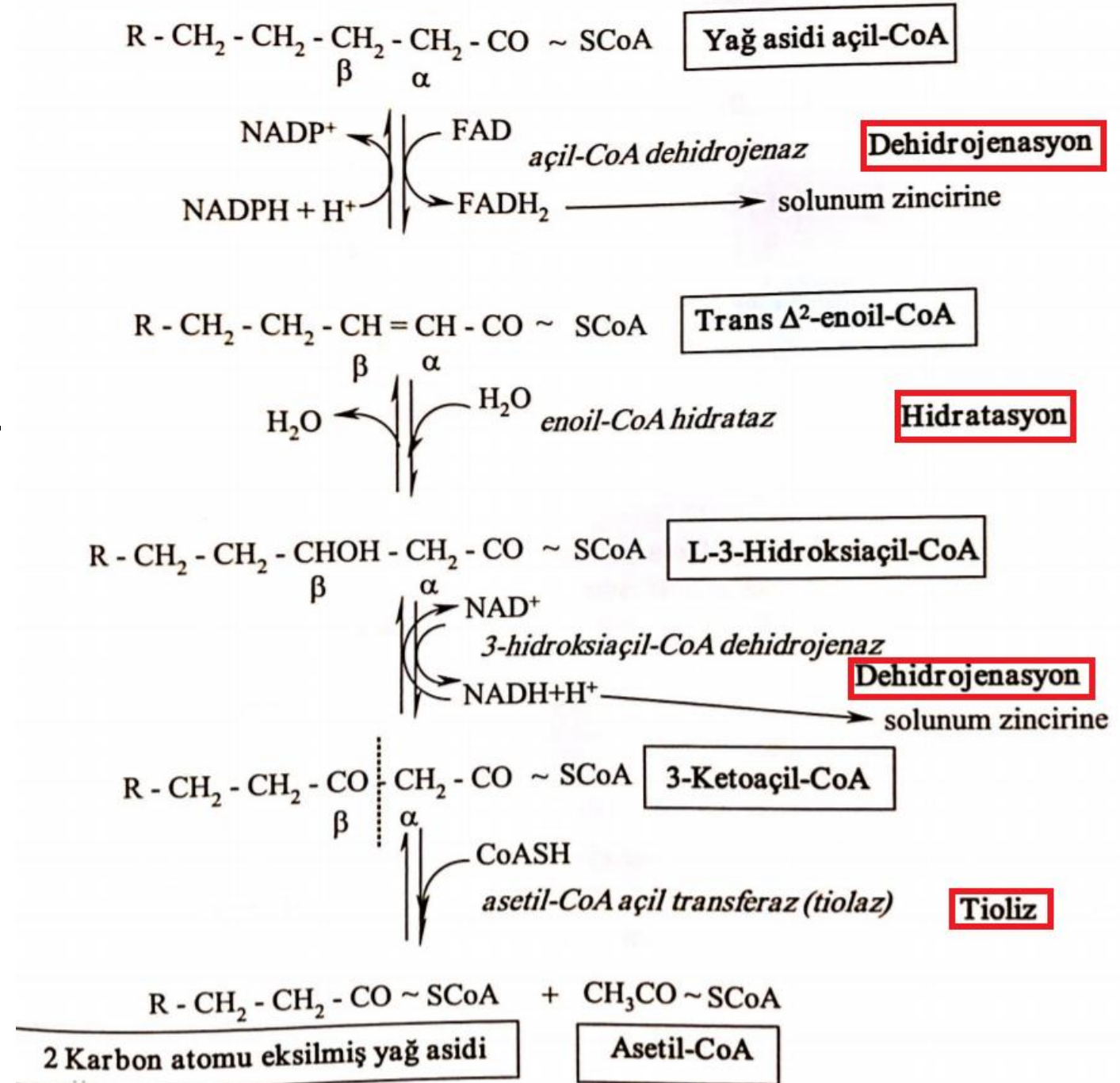
Mitokondri matriksinde β -oksidasyon 4 basamakta gerçekleşir.

1. Dehidrojenasyon; açıl CoA'nın α (2.C) ve β (3.C) atomları arasında çift bağ kurulur. Oksidasyon sonucu FADH_2 üretilir.

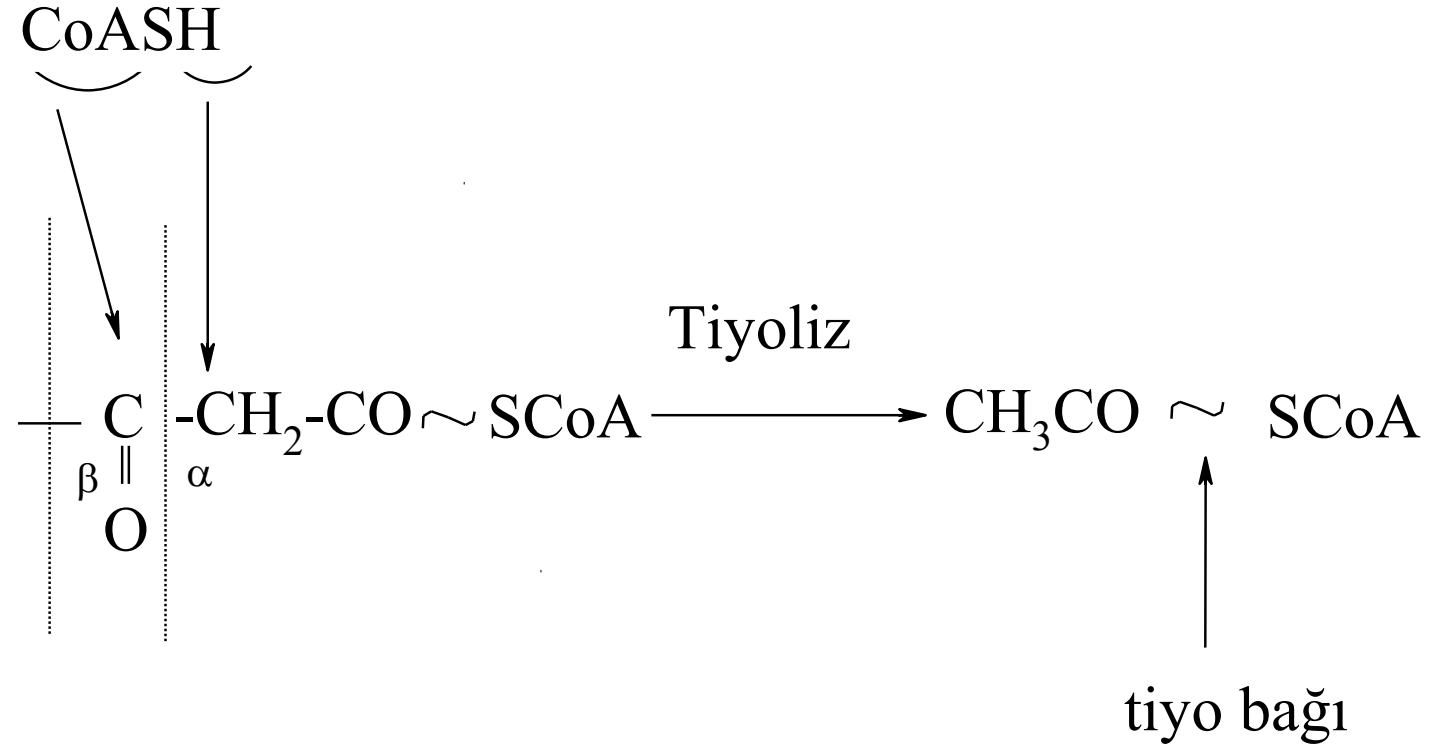
2. Hidratasyon; çift bağa su katılır. β -hidroksiaçıl-CoA oluşur.

3. İkinci dehidrojenasyon; β -hidroksi grubunun, keto grubuna yükseltgenmesi ile $\text{NADH} + \text{H}^+$ üretilir.

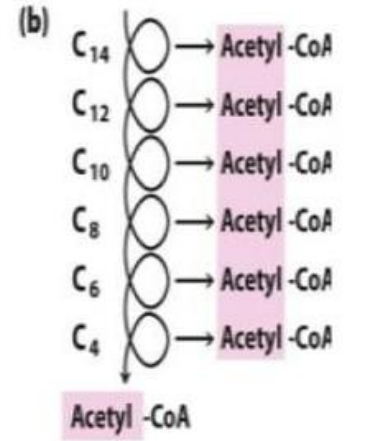
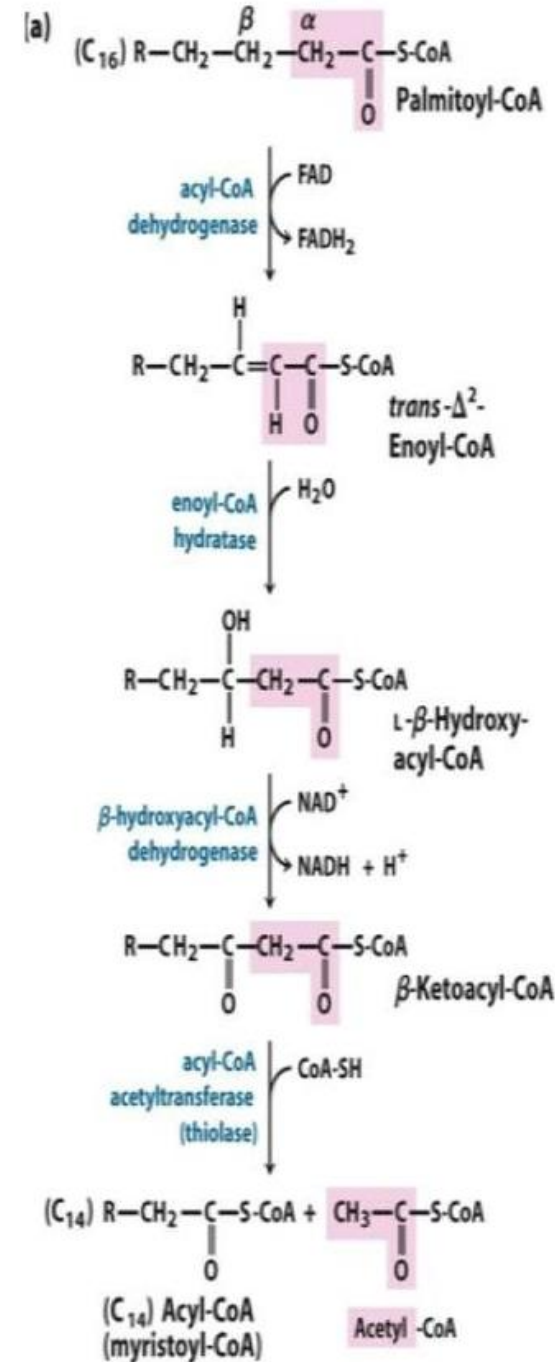
4. Tioliz/asetil-CoA'nın ayrılması;



- β -oksidasyonun son basamağında **asetil-CoA açıl transferaz (tiolaz)** enzimi, zincirin karboksil ucundan 2 karbonluk birimi ayrılıp, zincirin geri kalanına CoA bağlanmasını katalizler.
- Yağ asidi açıl-CoA iki karbon kısalırken, 1 mol asetil-CoA oluşması sağlanır.



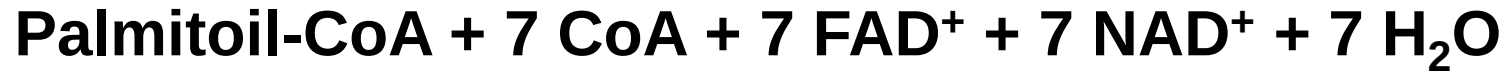
- 16 karbonlu palmitik asidin 7 kez β -oksidasyona girmesi ile **8 asetil-CoA** molekülü oluşur.
- Yağ asidi molekülünden her asetil-CoA biriminin ayrılışı için meydana gelen reaksiyonlar sırasında birer mol **FADH₂** ve **NADH+H⁺** oluşur.
- β -oksidasyon sırasında oluşan asetil-CoA'lar TCA siklusuna girerek CO₂ ve H₂O'ya kadar yıkılırlar.
- Buna göre β -oksidasyonun enerji bilançosu çok yüksektir.



β -OKSİDASYON ENERJİ BİLANÇOSU



Bu işlemin 7 kez tekrarlanması ile 8 molekül asetil-CoA elde edilir.

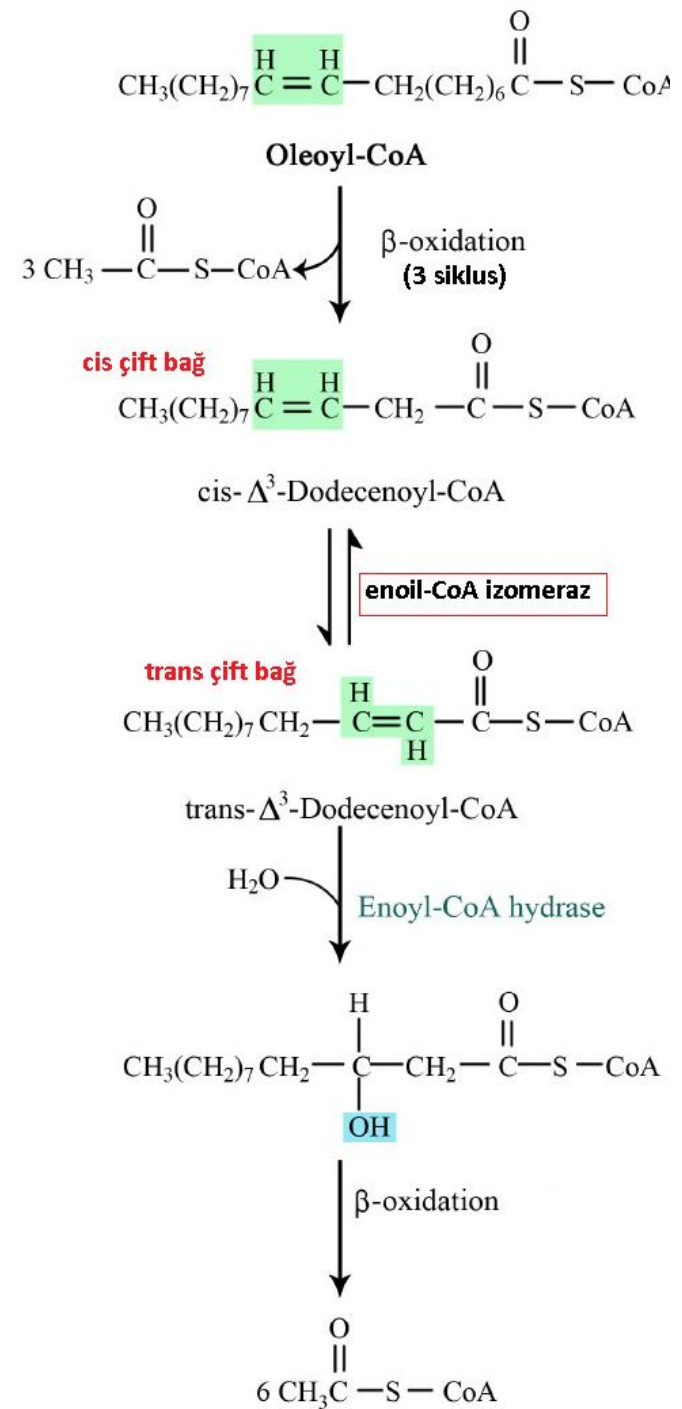


PALMITOİL-CoA YIKILIŞININ ENERJİ VERİMİ

<u>Palmitoil-CoA'dan 8 asetil-CoA molekülü oluşurken:</u>	<u>ATP sayısı</u>
7 FADH_2 , her biri solunum zincirinde oksilendiğinde 2 ATP sağlar	$2 \times 7 = 14$
7 $\text{NADH} + \text{H}^+$, her biri solunum zincirinde oksitlendiğinde 3 ATP sağlar	$3 \times 7 = 21$
8 Asetil-CoA'dan	
Her bir asetil-CoA TCA siklusunda CO_2 ve H_2O 'ya dönüştüğünde 12 ATP sağlar	$12 \times 8 = 96$
Palmitoil-CoA oluşumunda bir mol ATP harcanarak $\text{AMP} + \text{PP}_i$ 'ye dönüştüğünde	
2 yüksek enerjili fosfat bağının yıkılmasıyla harcanan 2 ATP	-2
<u>Bir molekül palmitoil-CoA'dan sağlanan toplam enerji:</u>	<u>129 mol ATP</u>

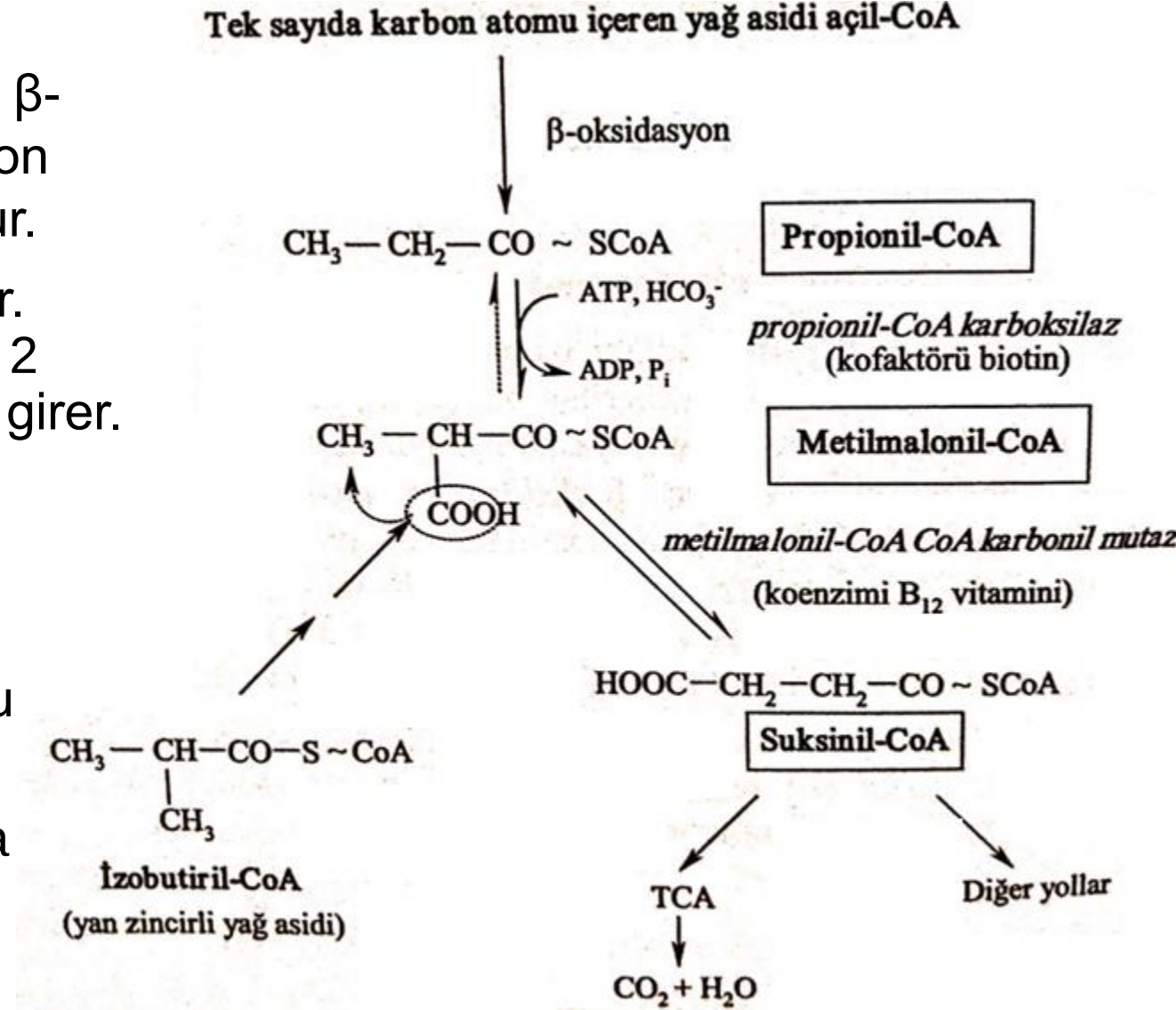
Doymamış yağ asitlerinin β -oksidasyonu

- Triaçilgliserol ve fosfolipidlerin yapısında bulunan yağ asidlerinin çoğu doymamıştır. Yani bir veya daha fazla sayıda **cis konumunda** çift bağ içerirler.
- β -oksidasyon enzimlerinden enoil CoA hidrataz cis konumundaki çift bağa su katamaz.
- Doymamış yağ asidlerinin β -oksidasyonu için, çift bağın cis konfigürasyonundan **trans** konfigürasyona dönüştürülmesi gerekir.
- Bu dönüşümü **enoil-CoA izomeras** enzimi kataliz eder.
- Birden fazla sayıda çift bağ içeren yağ asidlerinin β -oksidasyonu için izomeras enzimine ilave bir de **redüktaz** enzimi rol oynar.



Tek sayıda karbon atomu içeren yağ asidlerinin oksidasyonu

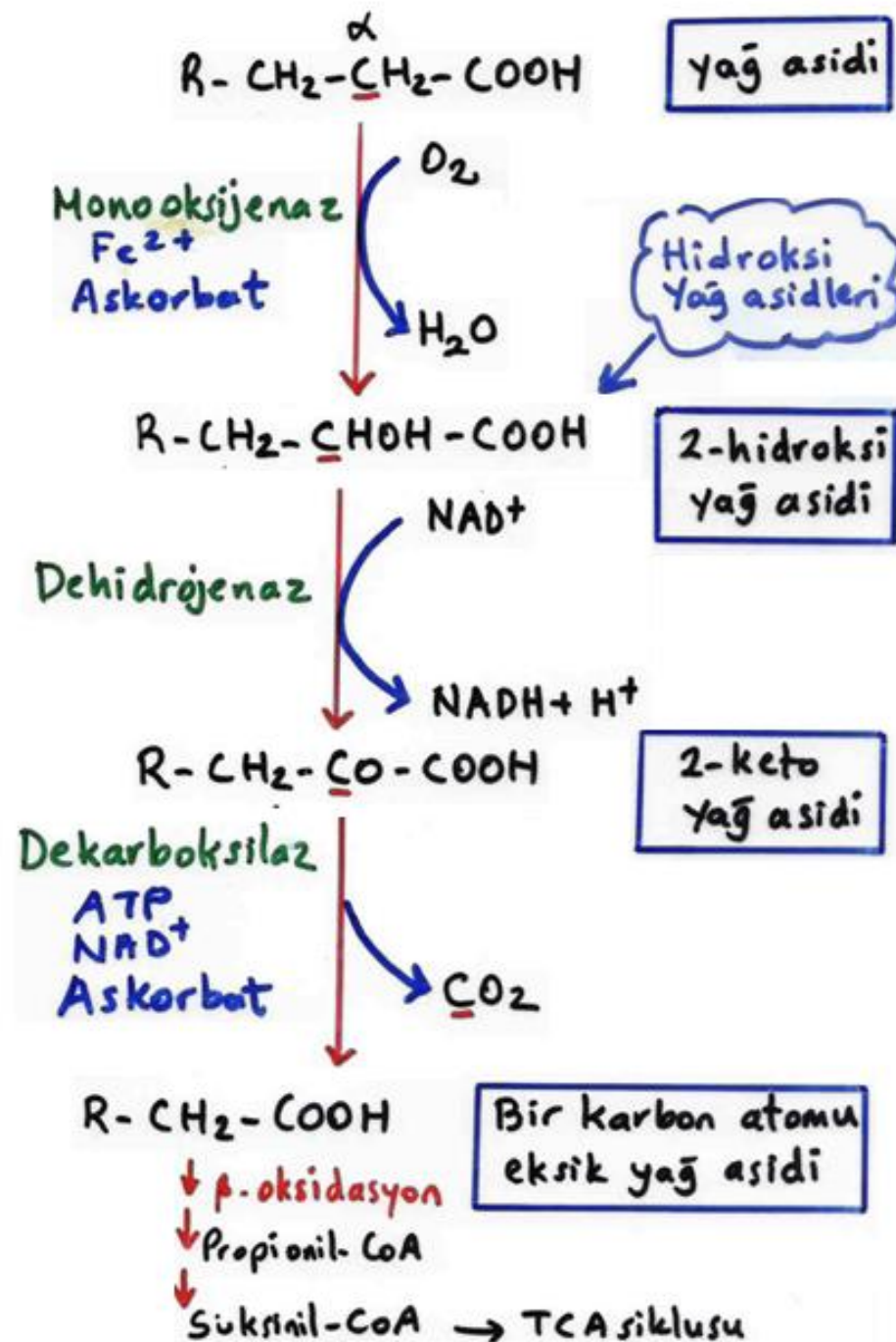
- Tek sayıda karbon atomu içeren yağ asidleri β -oksidasyona uğradığında asetil CoA'lar ve son olarak da üç karbonlu **propiyonil-CoA** oluşur.
- Asetil CoA'lar sitrik asid siklusunda oksitlenir. Propiyonil-CoA ise 3 mitokondriyal enzim ve 2 vitaminin görev aldığı farklı bir enzimatik yola girer.
- Propiyonil-CoA öncekarboksile olur ve **metilmalonil-CoA** oluşur.
- Daha sonra metilmalonil-CoA'nın karbonlarının yeniden düzenlenmesi sonucu **süksinil-CoA** oluşur.
- Süksinil-CoA TCA siklusunda oksitlenir veya kendine özgü diğer metabolizma yollarında yıkılır.



Yağ asidlerinin α -oksidasyonu

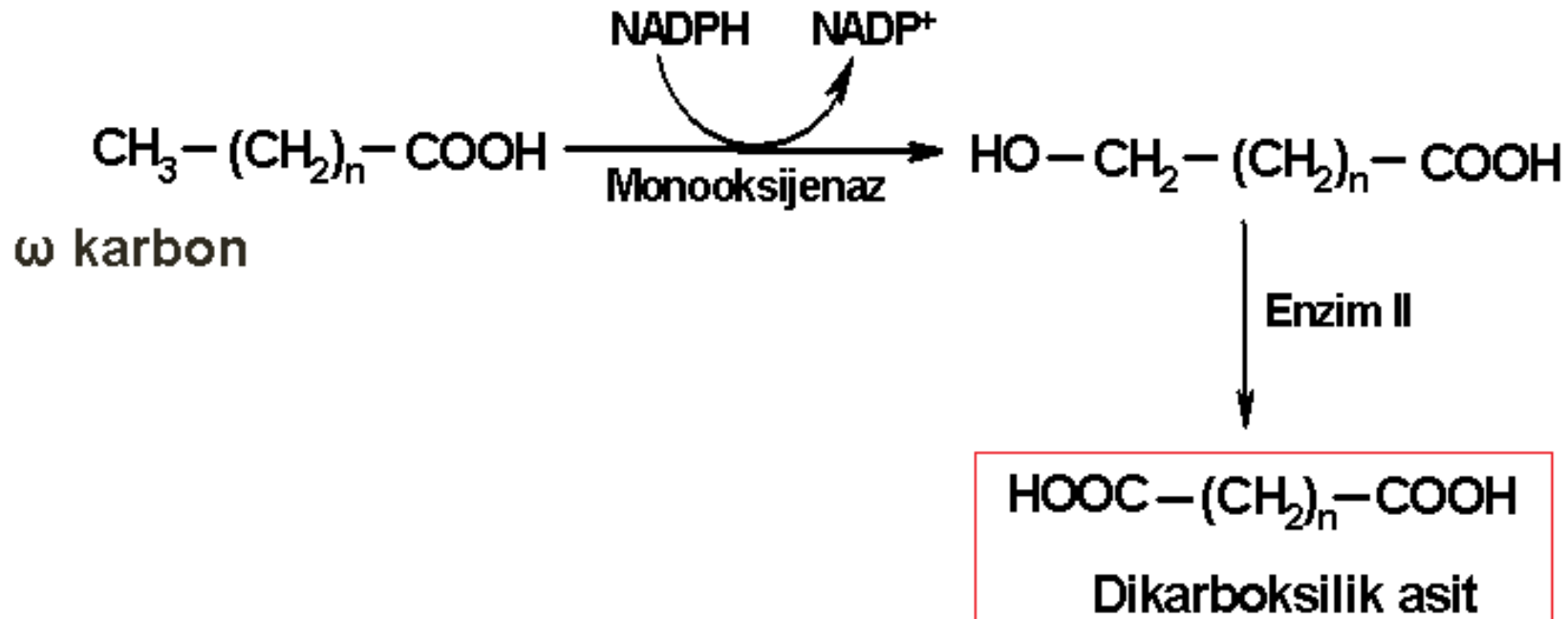
- Yağ asidi oksidasyonunun en önemli yolu mitokondride gerçekleşen β -oksidasyondur.
- Ancak yağ asidinin karboksil ucundan her seferinde bir karbonun uzaklaştırılmasını sağlayan bir diğer oksidasyon yolu vardır ve **α -oksidasyon** olarak adlandırılır.
- α -oksidasyon enzimleri **düz endoplazmik retikulum** ve **peroksizomlarda** bulunur.
- İlk reaksiyonda bir **monooksijenaz** tarafından yağ asidinin **α karbonuna** (C-2) bir –OH grubu eklenir.
- Bu reaksiyon beyin glikolipidlerinin yapısında bulunan 2-OH yağ asidlerinin yapım yoludur.
- Oluşan α -OH yağ asidleri oksidasyon ve dekarboksilasyon ile bir karbon kısalır.
- Oluşan tek sayıda karbon atomu içeren yağ asidleri β -oksidasyon ile yıkılır.

Yağ asidlerinin α -oksidasyonu



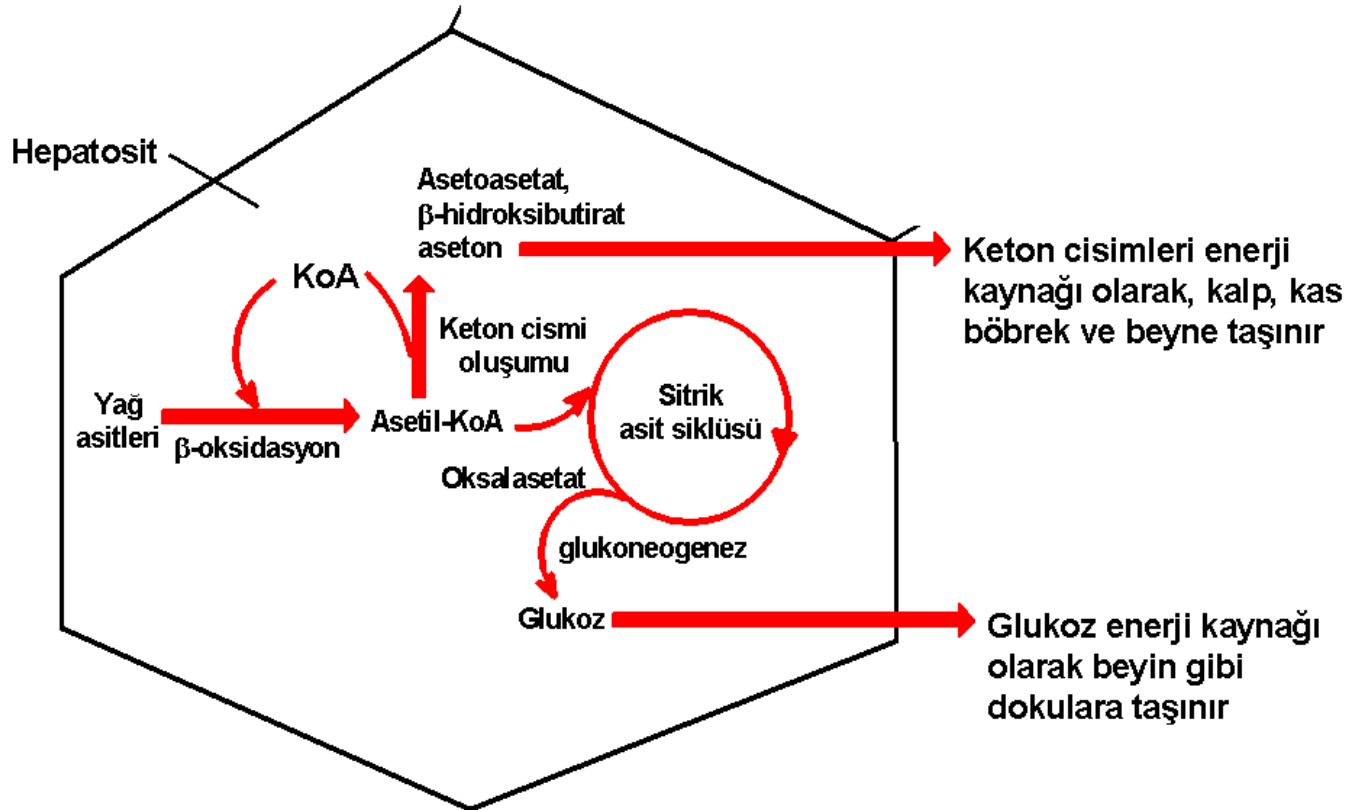
Yağ asidlerinin ω -oksidasyonu

- Çok az işleyen bir yağ asidi oksidasyon yoludur.
- Bu oksidasyonda yağ asidinin karboksil ucundan en uzak metil karbonu (ω karbon) bir **monooksijenaz** ile oksitlenerek $-\text{COOH}$ haline geçer.
- Oluşan dikarboksilik asid her iki karboksile göre de β -oksidasyona uğrar.

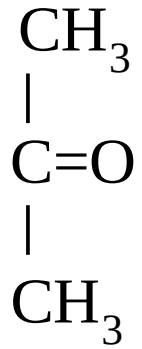


KETON CİSİMLERİ

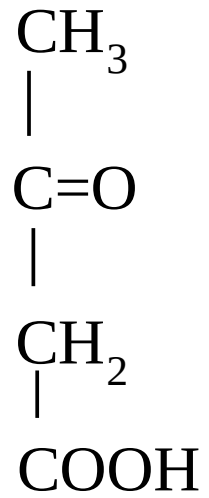
- Karaciğer ve karaciğer dışı dokularda oluşan asetil-CoA'ların en büyük kısmı enerji vermek üzere TCA siklusunda H_2O CO_2 'ye yıkılır.
- Karaciğerde asetil-CoA'ların az bir kısmından keton cisimleri oluşur.
- **Aseton, asetoasetat ve 3-hidroksibütirat** keton cisimleridir.



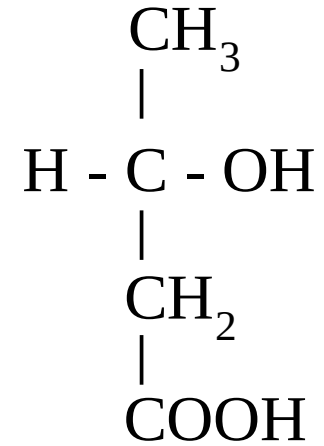
- Keton cisimleri karaciğerde olduğu halde keton cisimleri enerji kaynağı olarak kullanamayan tek organ karaciğerdir.
- Kalp, iskelet kası ve böbrek enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanabilir.
- Beyin dokusu enerji ihtiyacını öncelikle glukozdan sağlar. Ancak ileri açlıkta beyin de enerji kaynağı olarak keton cisimlerini kullanabilir.



Aseton



Asetoasetik asid

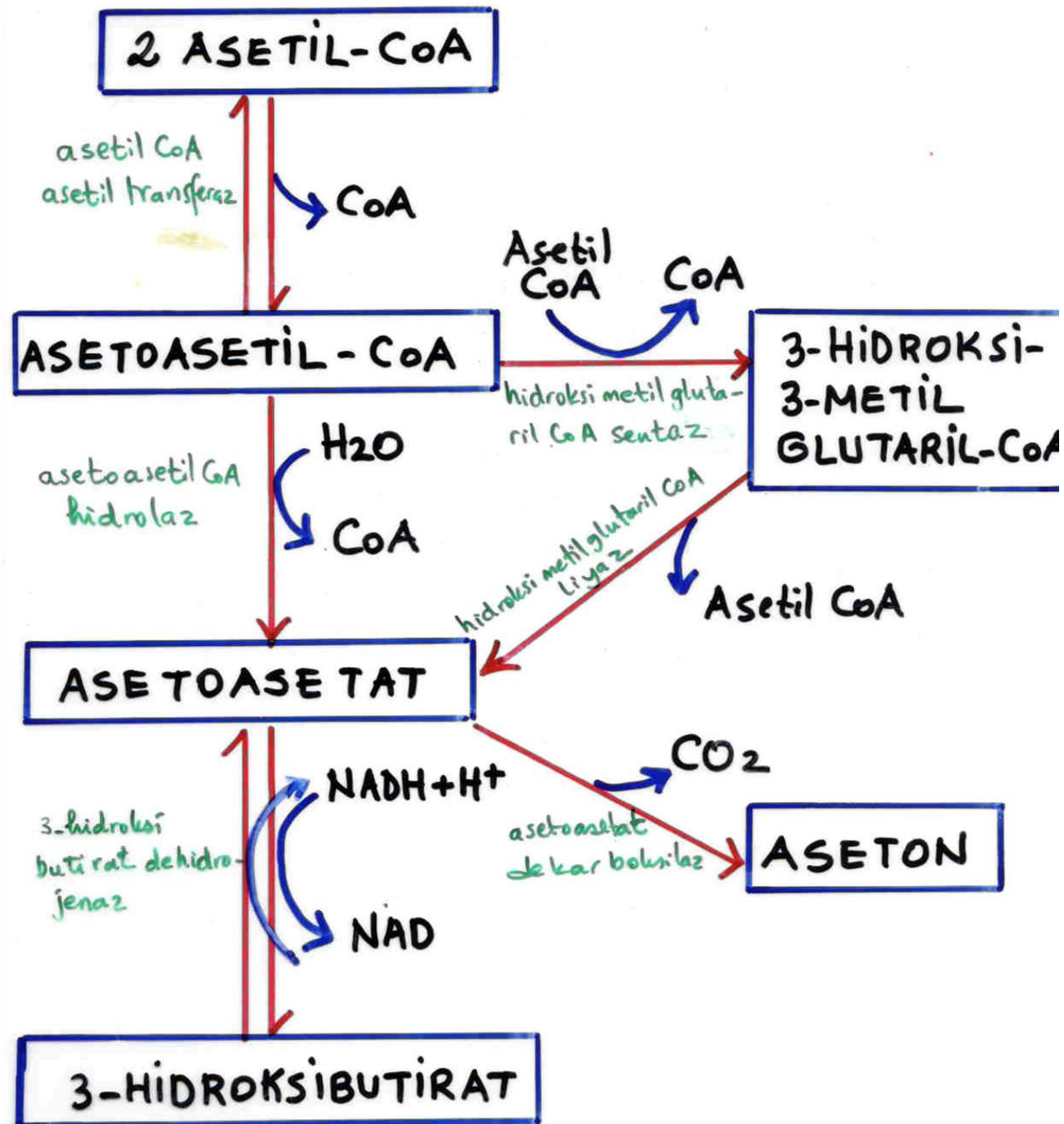


3 - Hidroksibutirik asid

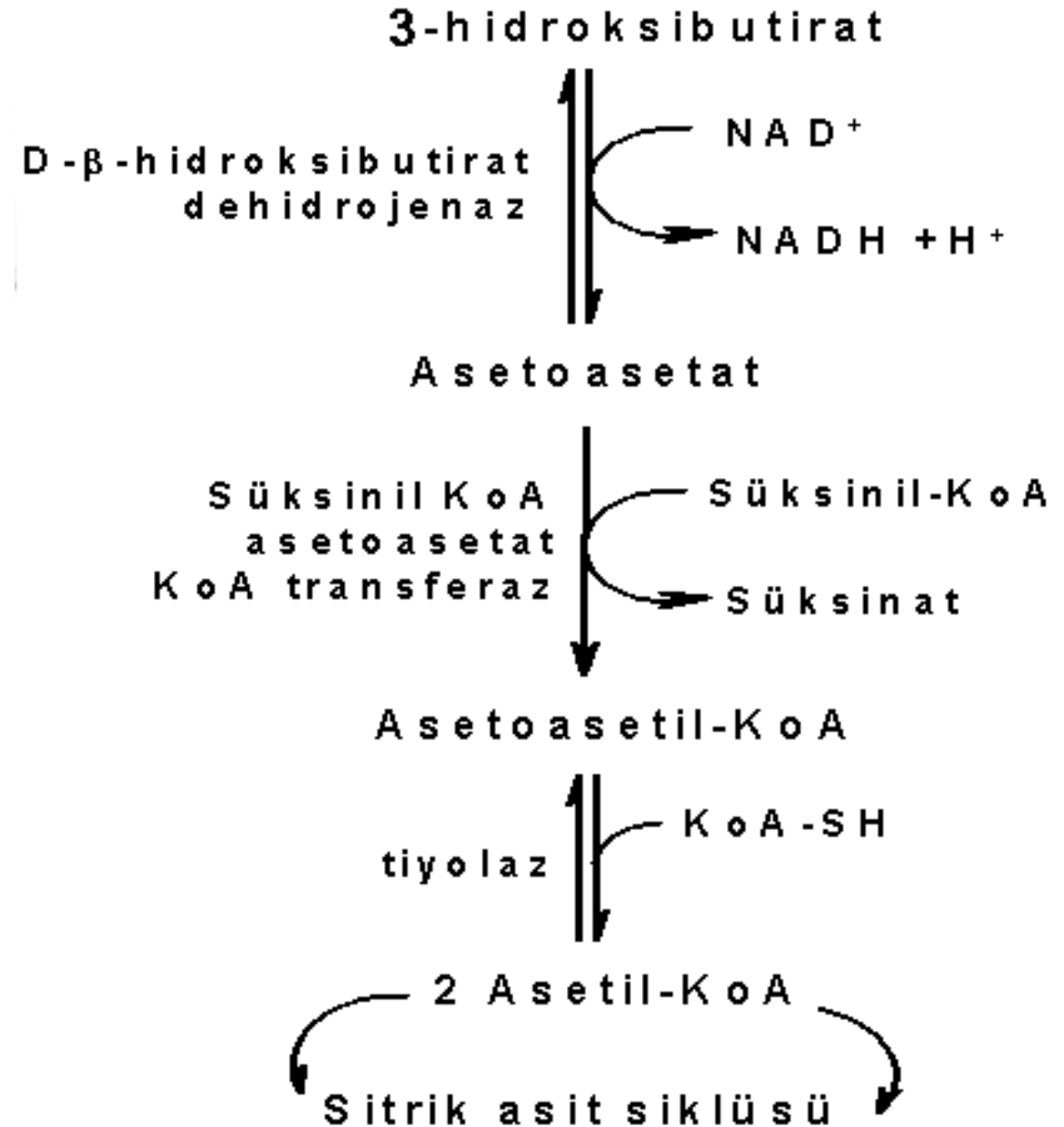
Ketojenez

- Keton cisimleri sentezine **ketojenez** denir.
- Karaciğer mitokondrisinde asetil-Co'dan keton cisimleri iki yolla sentez edilir.
- Birinci yolda, iki molekül asetil-CoA birleşerek asetoasetil-CoA'yı oluşturur. Daha sonra asetoasetil-CoA'dan, CoA'nın ayrılması ile **asetoasetik asid (asetoasetat)** meydana gelir.
- İkinci yolda, bir mol asetoasetil-CoA'nın diğer bir asetil-CoA ile kondansasyonu sonucu 3-hidroksi-3-metilglutaril (HMG-CoA) oluşur. Daha sonra HMG-CoA'dan, asetil-CoA'nın ayrılması ile **asetoasetat** meydana gelir.
- İki yol ile oluşan asetoasetatın indirgenmesi ile **3-hidroksibütirat** oluşur.
- Asetoasetatın diğer bir kısmının dekarboksile olması ile **aseton** meydana gelir.
- Kandaki toplam keton cisimlerinin %75-80'ini 3-hidroksibütirat, %20'sini asetoasetat, %2 kadarını da aseton oluşturur.

Ketojenez



- Karaciğerde oluşan bu keton cisimleri karaciğer hücrelerinden difüzyon ile kana geçer.
- Karaciğer dışı dokular tarafından alınan 3-hidroksibütirat tekrar asetoasetata yükseltgenir.
- Oluşan asetoasetat, CoA ile birleşerek aktiflenir ve asetoasetil-CoA'ya dönüşür.
- Daha sonraki aşamada asetoasetil-CoA iki mol asetil-CoA'ya ayrılır ve bu asetil-CoA'lar TCA siklusunda yükseltgenirler ve iskelet kası, kalp kası ve böbrek gibi dokuların enerji ihtiyacını karşılarlar.



Ketozis

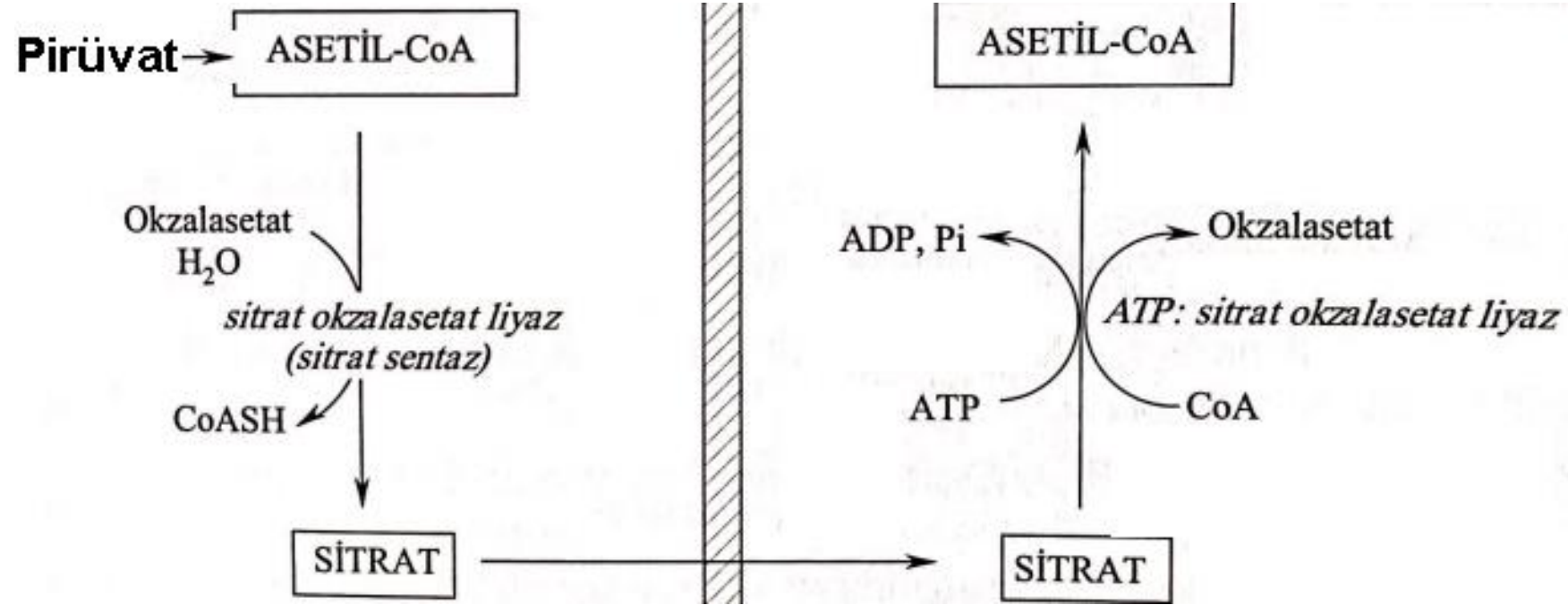
- Normal şartlarda keton cisimlerinin kana geçen miktarları çok azdır, %2-3 mg kadardır.
- Böbrek eşiği aşılmadığı için bu maddeler idrarda bulunmazlar.
- Kandaki keton cismi konsantrasyonunun artmasına **ketonemi**, kanda miktarı artan keton cisimlerinin idrara çıkmasına da **ketonüri** denilir.
- Şiddetli açlık ve kontrolsüz diyabette ketonemi ve ketonüri görülür.
- Keton cisimlerinin artması ile görülen genel bozukluk tablosuna **ketozis** adı verilir.
- Aseton hariç keton cisimleri asid karakterde oldukları için kanın pH değerini düşürürler, buna **ketonemik asidoz (ketoasidoz)** denilir.
- Kontrolsüz diyabette keton cisimlerinin kan düzeyi %90 mg'a çıkabilir. Bu koşullarda uçucu olan aseton nefese karakteristik kokusunu verir.

YAĞ ASİDLERİNİN BİYOSENTEZİ (LİPOJENEZ)

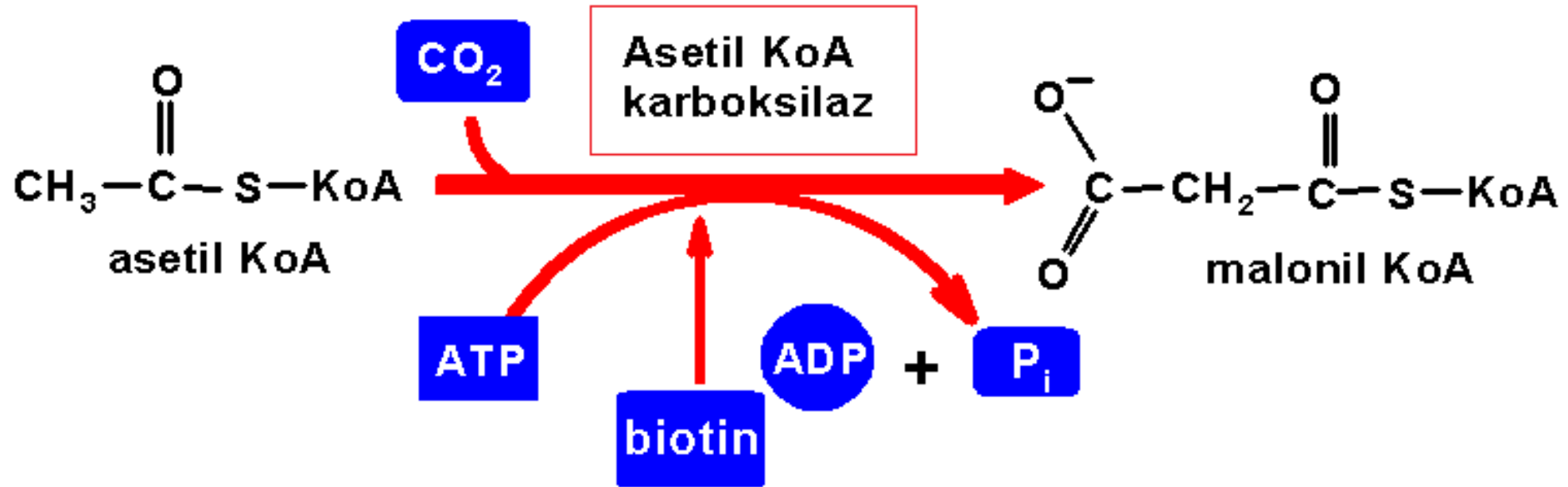
- Yağ asidlerinin büyük kısmı besinlerle dışarıdan sağlanır.
- Ancak başta karaciğerde ve laktasyon döneminde meme bezlerinde, daha az oranda yağ dokusunda de novo yağ asidi sentezi gerçekleşir.
- Yağ asidi sentezi ön maddesi asetil-CoA'dır.
- Hücrenin sitosol fraksiyonunda gerçekleşir.
- Sentezde ATP ve indirgeyici güç olarak **NADPH** kullanılır.
- Yağ asidi sentezi iki basamakta gerçekleşir.
 1. Sitosolde asetil-CoA moleküllerinden 16 karbonlu doymuş yağ asidi olan palmitik asid oluşumu.
 2. Palmitik asidden başlayarak mitokondri veya mikrozomda mevcut yağ asidi zincirinin uzatılması ve desatürasyon (çift bağ katılması) işlemleri

Asetil-CoA'nın sitosole taşınması

- Yağ asidi sentezinde kullanılan asetil-CoA molekülleri mitokondride sentezlenir. Ancak yağ asidi sentezi sitosolde gerçekleşir.
- Asetil-CoA'nın, CoA kısmı mitokondri zarını geçemez. Sadece asetil kısmı sitrat şeklinde taşınır.
- Mitokondride pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu ile oluşan asetil-CoA'lar, okzalasetat ile birleşerek **sitrat** oluşturur.
- Organizmanın enerjiye ihtiyacı olmadığı durumlarda TCA siklusuna girmeyen sitrat, sitosole geçer.
- Sitosole geçen sitrat burada tekrar asetil-CoA ve okzalasetata ayrılır.
- Böylece asetil-CoA sitosole taşınmış olur.



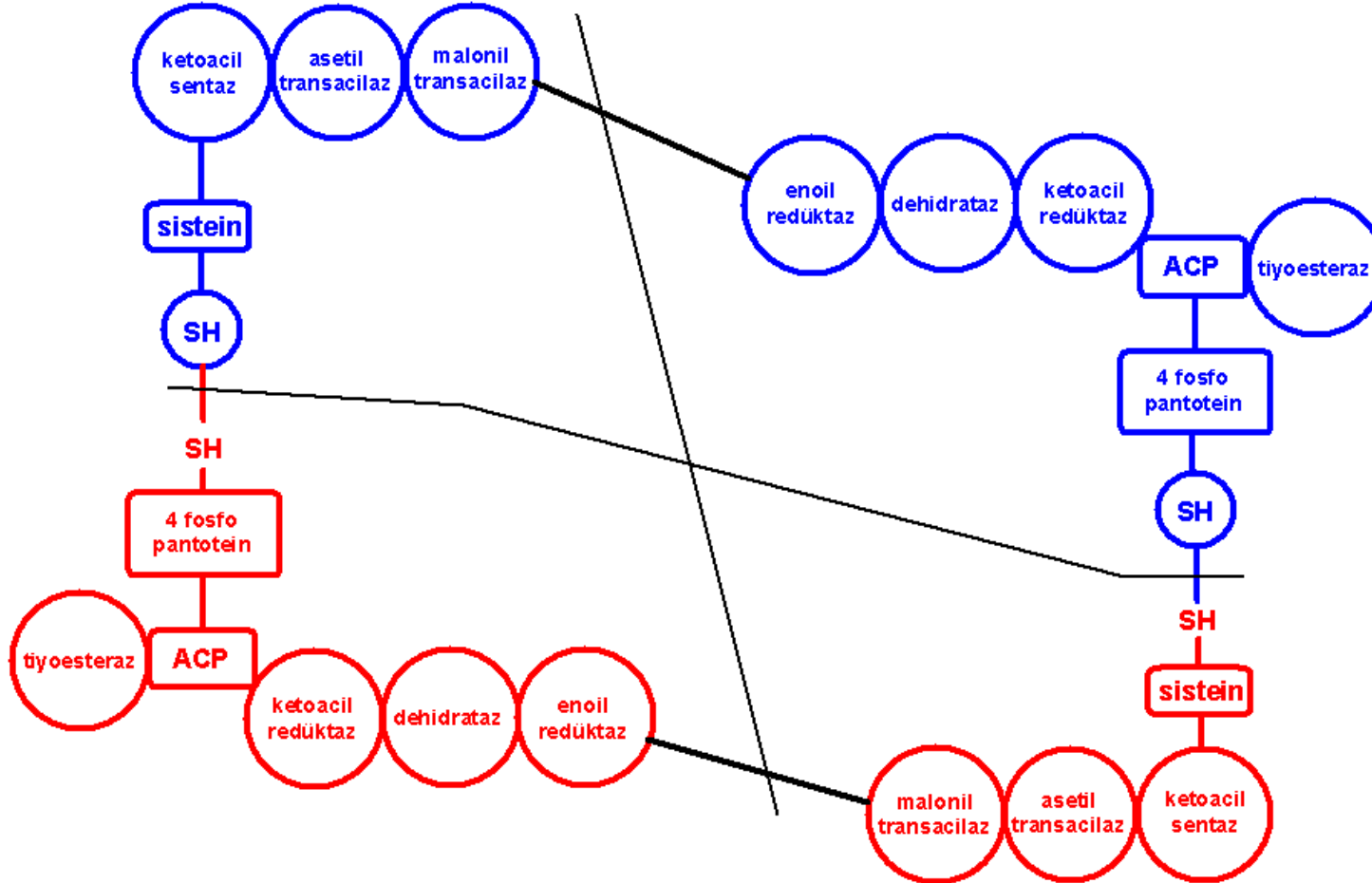
- Yağ asidi sentezinin başlangıç adımı **malonil-CoA** sentezidir.
- Sitosolde asetil-CoA'nın karboksillenmesi ile malonil-CoA oluşur.
- Bu reaksiyonu kofaktörü biotin olan, **asetil-CoA karboksilaz** kataliz eder.



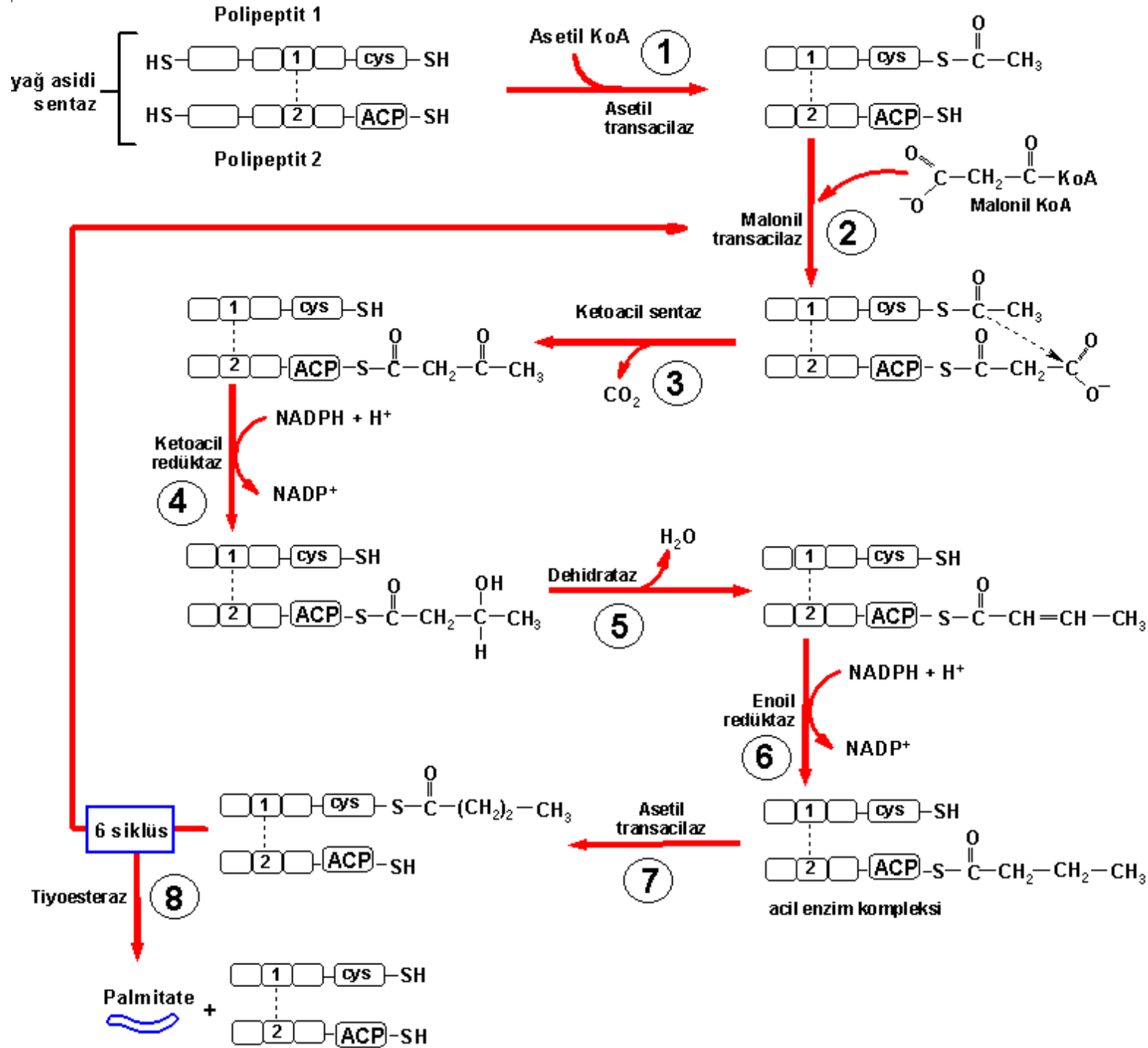
Yağ asidi sentaz enzim sistemi

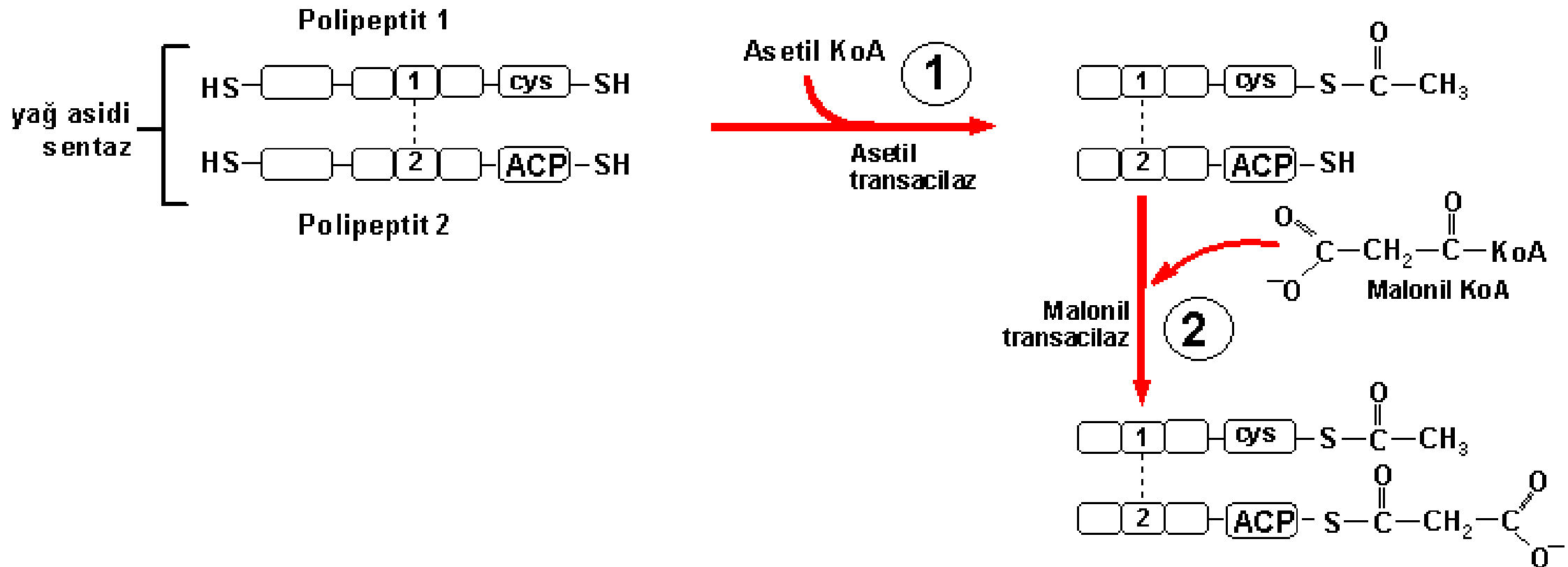
- **Malonil-CoA** sentezi hariç, yağ asidi biyosentezinde yer alan reaksiyonlar **yağ asidi sentaz** adlı çok enzimli bir kompleks tarafından katalizlenir.
- Bu kompleks açil grubunu taşımaktan sorumlu 4-fosfopantotein içeren bir **açil taşıyıcı protein (ACP)** bölgesi ile 7 farklı enzimi içermektedir.
- Bu enzimler birbiri ile sıkı sıkıya bir demet halinde bir agregatın parçalarını oluştururlar.
- Yağ asidi sentaz enzim kompleksi dimer formundadır.

- Yağ asidi sentaz enzim kompleksinin iki aktif bölgesi vardır.
 - açıl taşıyıcı proteinin (ACP) yapısındaki 4-fosfopantoteinin –SH grubu, **ACP-SH bölgesi**
 - apoenzim kısmında spesifik bir sistein (cys) kalıntısının –SH grubu, **cys-SH bölgesi**



Yağ asidi sentaz enzim kompleksinin dimer formu

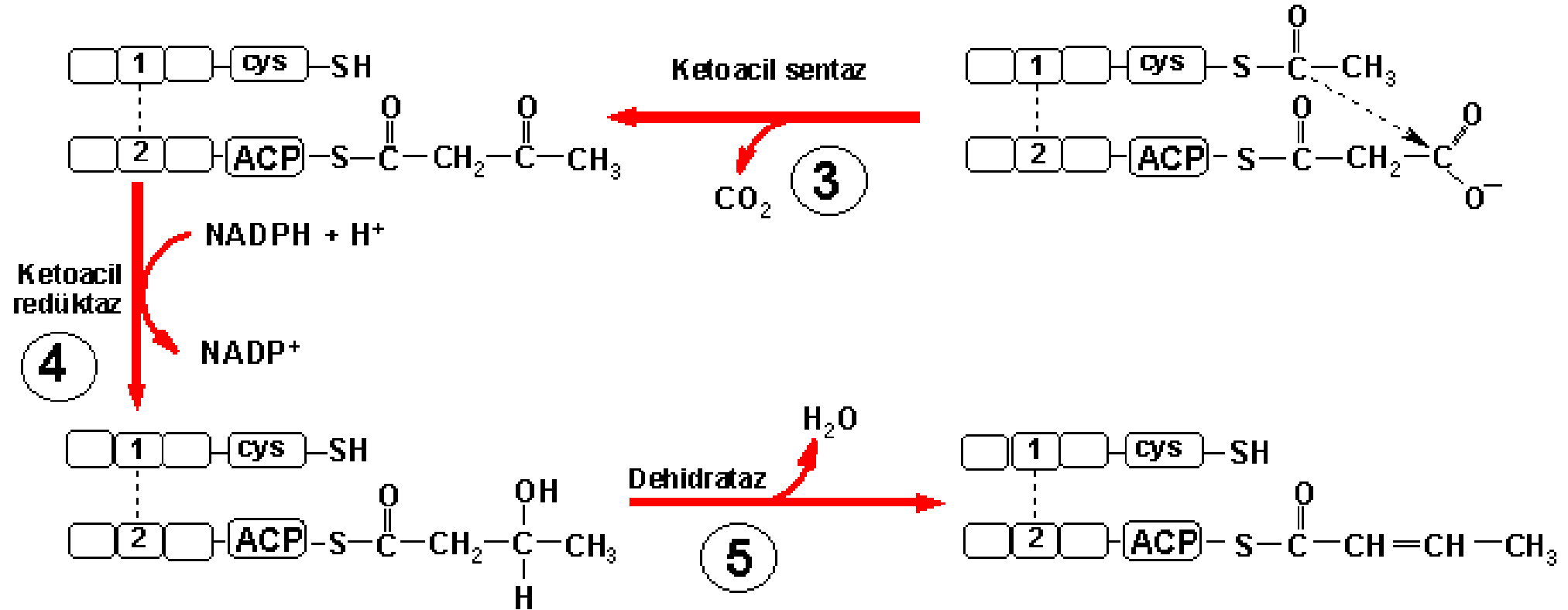




3- kondensasyon; cys-SH bölgesindeki asetil grubu, ACP-SH bölgesindeki dekarboksile olan malonil grubu üzerine aktarılır. Böylece cys-SH bölgesi boşalır.

4- hidrojenasyon; indirgenme

5- dehidratasyon; bir molekül su çıkışı

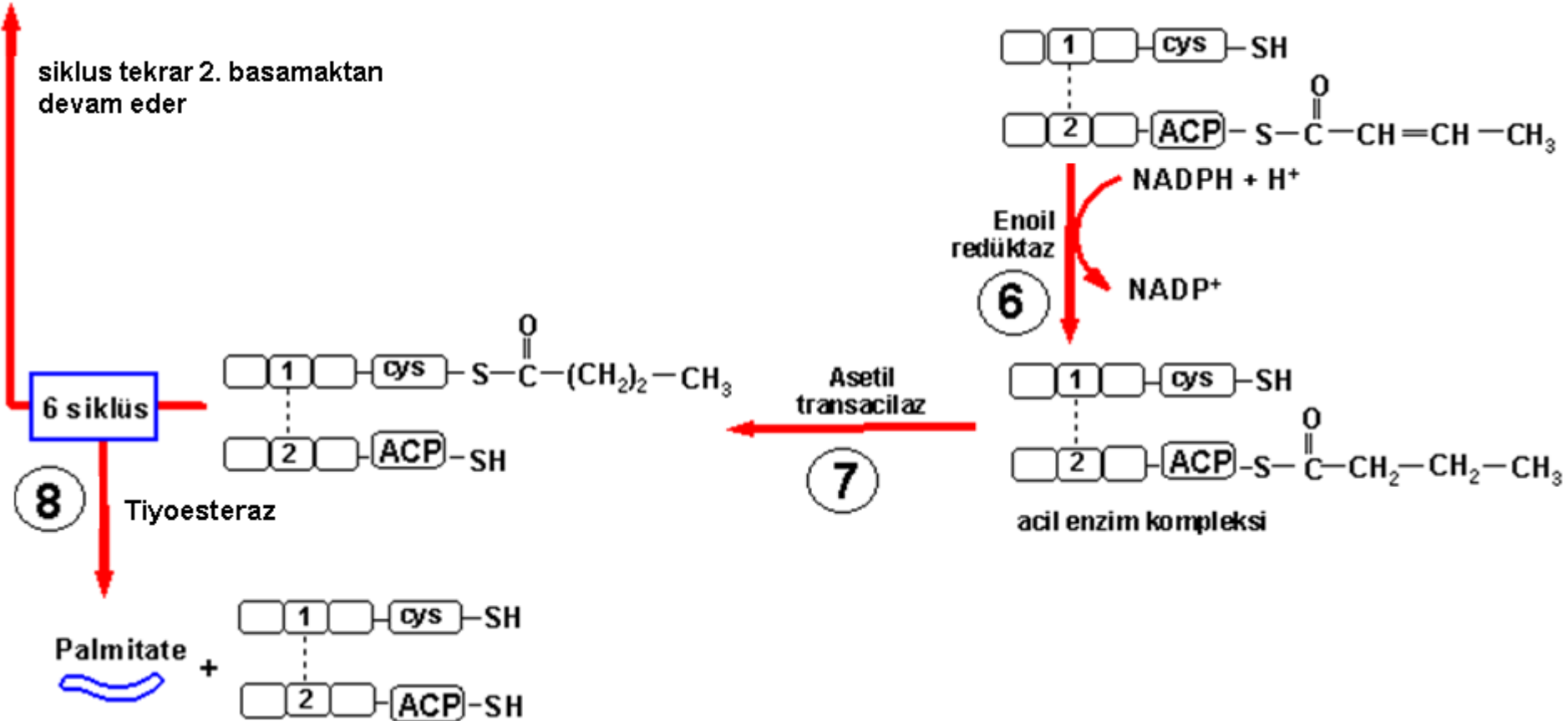


6- hidrojenasyon; indirgenme (4 karbonlu doymuş açil grubu oluşur)

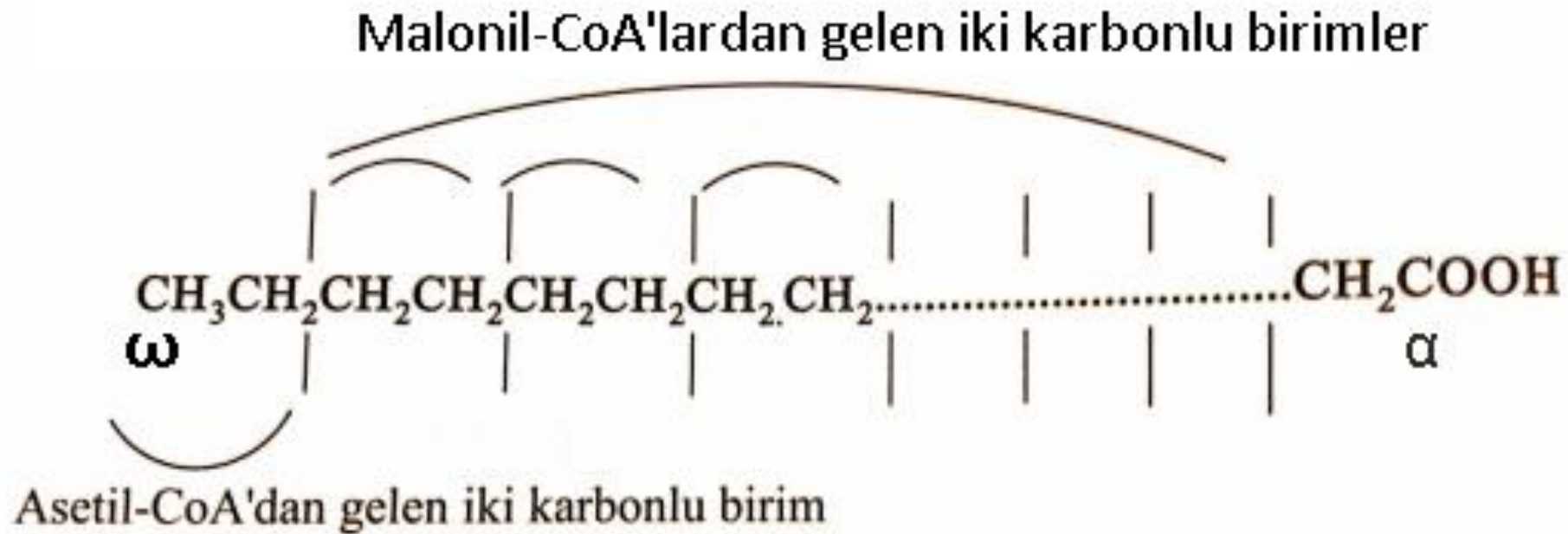
7- translokasyon; bu oluşan 4 karbonlu doymuş açil grubu boş olan cys-SH bölgesine aktarılır. Böylece ACP-SH bölgesi boşalır.

Boşalan ACP-SH bölgesine yeni bir malonil-CoA'nın bağlanması ile siklus tekrar 2. aşamadan devam eder. Siklusun 6 kez tekrarlanması ile 16 C'lu palmitoil açil-enzim kompleksi oluşur.

8- Tiyoesteraz katalizi ile 16 C'lu palmitik asid enzim kompleksinden ayrılır.



- Sentezlenen yağ asidinin ω karbon atomu asetil-CoA'dan diğer tüm karbon atomları malonil-CoA'dan gelir.
- 3 C'lu malonil-CoA birimleri CO_2 çıkışı ile kondanse olduğu için sonuçta 3 C'lu değil 2 C'lu asetil birimleri halinde kondanse olur.



Yağ asidlerinin biyosentezi sırasındaki indirgenme reaksiyonları için gerekli hidrojenler NADPH'lar tarafından sağlanır. NADPH kaynağı ise özellikle karaciğer ve yağ dokusundaki **pentoz fosfat yoludur.**

Sentez edilen doymuş yağ asidleri karaciğerde,

- Dehidrojene edilerek doymamış yağ asidlerine dönüştürülür.
- Triaçilgliserollerin ve fosfolipidlerin sentezinde kullanılır.
- Enerji vermek için yükseltgenir.
- Yağ dokusuna sevk edilir.

Yağ asidi zincirinin uzatılması

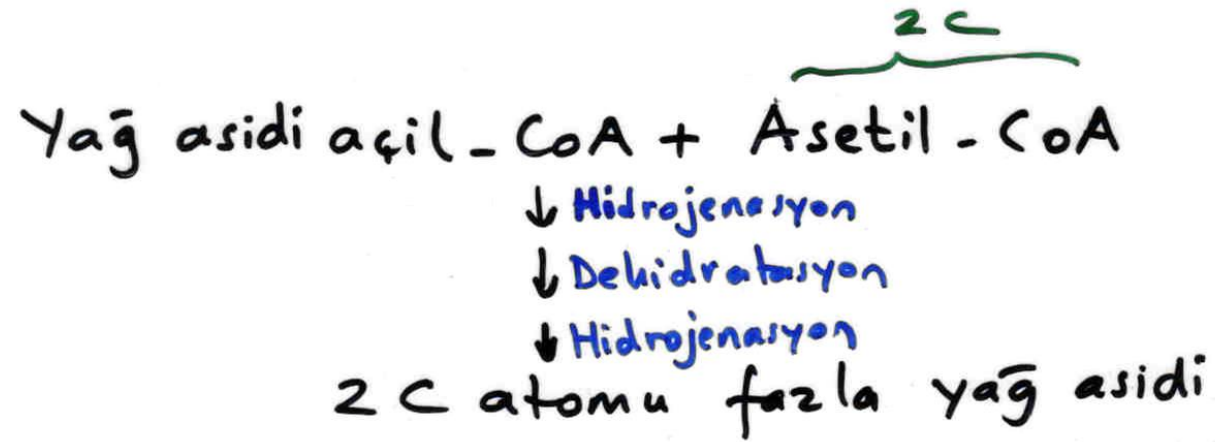
- Yağ asidi sentaz reaksiyonunun son ürünü 16 C'lu palmitik asiddir.
- Ancak organizmada bulunan triaçilgliserollerde 18, 20, 22 ve 24 C'lu yağ asidleri de bulunmaktadır.
- Bu uzun zincirli yağ asidleri, **düz endoplazmik retikulumda ve mitokondride** palmitik asidin karbon zincirinin uzatılması ile sentezlenir.

Mitokondride, asetil-CoA birimleri yağ asidi açil-CoA'nın karbonil ucuna, CoA çıkışı ile eklenir.

Endoplazmik retikulumda, mitokondriden farklı olarak zincir uzatılması malonil-CoA'dan iki karbonlu gruplar aktarılarak gerçekleşir.

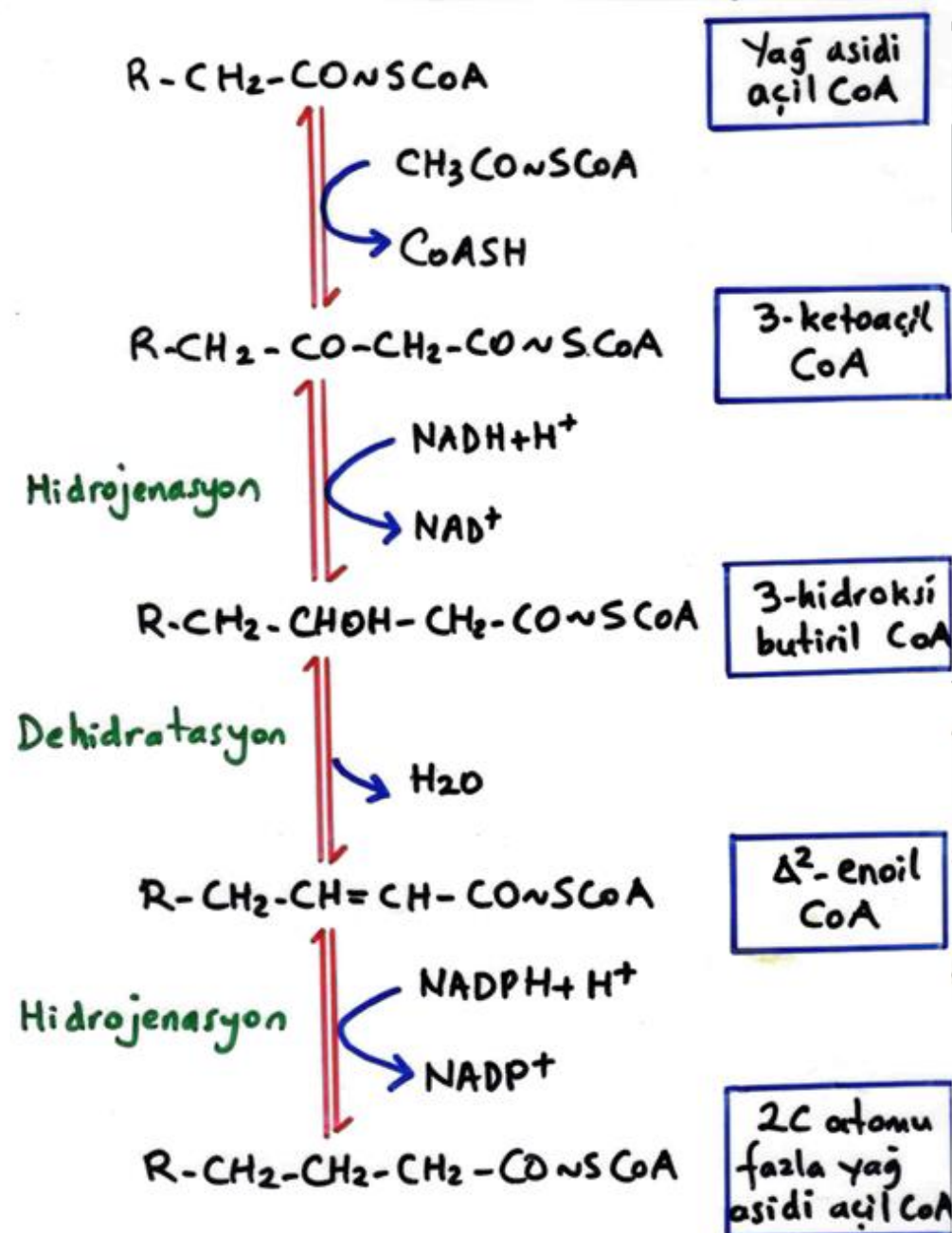
Yağ asidi zincirinin uzatılması

Mito kondrilerde



Mikrozoamlarda (Endoplazmik retikulum)





-YAĞ ASIDI ZİNCİRİNİN UZATILMASI-
(Mitokondri)

Yağ asidlerine çift bağ katılması (desatürasyon=dehidrojenasyon)

- Doymuş yağ asitleri palmitik asid (16 C) ve stearik asid (18 C), doymamış yağ asidlerinin sentezinde öncül olarak kullanılır.

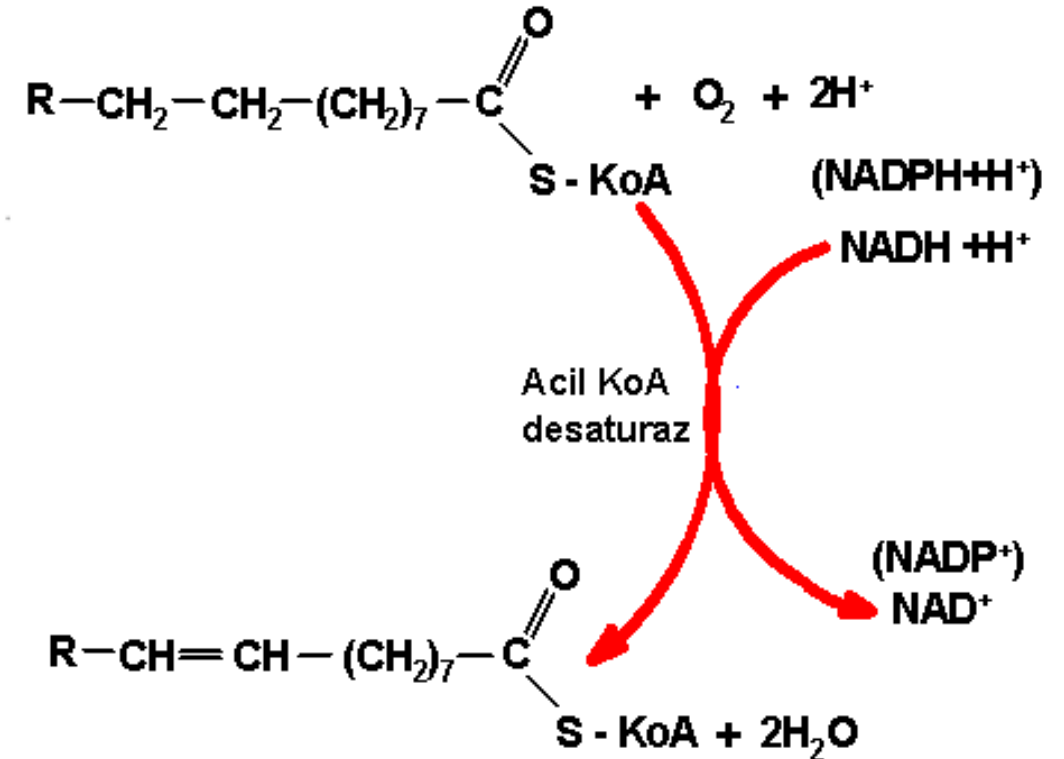
- Yağ asidi zincirine çift bağ katılması ile;

Palmitik asidden → Palmitoleik asid (16C: 1 çift bağ)

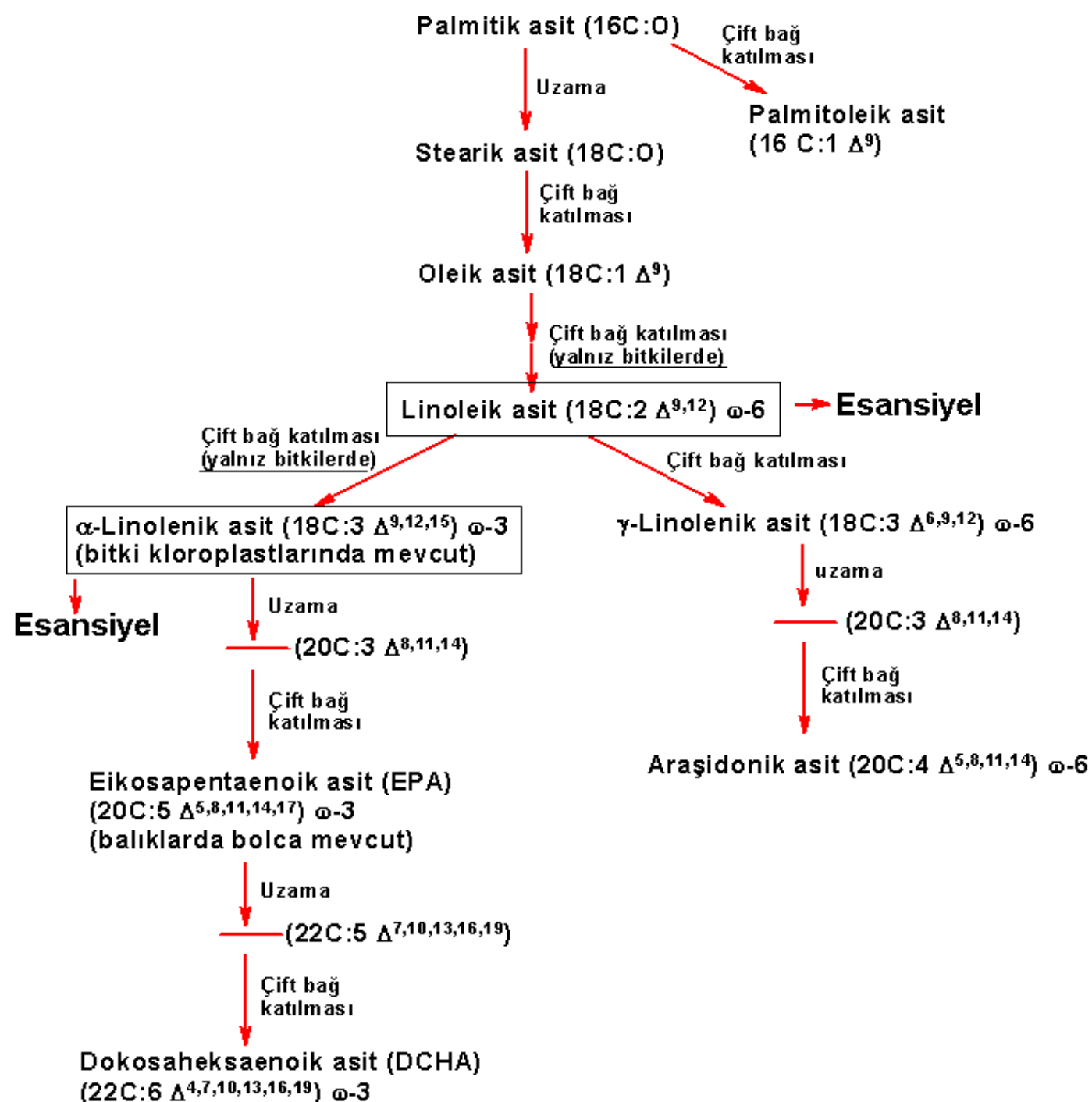
Stearik asidden $\rightarrow$ Oleik asid (18C: 1 çift bağ) sentezlenebilmektedir.

- Dehidrojenasyon reaksiyonlarını karaciğer ve yağ dokusu mikrozomlarında bulunan **monooksijenazlar** (açil-CoA desatüraz) kataliz eder.

- Enzimin etkisi için NADPH veya NADH ile elementel oksijene ihtiyacı vardır. Çift bağ katılması sırasında bir oksijen molekülüne (O_2) 4 elektron aktarılarak 2 molekül H_2O oluşturulur.



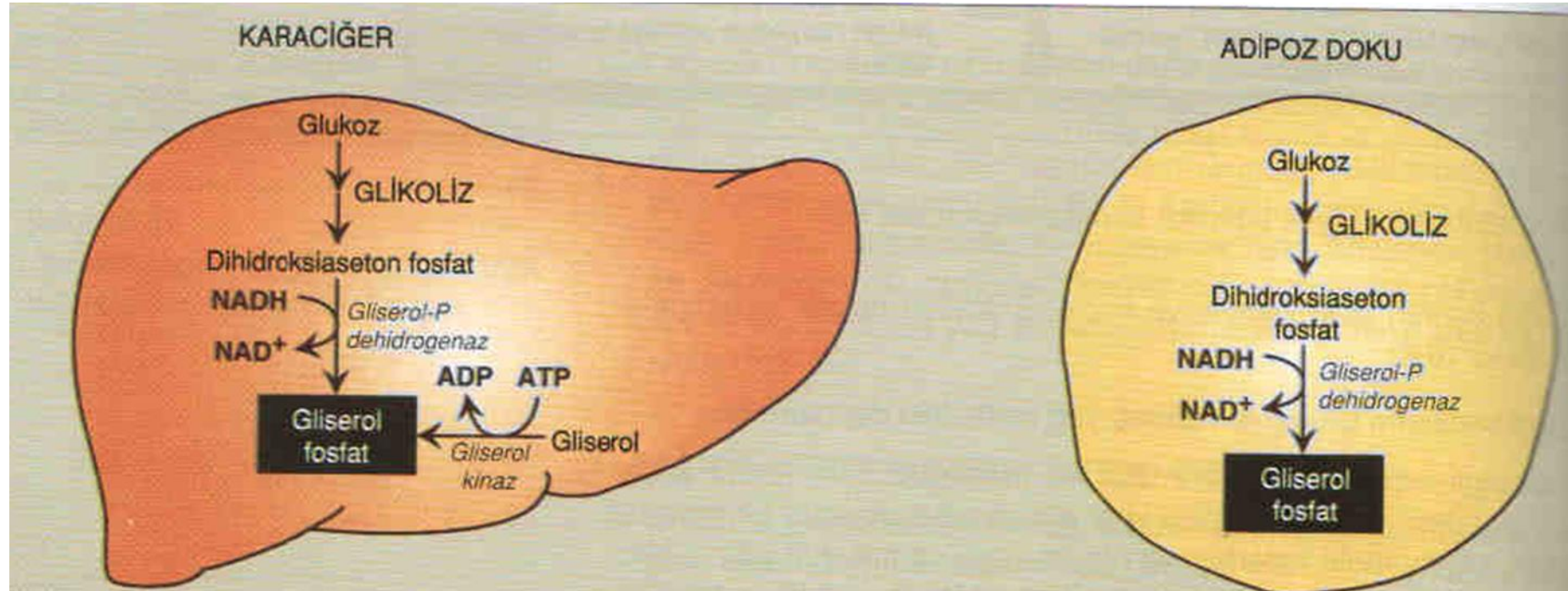
- Doymuş bir yağ asidine ilk çift bağ daima 9. ve 10. karbonlar arasına (C9) yerleştirilir.
- Yağ asidi doymamış ise yeni katılan çift bağ daima karboksil grubu ile karboksil grubuna en yakın çift bağ arasına katılır.
- Bu nedenle insan vücudunda oleik asidden (18C;1:Δ9),linoleik asid (18C;2:Δ9,12) ve α-linolenik asid (18C;3:Δ9,12,15) sentezlenemez.
- Besinlerle dışarıdan alınması gereken bu yağ asidleri esansiyel yağ asidleri olarak adlandırılmaktadır.
- Dışarıdan alınan linoleik asid, desatürasyon ve zincir uzatılması ile γ-linolenik asid ve araşidonik aside (prostaglandinlerin ön maddesi) dönüşebilir.
- Benzer şekilde dışarıdan alınan α-linolenik asid de desatürasyon ve zincir uzatılması ile EPA (eikozapentaenoik asid) ve DHA'ya (dokosaheksaenoik asid) dönüşebilir.



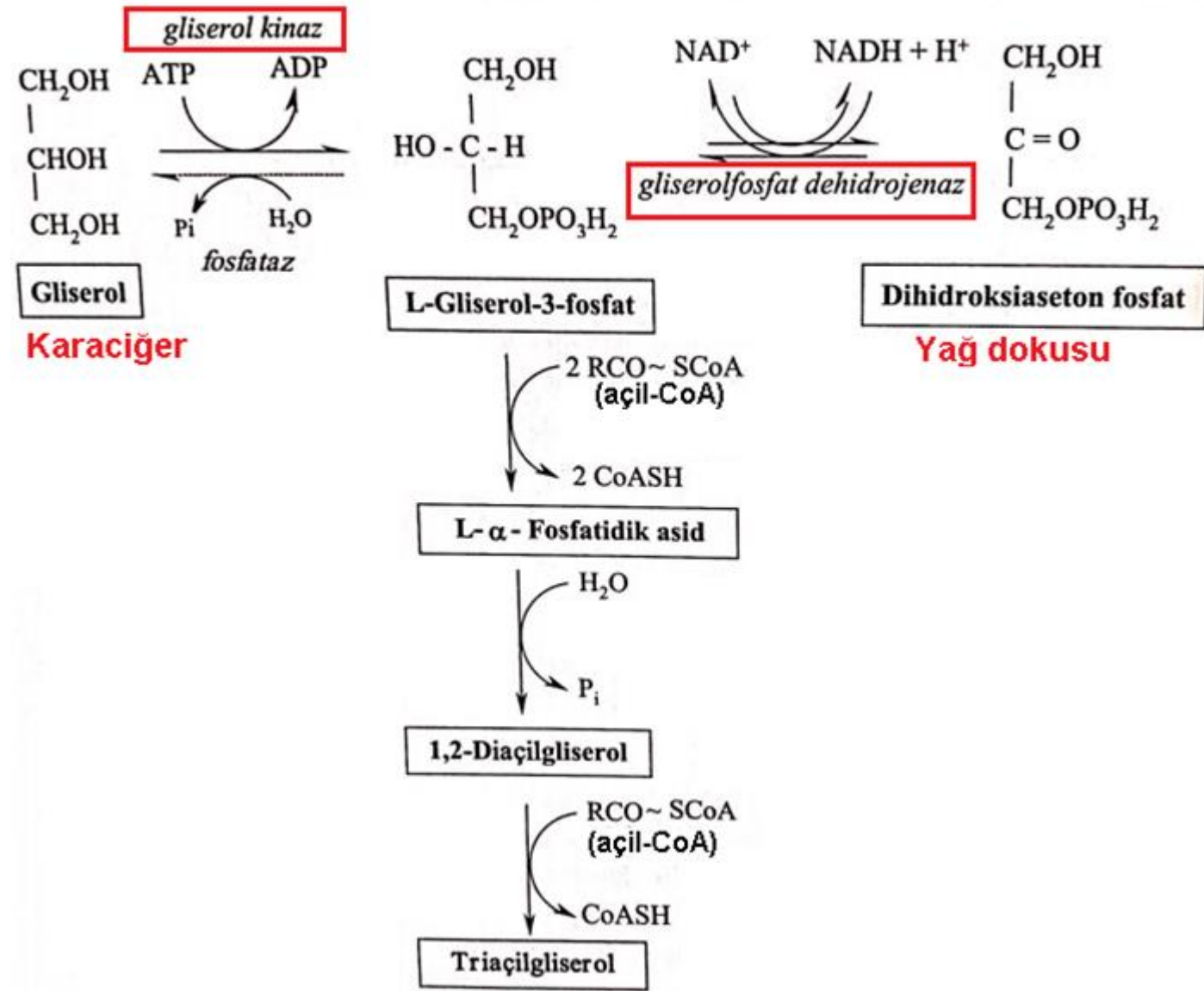
TRİAÇİLGLİSEROL BİYOSENTEZİ

- Vücutta protein ve karbohidrat metabolizması sırasında oluşan enerjinin fazlası yağ asidleri sentezinde ve bu yağ asidlerinin triaçilgliserol şeklinde depolanmasında kullanılır.
- Triaçilgliseroller yağ dokusu hücrelerinin (adiposit) sitosolünde depolanır.
- Ayrıca besinlerle alınan yağların sindirimi ile açığa çıkan yağ asidleri de enerjiye gereksinim olduğunda kullanılmak üzere triaçilgliserole dönüştürülerek depolanır.
- Triaçilgliserol sentezi başlıca karaciğer, yağ dokusu, bağırsak ve meme bezlerinde gerçekleşir.

- Triaçilgliserol sentezinin ön maddesi **gliserol-3-fosfat**'tır.
- Triaçilgliserol sentezinde kullanılacak gliserol-3-fosfat karaciğer ve yağ dokusunda farklı yolla sağlanır.
- Karaciğerde serbest gliserol, **gliserol kinaz** katalizi ile fosforillenir,
- Yağ dokusunda gliserol kinaz enzimi bulunmadığından bu dokuda gliserol-3-fosfat, glikoliz ara ürünü olan dihidroksi aseton fosfatın **gliserolfosfat dehidrojenaz** tarafından indirgenmesi ile sağlanır.



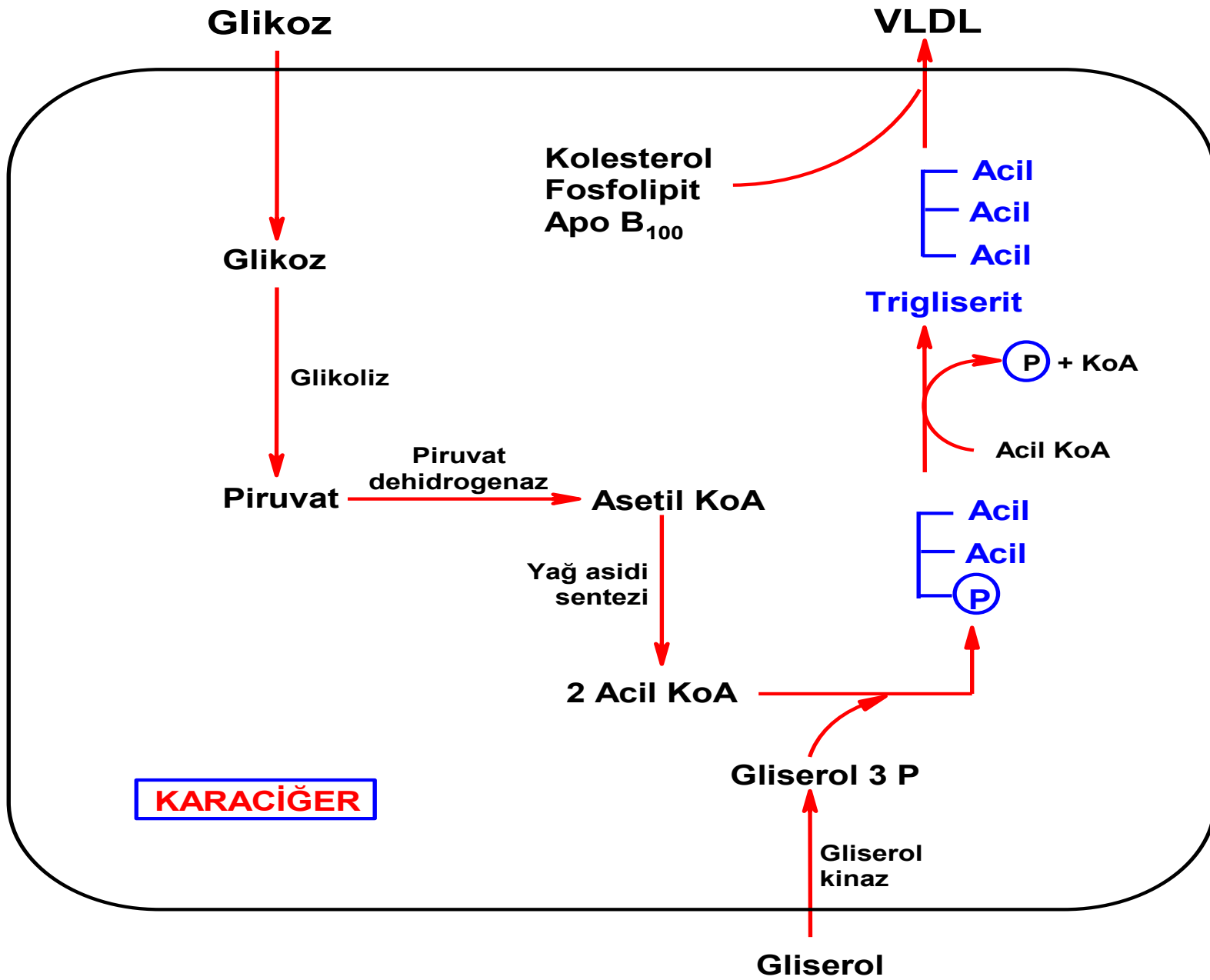
- Triaçilgliseroller düz yüzlü endoplazmik retikulumda sentezlenir.
- Senteze katılacak yağ asidleri önce **açıl-CoA sentetazlar** tarafından aktiflenir ve açıl-CoA'lara dönüştürülür.
- Daha sonra 2 açıl-CoA'nın gliserol-3-fosfata eklenmesi ve fosfatın ayrılması ile 1,2 diaçil gliserol meydana gelir.
- Bu bileşiğe üçüncü yağ asidinin açıl-CoA aracılığı ile bağlanması sonucu triaçilgliserol oluşur.



- 70 kg ağırlığında bir erişkinin yağ hücreleri sitosolünde depolanmış halde yaklaşık 15 kg triaçilgliserol bulunur.
- Bu triaçilgliseroller organizmanın 12 haftalık bazal enerji ihtiyacını karşılamaya yeterlidir.
- Yağ asidi sentezinde ve triaçilgliserol olarak depolanmasında en etkili hormon insülinidir.
- Yağ dokusu hücreleri glukozu ancak insülin varlığında hücreye alabilir.
- Bu nedenle, kan glukoz düzeyi düşük olduğunda veya diyabet gibi insülin yetersizliği durumlarında yağ dokusunda gliserol-3-fosfat sentezi azalacağı için triaçilgliserol sentezi baskılanmaktadır.



TOKLUKTA YAĞ DOKUSUNDA TRIACİLGİSEROL SENTEZİ

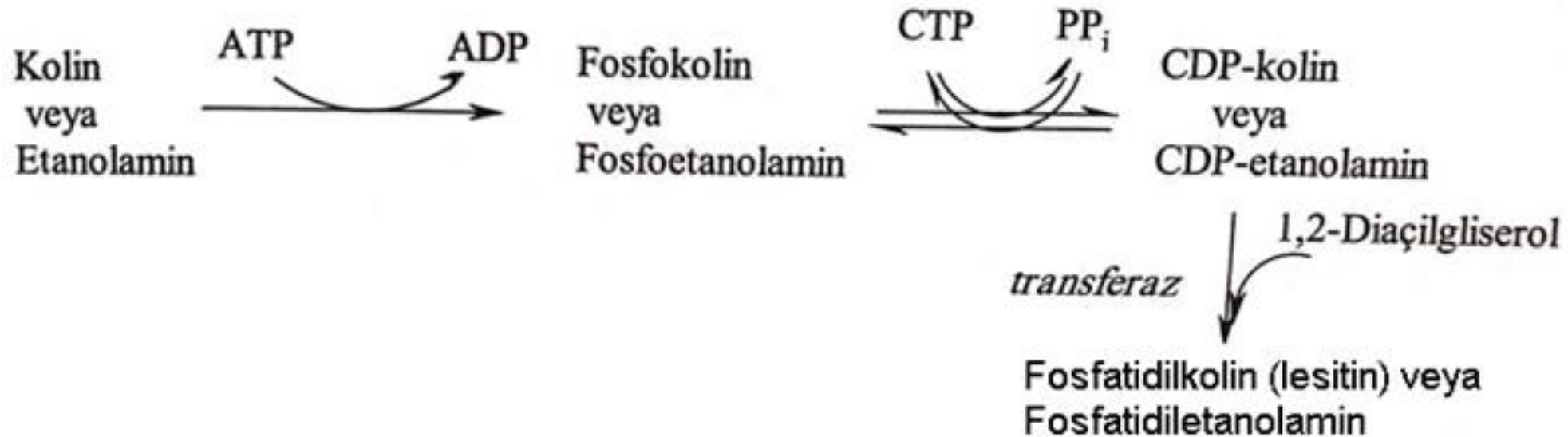


TOKLUKTA KARACİĞERDE TRIACİLGLİSEROL SENTEZİ

GLİSEROFOSFOLİPİD BİYOSENTEZİ

Gliserollü fosfolipid sentezinde iki yol vardır.

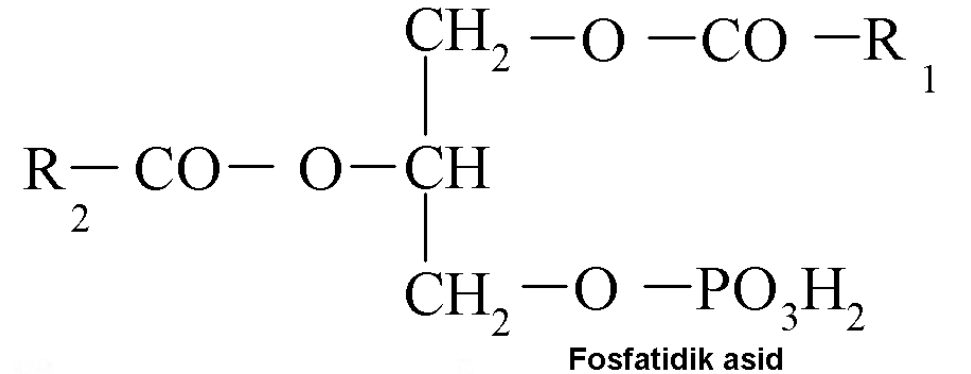
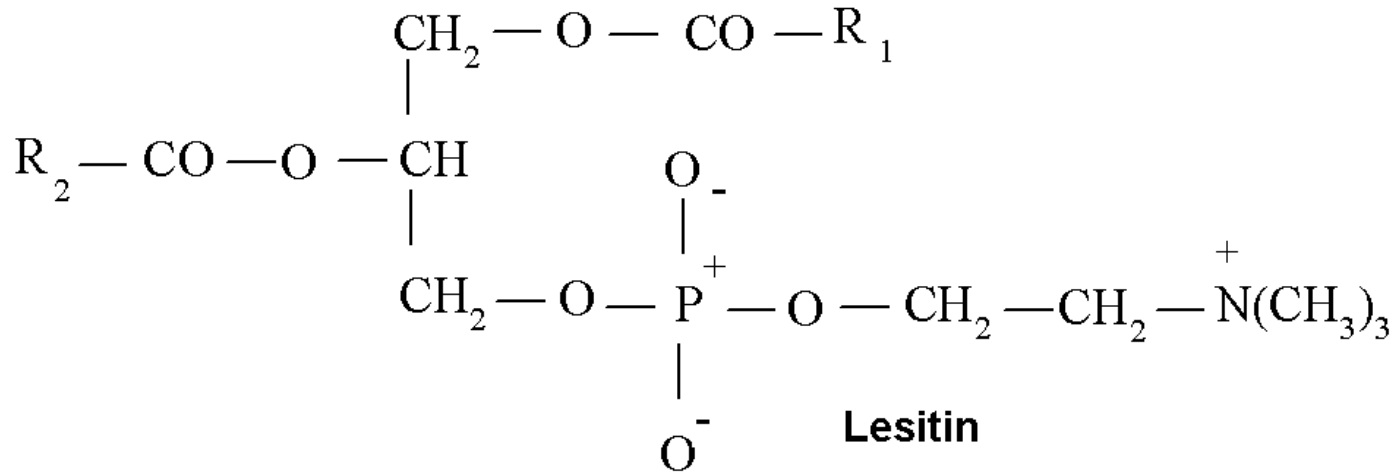
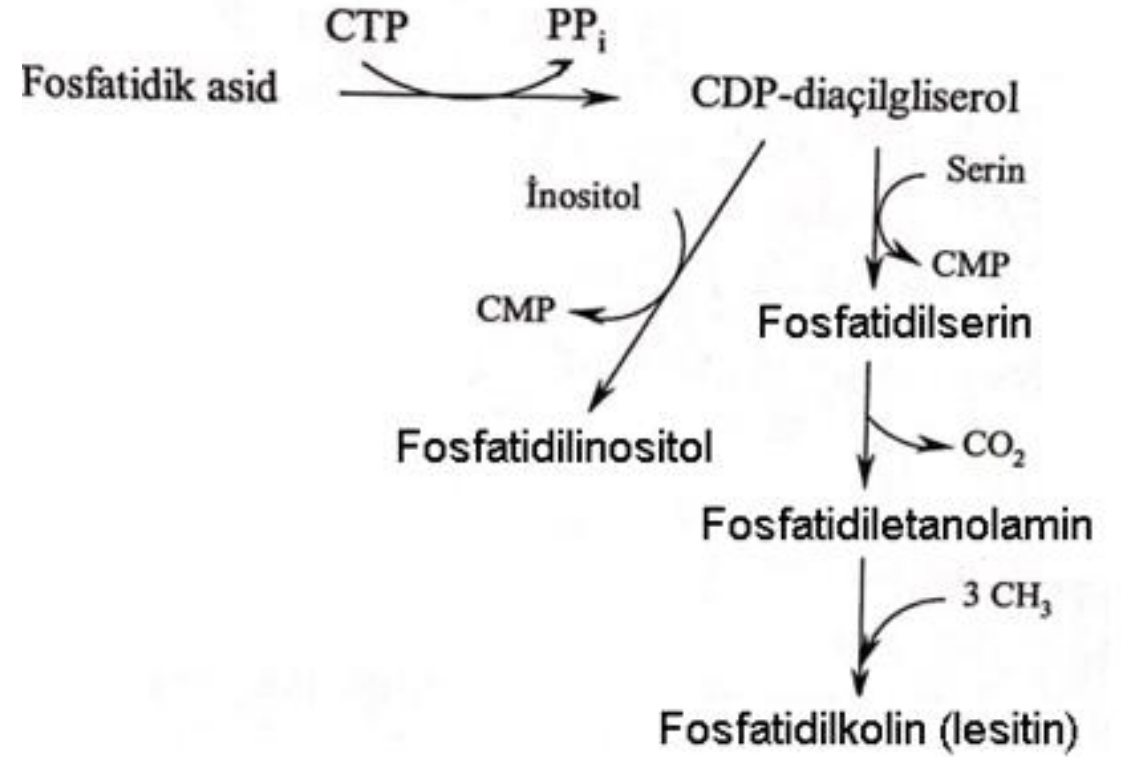
- 1-** Kolin/etanolamin ATP'den bir fosfat grubu alarak fosfokolin/fosfoetanoline aktifleşir. Bu maddeler daha sonra CTP (sitidin trifosfat) ile reaksiyona girerek sitidin difosfat (CDP)-kolin ve CDP-etanolamin haline gelir. Bu bileşiklerin 1,2-diaçilgliserole bağlanması ile gliserollü fosfolipidler sentezlenir.



2- Fosfatidik asidin CTP ile reaksiyona girmesiyle oluşan CDP-diaçilgliserol serin amino asidi ile birleşerek **fosfatidilserin** meydana gelir.

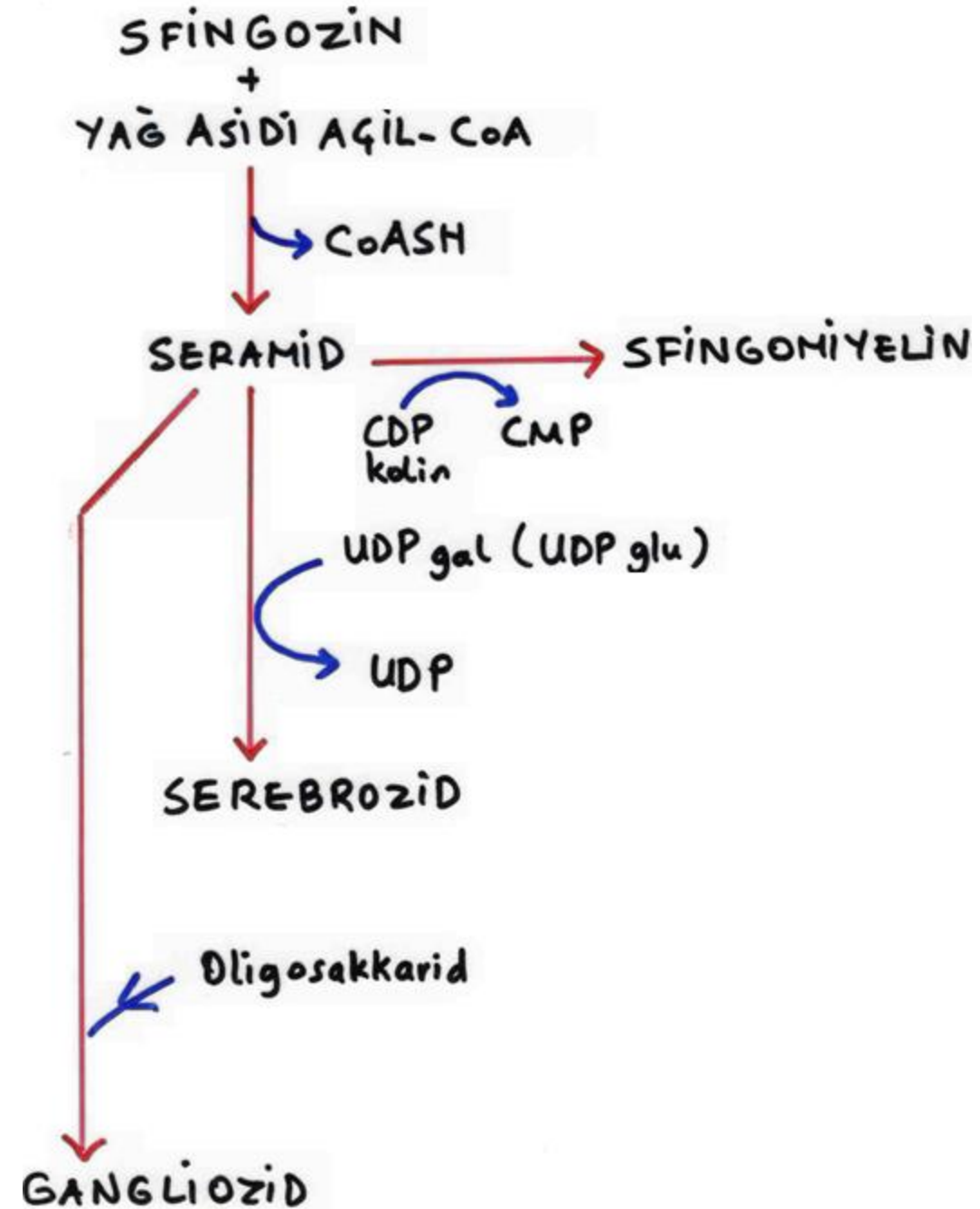
- Fosfatidilserinin dekarboksilasyonu ile **fosfatidiletanolamin**, onun da metilasyonu ile **fosfatidilkolin (lesitin)** meydana gelir.

- CDP-diaçilgliserolün inositol ile reaksiyona girmesi ile **fosfatidilinositol** oluşur.



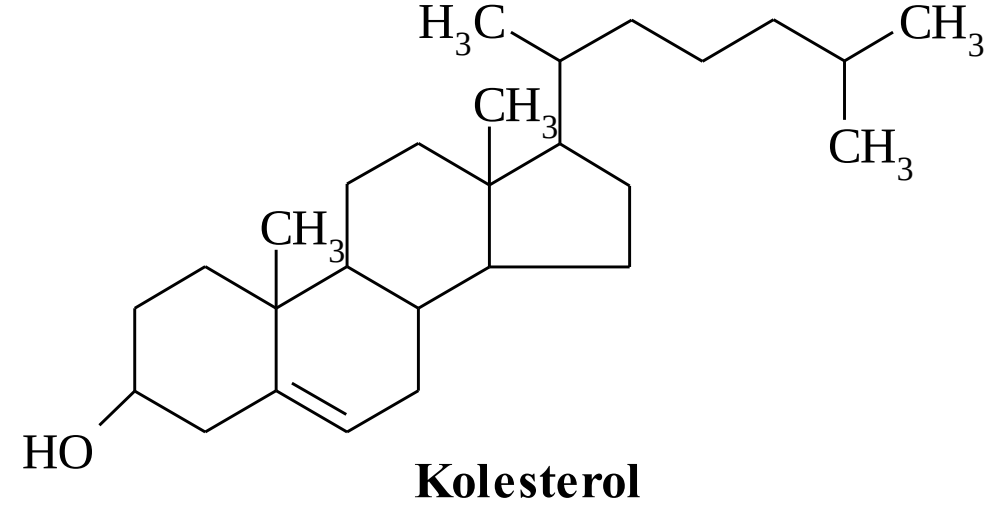
SFİNGOZİN İÇEREN LİPİDLERİN BİYOSENTEZİ

- Sfingozinin bir yağ asidi ile birleşmesi ile **seramid** oluşur.
- Seramid hem sfingofosfolipid olan sfingomiyelinin hem de glikolipidlerin (serebrozid ve gandliozid) ön maddesidir.
- Seramidin CDP-kolin ile birleşmesi ile **sfingomiyelin** meydana gelir.
- Seramidin, UDP-galaktoz veya UDP-glukoz ile reaksiyona girmesi ile sırasıyla **galakto-serebrozidler** ve **gluko-serebrozidler** oluşur.
- Seramide oligosakkarid bağlanması ile de **gangliozidler** meydana gelir.



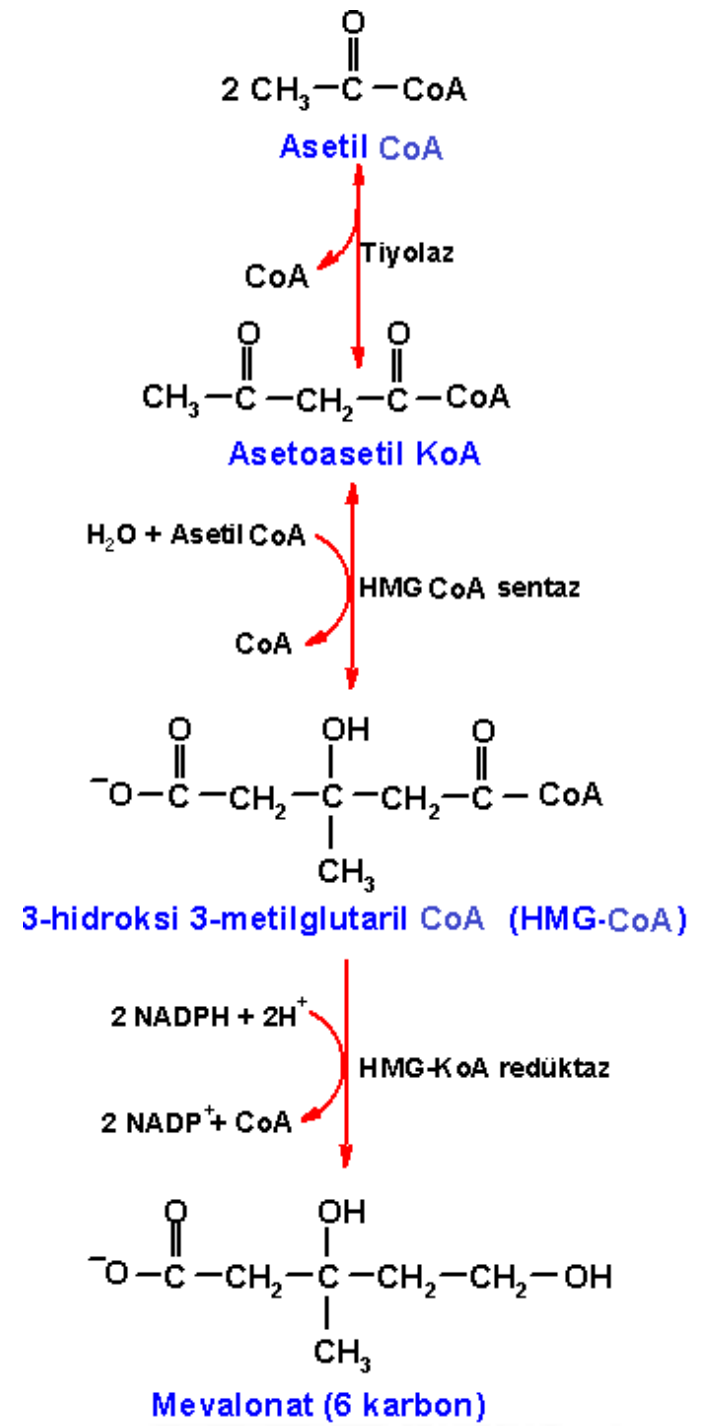
KOLESTEROL BİYOSENTEZİ

- Kolesterol steran halkası ve 8 C'lu yan zincir içeren 27 C'lu bir bileşiktir.
- Normal kan plazmasında ortalama %200 mg total kolesterol bulunur.
- Bunun yaklaşık 2/3'ü ester kolesterol, 1/3'ü serbest kolesteroldür.
- Kolesterolün –OH grubu en fazla oleik asid olmak üzere palmitik asid ve stearik asidlerle esterleşir.
- Kolesterol sentezi kompleks ve enerji gerektiren bir işlemdir.
- Kolesterol biyosentezinin hızı diyetle alınan kolesterol miktarına göre ayarlanır.

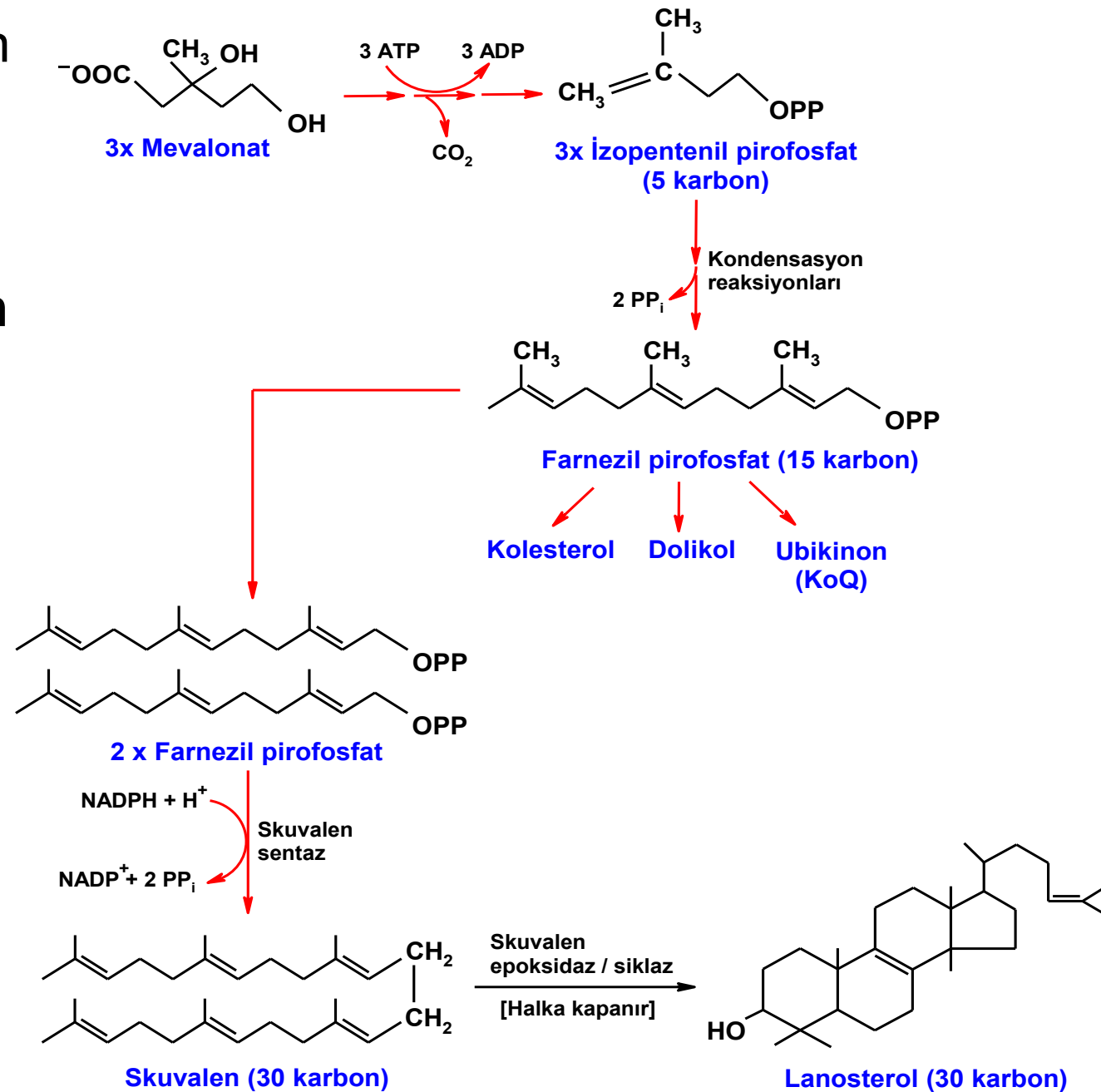
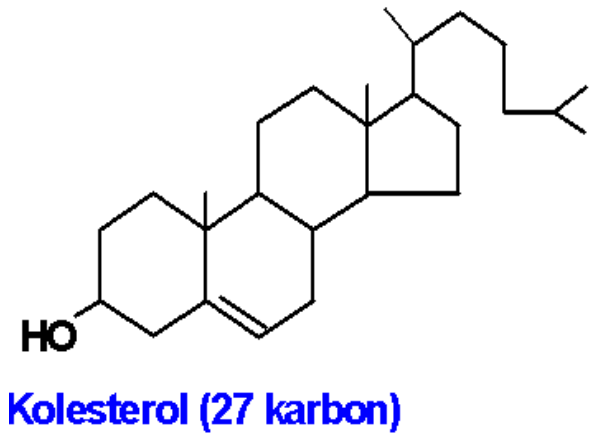


Total Kolestrol	
Normal	< % 200 mg
Sınırdan artmış	% 200-239 mg
Yüksek	> % 240 mg

- Kolesterol başta karaciğer olmak üzere, bağırsak, adrenal korteks, testis, deri ve diğer dokularda da sentezlenir.
- Kolesterol sentezinin ön maddesi **asetil-CoA**'dır.
- İlk olarak asetil-CoA ve asetoasetil-CoA'nın birleşmesi ile 3-hidroksi-3-metilglutaril-CoA (**HMG-CoA**) sentezlenir.
- Daha sonra HMG-CoA, NADPH tarafından **mevalonik aside** (mevalonat) indirgenir.



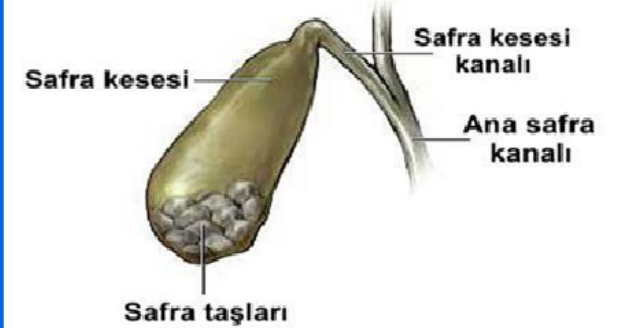
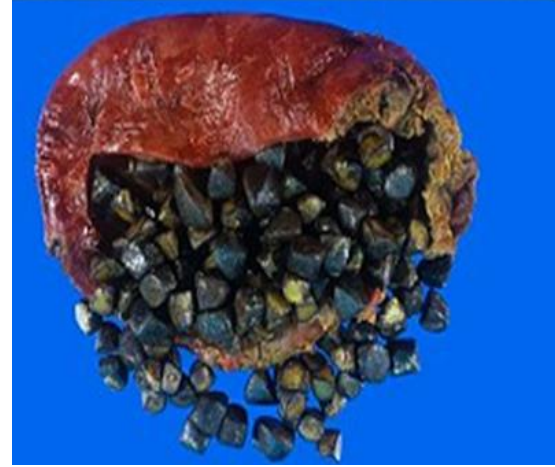
- Mevalonat oluşumunun ardından izopren birimlerinin kondensasyon reaksiyonları ile farnesil pirofosfat oluşur.
- 2 molekül farnesil pirofosfatın indirgenerek kondensasyonu ile **skualen** meydana gelir.
- Skualen halkalaşarak **lanosteroles** dönüşür.
- Lanosterolün steran halkasında ve yan zincirinde yapılan değişikliklerle **kolesterol** sentezlenir.

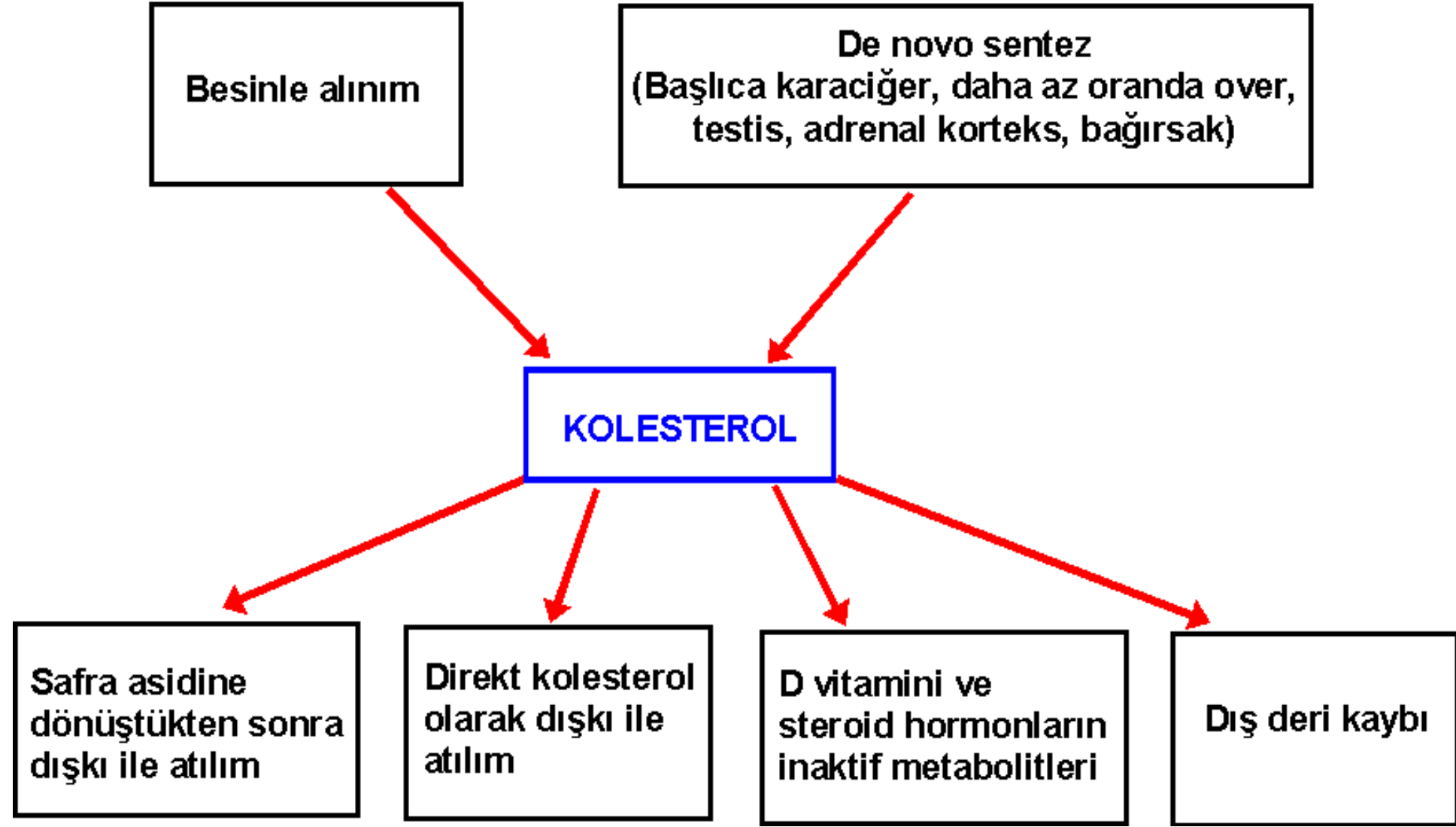


- Kolesterol membranların yapısal bileşeni olmasının yanında **steroid yapılı cinsiyet hormonların, böbreküstü bezinin steroid hormonlarının ve safra asidlerinin** sentezinde ön madde olarak kullanılır.
- Ayrıca kolesterolden sentezlenen 7-dehidrokolesterol, UV ışığın etkisi ile **D vitaminine** dönüşür.
- Besinsel kaynaklı ve endojen sentezlenen kolesterol ile organizmada kullanılan kolesterol arasındaki denge korunmalıdır.
- Bu dengenin bozulması plazma kolesterol düzeyinde ve dolayısı ile kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olur.
- Kanda kolesterol miktarının artmasına **hiperkolesterolemi**, azalmasına **hipokolesterolemi** denir.

Kolesterol en çok safra asidi sentezinde kullanılır.

- İnsanda kolesterolün halka yapısı açılıp yıkılamadığı için, kolesterolün fazlası karaciğere taşınıp safraya boşaltılır ve dışkı ile atılır.
- Safra içinde kolesterol, safra tuzları (kolatlar) ve fosfatidilkolin ile dengelenerek çözünür halde tutulur.
- Bu denge bozulduğunda yani safra kesesi içinde kolesterol biriktiğinde kolesterol çökerek safra taşlarını oluşturur.





Kaynak kitaplar

- Grdol F, Ademođlu E. Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevi.
- Can A, Akev N. Eczacılık Fakültesi đrencileri için Biokimya Dersleri, İstanbul Üniversitesi Yayınları.