

Fizyolojik Lipoprotein Metabolizması

Yavuz TAGA*
Mustafa YURTKURAN**

ÖZET

Son on senedir lipoprotein metabolizması hakkındaki bilgilerimiz oldukça artmış ve açıklık kazanmıştır. Bu yazıda fizyolojik lipoprotein metabolizmasının bugünkü bilgiler ışığında gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

SUMMARY

The Physiological Metabolism of Lipoproteins

In the last ten years our knowledge about the lipoprotein metabolism has increased, and a clear picture has been obtained. In this paper it has been tried to review physiological lipoprotein metabolism in the light of today's knowledge.

Plazma lipoprotein düzeyleri ile arteriosklerozis ve özellikle onun klinik bir tipi olan koroner arter hastalığı arasında önemli bir ilişki olduğu, bugün artık klasik bir bilgi olarak kabul edilmektedir¹⁻². Bu nedenle gerek sağlıkta gerekse hastalıkta lipoprotein sistemini, bu sistemi etkileyen faktörleri tam olarak anlayabilmek sayısız bilim adamının en önemli amacı haline gelmiştir.

Lipoproteinler, diğer şekilde suda çözünme özelliği olmayan lipidleri, sentez edildikleri organdan kullanılacakları yere taşıyan taşıyıcılar olarak kabul edilebilirler. Plazma içinde lipoproteinler birbirlerinden ayrı, lipid ve özgül proteinler (apoproteinler, apolipoproteinler) içeren parçacıklar olarak bulunurlar².

Bu derlemede lipoproteinlerin oldukça iyi bilinen yapı ve içeriğine kısaca değinilmiş fakat daha ziyade işlevleri üzerinde durularak, bugünkü bilgilerin ışığında fizyolojik şartlarda lipoprotein metabolizmasının genel olarak gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

* Yard. Doç. Dr.; Biyokimya Doktoru, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı, Uludağ Üniv. Tıp Fak. Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Yard. Doç. Dr.; Nefroloji ve İç Hastalıkları Uzmanı, Uludağ Üniv. Tıp Fak. İç Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

A- Yapı ve İçerik

Lipoproteinler, yani lipid ve protein kompleksleri, plazmada heterojen bir grup halinde bulunurlar. Hacim, büyüklük, elektroforezde değişik yürüme hızları ve ultrasantrifüjde değişik çökme hızları ile birbirlerinden ayrılırlar. Lipoproteinler genelde dört ana grup olarak kabul edilebilirler: 1- Şilomikronlar, 2- Çok düşük yoğunluktaki lipoproteinler (VLDL), 3- Düşük yoğunluktaki lipoproteinler (LDL) ve 4- Yüksek yoğunluktaki lipoproteinler (HDL)^{2,3}.

Bu dört ana lipoprotein grubunun yanısıra küçük miktarlarda bazı lipoprotein gruplarına da rastlanmaktadır. Bunlara örnek olarak, çok yüksek dansiteli lipoprotein (VHDL) ve "Sinking pre- β lipoprotein" olarak da bilinen Lp (a) lipoproteini gösterilebilir. Ayrıca kronik koleltazis'de lipoprotein-X diye tanımlanan fosfolipit-eden zengin bir LDL tipi ortaya çıkar².

Tablo 1 de lipoproteinlerin genel bazı yapısal özellikleri ve içerikleri sunulmaktadır³.

Tablo: I
Lipoproteinlerin Bazı Yapısal Özellikleri ve İçerikleri

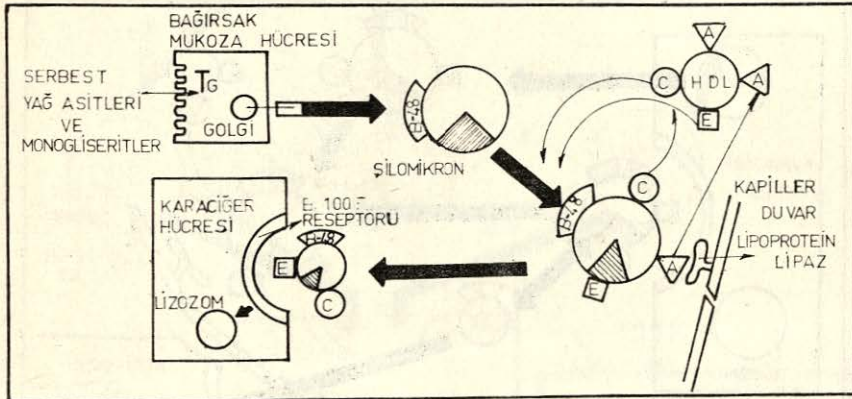
Özellik	Şilomikronlar	VLDL	LDL	HDL
Yoğunluk	0.95	0.95-1.006	1.006-1.063	1.063-1.21
Flotasyon faktörü Sf	400	12-400	0-12	
Çap (nm)	10^2-10^3	30-70	15-25	6-14
Elektroforezdeki yeri	Orijin	pre-beta	beta	alfa
Ort. moleküler ağırlık	5×10^9	7.5×10^6	2.5×10^6	$(1.9-3.9) \times 10^5$
Majör apoproteinleri	B, C _I , C _{II} , C _{III}	B, E, C _I , C _{II} , C _{III}	B	A _I , A _{II}
Minör apoproteinleri	A _I , A _{II}	A _I , A _{II}		C _I , C _{II} , C _{III} E, D
Ortalama kompozisyon %:				
Protein	2	9	21	52
Fosfolipit	7	18	22	24
Serbest kolesterol	2	7	8	3
Kolesterol esteri	6	15	38	14
Trigiliserit	83	50	10	6
Serbest yağ asidi	—	1	1	1

B- Lipoproteinlerin Metabolizması

Eksojen Lipit Transport Sistemi:

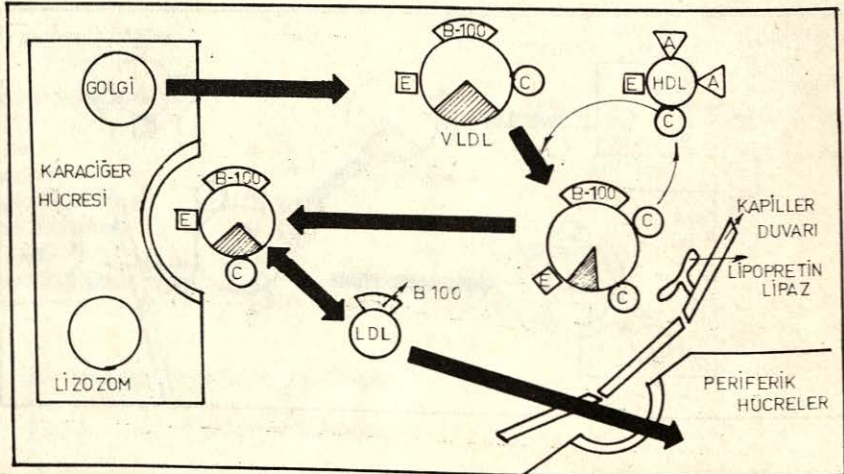
Dietle gelen lipitler ince barsak mukoza hücresi içine girdikten sonra, mukoza hücresinin endoplazmik retikülumlarında, serbest yağ asitleri polar olmayan trigliseritleri, serbest kolesterol de polar olmayan kolesterol esterlerini oluşturmak üzere esterleşirler². Bu safhada eksojen lipitler, barsak orijinli B-apolipoproteini (B-48), bazı A-apolipoproteinleri ve polar lipitler (eksojen fosfolipitler ve serbest kolesterol) ile paketlenerek Golgi aparatında küçük salgı vezikülleri halinde toplanırlar

ve sonuçta şilomikron adını alan bu veziküller hücreden salınırlar²⁻⁵. Şilomikronunda, apolipoproteinler ve polar lipitler, merkezdeki polar olmayan lipitlerin etrafında monomoleküler bir tabaka oluştururlar. B-48 eksikliğinde şilomikron salgılanması gerçekleşmez⁵. Oluşan şilomikronlar ince barsak lenf sistemi ile duktus torasikus'dan geçerek kana karışırlar. Gerek lenf sıvısı içinde gerekse kanda şilomikronlar yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) ile etkileşerek diğer bazı apolipoproteinleri (özellikle E ve C apoproteinleri) kazanırlar. Bu şekilde modifiye olmuş şilomikronlar birçok ekstrahepatik dokuların kapillerinin endotel yüzeyine bağlı bulunan lipoprotein lipaz enzimi ile etkileşmeye girerler ve içerdikleri trigliseritlerin hızlı bir şekilde hidrolizini sağlarlar. Trigliseritler bu şekilde azaldıkça yüzey lipitlerin ve C-apoproteinlerin bir kısmı ve A apoproteinlerin hemen hepsi HDL'ye transfer edilir. C apoproteinlerinden biri özellikle apo-C_{II} lipoprotein lipaz enziminin kofaktörüdür. Bu kofaktörü kaybedince şilomikronun lipoprotein lipaz'a afinitesi azalır. Aynı zamanda hala şilomikron üzerinde bulunan apoprotein E, C apoproteinlerinin kaybedilmesinden sonra uğradığı değişikliğe bağlı olarak, karaciğer hücreleri üzerindeki apoprotein-E-reseptörü tarafından kolayca tanınır. Reseptöre bağlanan artık partikül, endositoz ile hızla hücre içine alınır ve safra kanalikülleri bölgesine taşınır. Orada şilomikron artığının lipit ve protein bileşenlerinin lizozomlar içinde katabolizması gerçekleşir. Dietle bu şekilde gelmiş olan kolesterol esterleri de bu bölgede serbest kolesterole hidroliz olurlar. Serbest kolesterol ya safra yollarına geçer (olduğu gibi veya safra asitlerine oksitlenerek) veya karaciğer orijinli lipoproteinlerin yapısına girer. Bu etkin taşıyıcı sistem dolayısıyla emilen kolesterol (0.1-0.5 gm/gün) plazma içinde sadece birkaç dakika kalır. Netice olarak kolesterolden zengin bir diyeti takiben kolesterol düzeylerinde hızlı bir değişme olmaz⁵⁻⁸ (Şekil 1).



Karaciğerden Endojen Lipit Transport Sistemi:

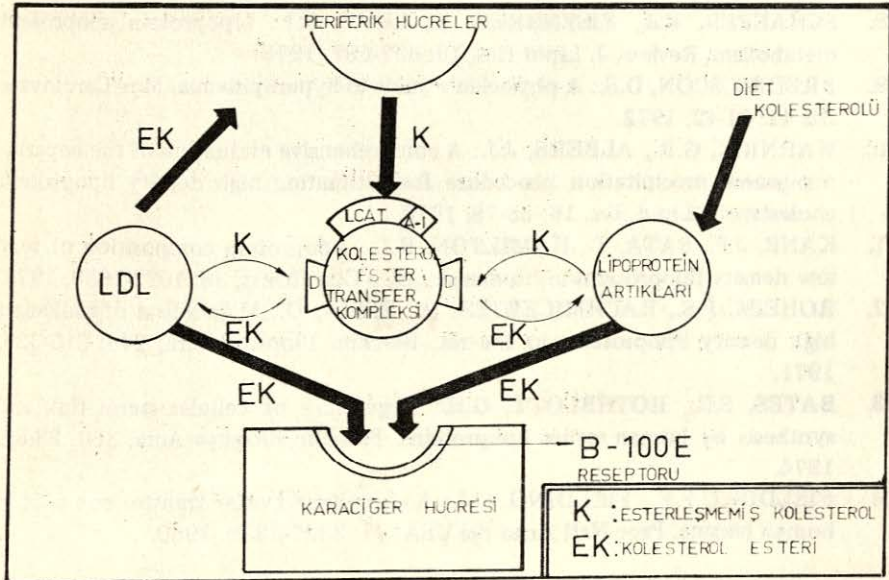
Plazmadan gelen serbest yağ asitleri ve lipit olmayan öncül maddelerden oluşan yağ asitleri karaciğerde sürekli olarak trigliserit şekline dönüşürler (40-100 gm/gün). Yağ asitleri oksidasyonları ile karaciğerin enerji ihtiyacını karşılarlar². Bununla birlikte sentez edilen trigliseritlerin büyük bir kısmı ihtiyaç fazlası durumundadır ve steatozisi (karaciğerde yağlanma) önlemek için karaciğerden salgılanmak zorundadırlar. Bu olay çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) tarafından gerçekleştirilir. VLDL'lerin sentez ve salgılanması da şilomikronlara benzer bir şekilde gelişir. Üzerinde C ve E apoproteinleri de taşıyan yeni oluşmuş VLDL'nin en belirgin apolipoproteini karaciğer orijinli B (B-100)'dir. HDL ile etkileşme neticesi HDL'den daha fazla C apoproteinleri de kazanarak lipoprotein lipaz enzimi tarafından sindirilir ve neticede şilomikronlarda olduğu gibi artık partiküller oluşur. Bununla beraber VLDL artık partiküllerinin büyük bir kısmı, karaciğerde endositozla içeri alınmaz, nispeten az bilinen bir dizi olayla düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) şekline dönüşür. Bu sırada VLDL artığı, kalan trigliseritlerinin büyük bir kısmını ve B-100 dışındaki bütün protein bileşenlerini kaybeder. Normalde birkaç saat içinde metabolize edilen VLDL'ye benzemeyen bir şekilde LDL'nin metabolize edilmesi daha uzun sürede birkaç gün içinde gerçekleşir. Bu olay kısmen, karaciğer ve diğer dokulardaki yüksek afiniteli LDL reseptörleri sayesinde gerçekleşir. Bu reseptörler sadece B-100'ü değil fakat aynı zamanda apoprotein-E'yi de tanırlar. LDL'nin LDL reseptörüne bağlanması, şilomikron artıklarında anlatıldığı gibi, endositoz ve lizozomal katabolizma ile sonuçlanır. Karaciğer dışı dokulardaki bu LDL yolu, bölünmekte olan hücrelerdeki zar sentezi için gerekli olan adrenal korteks ve gonadlardaki steroid hormon sentezi için gerekli olan kolesterolü sağlar⁴⁻¹¹ (Şekil 2).



HDL ve Ters Kolesterol Transportu:

Şilomikronlara ve VLDL'ye benzemeyen bir şekilde HDL, kendisini oluşturan proteinleri sentez eden dokulardan tamamlanmamış bir şekilde salgılanır¹². İlk oluşan HDL, karaciğer ve muhtemelen ince bağırsak ile diğer dokulardan, protein ile (apoprotein A ve E) çevrilmiş diskoid yapıda çift fosfolipit tabakaları olarak salınır. Proteinler ayrıca trigliserit'ten zengin lipoproteinlerin katabolizması sırasında da HDL'ye transfer edilirler. HDL'nin ve aynı zamanda LDL ve VLDL'nin ortasındaki kolesterol esterleri, karaciğerden salınan bir enzim olan lesitin-kolesterol-açıl-transferaz (LCAT) enziminin etkisi ile oluşurlar. Bu enzim aynı zamandan Fielding ve Fielding tarafından gösterildiği üzere, HDL'nin küçük bir alt birimidir ve kolesterol ester transfer kompleksi diye tanımlanmaktadır^{13,14}.

Bu enzim veya HDL'nin bu alt grubu, kolesterol'ü lipoproteinlerin en büyük fosfolipit grubu olan lesitin (fosfatidil-kolin)'den kopardığı bir yağ açili ile esterleştirir. Böylece oluşan kolesterol esterleri apoprotein-D'nin aracılığıyla hızla diğer lipoproteinlere transfer edilir. Prensipte olarak VLDL, LDL, ve HDL'de bulunan bütün kolesterol esterleri bu mekanizma ile oluşur. LCAT'ın substrat olarak etki ettiği serbest kolesterol lipoproteinlerin yüzeyinden veya hücrelerden gelmektedir. Artık lipoproteinlerin ve diğer lipoproteinlerin karaciğerden emilimine bağlı olarak, bu kolesterol esterleri karaciğerde hidrolize olur ve neticede safraya geçerek atılırlar^{13,14}. Bu nedenlerden dolayı bu kolesterol taşınım yolu karaciğerde kolesterol'ün birikimine engel olur (Şekil 3).



KAYNAKLAR

1. ALBERS, J.J., CHEUNG, M.C., HAZZARD, W.R.: High density lipoproteins in myocardial infarction survivors. *Metabolism*, 27: 479-484, 1978.
2. EISENBERG, S., LEVY, R.I.: Lipoprotein Metabolism. In: *Advances In Lipid Research* (Ed. Paoletti, R., Kritchevsky, D.) Academic Press, New York, Vol: 13, 1975, p. 1-90.
3. WHITE, A., HANDLER, P., SMITH, E.L., HILL, R.L., LEHMAN, J.R.: Lipid Metabolism I. In: *Principles of Biochemistry* (Ed. White, A.). McGraw Hill Kogakusha Ltd., Tokya, Sixth ed., 1978, p. 572-575.
4. HAVEL, R.J., GOLDSTEIN, J.L., BROWN, M.S.: Lipoproteins and Lipid Transport. In: *Metabolic Control and Disease*. (ed: Bondy, P.K., Rosenberg, L.E.) Philadelphia, W.B. Saunders Co., 8th ed., 1980 p. 393.
5. HAVEL, R.J.: Approach to the Patient with Hyperlipidemia. In: *Symposium on Lipid Disorders. The Medical Clinics of North America*. (ed: Havel, R.J.) Philadelphia, W.B. Saunders Co., Vol: 66 (2), 1982, p. 319-333.
6. KANE, J.P.: Plazma Lipoproteins: Structure and Metabolism. In: *Lipid Metabolism in Mammals*. (ed: Synder, F.) New York, Plenum, 1977, p. 209.
7. BROWN, M.S., KOVANEN, P.T., GOLDSTEIN, J.L.: Regulation of plazma cholesterol by lipoprotein receptors: Cell surface receptors in extrohepatic tissues and the liver operate at the interface between duct and genes. *Science*, 211: 628, 1981.
8. SCHAEFER, E.J., EISENBERG, S., LEVY, R.I.: Lipoprotein apoprotein metabolism, Review. *J. Lipid Res*, 19: 667-687, 1978.
9. FREDRISCON, D.S.: A physician's guide to hyperlipidemia. *Mod Cardiovasc Dis* 41: 31-42, 1972.
10. WARNICK, G.R., ALBERS, J.J.: A comprehensive evaluation of the heparin-mangense precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol *J Lipid Res*, 19: 65-78, 1978.
11. KANE, J.P., SATA, T., HAMILTON, R.L.: Apoprotein composition of very low density lipoproteins in human serum. *J Clin Invest*, 56: 1622-1630, 1975.
12. ROHEIM, P.S., RACHMILEWITZ, D., STEIN, O.: Metabolism of iodinated high density lipoproteins in the rat. *Biochim Biophys Acta*, 248: 315-329, 1971.
13. BATES, S.R., ROTHBLOTT, G.H.: Regulation of cellular sterol flux and synthesis by human serum lipoproteins. *Biochim Biophys Acta*, 360: 38-55, 1974.
14. FIELDING, P.F., FIELDING, C.J.: A cholestroryl ester transfer complex in human plazma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 77: 3327-3330, 1980.

Yard. Doç. Dr. Yavuz TAGA

U. Ü. Tıp Fakültesi

Biyokimya Anabilim Dalı

Öğretim Üyesi

BURSA