

LİPOPROTEİNLER

Dr. Münevver Akman(*)

Lipoproteinler birleşik protein grubuna girer. Bileşik proteinlerin bir protein kısmı ve bir de protein olmıyan kısmı vardır. Buna prostetik grup denir. (Tietz, Fundamentals of Clinical Chemistry, 1970,) (Levinson and Mac Fate Clinical - Laboratory Diagnosis 1969.) Protein kısmı amino asidlerden müteşekkildir. Prostatik grubunda kolesterol, ester - kolesterol, fosfolipidleri, trigliserid, az miktarda yağ asidleri ihtiva ederler. Lipoproteinlerdeki lipidlerle protein arasındaki bağın tabiatı henüz malum değildir. (Cantarow - Schepartz 1962). Bu bağ polar olmıyan çözücülere karşı stabil meselâ ether, fakat polar olan çözücülere karşı meselâ alkol tarafından parçalanır. Lipoproteinler yaygın olmalarına rağmen bunların ele alınması, teknik zorluklardan dolayı, son zamanlarda yeni fiziko-kimyasal metodlarla kimyevî bünyeleri aydınlatılmıştır.

Lipoproteinler kompleks bileşik halinde olduklarından suda çözülmüş halde olurlar ve hücre membranlarından geçerler. (Harrow - Mezur, Text book of Biochemistry 1960) Bu maddeler serumda kolesterol ve lipid taşıyıcısı olarak rol oynarlar.

Lipoproteinlerin buldukları yerler (Cantorow).

Hücre membranları, hücrenin dahili strüktürü lipoproteinleri ihtiva ederler. Hücrenin nükleusu, mitokondria kısmı ve mikrozoimler lipoproteinleri ihtiva ederler. Akciğer dokusundan tecrit edilen tromboplastik protein lipoprotein olarak karakterize olmuştur. Yumurta sarısı lipovitelin denilen lipoprotein ihtiva eder. Lipid kısmı fazla miktarda fosfo-lipid ihtiva eder. Birçok bakteriler ve viruslar lipoprotein ihtiva ederler.

Kandaki lipoproteinler : Pratik olarak plazmanın bütün lipidleri lipoprotein kompleksinde bulunurlar. Plazma lipoproteinleri kolesterol, fosfolipid, nötral yağlar, esterleşmemiş yağ asidleri, eser miktarda yağda çözünen vitaminler ve steroid hormonları ihtiva eder. Lipoproteinlerin bu maddeleri su da çözünür hâle getirmesi en mühim

(*) Biokimya Lâboratuvarı Şef Muavini. (Şef. Dr. Mürvet Bilen)

vazifelerinden biridir. Plazmada lipoprotein komponentlerinden teşhiste büyük yardımları bakımından kısaca bahsedelim.

Cholesterol : Plazmada serbest ve ester şeklinde bulunur, her iki şekilde de lipoprotein molekülüne girer. Ester şekli yağ asitleri ile esterleşmiştir. Total kolesterol'un % 20-40'ı serbest kolesterol (Harold Varley Practical Clinical Biochemistry 1967). % 60-80'i ester-cholesterol halindedir. Cholesterol birçok dokularda sentez edilmesine rağmen, karaciğer başlıca sentez yeridir. Aynı zamanda ester-cholesterol ve serbest kolesterol nispetlerini muhafazada vazifelidir. Karaciğer aynı zamanda bu maddelerin uzaklaşmasında büyük rol oynar. Normal değerler % 150-250 mg. arasındadır. Cholesterol yeni doğmuş çocuklarda düşük değerlerde bulunur. (% 50 mg.)

Lipid metabolizmasındaki (Lewinson Mace Fate, 1969) anormallikler arteriosklerozun patogenezi ile sıkı münasebattedir. Cholesterol seviyesi % 199 mg. in altında olursa arterioskleroz şansı 1/3 dür. % 399 mg.'in üstündeki konsantrasyonlarda şans 1/2 dir. % 475 mg.'in üstündeki değerler bütün arteriosklerozlu hastalarda bulunur.

Gebelikte, bilhassa gebeliğin 3'üncü haftasında normale nazaran % 35 artar. İlerlemiş yaşlarda kolesterol miktarı artar. Karaciğer hücrelerinin ağır bozukluklarında (Hepato sellüler sarılıkta) ester-cholesterol seviyesi azalır. Neticede hipcholesterolemi görülür. Bozuk karaciğer hücrelerinin faaliyetinden dolayı plazma kolesterolünün esterleşmesi azalır. Safra kanalının tıkanma hallerinde (Tıkanma ikteri) plazma kolesterol seviyesi yükselir. (Eğer karaciğer hücrelerinde bir harabiyet yoksa). Bu fenomenin izahı vazih değildir, fakat son araştırmalar hipercholesterolemi ile beraber safra asitlerinin artması bu şartlarda meydana geldiğini göstermiştir. (Safra kanalının tıkanması ile regurgitation). Plazma kolesterol'unun hepatosellüler ikter ve tıkanma ikterlerindeki durumu bu ikterlerin tefriki teşhisinde yardımcıdır. Kontrol altına alınmamış diabetlilerde kolesterol seviyesinin yükseldiği görülür. Bu da belki de: 1) Anormal miktarda fazla olan iki karbonlu maddelerin kolesterole çevrilmesinden dolayı. 2) Esterleşmemiş yağ asitlerinin yağ depolarından karaciğere fazla miktarda mobilize olmasından. 3) Yağ asitlerinin katabolizmasının artması neticesi olur. Cholesterol hipotiroidizmde artar, hipertroidizmde azalır. Nefrozda ve glomerulonefritte artar. Bazı tip anemilerde, infeksiyonlarda azalır. Öströjenlerin lipid metabolizması üzerine çok mühim tesirleri vardır. Erkeklerde plazma kolesterolünü düşürücü tesiri vardır. Öströjenler alfa, beta - lipoprotein nispetini artırır. Androjenler alfa, beta - lipoprotein nispetini azaltır. Gıdalanma umumi-

yetle kolesterol seviyesine az tesir eder. Doymamış yağ asidleri kolesterol seviyesini düşürür. Bitkisel steroidler kolesterol absorpsiyonunu inhibe eder, bu şekilde kan kolesterol seviyesi düşer. Arteriosklerozda plazma beta - lipoprotein fraksiyonu artar.

Fosfatidler :

Gliserol'un üç alkol grubundan ikisi yağ asidleri, üçüncü alkol grubu fosforik asid ve amino alkolle birleşecek olursa fosfatid teşekkül eder. Fosfatidler vücudun bütün dokularında bulunur. Hücre membranlarının teşekkülünde büyük rol oynarlar. Fosfatidlerin lipid metabolizmasında da mühim rolleri vardır. İzotopik araştırmalardan anlaşıldığı gibi plazma fosfatidlerinin yegâne mühim membaı karaciğerdir. Kolesterol seviyesi arttığı hallerde fosfatid te artar. Normal seviye % 250 mg. kadardır. Bu miktar yaşla artar. Kan hücreleri fazla miktarda fosfatid ihtiva eder. Bu sebepten kan analizlerinde hemolize olmamış kanla çalışılmasına dikkat edilmelidir. Gebelikte fosfatid seviyesi artar. Yüksek miktarda yağlı rejim fosfatid seviyesini artırır.

(Tietz Fundamental Clinical Chemistry 1970)

Diabet'te, safra kanalı tıkanmalarında, miksödemde serum fosfatid seviyeleri artar.

Trigliserid : Trigliseridler gliserol'un üç alkol gurubunun yağ asidleriyle yaptığı esterlerdir. Eğer yağ asidleri uzun zincirli olursa trigliseridler katı olur. Trigliseridlerdeki yağ asidleri değişiktir. Deniz hayvanlarından elde edilen trigliseridler çok fazla doymamış yağ asidleri ihtiva ederler. Trigliseridler kolaylıkla kuvvetli asid, alkali ve enzimlerle hidrolize olurlar. Normal serumda % 0 - 150 mg. Trigliserid bulunur.

Nötral trigliseridlerin kanda artması hallerine Hiperlipemi denir. (Harold Varley) Serumun manzarası süt kıvamındadır. Fosfolipidlerin, kolesterol'un ve ester - kolesterol'un kanda artması seruma süt manzarası vermez. Hiperlipemi kandan nötral yağların yavaş uzaklaşmasından olursa buna retansiyon hiperlipemisi veya yağ depolarından fazla miktarda nötral yağlar mobilize olursa buna da trnsport lipemisi denir. Bunun en güzel misali tedavi görmemiş diabet'te görülür.

Serumda trigliserid tayini diabetin kontrolunda, nefrozda, safra kanalının tıkanmasında ve muhtelif metabolizma bozukluklarında çok mühimdir. Bu hallerde miktarları artar. Trigliserid seviyesi beslenmeye tabidir. Trigliserid miktarı metabolizmanın dinamik durumunu kolesterol seviyesinden daha fazla aksettirir. Çünkü trigliseridler or-

ganizmada enerji membana yardımcıdır. Fakat kolesterol enerji vermez.

Gıdalarla alınan yağlar sindirim kanalında barsaklarda lipazın ve safra asidlerinin tesiriyle sindirime uğrar. Absorbe olarak karaciğere gelir veya lenf yolu ile şilo-mikronlar halinde büyük dolaşım kanına verilir. Karaciğere gelen sindirim ürünlerinden alfa ve beta lipoproteinler sentez edilir. Eğer fosfatidlerde lesitin eksikse veya total fosfatidin meydana gelmesi kâfi değilse trigliseridler karaciğerden taşınmaz.

(Tietz, Fundamental, Clinical Chemistry 1970) Bu kısa açıklamadan sonra lipoproteinlerin özelliğine geçelim:

Plazma lipoproteinleri heterojen bir grup maddeler olduğundan (Hofman, The Biochemistry of Clinical Medicine 1964) elektroforezle veya ultrasantrifüjle daha küçük gruplara ayrılırlar. Bu maddelerin tayinleri muhtelif yollardan yapılabilir. Bunlar ultrasantrifüj, elektroforez, düşük temperatürde fraksiyonlaşma, direkt rusuplaştırma ve immuno kimyevi metodlardır. Ultra santrifüj metodu çok yüksek sür'atte (50.000'in üstünde) santrifüjdür, netice SF ünitesi ile ifade edilir. Bu flotasyon sür'atidir. Çünkü lipoproteinler santrifüj esnasında yüzeye doğru yükselirler, zira serumu sulandırma esnasında kullanılan vasattan daha az dansiteye maliktirler. Lipoproteinlerin ikinci tayin metodu Cohn'un fraksiyone çöktürme metodudur. Ve ayrılan fraksiyonlarda kolesterol ve fosfatid tayinleri yapılır. Bu metod daha ziyade araştırmalar için kullanılır. Çünkü -5° de çalışan hususi âletler lâzımdır. Lipoproteinleri tayin için bazı tecrübi metodlar mevcuttur. Meselâ bazı yüksek moleküllü maddelerle çöktürme metodu (Dextran sulfat, sulfone amilopectin, K - Agar, Heparin). Bulanıklık veya çökelek başlıca lipoproteinlerden ibarettir. Ve bunlardaki kolesterol tayin edilerek serumdaki kolesterol'le mukayese edilir. Bu metod o kadar hassas değildir. Elektroforetik metod en uygundur. Son zamanlarda bulunan immunolojik metod uygundur. İnsan düşük dansiteli lipoproteinleriyle hassaslaştırılmış hayvanlardan elde edilen anti serumlar, hasta serumu ile karıştırılarak çökelek elde edilir. Bu da mikro hematokrit teknikle yapılır. Bu metod çok az zaman isteyen ve az bir serumla çalışıldığı için uygundur. Yalnız neticeler yarı kantitatifdir.

Lipoproteinler kâğıt elektroforezinde (Wunderly, Principles and applications of paper electrophoresis 1961) Alfa, globulin mobilitesinde fraksiyon I alfa - lipoprotein, beta globulin mobilitesinde fraksiyon II betalipoproteinler ve bir de tatbik notkasında fraksiyon III olmak

üzere ayrılırlar. Normal bir şahısta (Gradwhol's Clinical Laboratory Methode and diagnosis 1967) elektroforezle serum separasyonunda alfa - lipoproteinler % 40 beta - lipoproteinler % 60 bulunurlar. (Prof. Dr. Kâzım Aras Klinik Biokimya 1964). Patolojik serumlarda Beta - lipoproteinlerin artması, alfa lipoproteinlerin azalması ile paralel gider. Yaş arttıkça beta - lipoprotein %'si artar (Wunderly). Birçok araştırmacılar nefrozlarda alfa - lipoproteinlerinin azaldığını, beta - lipoproteinlerin arttığını görmüşlerdir. Akut infeksiyonlarda, habis tümörlerde, akut hepatitte ve dekompanse karaciğer sirozunda alfa - lipoproteinler azalır, beta 1 lipoproteinler artar. Öströjenler alfa - lipoproteinleri artırır, beta - lipoproteinleri azaltır. Androjenler bunun aksini yaparlar. Bu neticeler 40 - 50 yaş arasındaki erkeklerde arterioskleroz ve koroner bozuklukları meydana getirir (Hoffman). Koroner arter hastalıklarında değerler alfa - lipoproteinler azalır % 15 - 25, beta - lipoproteinler artar. Hiper tiroidizmde alfa - lipoprotein fraksiyonu normalin üstüne çıkar. Hiper kolesterolizmde beta - lipoproteinler artar. Arteriosklerozda beta - lipoprotein kısmı % 80 kadar yükselir. Beta - lipoproteinler, alfa - lipoproteinlere nazaran daha fazla kolesterol ihtiva ederler. Beta - lipoprotein kısmında bir artma kolesterol/ fosfatid nispetindeki artmayı gösterir. Miokard infarktüste trigliseridlerde artar. Total lipidin artması arterioskleroza ve koroner arter hastalıklarına karşı bir predispozisyon olduğunu gösterir (Grad Wohl's).

Kâğıt elektroforezinde I ve II inci komponentin ayrılması (Tablo: 25)

	<i>Alfa - lipoprotein</i>	<i>Beta - lipoprotein</i>
Kimyevî terkipleri	I Komponent	Komponent II
Proteinler	% 65	% 25
Cholesterol	% 12	% 45
Fosfatidler	% 23	% 30
Molekül ağırlıkları	200.000	1.300.000

Elektroforezde tatbik noktasında ayrılan fraksiyon, fraksiyon III diye isimlendirilir. Bu fraksiyon III şilomikronlardan ibarettir. Büyüklüğü 0,5 milimikrondan daha büyük olan şilo mikronlar yayılmış ışıkla tayin edilirler. Şilomikronların büyük bir kısmı serbest yağ asidleri, trigliserid ve az miktarda kolesterolden ibarettir. Şilo mikronlar barsaklarda sentez edilir. Ve trigliseridleri karaciğere, kaslara ve yağ depolarına taşımakla vazifelidirler. Yemeklerden sonra

plazmanın bulanıklığı şile mikronlara aittir. Bunların küçük bir kısmına Lipo mikron denir.

Yemeklerden sonraki lipemi heparin enjeksiyonları ile bariz şekilde berraklaşır. Berraklaştırma tesiri heparini aktive eden (Cantarow) veya serbest hâle geçiren lipoprotein lipaz fermentine aittir. Heparin bazik bir protein olan protamin ve prostetik grubu heparine benzeyen asidik muko-poli sakkaridi ihtiva eden Heparinaz fermenti tarafından inhibe edilir. Bu ferment yağ dokusunda, kalp, akciğerler ve iskelet kaslarında, plazmada bulunur. Lipo - protein lipaz, aynı lipazın, trigliseridlere tesir ederek mono ve digliseridleri meydana getirdiği gibi protein - lipid bağına tesir eder. Büyük lipid molekülünü daha küçük moleküllere ayırır. Bu tesire Clearing (Temizleme) tesiri veya Clearing Faktör denir. Bu enzimin fonksiyonunu yapması için yağ asidlerine bir akseptör lâzımdır. Bu da plazma albumini tarafından yapılır. Bu enzim amonyum ionları ve iki değerli Ca^{++} kanyonları tarafından aktive edilirler. Trigliseridlerin ve düşük değerli lipoproteinlerin arteriosklerozla münasebeti olduğundan temizleme tesirinin mekanizması ve anormal sapmalar klinik bakımdan çok ehemmiyetlidir.

Ultrasentrifüjle lipoproteinlerin ayrılması :

Elektroforez de protein fraksiyonlarındaki lipoproteinlerin özgül ağırlıkça da farkları vardır. Bu da ultrasentrifüjle kantitatif olarak belirtilir. Serum proteinlerinin özgül ağırlıkları (Mutahhar Yenson, Klinik ve Tıpsal Kimya 1971) 1,33 - 1,35 arasındadır. Lipoproteinlerden alfa - lipoproteinlerin özgül ağırlığı 1,14 - 1,09 arasında beta - lipoproteinler ise 1,03 - 0,98 arasında ve şilomikronların özgül ağırlığı 0,94 civarında Trigliserinininki ise 0,92'dir. Ölçü esası olarak proteinlerin çöküşü sedimentasyon yerine ultrasentrifüjde moleküllerin satha doğru yüzme sabitesi bulunur. Bunu ilk defa Swedberg bulduğu için Swedberg flotasyon sabitesi olarak ifade edilir. (SF) Ultra sentrifüj çok yüksek sür'atli bir sentrifüjdür. (Devir adedi 50.000'in üstündedir.) Bu metotta serumu sulandırmak için kullanılan vasatta özgül ağırlığı seruma nazaran daha yüksektir. Bu maksatla tuzlu sulu vasatlar kullanılır.

Ultra sentrifüjde alfa - lipoproteinlerin en yüksek dansitesi olan 1,14 - 1,09'u gösteren, SF = 0 — 12 sınıfını meydana getirirler. Bunların başlıca lipidleri fosfatidler ve az miktarda kolesterol ihtiva ederler. Bunlara yüksek dansiteli lipoproteinler denir.

Elektroforezde beta - globulin fraksiyonunda yürüyen ve beta - lipoproteinler sınıfına giren fraksiyona düşük dansiteli lipoproteinler denir. Bunların dansiteleri 1,03 - 0,98 arasındadır. Bu sınıf lipoproteinlerde bilhassa kolesterol fazla miktarda fosfo lipidler az miktarda bulunur. Bunlar ultrasentrifüjde SF 10 - 20, SF = 20 - 100, 400 ve bunun üstünde sınıflarını meydana getirirler. Gofman SF = 12 - 20 fraksiyonunun çok enteresan olduğunu, bu fraksiyonun artması arterioskleroz ve miyokard infarktüsün derecesi ile sıkıca alâkalı olduğunu bulmuştur. Diğer bir indekste beta - lipoproteinlerin/alfa - lipoproteinlere nispeti gençlerde 2,5 - 3 arasındadır. Ağır arterio sklerozda bu nispet 8 - 9 kadar yükselir. SF sınıfı 20-100 arasındaki düşük dansiteli lipoproteinler kolesterol, fosfatidden başka bir kısım trigliseridleri ihtiva eder. Dansiteleri 0,94'e sahip olan SF = 100 - 400 sınıfı lipoproteinler pratik olarak yalnız şilo mikronlardan ibarettir. Bu grup normal serumda çok azdır. Patolojik hallerde aşikâr şekilde artmalar gösterir. Gofman'ın flotasyon tekniğinin serum proteinlerine tatbiki arterio skleroz, kalp hastalıkları, diabet ve lipit metabolizmasına ait hastalar için teşhiste çok yardımcıdır. Fakat çok pahalı bir teknik olduğu için rutin analizlere alınamamıştır.

Özet

Normal ve patolojik hallerde lipo protein metabolizması izah edilmiştir.

Summary

The author reviewed the metabolism of Lipoproteins on normal and pathologic conditions.