

# Kolesterol Metabolizması Üzerine Son Moleküler Biyolojik Gelişmeler

Kolesterol ve lipit taşınmasını araştıran Schlegel ve arkadaşları (2007, Penn State University) vücudun kötü kolesterolü (LDL) hücreleri gidermesi ve iyi kolesterolü (HDL) artırması ile ilgili olarak çok bilinen bir hipotezi çürütmeye yönelik bulgular elde etmişti. Kolesterol metabolizması üzerinde birçok araştırma devam ediyor ve elde edilen sonuçlar büyük önem taşımaktadır, çünkü yüksek LDL ya da total kolesterol düzeyleri, kalp krizi açısından önemli risk oluşturmaktadır. **Prof. Dr. Narçin Palavan-Ünsal** (İst. Kültür Üniversitesi)

**A**BCA1 adı verilen protein, iyi kolesterol üretimi açısından kritiktir. Bu proteini üreten genin eksik olduğu hastalar HDL üretmiyor ve sonuçta da genç yaşta kalp hastası oluyorlar.

HDL üretilmesinde ABCA1'yi bu kadar önemli yapan nedir? En popüler hipotez, 2000 yılında Fransa'da, Marseille-Luminy İmmünoloji Merkezi Başkanı **Chimini** ve arkadaşları tarafından ortaya kondu. Bu araştırmacılar ABCA1 enziminin, fosfatidilserin (PS) adı verilen fosfolipidin konsantrasyonunda olduğu hücrenin içinden membranı geçerek hücrenin dış yüzeyine taşınmasında esas rolü oynadığını ileri sürdüler.

Bu lipidlerin ve kolesterolün vücuttan nasıl elimine edildiğinin mekanizması önemli bir ilk evredir. Normal koşullar altında ikinci önemli bir evre daha var. PS hücre yüzeyinde ifade edildikten sonra, fosfolipidler ve fazla kolesterol HDL kolesterol partikül meydana getirmek için sirküle olan protein apoA1 e yüklenebilir. HDL kolesterol lipidleri kan dolaşımı aracılığı ile karaciğere taşır ve oradan dışarı atılmak ve yıkılmak üzere bağırsağa boşaltılır.

PS'nin hücre yüzeyinde ifade edilmesi iki şekilde olabilir: Birincisi PS'yi hücre yüzeyine taşıyan enzim, aminofosfolipit translokaz, ABCA1 tarafından inhibe ya da bloke edilir. Bu da PS'nin hücre yüzeyinde pasif konumlanmasına neden olur. Bir diğer olasılık da ABCA1'in, PS'nin ve diğer fosfolipitlerin hücre membranının içinde ve dışında eşit miktarda dağılmasını sağlayan skramblaz enzimini aktive etmesidir, böylece fosfolipitlerin ve kolesterolün apoA1 e yüklenmesi mümkün olur.

PS aynı zamanda programlı hücre ölümü (apoptoz) sırasında apoptotik hücrelerin yüzeyinde ölü hücrelerin temizlenmesi için makrofajlara sinyal göndermek üzere ifade edilir. Bu mekanizmanın normal işlemi için hem makrofajların ve hem de apoptotik hücrelerin yüzeyinde PS nin ifade edilmesi gerekir. Bu nedenle Chimini, ABCA1'in, aynı zamanda apoptoz ve makrofaj aktivitesi ile ilgili moleküler mekanizmanın bir parçası olabileceğini ileri sürmüştür.

Penn State'deki Amherst ekibi ABCA1 enziminin ya fosfolipitlerin membrandan taşınmasının aktif oldu-

ğunu, ya da fosfolipitlerin taşınması ile ilgili başka bir enzimi regüle ettiğini belirlemeye yönelik kompleks bir seri araştırma yapmışlardır. Aynı zamanda ABCA1 enziminin apoptoz ve makrofaj aktivitesindeki rolünü de incelemişlerdir.

Araştırmanın kritik noktası ABCA1 geninin eksik olduğu Tangier hastalığı gibi nadir genetik düzensizlik içeren hücrelerin kullanılmasıdır. Araştırmacılar kıyaslama yapabilmek için ABCA1 geni çıkarılmış fareler kullanmışlardır.

Normal hücrelerde farklı fosfolipitlerin membrandan geçişi ile ilgili ölçümler, hücre içine fosfolipit taşıma hızının ABCA1 geninin ve bu gene tekabül eden proteinin varlığı ya da yokluğundan etkilenmediğini göstermiştir. Tangier hücreleri ya da ABCA1 geninin eksik olduğu hücrelerle yapılan ilgili benzer bir çalışma da aynı sonuçları ortaya koymuştur. Bütün bu veriler ABCA1 enziminin fosfolipitlerin membrandan taşınması ile ilgili olmadığını göstermektedir.

Araştırmacılar daha sonra bazı hücrelerde kalsiyum iyonlarının konsantrasyonunun artması ile skramblazın aktivite kazandığını göstermişlerdir. Bu aktivasyon mekanizmasının en iyi kırmızı kan hücrelerinde, lenfositlerde, trombositlerde ve makrofajlarda çalıştığını, fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde ise ölçülebilir düzeyde olmadığını göstermişlerdir. Kalsiyum konsantrasyonu tarafından aktive edilen hücrelerde, ne ABCA1'in varlığı ve ne de yokluğu fosfolipit taşınmasını değiştirmektedir. Kalsiyum iyonu ilave edilerek aktive edilemeyen hücrelerde, ABCA1 aktivasyonu da uyarılmaz. Araştırmacılar Tangier hücreleri ya da ABCA1 geninin eksik olduğu hücrelerle yapılan benzer bir çalışmada da aynı sonuçları elde etmişlerdir. Bu sonuçlar ABCA1'in skramblazı kesinlikle kodlamadığını ve aktivasyonu için

de gerekmediğini ortaya koymuştur.

Araştırmacılar daha sonra ABCA1'in apoptozdaki işlevine yoğunlaşmışlardır. ABCA1 apoptoz sırasında fosfolipitlerin membrandan taşınmasının sebebi midir, yoksa taşınmayı aktive mi eder? Araştırmacılar ABCA1 eksikliğinin ya da ilavesinin PS'nin apoptotik hücrelerin yüzeyine taşınması üzerine bir etkisinin olup olmadığını gösterememişlerdir. Bu durumda normal ve apoptotik hücrelerde ABCA1 enziminin PS'nin taşınması üzerine etkili olmadığı sonucuna varılmıştır.

Üçüncü olasılık ABCA1'in sadece makrofajlarda hücre yüzeyinde PS'nin ifade edilmesine sebep olduğudur. Yapılan deneyler bu ileri sürüyü de çürütmüştür. ABCA1'in eksikliği makrofajların yüzeyinde PS'nin ifade edilmesini önlememiştir. Buna ilave olarak, ABCA1 makrofajlarda bulunsun ya da bulunmasın, makrofajın hedef apoptotik hücreleri içine alıp yok etme hızı sabit kalmıştır.

Bu araştırmalar kolesterol metabolizması ile ilgili tüm düşünceleri değiştirmektedir. ABCA1 enzimi-

nin, PS'nin hücre membranından hücre dış yüzeyine taşınmasını katalize ettiğine ilişkin olan popüler hipotezi destekler hiçbir veri elde edilememiştir. Tangier hastaları ve gen eksikliği olan farelerde yapılan deneyler LDL'nin dokularda ciddi olarak biriktiğini göstermektedir. ABCA1'in kolesterol metabolizmasında önemli rol oynadığı bilinmektedir.

Yapılan deneylerin hiçbirisi ABCA1'in hücre yüzeyine fosfolipitlerin taşınması olayının ilk basamağında rolü olduğunu ileri süren hipotezi desteklememektedir. Bu durumda ABCA1, ApoA1'e fosfolipitlerin yüklendiği zaman olan ikinci basamakta etkin olmaktadır.

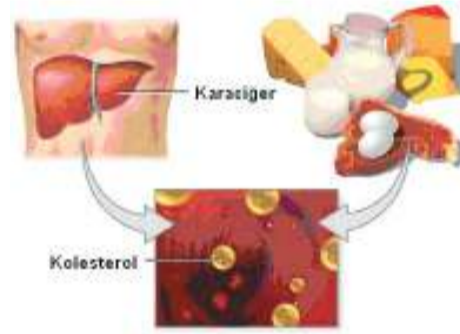
\*Gekonge, B. N., G. Schiralli, R. A. Schlegel, and A. J. Henderson. 2006.

Signal transduction induced by apoptotic cells inhibits HIV transcription in monocytes/macrophages. *J. Leukoc. Biol.* 80:953-960.

\*Williamson, P., M. S. Halleck, J. Malowitz, S. Ng, X. Fan, S. Krahl, A. T. Remaley, and R. A. Schlegel. 2007.

Transbilayer phospholipid movements in ABCA1-deficient cells.

*PLoS One* 2:e729.



Şekil : Kolesterol karaciğerde üretilmekte, et ve süt ürünleri ile vücuda alınmaktadır. (<http://www.gemmsnet.com/MyRecord/demo/llc/d/adam/images/ency/fullsize/19269.jpg>)