

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

- Şilomikronlarla karaciğere gelen trigliseritler, burada gliserol ve yağ asitlerine parçalanırlar.
- Yağ asitleri ise **β -oksidasyon** adı verilen bir yoldan oksidasyona uğrarlar.

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

- Yağ Asitlerinin sentezi ve oksidasyonunda ortak bir molekül yer alır.
 - Yağ asitleri **Asetil-KoA**' dan sentezlenir.
 - Yağ asitleri **Asetil-KoA**' ya okside olur.
- Yağ asitlerinin **oksidasyonu başlıca mitokondriyada** gerçekleşir.
 - **Sentezi** ise sitoplazmada cereyan eder.

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

- Yağ asitleri, kas, böbrek ve karaciğer dokusu için önemli enerji kaynaklarıdır.
- **Serdest yağ asidi (SYA-free fatty acid/FFA)**, genellikle esterleşmemiş uzun zincirli yağ asitlerini (UZYA) ifade eder. Bu ifade esterleşmemiş yağ asidi veya non-ester yağ asidi (**NEFA**) olarak da kullanılır.
- UZYA' lar serumda albümine bağlı olarak taşınır. KZYA ve OZYA' leri ise daha çözünür oldukları için serbest olarak taşınabilirler.

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

- Glikoza benzer şekilde yağ asitleride 2 mol ATP kullanılmak suretiyle daha ileri metabolize edilmeden önce aktive edilir. **Yağ açil-KoA** elde edilir ve reaksiyonlar bu aktif ara madde üzerinden yürür.
- Yağ asidi katabolizmasında ATP harcanan tek basamaktır ve irreversibldir. Bu aktivasyonu sağlayan enzim **açil-KoA sentetaz**dır.
 - Enzim, endoplazmik retikulum, mitokondri içi ve dış membranda bulunur.
 - Farklı tipleri vardır ve her biri farklı zincir uzunluğuna sahip yağ asitlerine özeldir.

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

■ Karnitin

- Karaciğer ve böbrekte metiyonin ile lizinden sentezlenir. Tüm dokularda yaygındır özellikle kas doku mitokondrial membranlarında.
- **OZYA** aktivasyonu ve mitokondria içinde oksidasyonu karnitin bağımsız olmaktadır. Fakat **UZYA-KoA**' lar karnitin olmadan inner mitokondrial membranı penetre olup, okside olamaz.

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

■ Karnitin

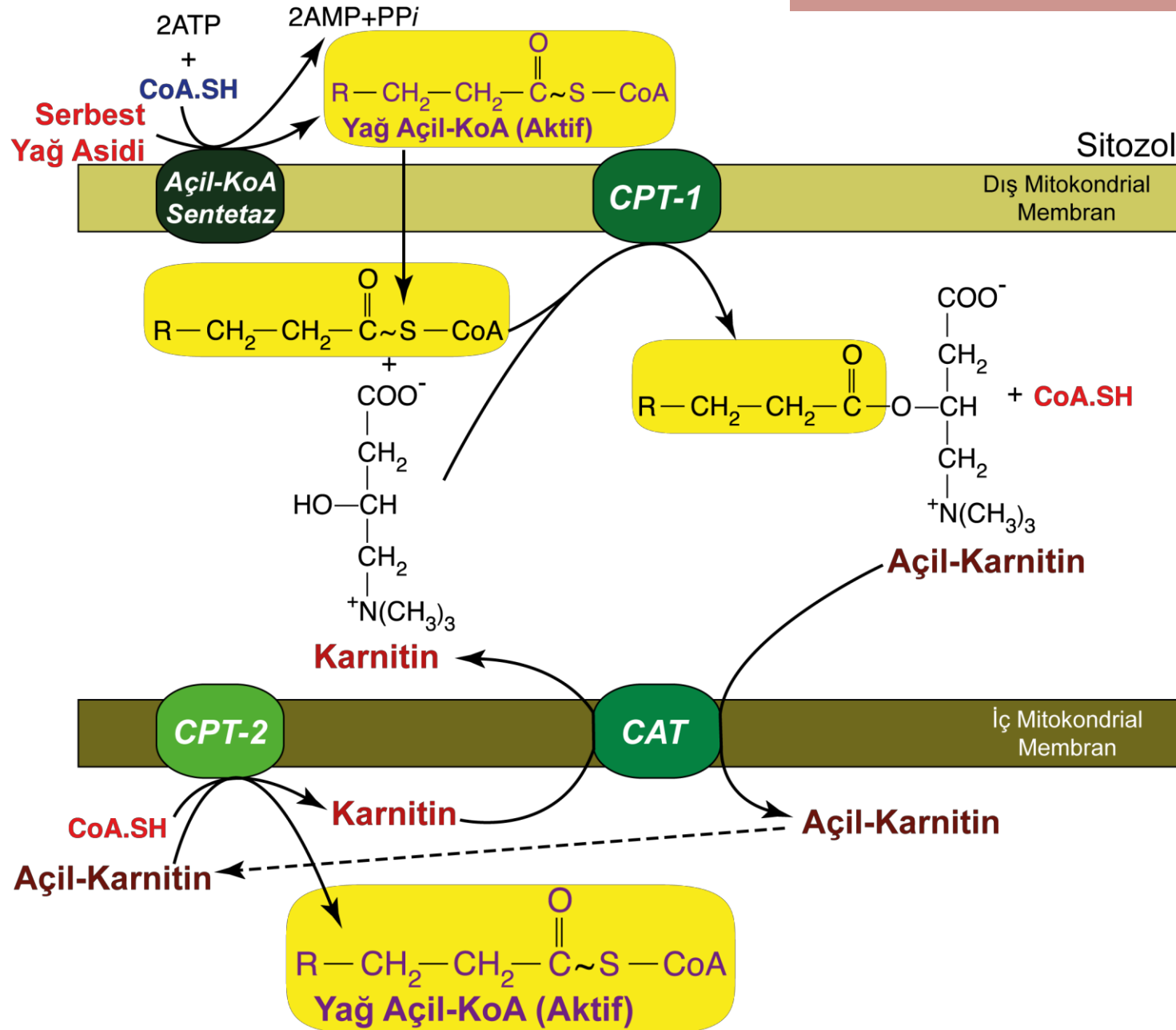
- *CPT-1 (Karnitin palmitoiltransferaz-1)*, dış mitokondrial membranda yer alan ve UZYA'ları **açilkarnitine** çeviren bir enzimdir.
- Açilkarnitin daha sonra β -oksidasyon sisteminde yer alan *karnitin-açilkarnitin translokaz (CAT)* enziminin (inner mitokondrial membranda yer alır) etkisi ile inner mitokondrial membrandan geçer.

Yağ Asitlerinin Oksidasyonu

■ Karnitin

- **Açilkarnitin** inner membranı geçince 1 mol karnitinde dışarı transport edilir. Yani CAT mitokondrial iç membranda yer alan karnitin değişim transporturu olarak görev yapar.
- **Açilkarnitin** daha sonra *karnitin palmitoiltransferaz-II (CPT-II)* enziminin katalizörlüğünde KoA grubu ile reaksiyona girer. Sonuçta Yağ Açil-KoA reforme olur ve karnitin serbest kalır.
- Mitokondrial membranlarda asetil gruplarının taşınmasını kolaylaştıran bir diğer enzimde *karnitin asetiltransferaz'* dir.

Karnitin Mekik Sistemi



Mitokondrial β -Oksidasyon

- UZYA'ların mitokondrial β -oksidasyonu **4 enzim** içerir. Her bir döngü tamamlandığında yağ asidinin karboksil ucundan **asetil- KoA** koparılır.
- Bunun yanında da **1 mol $FADH_2$** ve **1 mol NADH** elde edilir. Bunlarında oksidatif fosforilasyona girmesi **5 ATP** elde edilir.

Mitokondrial β -Oksidasyon

■ **PalmitikAsit (C16:0)**

- Döngü sayısı 7' dir ve toplam $7 \times 5 = 35$ ATP elde edilir.
- Toplam 8 Asetil-CoA elde edilir.
- Asetil-CoA' lar Kreps'ya girerse $8 \times 12 = 96$ ATP elde edilir.
- Toplamda 1 mol palmitattan, 131 mol ATP eder.
- Aktivasyonda 2 mol ATP harcanır.
- Dolayısı ile 1 mol palmitattan elde edilen net enerji 129 mol ATP' dir.

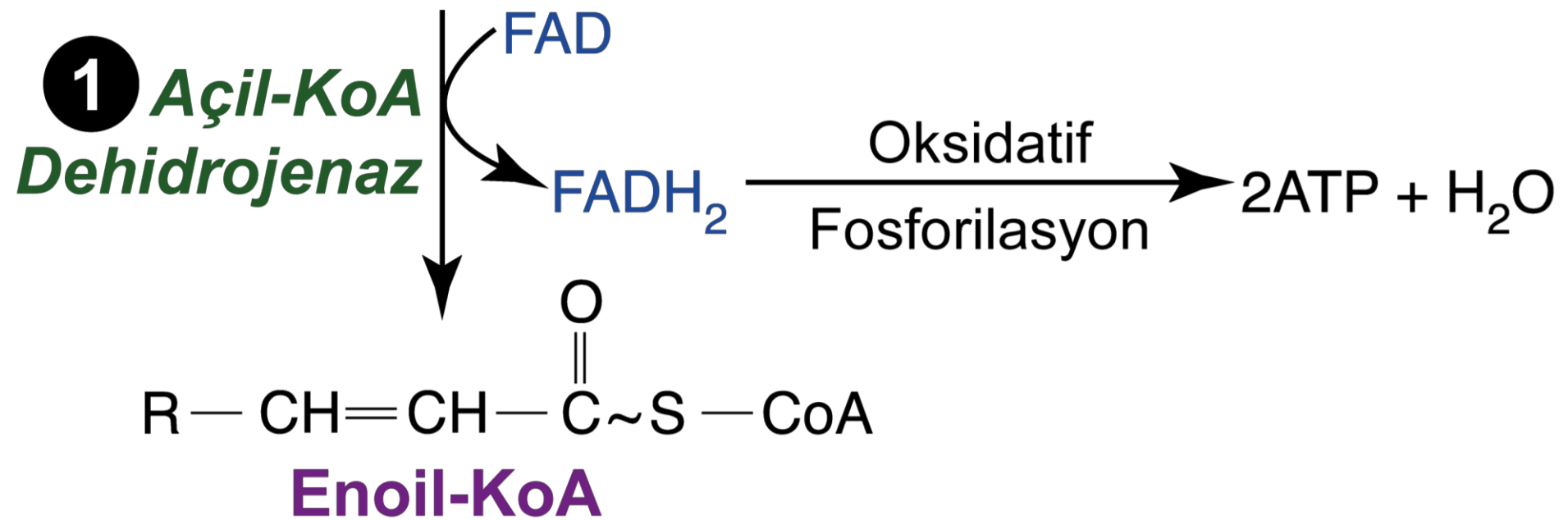
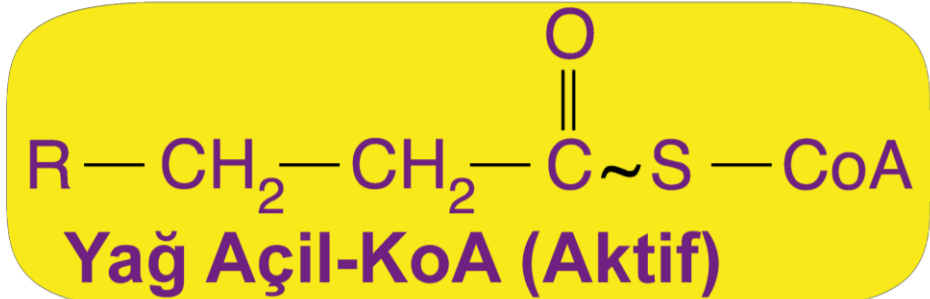
Mitokondrial β -Oksidasyon

- Döngüde yağ *açil-KoA dehidrojenaz izoenzimleri* yer alır. Bunlar *LCAD*, *MCAD* ve *SCAD*' dır. Her biri sırası ile C14-C16, C6-C12 ve C4 yağ asitlerine etkir. UZYA'ların tam olarak okside olması için döngü sırasınca tüm izoenzimlere ihtiyaç vardır. Çünkü UZYA parçalandıkça OZYA ve KZYA ortaya çıkar.
- Uzun zincirli, çift C sayılı ve doymuş yağ asitlerinin her bir oksidasyon döngüsü 4 adımda gerçekleşir.

Mitokondrial β -Oksidasyon

1. Oksidasyon (Dehidrojenasyon-I)

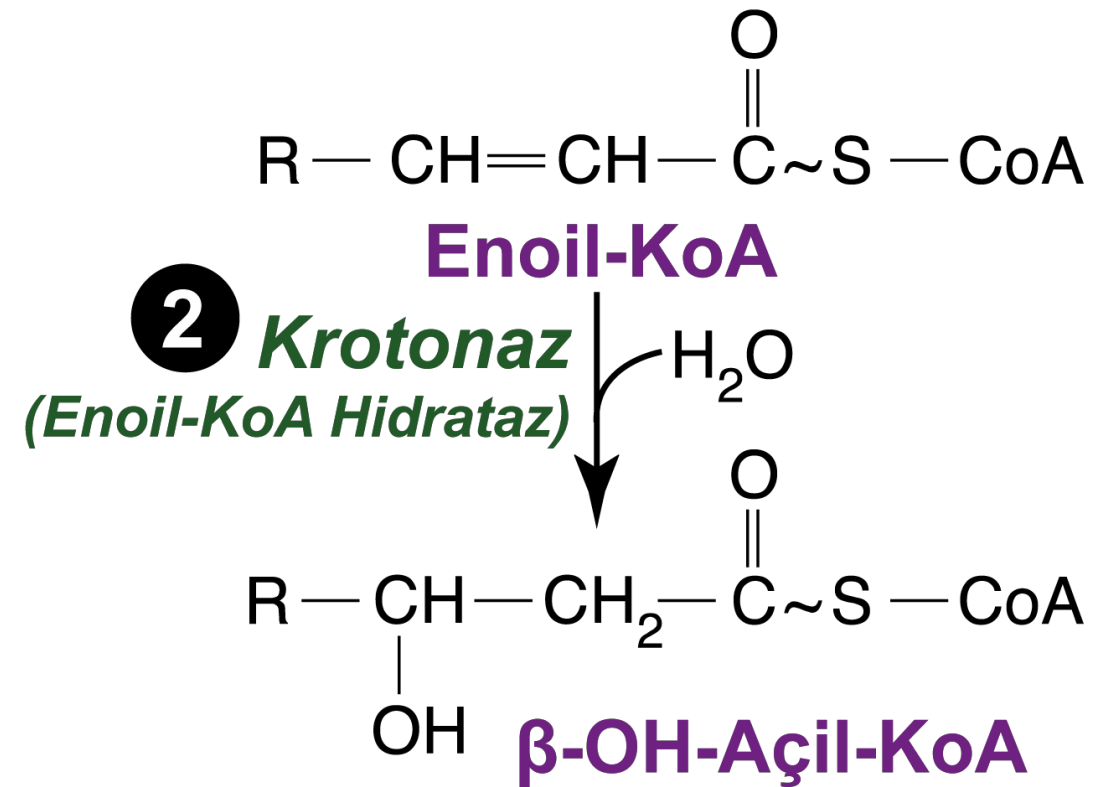
- Aktifleşen yağ asidi **Açil-KoA dehidrojenaz**' lar tarafından tarafından α ve β C' lardan dehidrojenize edilir.
- Bu noktalarda 2 H kaybederek çift bağ oluşur. Sonuçta **Enoil-KoA** meydana gelir.
- Olayda FAD, H'ler alır ve **1 mol FADH₂** oluşur. FADH₂ solunum zincirine girer ve **2 ATP** sentez edilir.
- Reaksiyonun **irreversibldir**.
 - Yağ asidi sentezinde **redüktaz** enzimi aracılığı ile geri dönüşüm olur ve NADP rol alır.



Mitokondrial β -Oksidasyon

2. Hidrasyon

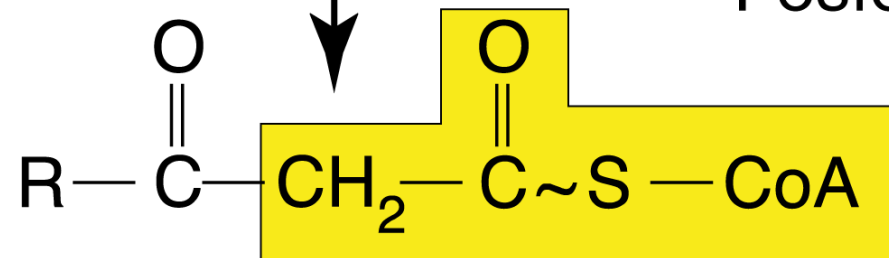
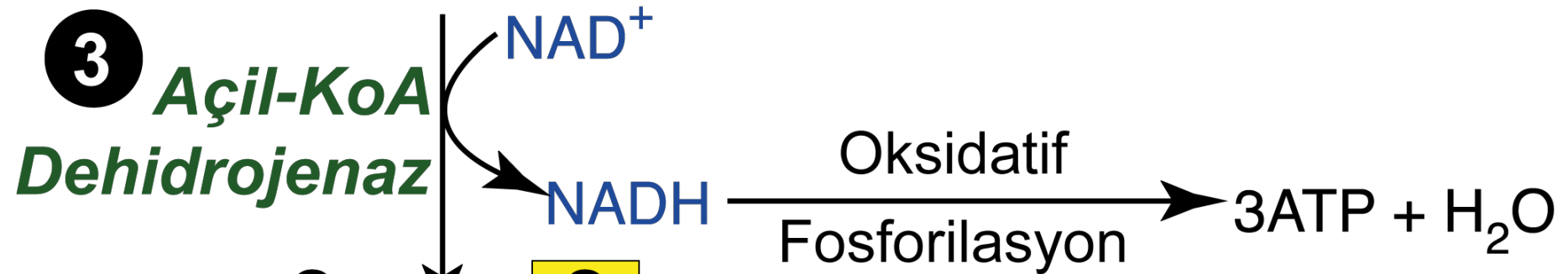
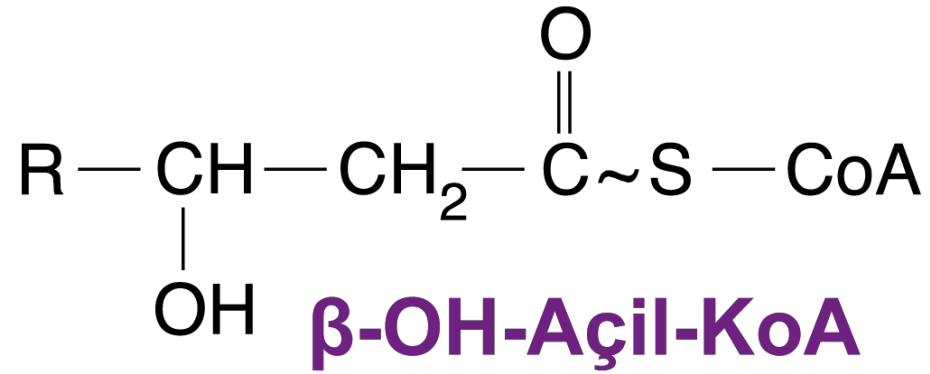
- Bu basamakta desaturasyon olayında meydana gelen çift bağı 1 mol H_2O bağlanır.
- Sonuçta β -hidroksiaçil-KoA oluşur.
- Bu reaksiyonu *enoil hidraz (krotonaz)* enzimi katalize eder.



Mitokondrial β -Oksidasyon

3. Oksidasyon (Dehidrojenasyon-II)

- Bir önceki basamakta meydana gelen **β -hidroksiaçil-KoA'** nın OH grubu bir keto grubuna oksitlenir ve **β -ketoaçil-KoA** meydana gelir.
- Reaksiyonu ***β -hidroksiaçil dehidrojenaz*** enzimi katalizler.
- Hidrojenleri **NAD^+** 'ler alır ve sonuçta solunum zincirine girerek **3 ATP** sentezlenir.

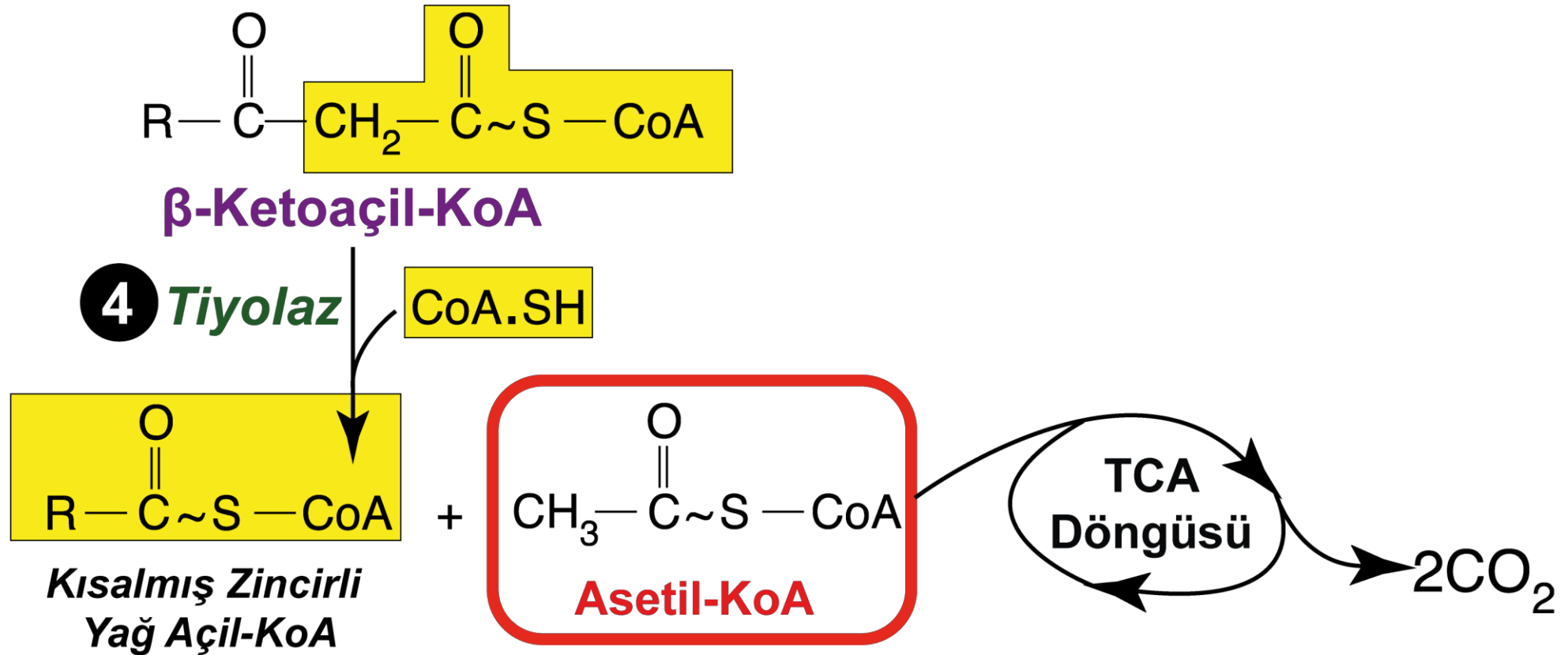


β -Ketoaçil-KoA

Mitokondrial β -Oksidasyon

4. Tiyolitik Parçalanma (Tiyoliz)

- Bu son basamakta, β -ketoasil-KoA, yeni bir KoA.SH ile reaksiyona girerek, **1 mol asetil KoA** ayrılır.
 - Geriye 2 C'ü eksilmiş yağ asidinin KoA (kısalmış zincirli Yağ Açıl-KoA) türevi, yani aktifleşmiş şekli kalır.
 - Reaksiyonu **tiyolaz** enzimi katalizler.
- Daha sonra döngü başa döner ve Dehidrojenasyon I basamağından tekrar başlar. Her döngü tekrarında yağ asidi zinciri 2 C kısalarak, sonunda tümüyle **asetil KoA**'lara bölünür.



- Elde edilen asetil KoA'lar yeniden yağ asidi sentezinde ve steroid sentezinde kullanılabildiği gibi, Krebs siklusuna dahil olarak enerji üretimi için de kullanılabilirler.

Mitokondrial β -Oksidasyon

- Tek C sayılı yağ asitleri (margarik asit-C17, nonadesiklik asid-C19 gibi..) , **3 C'lı propionil-KoA**' ya kadar okside olur. Bu daha sonra süksinil-KoA üzerinden Kreps döngüsüne katılır.
- Doymamış yağ asitleri (DYA) **çift bağ noktasına kadar** doymuşlar gibi okside olur. Daha sonra ise bir takım reaksiyonlar ile (cis \rightarrow trans, D \rightarrow L formlarının epimerizasyonu) uygun hale getirilerek oksidasyon devam eder.

Peroksizomal β -Oksidasyon

- Karaciğer ve böbrek hücre peroksizomlarında ikinci bir β -oksidasyon formuda gerçekleşmektedir ve mitokondrial formdan ayrıldığı noktalar bulunmaktadır.
 - Kantitatif önemi daha azdır.
 - Yağ açıl-KoA' nın aktifleşmesi için karnitin mekik sistemine ihtiyaç yoktur. Peroksizomlarda **CPT-I** yoktur.
 - Oksidasyon basamağı farklı enzimler tarafından katalizlenir. **Oksidazlar** gibi... ve bunların yüksek oksijene ihtiyaçları vardır. Yan ürün olarak H_2O_2 üretirler.
 - **Katalaz** peroksizomlarda yaygın bulunan bir enzimdir.

Peroksizomal β -Oksidasyon

- Özellikle çok uzun zincirli yağ asitlerinin (ör. C20 - C22; Araşidik asit, Behenik asit) oksidasyonu mitokondrialar tarafından gerçekleştirilmesi güçtür ve peroksizomal β -oksidasyon bu noktada önem kazanır.
- Peroksizomal enzimler özellikle çok yüksek yağ oran içeren gıdaların tüketilmesi ile tetkilenir.

Peroksizomal β -Oksidasyon

- Ayrıca burada cereyan eden oksidasyon fosforilasyon ile eşleşemez (uncoupling) ve ısı üretilmek suretiyle termoregülasyon sağlanır (esmer yağ doku gibi). Ayrıca çok uzun zincirli yağ asitlerinden türeyen lipid peroksidleride yok edilir.
- Peroksizomların bir diğer fonksiyonuda safra asidi sentezinde kolesterolün yan zincirinin kısaltılmasıdır.