

Yağ Asitlerinin Sentezi

Yağ Asitlerinin Sentezi

- Yağ asitlerinin sentezi, yağ asitlerinin oksidasyonundan farklı bir yolla olmaktadır.
- Yağ asitleri **Asetil KoA**' lardan sentez edilir.
- Memeli hücrelerinde yağ asitleri sentezi, geniş bir biçimde **karaciğer** ve **adipoz hücrelerinde** daha az olarak da, bir dereceye kadar laktasyon dönemi gibi özel durumlarda **meme hücrelerinde**, **böbrekler**, **beyin** ve **akciğerde** yapılmaktadır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

- Ökaryotiklerde yağ asitlerinin oksidasyonu mitokondride, **sentezleri ise sitozolde (16 C' lı palmitata kadar)** gerçekleşir.
- Daha uzun zincirli yağ asitlerinin sentezi ve doymamış yağ asitlerinin (çift bağlı) sentezinde ise mitokondriada ve pürüссüz endoplazmik retikulumda bulunan enzimler görev alır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

8 Asetil KoA + 7 ATP + 14 NADPH



Palmitat + 7 ADP + 7 Pi + 14 NADP⁺ + 8 CoA.SH + 6 H₂O

Yağ Asitlerinin Sentezi

- Yağ asidi oksidasyonunda **aktif tiyoesterler** KoA türevleridir. Halbuki yağ asidi sentezinde açıl taşıyıcılar, tiyoesterler olarak **açıl taşıyıcı proteinine (ACP)** bağlanır.
- Oksidasyon reaksiyonunu ayrı enzimler katalize eder, halbuki memelilerde biyosentez reaksiyonlarının çoğu, **iki polipeptid zincirine sahip multifonksiyonel bir protein** tarafından katalize edilir.

Yağ Asitlerinin Sentezi

- Sentez ve yıkımlanma olayları 2 karbon basamaklıdır. Bununla birlikte oksidasyon olayı, iki karbon birimli **asetil KoA** ile sonlanır.
- Halbuki sentez, uzayan zincire iki karbonlu bir grubu transfer eden **üç karbonlu bir substrat olan malonil-KoA**' ya ihtiyaç duyar. Bu olayda CO_2 serbest bırakılır. Sonuç olarak **indirgenmede NADPH**' a, oksidasyonda ise **NAD** ve **elektron transfer zincirine** ihtiyaç vardır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

- Ökaryotiklerde yağ asidi sentezi 3 basamağa ayrılır.
 1. Birinci basamakta, mitokondrial asetil-KoA sitozole taşınır.
 2. İkinci basamakta, asetil KoA'nın karboksilasyonu sonucu malonil-KoA meydana gelir.
 - Bu safhaya yağ asidi zinciri uzadığından dolayı zincir uzama reaksiyonu da denir. Asetil KoA'nın karboksilasyonu, yağ asidi sentezi basamağı ile düzenlenir.
 3. Son olarak da, yağ asidi zincirinin gerçek bütünlüğü, *yağ asidi sentetaz* tarafından sağlanır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

1. Sitrat Transport Sistemi

- Sitozole **asetil KoA** temin eden bir sistemdir.
- Ökaryotiklerin sitozolünde gerçekleşen yağ asitleri sentezi için gerekli olan **asetil KoA**' lar, üretildikleri yer olan mitokondriadan temin edilirler.
- Açlığın olmadığı durumlarda yağ asitleri, karbonhidrat metabolizmasından üretilen **asetil KoA**' lardan sentezlenir.
- **Asetil KoA**' nın mitokondriadan çıkarılması, **sitrat transport sistemi tarafından** gerçekleştirilir.

Yağ Asitlerinin Sentezi

1. Sitrat Transport Sistemi

- İlk basamakta mitokondrial **Asetil KoA**, **sitrat sentetaz** enzimi tarafından gerçekleştirilen bir reaksiyonda okzalasetat ile birleşir. Bu reaksiyon aynı zaman da **Krebs'** nın da ilk basamağını oluşturur.
- Diğer basamakta **sitrat sitrik asit yoluyla mitokondriden dışarıya** transport edilir.
- Sitozoldeki sitrat, **sitrat liyaz** tarafından katalizlenen ve ATP gerektiren bir reaksiyon ile okzalasetat ve **Asetil KoA'** ya ayrılır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

1. Sitrat Transport Sistemi

- Mitokondrial *malat dehidrojenazın* bir izoenzimi olan sitozolik *malat dehidrojenaz*, NADH' ın NAD⁺' ye dönüşmesiyle okzalasetatı → malata indirger.
- Diğer reaksiyon, NADP' nin NADPH' a indirgenmesiyle ve *malik enzim* tarafından katalizlenen bir reaksiyonda malatın piruvata dekarboksile olmasıyla şekillenir.
- Bu reaksiyonda, **sitrat transport sistemi Asetil KoA'** yı mitokondriadan sitozole transfer etmekle kalmaz aynı zaman da sitozolik NADPH' ı da üretir. Yağ asitleri sentezinin ileri basamaklarında NADPH' lara gerek vardır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

1. **Sitrat transport sistemi**

- Yeni oluşan piruvat, **piruvat transkolaz** tarafından mitokondriye sokulur.
- Bu piruvat ATP gerektiren bir reaksiyon ile okzalasetat oluşturmak için karboksile edilir veya piruvat dehidrojenaz kompleksli bir reaksiyon ile Asetil KoA'ya çevrilir ve böylece reaksiyon tamamlanmış olur.

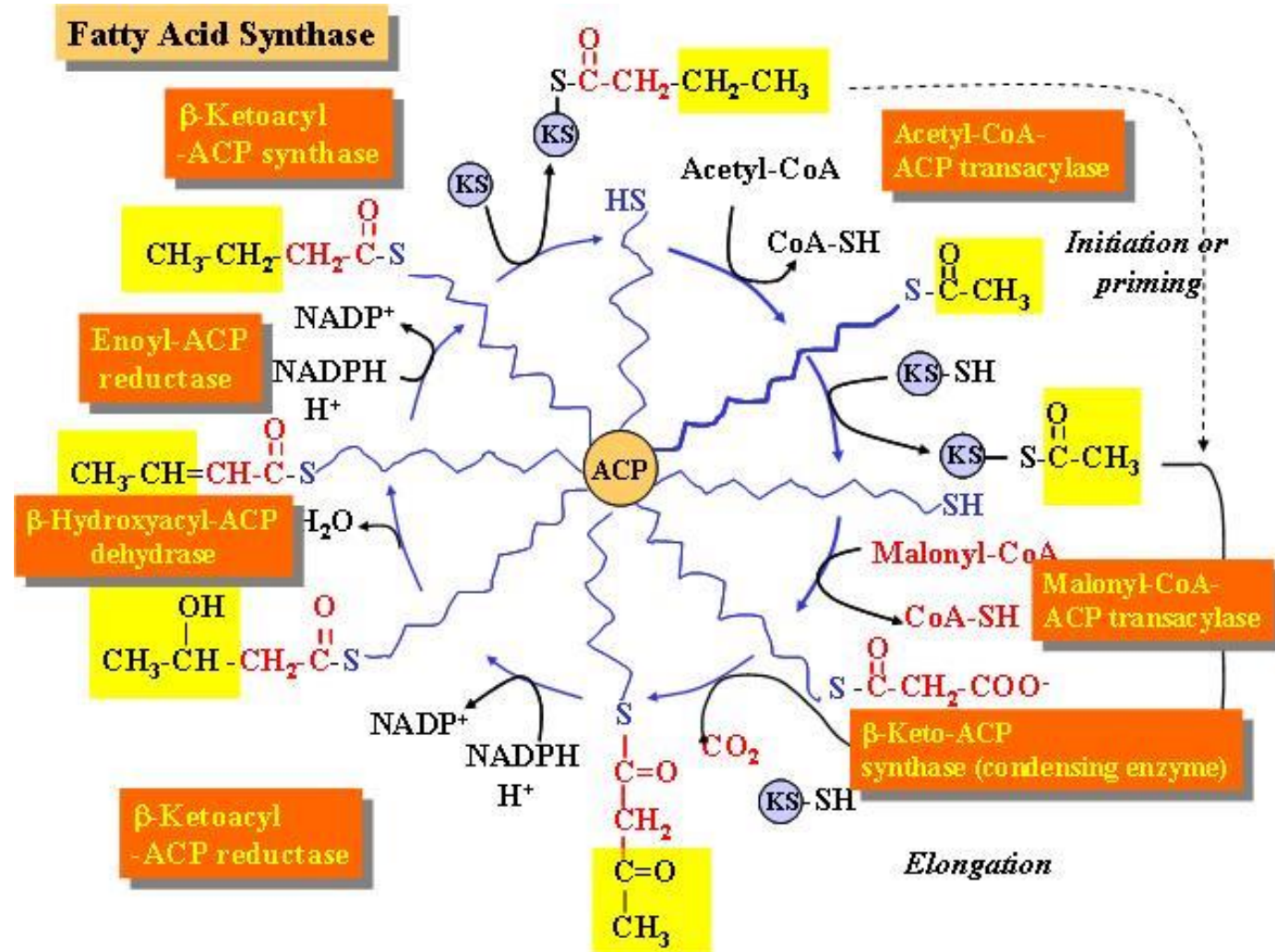
Yağ Asitlerinin Sentezi

2. Malonil KoA' nın oluşması

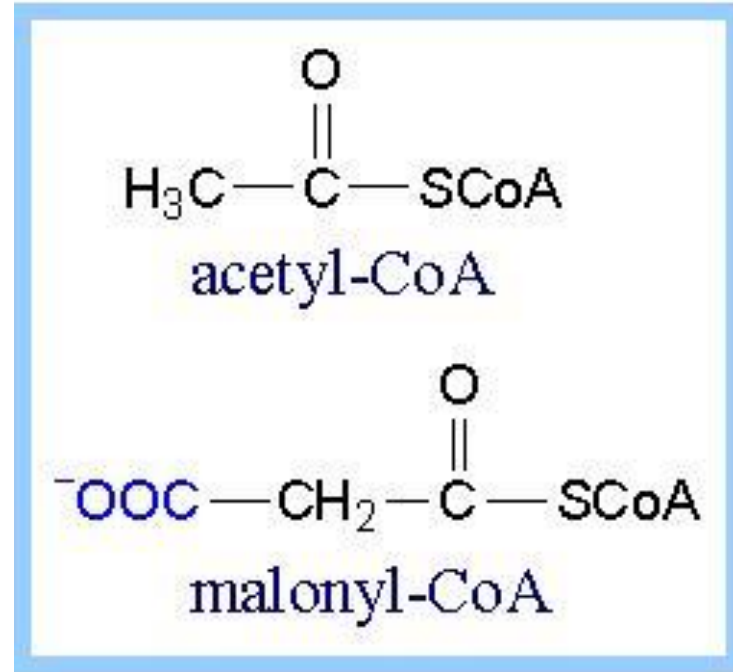
- Yağ asidi sentezinin ikinci basamağı, sitozolde **malonil KoA** oluşturmak için **biotin** bağımlı enzim olan **Asetil KoA karboksilaz** tarafından katalizlenen bir reaksiyonda, Asetil KoA' nın karboksile olmasından ibarettir.

- Asetil CoA'nın karboksilasyonu iki safhada gerçekleşir.
 1. ATP bağımlı HCO_3^- ' ın aktivasyonu ile **karboksibiyotin** şekillenir.
 2. Birinci reaksiyonu, aktive olmuş karbondioksitin Asetil KoA' ya transferi takip eder.

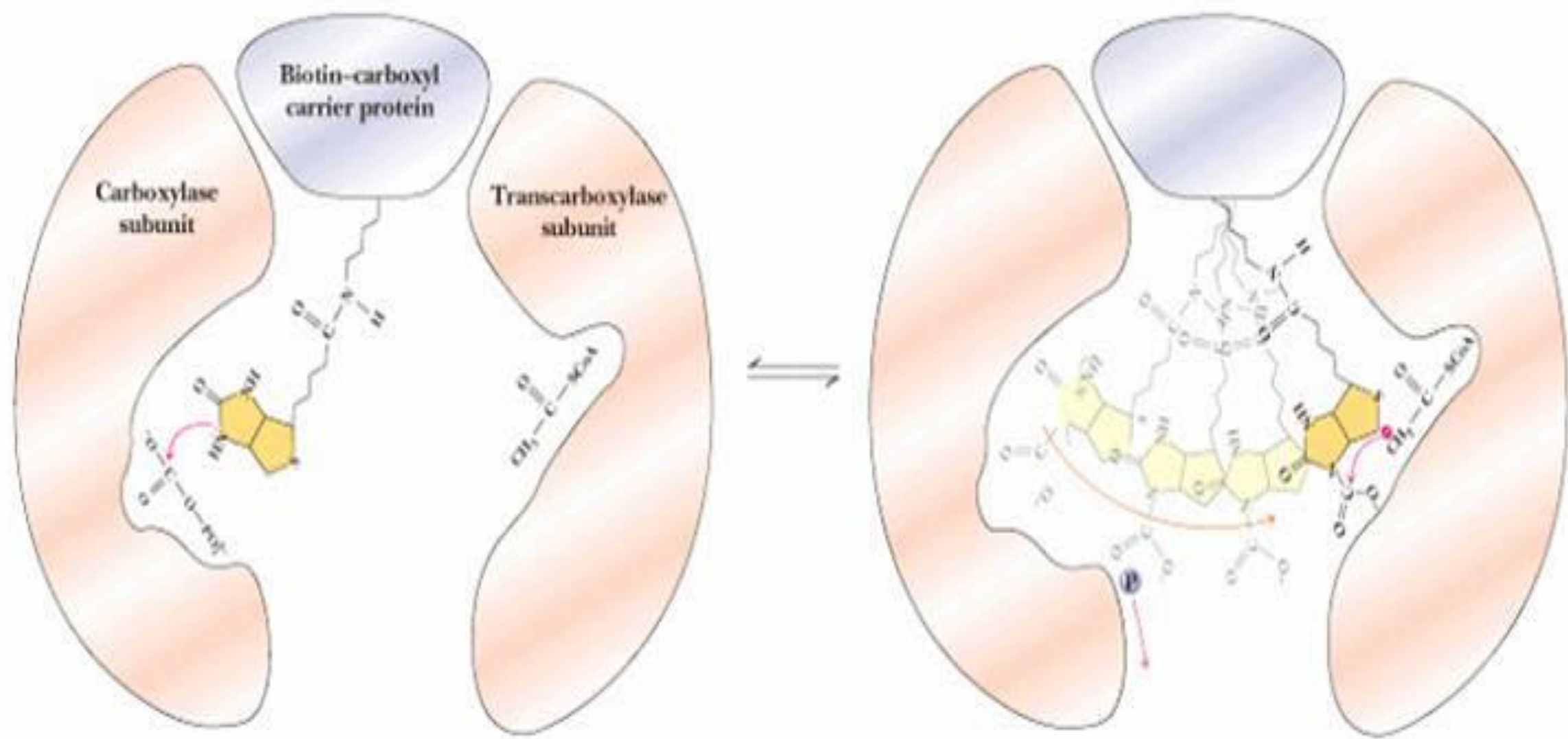
- Yağ asidi sentezi **Yağ Asidi Sentetaz** sistemi denilen yedi enzimden oluşan bir kompleks tarafından başarılmaktadır.

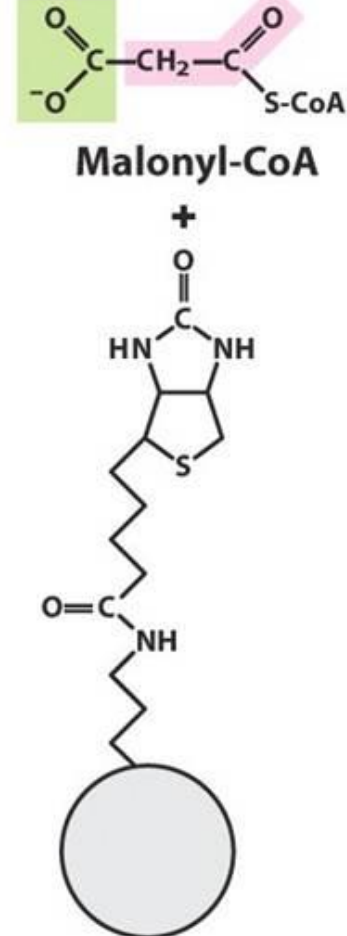
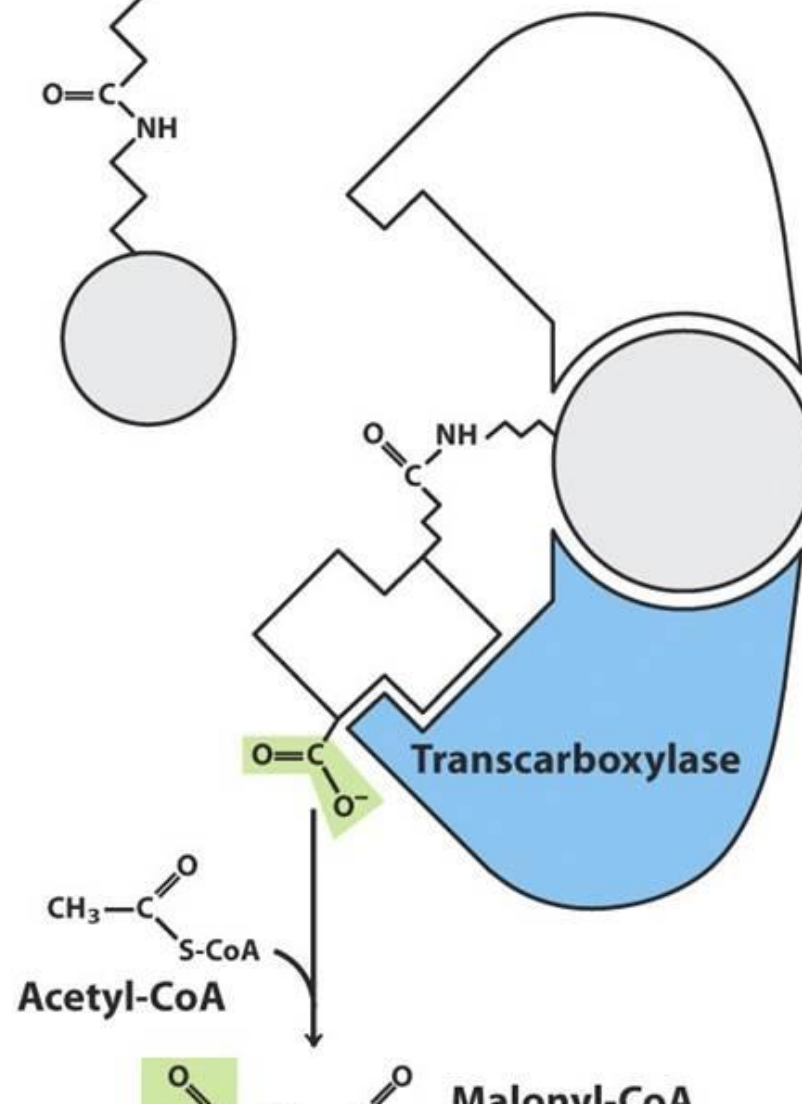
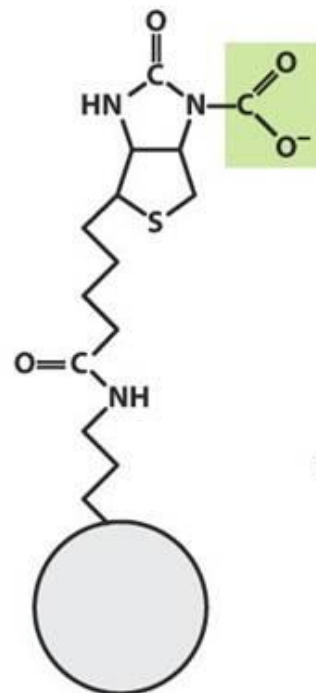
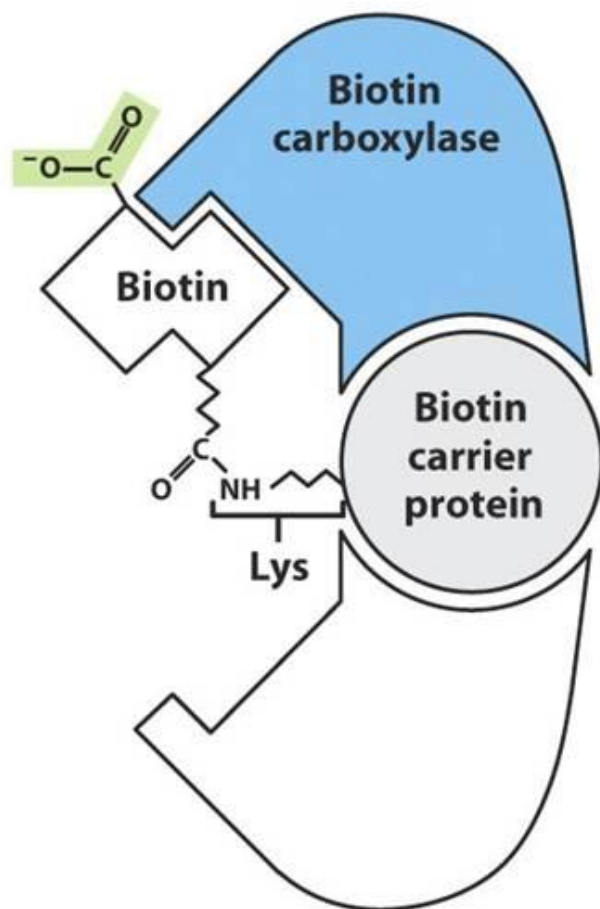
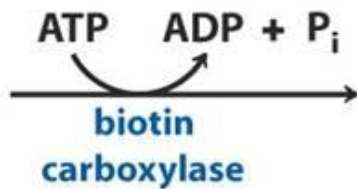
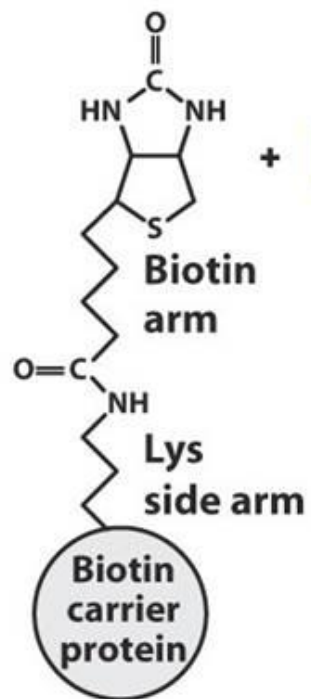


- Yağ asidi sentezi **malonil CoA** ile başlamaktadır. Yağ asidi sentezinde zincir uzaması malonil CoA dan iki karbonun zincire katılması ile olmaktadır. Bu nedenle yağ asidi sentezine katılacak asetil CoA birimlerinin malonil CoA ya çevrilmesi gerekir.



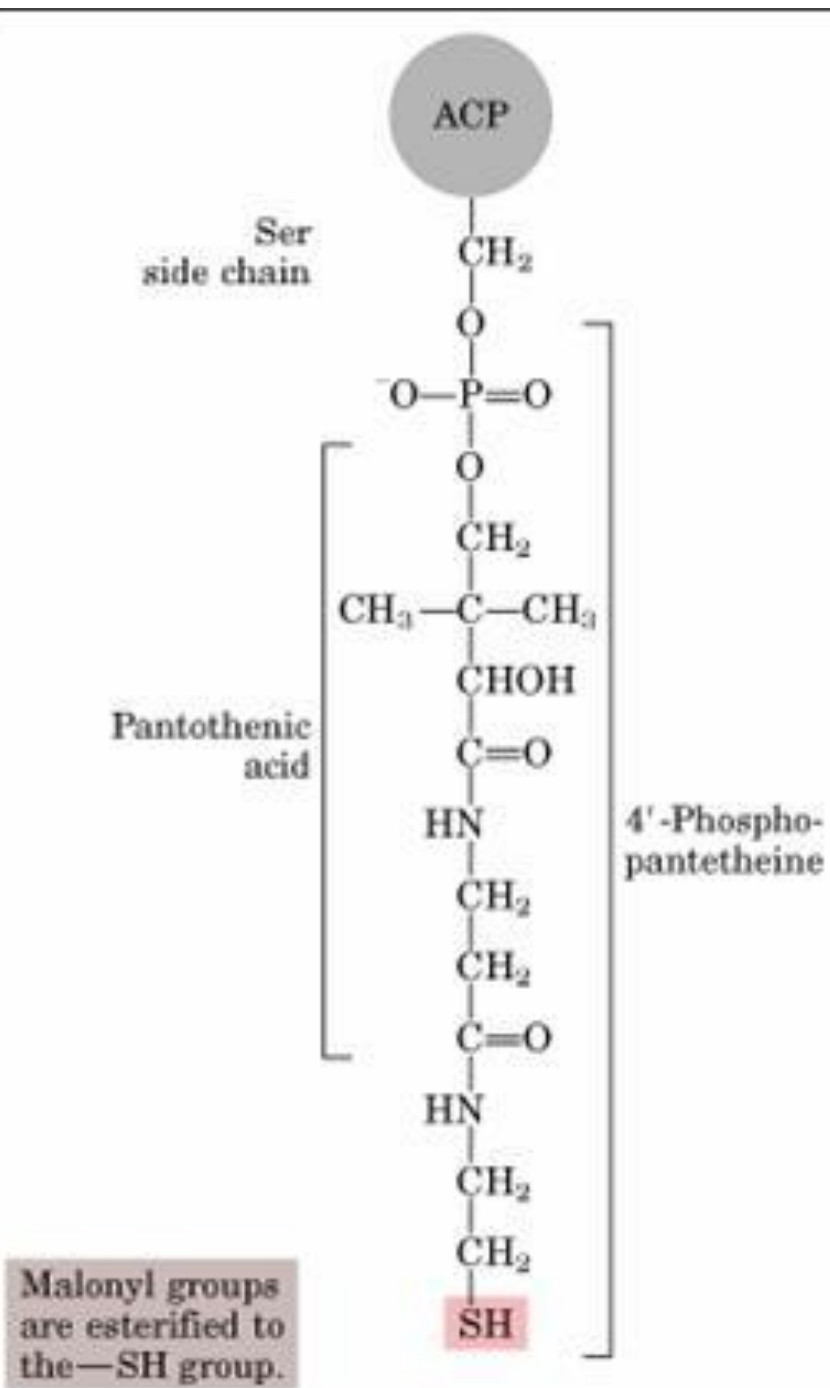
- **Malonil CoA, asetil CoA dan sentezlenmektedir.** Bunun için de Asetil CoA yağ asidi sentezine girmek için önce bir CO₂ molekülünün **Asetil CoA Karboksilaz** aracılığı ile moleküle katılması ve **malonil CoA** yı oluşturması gerekmektedir. Asetil CoA Karboksilaz enzimi gayet kompleks bir enzim olup prostetik grubunda lizin aminoasidine amid bağı ile bağlı biotin içermektedir.







- Yağ Asiti Sentetaz enzim sisteminde yedi aktif merkez bulunmaktadır. Enzim kompleksi hücre sitoplazmasına lokalize olmuştur. Sistemin merkezinde **Açıl taşıyıcı protein - (ACP)** bulunmaktadır.
-



- ACP ısıya dayanıklı bir proteindir ve prostetik grubunda **4'-fosfopentatein** bulunmaktadır. 4'-Fosfopentatein yapısında pantotenik asit ve sülfidril grubu bulunmaktadır. ACP'in görevi koenzim A'nın yağ asidi oksidasyonundaki görevi ile analogdur. Yağ asidi zincirinin uzamasında ACP açıl grupları ile esterleşmektedir. ACP'ya bağlı olan 4'-Fosfopentatein kolu adeta yüzer gibi hareket ederek açıl grubunu sistemdeki bir enzimin aktif merkezinden diğer enzimin aktif merkezine taşımaktadır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

3. Yağ Asidi Sentezinin Son Dasamağı

- Yağ asitleri sentezi, **Asetil KoA** ve **Malonil KoA**' ların prostetik grup olan **fosfopanteteine** transfer edildikten sonra bu gruplardan yapılır. Aynı grup **Koenzim A**' da da bulunur.
- Memelilerde tek bir polipeptid zinciri bütün katalitik aktiviteleri ihtiva eder. Prostetik grup, multifonksiyonel proteinde birleşir ve aktif form daha az bulunur.
- Son basamakda 5 reaksiyon yer alır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

1. Başlama Safhası

- Asetil KoA ve malonil KoA **ACP (Açıl taşıyıcı protein)**' ye transfer edilerek esterifiye edilirler.

2. Birleşme/Kondenzasyon Safhası

- **Ketoaçil ACP sentetaz**, asetil ACP'den bir asetil grubunu alır ve ACP_SH1 serbest bırakır. Daha sonra **ketoaçil sentetaz**, asil grubunun malonil ACP' ye transferini sağlar ve sonraki substratlardan CO₂ temin ederek **asetoasetil-S-ACP** şekillendirir. Malonil KoA' nın sentezi ATP bağımlı karboksilasyonu gerektirir.

- Yağ asidi sentezinin zincir uzama basamağında sistenin sülfidril grubunda bulunan asetil grubu, fosfopentatein'in sülfidril grubundaki malonil grubuna transfer edilmekte, kondenzasyon reaksiyonu ile de asetoasetil (3-Ketoaçil-ACP) grubu oluşmaktadır. Reaksiyonda malonil CoA'daki karboksil grubu CO₂ halinde ayrılmaktadır. Bu karboksil grubu daha önce asetil CoA'ya bağlanan CO₂'dir. Reaksiyon 3-Ketoaçil ACP Sentetaz tarafından başarılmaktadır.

Yağ Asitlerinin Sentezi

3. İndirgenme Safhası

- Asetoasetil-ACP'nın ketonu bir alkole çevrilir, böylece **ketoaçil ACP redüktaz** tarafından katalizlenen NADPH bağımlı bir reaksiyonda, **β -hidroksibutiril-S-ACP** şekillenir.

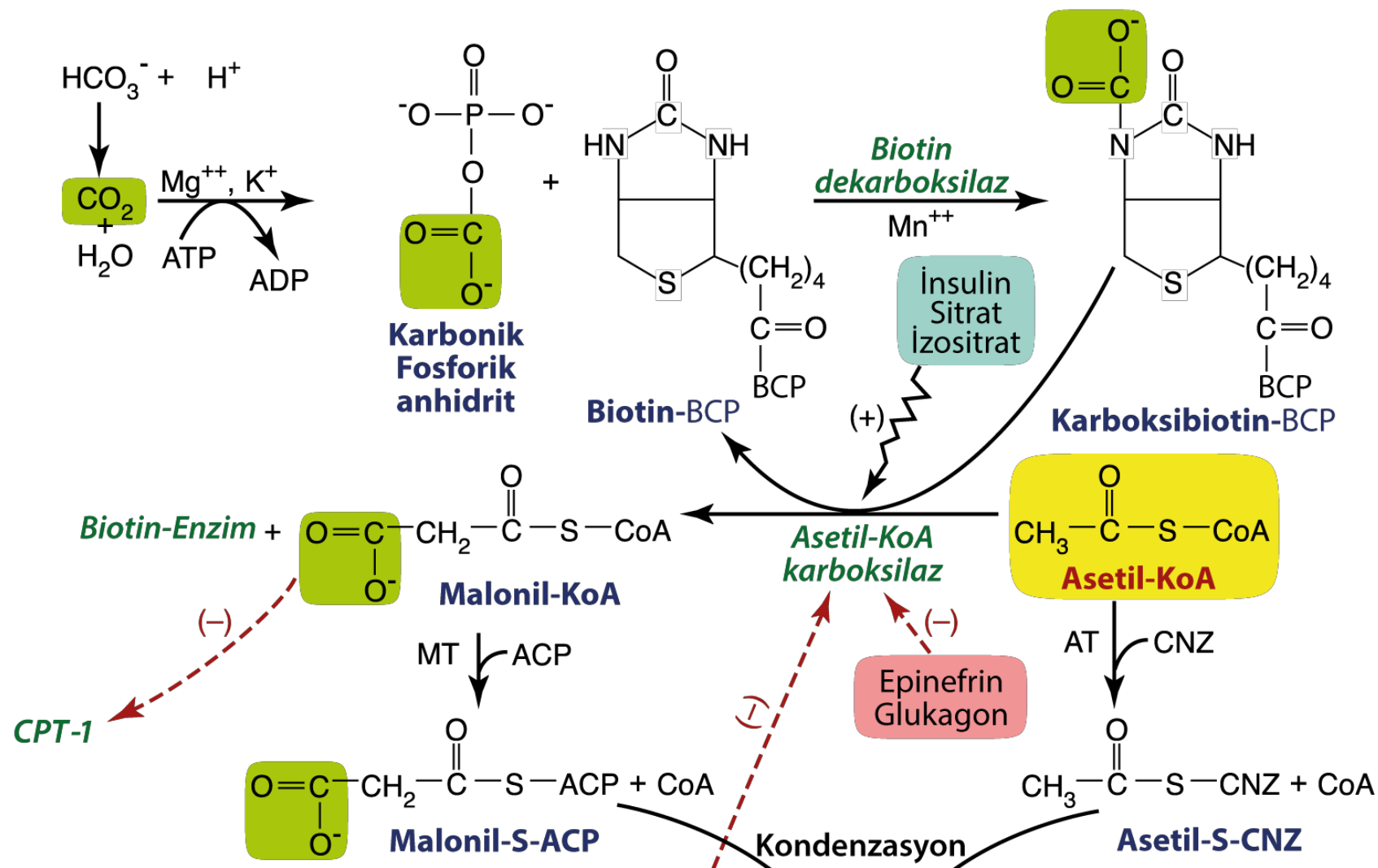
4. Birleşme/Kondenzasyon Safhası

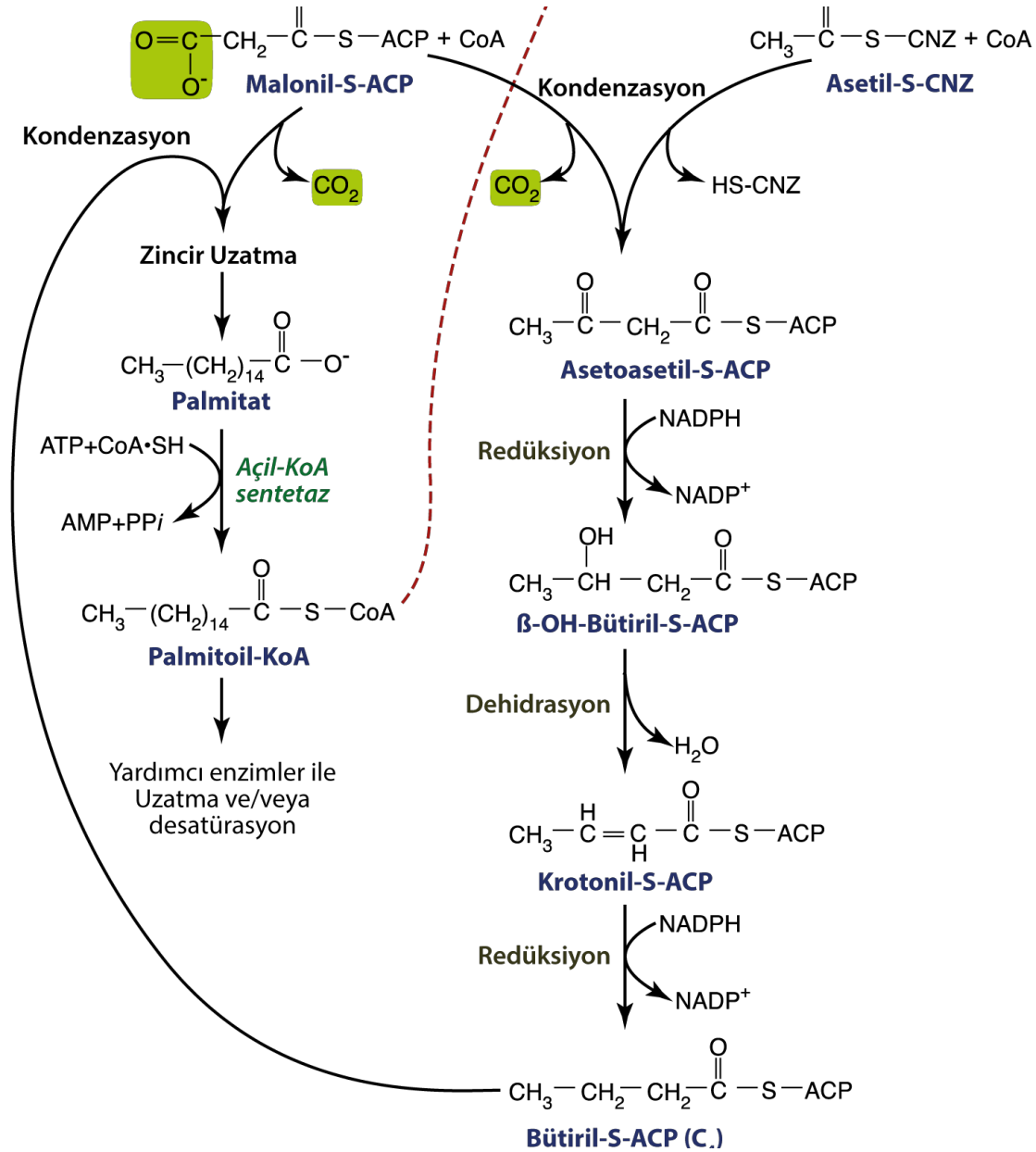
- Bir **dehidraz enzimi** suyun uzaklaşması ile birlikte bir çift bağın şekillenmesini sağlar. Böylece **krotonil-S-ACP** oluşur.

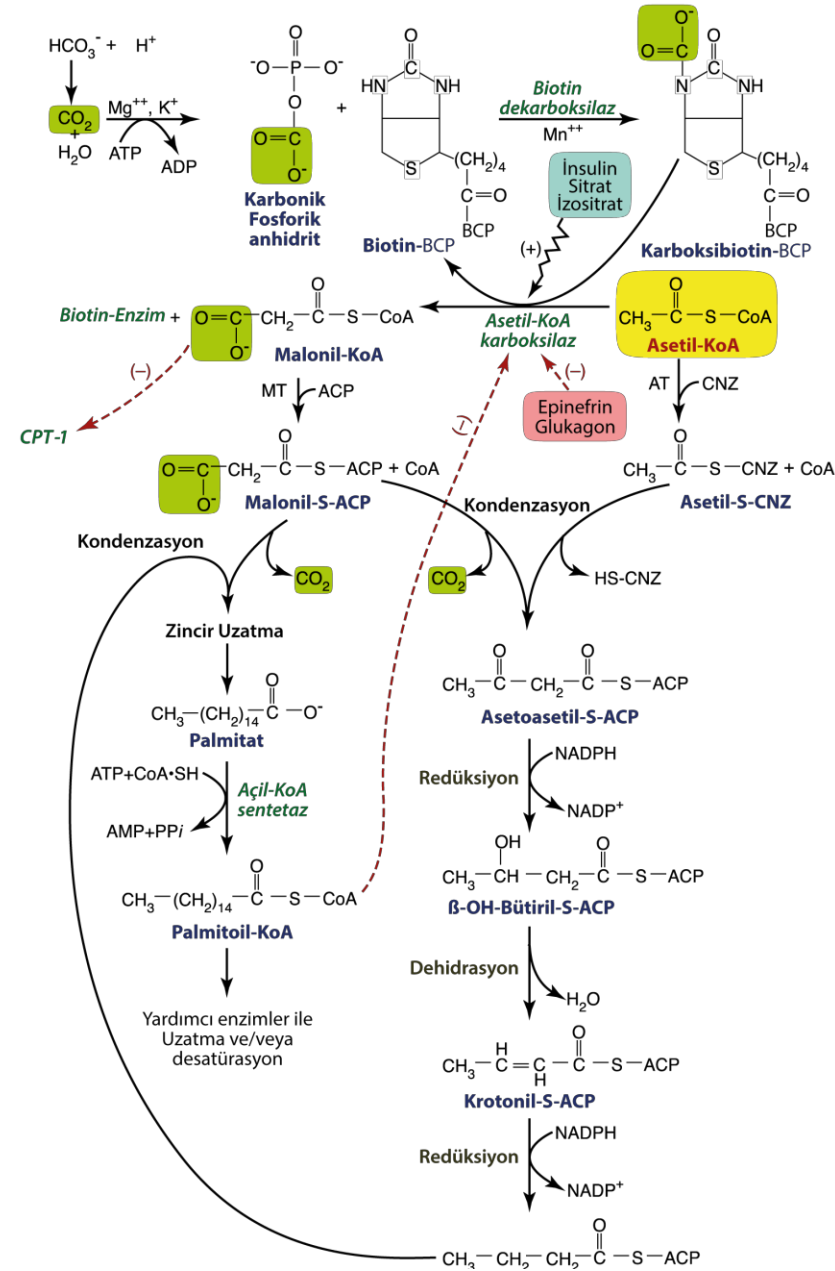
Yağ Asitlerinin Sentezi

5. İndirgenme Safhası

- Dehidrasyon ürünü transbutenoil-ACP, NADPH bağımlı **enoil-ACP redüktaz** tarafından katalizlenen bir **reaksiyonda 4 karbon uzunluğundaki bir açıl-ACP yani butiril-S-ACP** oluşturmak için indirgenir.
- Sentez işlemi birleşme/kondenzasyon safhasının tekrarıyla devam eder, bu arada açıl-ACP'lerin yerine asetil-ACP geçer ve her siklуста yeni bir malonil KoA girer.
- Sentez işlemleri **16 karbonlu palmitoil grup** şekilleninceye kadar devam eder.
- Hayvanlar esansiyeller hariç genellikle tüm yağ asitlerini sentez edebilirler.







Yağ Asidi Sentezinde Zincir

Uzatma

■ **Sitoplazmik Sistem**

- Bu sistemde Asetil KoA' lar birbirleri ile birleşerek uzun zincirli yağ asitlerini meydana getirirler.
- Sentez için gerekli olan maddeler ATP, CO₂, Mn⁺², NADPH' dır.
- Bu sisteme palmitat sentezleyen sistem de denir.
- Sitoplazmik sistemde yağ asitleri yeniden oluşur.

Yağ Asidi Sentezinde Zincir

Uzatma

■ Mitokondrial Sistem

- Bir yağ asidine, nikotinamidli koenzimlerin etkisiyle Asetil KoA' lar eklenerek orta ve uzun zincirli yağ asitlerinin sentezi yapılır.
- Bu sistemde zincir uzama reaksiyonları hakimdir.

■ Mikrozomal Sistem

- Birden fazla çift bağ taşıyan doymamış yağ asitlerinin teşekkülünü ve yağ asitlerinin aktif türevlerinin uzamasını sağlar.
- Bu amaçla da **NADPH** ve **malonil KoA** kullanılır.
- Mikrozomal sistem de zincir uzama reaksiyonunu ihtiva eder.
- Yağ asitlerinin sentezi için gerekli olan **Asetil KoA'** lar mitokondriadaki **Asetil KoA'** ların sitrata çevrilerek mitokondria zarına geçmesi ve sitratın tekrar asetil CoA' ya çevrilmesiyle oluşur.

Yağ Asidi Sentezi ve NADPH Üretimi

