

# Lipoliz ve Keton Cisimleri

Prof. Dr. Serenay Elgün Ülkar  
Tıbbi Biyokimya ABD.

# Lipoliz

- *Hormona duyarlı lipaz*
- Hız kısıtlayıcı
- **Epinefrin**, glukagon, glukokortikoidler, büyüme hormonu, tiroid hormonu ( $\beta_1$ -adrenerjikler üzerinden)↑
- İnsülin↓
- Metilli ksantinler: kafein, teofilin, teobromin ↑

# Yağ asitlerinin mitokondriye taşınması

- Kanda albumin, hücre zarında transmembran yağ asidi bağlayıcı protein, sitozolde yağ a.-bağlayıcı protein
- Yağ açıl koA sentetaz (tiyokinaz), 2 ATP
- **Karnitin mekiği**
- Karnitin: lizin ve SAM, sentez ve diyet
- Karnitin-açıl (palmitoil) transferaz I, translokaz ve karnitin-açıl (palmitoil) transferaz II.
- I no.lu enzim malonil koA ile ↓

# $\beta$ -oksidasyon

- 4 basamak: oksidasyon ( $\text{FADH}_2$ ), hidrasyon, oksidasyon ( $\text{NADH}$ ) ve tiyoliz
- Her döngüde 1  $\text{FADH}_2$ , 1  $\text{NADH}$  ve 1 asetil koA açığa çıkar (Döngü sayısı:  $[(n/2)-1]$ ,  $n = C$  sayısı)

[https://en.wikipedia.org/wiki/Beta\\_oxidation](https://en.wikipedia.org/wiki/Beta_oxidation)

Palmitoil koA için kazanç:

7 NADH= 21 (17.5) ATP

7 FADH<sub>2</sub>= 14 (10.5) ATP

+-----

β-oksidasyon 35 (28) ATP

8 asetil koA= 96 (80) ATP

β-oksidasyon + SAS Toplam= 131 (108)ATP

Palmitik asit için kazanç:

7 NADH= 21 ATP

7 FADH<sub>2</sub>= 14 ATP

8 asetil koA= 96 ATP

Toplam= 131 ATP-2 ATP= 129 (106) ATP

Yağ asidi oksidasyonunun 3 evresi:

1.  $\beta$ -oksidasyon ile asetil koA oluşumu
2. SAS
3. NADH  
ve FADH<sub>2</sub>'den ATP eldesi

Palmitat (C16) 7 döngü  $\beta$ -  
oksidasyon

# Alternatif yağ asidi oksidasyonları

- Tek sayıda C içeren yağ asitlerinin  $\beta$ -oksidasyonu sonucunda propiyonil koA (3C) açığa çıkar.
- Propiyonil koA karboksilaz-biotin, metilmalonil koA mutaz-deoksiadenozilB<sub>12</sub>
- Süksinil koA  $\rightarrow$  SAS
- Valin, izolösin, metiyonin, treonin  $\rightarrow$  propiyonil koA



- Çok uzun zincirli (>20C) yağ a.lerinin oksidasyonu peroksizomlarda, asetil koA ve  $H_2O_2$
- Zellweger sendromu: peroksizom yokluğu, serebrohepatorenal; Adrenolökodistrofi: peroksizomal ABCD1 taşıyıcı protein defekti
- $\omega$ -oksidasyon karaciğer ER'da, dikarboksilik asit oluşur. Bu yol normalde fazla aktif değilken,  $\beta$ -oksidasyonun bozulduğu durumlarda hızlanır. Ör. orta zincirli yağ açıl koA dehidrogenaz veya karnitin/ karnitin palmitoiltransferaz eksikliği



- $\alpha$ -oksidasyon dallı zincirli için, beyinde, asetil koA ve propiyonil koA oluşur.
- Fitamik asit süt ürünlerinde bulunur, metil taşıdığı için  $\beta$ -oksidasyona giremez.  $\alpha$ -hidroksilaz ile  $\alpha$ -C'na bir OH grubu eklenir ve normal oksidasyon yoluna katılır.
- Refsum hastalığı:  $\alpha$ -hidroksilaz (fitanoil koA hidroksilaz) defekti, fitamik asit birikimi

# Ketogenez

- Açlıkta lipoliz ve oksidasyonun ardından açığa çıkan ve biriken asetil koA'lardan keton sentez edilir.
- Karaciğer mitokondri
- Asetoasetat, 3( $\beta$ )-OH bütirat, aseton
- Serbest taşınım
- *HMG-koA sentaz* hız kısıtlayıcı
- Periferik dokularda mitokondride tekrar asetil koA'ya dönüşürler.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Ketogenesis>

# Periferde keton kullanımı

- Karaciğer dışı periferik dokular, mitokondri
- *Tiyoforaz* (süksinil koA-asetoasetat koA transferaz)
- Aseton kullanılamaz, en çok kullanılan 3-OH-bütirat
- 2 asetil koA, SAS'a gönderilir.

## ■ Kazanç:

1 NADH= 3 (2.5) ATP

2 asetil koA= 24 (20) ATP

3-OH-bütirat için  $3+24-1= 26$  (21.5) ATP

Asetoasetat için  $24-1= 23$  (19) ATP

■ Regülasyon: Lipoliz üzerinden, insülin  
↓, glukagon↑.

# Ketogenezin Klinik Önemi

- Normal beslenme ve normal fizyolojik koşullar altında keton cisimleri üretimi oldukça düşük bir hızda gerçekleşir.
- Karaciğer, k.h. yetersizliğine karşı normal fizyolojik yanıt olarak, yağ asidi oksidasyonundan gelen asetil koA'lardan keton cisimlerinin üretimini artırır.
- Böylece kalp ve iskelet kası enerji için başlıca ketonları kullanırken, sınırlı miktardaki glukoz beyin için ayrılmış olur.





■ Özellikle tedavi edilmemiş Tip I DM'ta görülen diyabetik ketoasidoz:

- Glukoz sağlanmasında azalma (dolaşımda insülin azalmasına bağlı)

- Beraberindeki yağ asidi oksidasyonu artışı (dolaşımdaki glukagon artışıyla ilişkili) bağlı olarak ortaya çıkar.

↑ asetil koA üretimi → ↑ ketogenez → periferik dokuların oksidasyon kapasitesi aşılır.

Ketonlar nispeten güçlü asitlerdir (pKa 3.5), ve kan pH'sını düşürürler. Kandaki bu asidifikasyonun başlıca tehlikesi Hb'in oksijen bağlama yeteneğinin bozulmasıdır.