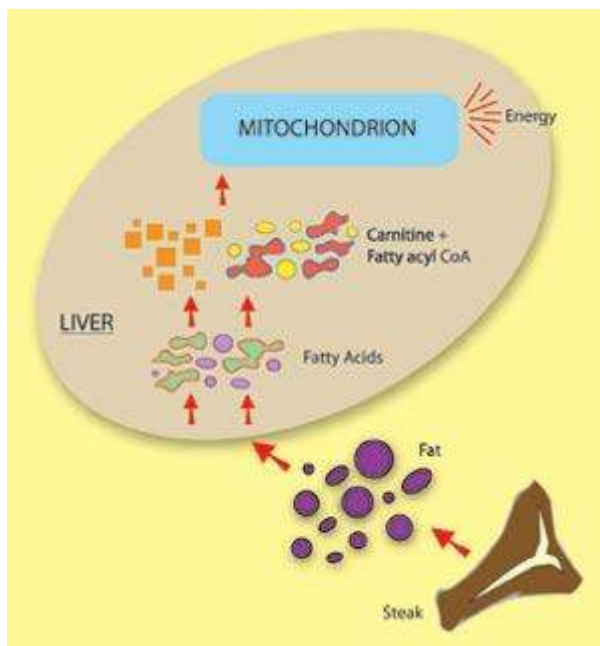


Oxidation of Fatty Acids and Ketone Bodies

For at fedtsyrerne skal indgå i citronsyre cyklus, skal de gennemgå **beta-oxidation**, hvor ATP bliver genereret fra oxidation af langkædede fedtsyrer (12 til 20 C). Hvis cellernes forsyning med glukose er nedsat pga. lavt blodsukker eller insulinmangel, må forbrændingen af fedtsyrer øges for at danne den nødvendige energi.



(kilde: www.lef.org/.../aug2002_report_dhea_01.html)

Mellem måltiderne og om natten falder insulin niveauet, og højt serum af glycagon, aktiveres lipolyse: fedtsyrer bliver frigives fra triacylglycerol af lipase, hvor de cirkulerer med albumin. I cellerne bliver de omdannes til **acyl CoA** af **acyl CoA syntase** (også kaldet thiokinase), hvilken er nødvendigt før de kan indgå i beta-oxidation. Acyl CoA syntase bruger ATP til at forme thioester binding i acyl CoA. Beta-binding af ATP er kløvet til at forme acyl AMP og pyrufosfat PPI. Bagefter bliver AMP erstattet med CoA.

Acyl CoA syntase for langekædede fedtsyrer findes 3 steder i cellen:

- Endoplasmatiske reticulum
- Den ydre mitokondriel membran
- Peroxisomal membran

Bundet til **carnitine** bliver acyl CoA transporteret til mitokondriens matrix hvor den oxideres til at give FAD(2H), NADH og acetyl CoA.

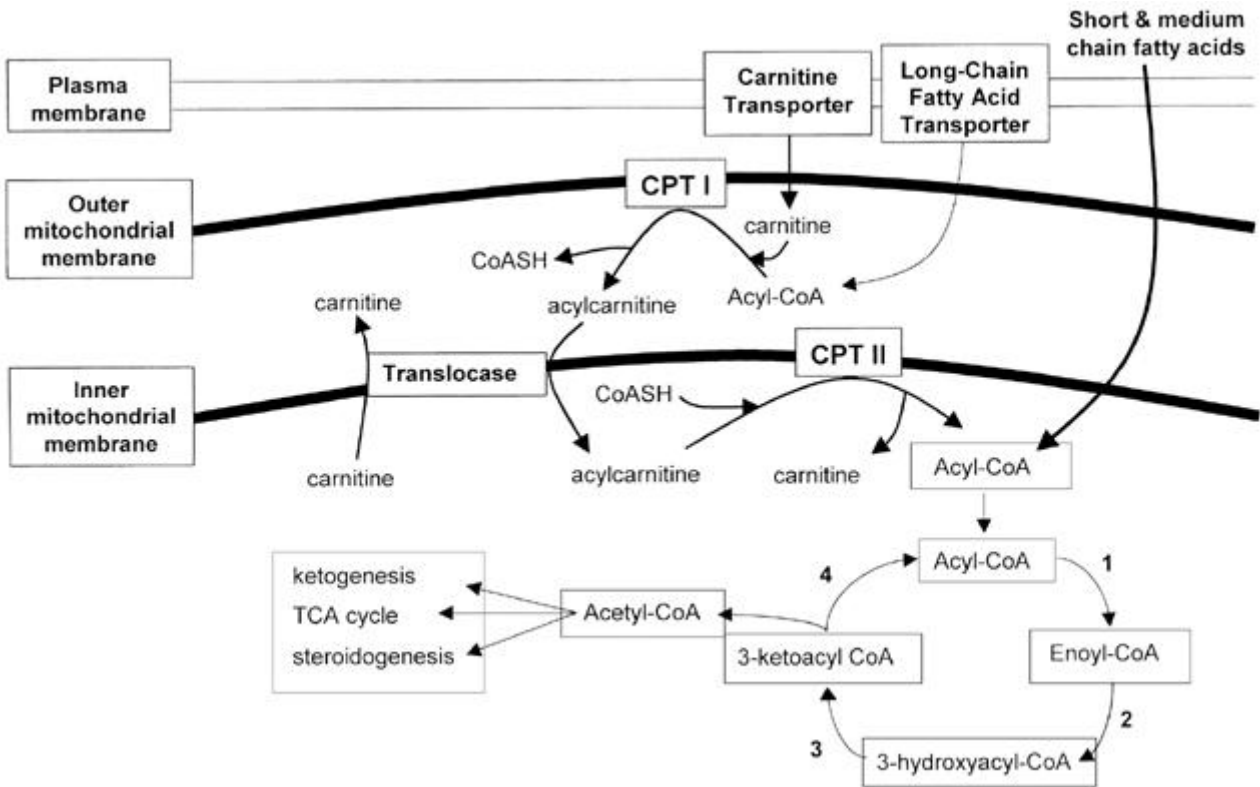
I leveren bliver noget af acetyl CoA genereret fra fedtsyrer oxidation omdannes til ketoner, **acetoacetate** og **beta-hydroxybutyrate**, der træder ind i blodet. I andet væv bliver disse ketoner omdannes til acetyl CoA, som oxideres i citronsyre cyklus. Leveren kan ikke bruge ketoner som energikilde, da thiotransferase er ikke i tilstrækkelige mængder. Ej kan røde blodlegemer, da de mangler mitokondrier.

Fedtsyrer er fedtopløselige, derfor uopløselige i vandet. Derfor er de giftige for cellerne fordi de kan forstyrre hydrofobe bindinger mellem aminosyrekæder i proteiner. Derfor bliver de transporteret i blodet bundet til albumin.

Koncentration af fedtsyrer i cellerne er meget lav, da transporten af dem gennem plasmamembranen og mitokondriel membranen foregår via et bundet protein.

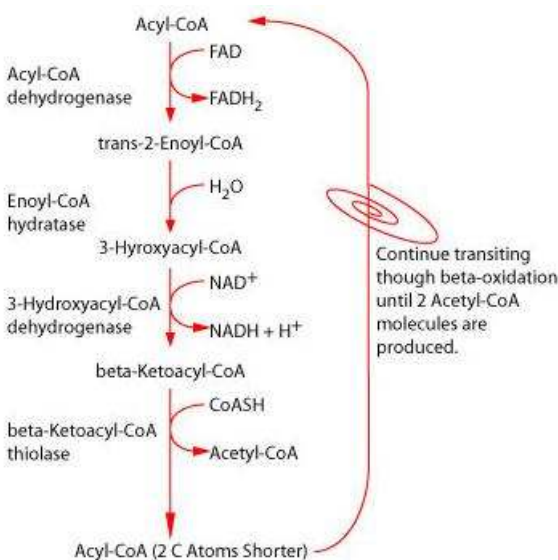
Carnitine fungerer som transportør for fedtsyrer, når de skal gennem mitokondriel membranen.

Carnitine acyl transferase I (er lokaliseret på den ydre mitokondriel membran) er et enzym, der overfører acyl gruppe fra CoA til hydroxyl gruppe på carnitine for at forme acylcarnitine ester. Den bliver herfra transporteret ind til matrix via en translokase. Acyl gruppe bliver overført til CoA af et andet enzym **carnitine acyl transferase II** (lokaliseret på den indre mitokondriel membran). Carnitine af acylcarnitine ester bliver frigjort og transporterer den tilbage til den cytosoliske side af mitokondriel membranen af den samme translokase. Nu er acyl CoA i matrix, klar til beta-oxidation.



(kilde: www.thieme-connect.com/.../10.1055/s-2001-19037)

Da det er ved beta-kulstof (C-atom nr. 3), oxidationen foregår, kaldes processen en **beta-oxidation**. Der er 4 reaktioner i beta-oxidation.



(kilde: www.genomeknowledge.org/cgi-bin/eventbrowser?...)

1. Reaktion: Ved første reaktion overføres 2 brintatomer fra den aktiverede fedtsyre, af acyl CoA dehydrogenase til FAD, der reduceres til FAD(2H). Herved dannes en dobbeltbinding mellem kulstofatom nr. 2 og nr. 3 (alfa og beta) i fedtsyren.

2. Reaktion: Dernæst tilføjes vand, hvorved der dannes en hydroxylgruppe ved beta-kulstofatomet. Enzymet kaldes for enoyl hydratase.

3. Reaktion: Oxidation af hydroxylgruppen til ketogruppen, idet de 2 H-atomer fraspaltes. Disse overføres til NAD, der reduceres til NADH₂. Dette foregår ved en hydroxyacyl CoA dehydrogenase.

4. Reaktion: Det sidste trin sker der en spaltning mellem alfa og beta-kulstofatomet samtidig med en optagelse af CoASH. Der er nu dannet et molekyle acetyl CoA og en ny fedtsyre, som er 2 C-atomer kortere end den oprindelige.

Processen gentager sig til hele fedtsyren er nedbrudt til acetyl CoA molekyler. ETF (elektron transport flavoprotein) i matrix modtager elektroner fra FAD(2H) bundet til acyl CoA dehydrogenase og fører dem videre til ETF-QO (elektron transfer flavoprotein-CoQ oxidoreduktase) og videre til CoQ i elektrontransportkæden. Det giver 1.5 ATP pr. FAD(2H).

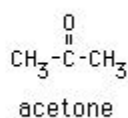
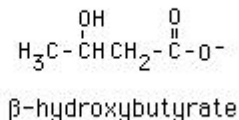
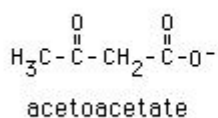
Palmitoyl CoA, en fedtsyre der har 16 kulstofatomer, vil kløve 7 gange, producere 7 FAD(2H), 7 NADH og 8 acetyl CoA. Total energi er: 1.5 x 7 FAD(2H) + 2.5 x 7 NADH + 10 x 8 acetyl CoA (under citronsyre cyklussen giver en acetyl CoA 10 ATP) = 108 ATP

Ketoner omfatter 3 stoffer:

- acetoacetat
- beta-hydroxybutyrate, der er acetoacetat i reduceret form.
- Acetone

Ketostoffer dannes ved, at leveren spalter fedtsyrer til acetoacetat. Denne kan omdannes til beta-hydroxybutyrate ved tilførsel af 2 H fra NADH₂ af beta-hydroxybutyrat dehydrogenase, eller omdannes til acetone ved at fraspalte CO₂ ved decarboxylation.

The Ketone Bodies



Ketonestoffer dannes ved at sammenbinde 2 acetyl Co i matrix. Disse acetyl CoA dannes ved beta-oxidation af fedtsyrer. Der sker en omvendt reaktion af thiolase reaktion, hvor 2 acetyl CoA former en acetoacetyl CoA, og

den reagerer med en endnu acetyl CoA og producerer 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) af enzymet HMG-CoA syntase. Herefter HMG-CoA lyase kløver HMG-CoA og former acetyl CoA og acetoacetat.

(kilde: www.natuurlijkerwijs.com/vetzuurstofwisseling.htm)

Acetoacetat ved modsat reaktionen kan blive aktiveret til **acetoacetyl CoA** af **succinyl CoA** fra **citronsyre cyklus**. Acetoacetyl CoA er herfter kløvet til 2 acetyl CoA af thiolase med tilføjelsen af CoASH.