

6. GAIA: GANTZ-AZIDOEN MITOKONDRIOKO OXIDAZIOA ETA GORPUTZ ZETONIKOAK

AURKIBIDEA:

1. Gantz-azidoen mitokondrioko oxidazioa
 - 1.1. Aziloaren aktibazioa: Azil-CoA sintetasa
 - 1.2. Karnitina/azilkarnitina anezka
 - 1.3. β oxidazioaren zikloa
 - 1.4. β oxidazioaren erregulazioa
2. Gantz azidoen oxidazioaren zikloa
3. Karbono kopuru bakoitiko gantz azidoen oxidazioa
4. Oxidazioaren erregulazioa eta gantz-azidoen sintesia
5. Akats metabolikoak
6. Gorputz zetonikoak
7. Gorputz zetonikoen sintesirako erreakzioak
8. Gorputz zetonikoen erabilpena

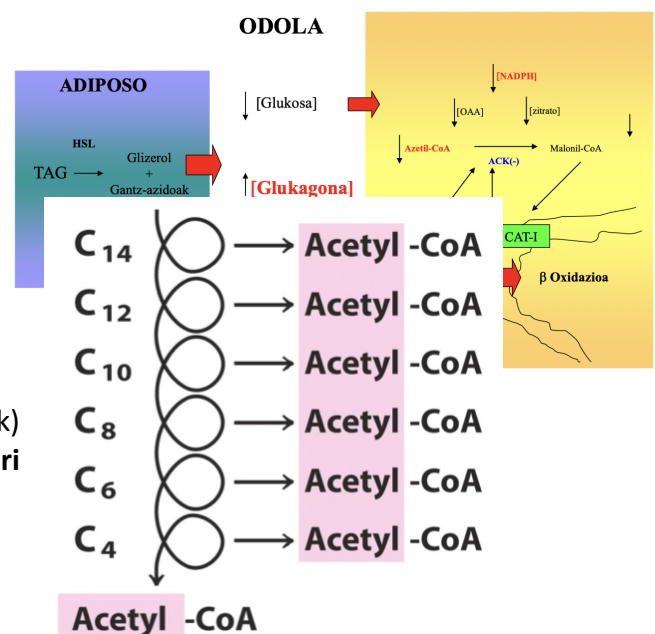
1. GANTZ-AZIDOEN MITOKONDRIOKO OXIDAZIOA

Ehun adipososan **triglizerido** moduan metatzen ditugu gantz azidoak. Degradazio prozesuan hauek hidrolizatu eta gantz azidoak lortzen dira berriro. Jan ostean **intulina** lortuko dugu, aldiz, barautan edo estres egoeratan, intulinaren kontzentrazioa jaistean **glukagoiaren** kontzentrazioa igoko da.

Zelula barruan, gantz azidoak odolean zehar garraiatuko dira (albuminari lotuta), ehun desberdinetara iritsiz, zeluletan sartuko dira eta mitokondrioetan oxidatu energia lortzeko asmoz.

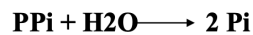
Kate laburreko gantz azidoak difusioz pasatzen dira mitokondrioaren barnera. Halere, dietako lipido gehienak eta ehun adiposoan metatzen diren lipido gehienak, 14 karbono baino gehiago dituzte eta hauetarako mekanismo berezi bat existitzen da:

→ Barneratzen diren aziloak (gantz azidoak) aktibatu behar dira. Horretarako, **A koentzimari**

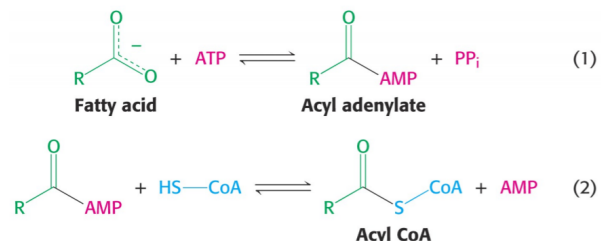


lotuta egon behar dira, gero beste erreakzioetan parte hartu ahal izateko; triglizeridoen eraketan edo oxidazioan adibidez. Lotura hau sintetasei esker burutzen da.

Aziloaren aktibazioa: Azil-CoA sintetasa entzima.



Azil-CoA sintetasaren bidez aziloa A koentzimari lotuko zaio. Sintetasak, entzima honek, 3 isoforma ditu eta mitokondrioaren kanpoko mintzean dago. Lotura burutzeko energia (ATP) beharko da, eta hemendik bi fosfato lotura hidrolizatuko dira. Horrek esan nahi du, prozesua energetikoki garestia dela.



Erreakzioa 2 urratsetan gertatzen da:

1. Aziloak ATParekin erreakzionatzen du, aziloa AMP-arekin lotuz. PPi askatuz.
2. Azil adenilatoak A koentzimarekin erreakzionatzen du, **Azil-CoA** lortuz.

**Gantz azido gehienak mitokondrietan oxidatzen dira. Baina kate oso luzeak dituzten gantz azidoen oxidazioaren lehenengo urratsa peroxisometan burutzen da.*

Azil-CoA zitosoletik mitokondrioaren matrizerara pasa behar da. Mitokondrioaren mintza iragazgaitza da azil-CoAren bidez. Ondorioz, azil-CoA **azilkarnitina** bihurtu behar da. Azken hau gai da mitokondrioaren mintza zeharkatzeko.

- Kate txikikoak (12 karbono baino gutxiagokoak) difusioz sartzen dira.
- Kate luzeak (14 karbono baino gehiagokoak) mekanismo berezi bat behar dute: **anezka**. Anezka (*lanzadera*) konposatu bat konpartimentu batetik beste batera pasatzeko modu bat da. Normalean entzima desberdinez eta poroz osatuta dago. Azil karnitina anezkak 2 entzima osagai ditu eta hauen bidez azil-CoA mitokondrioaren barnera pasa daiteke.

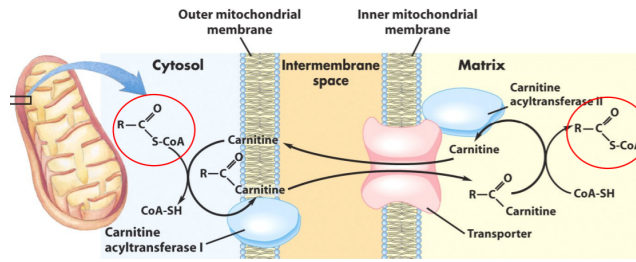
KARNITINA/AZILKARNITINA ANEZKA

Entzimak:

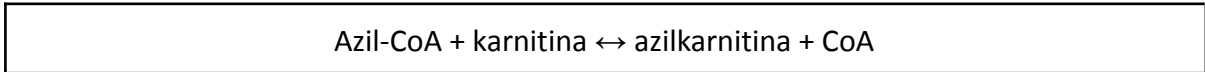
- **CAT 1 / CPT 1** (karnitina-aziltransferasa 1) → mitokondrioaren kanpoko mintzean kokatzen da eta bere gune aktiboa zitosolean dago. Azil karnitinarekin lehenengo osagaia.
- **CAT 2 / CPT 2** (karnitina-aziltransferasa 2) → mitokondrioaren barne mintzean dago, gune aktiboa matrizerantz duelarik. Azil karnitinatik, berriro azil-CoA sortzen da, oxidazio zikloa hasteko prest egongo da.

Liburu batzuetan beste izen bat dute: karnitina palmitoil transferasa 1 eta 2. Izan ere, gehienetan **palmitatoa da garraiatzen dena.*

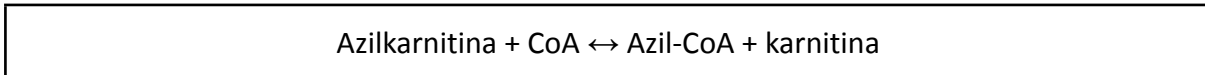
- Poroa



CAT 1 entzimak azil-CoA azilkarnitina bihurtzen du.



Azil-CoA karnitina molekula bat hartuz eta A koentzima askatuz, **azilkarnitina** bihurtuko da. Azken hau, poroen bidez matrizera pasako da. Hala ere, azilkarnitina ezin da beta oxidazioan erabili, ondorioz, berriro **azil-CoA** lortzen da **CAT 2** entzimari esker. Karnitina zitosolera itzuli daiteke gero barne-mintzeko garraiatzaile bidez, eta horrela birziklatu egiten da.



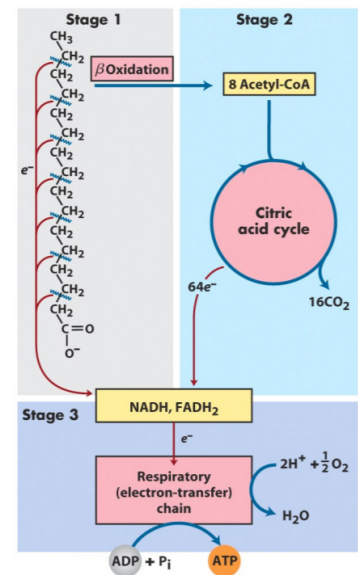
- * **Karnitina eta azilkarnitina** koagarraiatzaileak dira.
- * **Azilo bat, azetiloz beteta dago (2C), hortaz aziloa desegiten da azetil-CoA askatzeko.**

3. GANTZ AZIDOAREN OXIDAZIOAREN ZIKLOA

Azil-CoA mitokondrian sartzean, **β oxidazioa** hasiko da. Irudian, **palmitiloaren** oxidazioa ikusi daiteke. Palmitatoa 16 C dituen gantz azido saturatua da, eta bere β oxidazioaren bidez **azetil-CoA**tan banatuko da. Prozesu honek 4 urrats ditu. Azkenik lortutako **Azetil-CoA krebs ziklora** bideratuko da, bertatik energia lortzeko.

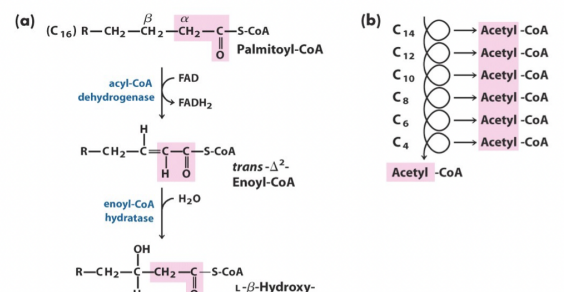
4 erreakzio hauen bidez, 14 karbonoko azil-CoA lortuko dugu, eta azetil-CoA (2C) askatuko da. Azetil-CoA hori prest egongo da Krebs zikloan sartzeko. 4 erreakzio gertatzen direnean, Azetil-CoA 1 aterako da, eta 14 karbonotako konposatu hori beste ziklo batean erabiliko da.

16 karbonotako konposatu bat desegiteko, **7 aldiz errepikatuko** da zikloa, 8 azetil-CoA sortzeko. Erreakzioak honako hauek dira:



Helburua : Palmitatotik Azetil-CoA lortu.

1. Erredox erreakzioa: **Azil-CoA deshidrogenasak** katalizatzen du, eta FADH2 sortzen da, gero **fosforilazio oxidatiboan** erabiliko dena. Erreakzio honetan FAD+ erreduzituko da, FADH2 sortuz.
2. Hidratazioa: **Enoil-CoA hidratasak** katalizatzen du.



3. Erredox erreakzioa: beste deshidrogenasa batekin NADH sortuko da. Entzima **β -hidroxiazil-CoA deshidrogenasa** da.
4. Transferentzia: **tiolasa** edo **azetil transferasak** katalizatzen du. *Tiol taldea izango da sufrea (azufrea) erabiliko duena*. Molekula bat hidrolizatuko du tioester molekula bat erabiliz. Honen bidez, zetoazil-CoA hidrolizatzen da, azetil-CoA (2C) eta 2 C gutxiagoko konposatua lortuz .

4. KARBONO KOPURU BAKOITIKO GANTZ-AZIDOEN OXIDAZIOA

Gantz azido motaren arabera eta karbono kopuruaren arabera, oxidazio prozesua aldatzen da. Hala ere, helburua beti berdina izango da, gantz-azidotik Azetil-CoA lortzea. **Gantz-azido monoasegabeen eta poliasegabeen** kasuetan, oxidazio prozesuak urrats gehiago izango ditu. Baina, **gantz azido kopurua bakoitia** bada, oxidazioaren azken konposatua ez da **Azetil-CoA** izango, **3C-ko** konposatu bat baizik: **Propionil-CoA**. Honek ezin du Krebs zikloan parte hartu, beraz, gure gorputzak karboxilazioaren bidez Propinil-CoA **Sukzinil-CoA (4C)**, Krebs zikloko bitartekari bat dena, bihurtzen du, eta horrela prest egongo da krebs zikloan sartzeko eta modu honetan, energia lortuko dugu.

Mekanismoa:

- **Propionil-CoA karboxilasak** propinil-CoA-ren karboxilazioa (karbono baten gehiketa) burutuko du. Ondoren, **epimerasa** eta **mutasaren** bidez, sukzinil-CoA lortuko dugu, hau Krebs zikloan sartzen delarik.

Karbono kopuru **bakoitia** izan ezker, **dena azetil-CoA** eran oxidatuko da. **Bakoitia** denean, aldiz, azken produktua **propionil-CoA** izanda, sukzinil sortuko dugu Krebs zikloan sardadin.

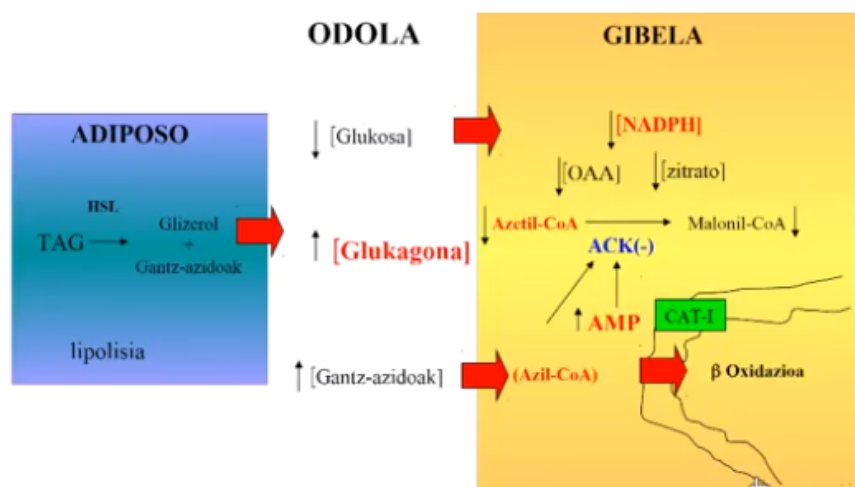
5. OXIDAZIOAREN ERREGULAZIOA ETA GA-EN SINTESIA:

Gantz azidoekin 2 prozesu eman daitezke: **sintesia** edo **oxidazioa**. 2 bide horiek oso erregulatuta daude, bat aktibatzean, bestea inaktibatuz. Bi prozesu hauek ezin dira aldi berean gertatu. Izan ere, gantz-azidoen sintesia oso prozesu garestia da eta jan ondoren gertatzen da, egoera energetikoa ona denean. Horregatik, ez dauka zentzurik oxidazioa aldi berean gertatzeak.

Prozesu bien erregulazioa ere aldi berean gertatuko da. Azil-CoA erabiltzeko konposatu hauek mitokondrioaren mintzean egon behar dira eta horretarako Karnitina anezka zeharkatzen dute. Beraz, erregulatzen dena **anezka** izango da, **CAT 1** hain zuzen. CAT 1en aktibitatea gantz-azidoen sintesi prozesuan sortutako **Malonil-CoA** deituriko konposatua erregulatzen du.

ERREGULAZIOA

BARAU ALDIAN:



6. AKATS METABOLIKOAK:

Zenbait akats metabolikoak ager daitezke arrazoi ezberdinengatik:

- **Azil-CoA deshidrogenasaren falta:** batzuetan polimorfismoak agertzen dira entzima hau kodetzen duten geneetan eta beraz, ez dira behar diren entzimak sintetizatzen. Oxidazioaren lehenengo entzima falta bada, oxidazioa ezin da burutuko. Ondorioz, gantz-azidoak zelularen zitosolean metatzen dira eta gibel koipetsu bezalako gaixotasunak sortzen dira. Muskuluetan gertatzen bada, gantz azidoak metatzen dira eta distrofia edo intsulinarekiko erresistentzia bezalako eritasunak gara daitezke.
- **Karnitina anezkaren falta (Karnitinina edo CAT-en falta)**
- **Akatsak CAT1 edo CAT2 entzimetan.**

7. GORPUTZ ZETONIKOAK

Glukosa ezaren ondorioz, soilik gibelean sintetizatzen diren konposatuak dira gorputz zetonikoak. Haien sintesirako beta oxidazioan sortutako Azetil-CoA molekulak ezinbestekoak dira.

ZER GERTATZEN DA BARAU ALDIETAN ?

Baraualdietan ehun adiposoaren lipolisia (lipidoen lisia) gertatzen da eta prozesu honen ondorioz sortutako gantz azidoak beta oxidazioan erabiltzen dira.

- **GIBELAREN KASUAN:**

Gibela metabolismoaren organo zentrala da. Honek glukosa ezean, glukosa sintetizatzekeo (glukoneogenesis) edo glukosa gehiegi dagoenean glukosa hartzeko gaitasuna du. Gauza

bera gertatzen da lipido asko daudenean, gibelak hauek hartu eta metatzen ditu (normalean gaixotasunak sortzen dira). Baraualdi luzeetan **glukosa** kontzentrazioa oso txikia izango da organismoan, beraz gibelan glukoneogenesisia aktibatzen da. Glukosa sortzeko behar diren aintzindariak glizerolak eta Krebs zikloko bitartekari batzuk izango dira. Ondorioz, Krebs zikloko abiadura jaisten da zikloan behar diren bitartekariak beste bidezidor metabolikoan parte hartzen ari baitaude. Abiadura jaisterakoan, azetil-CoAk metatzen hasten dira.

Egoera energetiko txarraren aurrean, esan bezala, gibelak glukosa sintetizatzen du garunerako batez ere, glukosa garunaren erregai nagusia baita. Gibelak glukosa sortzeaz gain, **gorputz zetonikoak** ere sintetizatzen ditu. Gorputz zetonikoak **Azetil-CoA-ren elkarketak** dira eta glukoneogenesisia aktiboa mantentzen denean sintetizatzen dira. Aipatu dugun bezala, Azetil-CoAk ez dira behar den abiaduran erabiltzen eta beraz metatzen dira, gibelak ez ditu horiek erabiliko Krebs zikloa oso astiro doalako. Beraz, Azetil-CoA guzti horiek gorputz zetoniko gisa metatu eta gordetzen dira, hauek odolera askatu eta gorputzean zehar garraiatzen dira garuneraino. Gorputz zetoniko hauek, alde batetik, garunean erabiliak izango dira, Azetil-CoAk askatzeko eta hauek Krebs zikloan sartzeko. Bestetik, muskuluetara (kardiakoa eta eskeletikoa) eta giltzurrunetara abiatuko dira **odolaren bidez**, hidrodisolbagarriak baitira.

Laburbilduz:

Gibelean glukosaren sintesia oso aktiboa denean, Krebs-en zikloa moteltzen da. Azetil-CoAk metatzen dira, orduan gorputz zetonikoak sintetizatzen dira. Hauek odolera askatu, gorputzean zehar garraiatu eta azkenean, garunean batez ere erabiltzen dira.

● **GARUNAREN KASUAN:**

Organo honek glukosaren beharra izango du energia lortzeko ezin baititu gantz azidoak erabili hauek ez dutelako gaitasunik **barrera hematoentzefalikoa** (sustantzia jakin batzuk entzefalora igarotzea ahalbidetzen duena) zeharkatzeko. Beraz, garuneko zeluletara heltzen diren Azetil-CoA gehienak glukosatik eratorriak dira, eta baraualdian glukosarik ez dagoenez, giblean ekoiztako gorputz zetonikoak erabiliko dira Azetil-CoA lortzeko eta Krebs-en zikloaren bidez oxidatzeko, energia lortuz. Beraz, glukosa eta gorputz zetonikoak garunaren energia iturri nagusiak izango dira.

ALDIZKAKO BARAULDIA ETA ZETOGENIKOEKIN ZER GERTATZEN DA?

Horrelako dietak egiten ditugunean, gure gorputza gorputz zetonikoak sintetizatzerara behartzen dugu. Gorputz zetonikoak neurri batean ez dira txarrak, baina baraualdi luzeetan, anorexia edota tratatu gabeko diabetesean, glukoneogenesisia oso aktiboa da. Hori dela eta, gorputzak gehiegi sintetizatzen ditu eta ondorioz, odolean haien kontzentrazioa ere oso altua izango da. Gorputz zetonikoak **oso azidoak** dira eta odolean kopuru altuak izanez gero, kaltegarriak izan daitezke, **azidosia** sorrarazten baitute. Kasu hauetan, pH-a jaisten da eta heriotza gerta liteke. Horregatik, ezinbestekoa da dieta hauek ondo kontrolatzea.

Adibide moduan **tratu gabeko diabetesa** daukagu; zelulak insulari sentikorrek ez direnez ezin dute glukosarik hartu, eta ondorioz ehun adiposoaren **lipolisia** aktibo mantentzen da denbora guztian. Beraz, gibelak gantz azido asko hartuko ditu eta hauek erreko dira. Garuna elikatzeke, gibela glukosa sortzen hasiko da **glukoneogenesiaren** bidez eta odolera isuriko da. Ondorioz, gibeledako **Krebs zikloa** motelduko da, Azetil-CoA molekulak metatzen hasiko dira eta **gorputz zetonikoak** sintetizatuko dira. Azkenean gorputz zetonikoen kopurua oso handia izango da eta, ondorioz, shock bat, heriotza edo pH baxua izatea gerta daiteke.

OSO GARRANTZITSUA! GORPUTZ ZETONIKOAK GIBELEAN SORTUKO DIRA GLUKONEOGENESIA AKTIBOA DENEAN, BARAU ALDI LUZEETAN (AZTERKETETAN ASKOTAN GALDETZEN DUTE). Gibelak ez dauka gorputz zetonikoak erabiltzeko gaitasuna.

8. GORPUTZ ZETONIKOEN SINTESIRAKO ERREAKZIOAK:

Azetil-Coa ateratzen da Beta oxidaziotik, barautan gaudenez, krebs zikloko bitartekariak hasiko dira glukoneogenesia, moteldu egingo da gibeledako krebs zikloa eta honen ondorioz, hasiko dira metatzen Azetil Coak, eta gorputz zetonikoen sorrera emango da Azetil Coak garraiatzeko muskuluetara, garunera eta giltzurrunetara.

HELBURUA: Azetil-CoA elkartu gero garraiatzeko odolean zehar.

KOKAPENA: Mitokondrioetan.

1. URRATSA: Lehenik eta behin **KONDENTSazioa** emango da. 2 Azetil-CoA kondentsazioa emango da Tiolasa baten bidez azetoazetil-CoA sortuz eta A koentzima askatuz.
2. URRATSA: Beste **KONDENTSazio** bat emango da. Azetoazetil-CoA beste azetil-CoA batekin elkartuko da, beraz, gorputz zetoniko horretan hiru Azetil-CoA egongo dira.
3. URRATSA: **DESazetilazioa** emango da. Azetil-CoA askatuko da eta, beraz lortzen den gorputz zetonikoa **azetoazetatoa** izango da (bi Azetil CoA-rekin).

Itzulgarria da erreakzioa, (deshidrogenasa baten bidez gertatzen da)

Beraz, **3 gorputz zetoniko lortuko** dira:

1. **Azetoazetatoa**
2. **Hidroxibutiratoa**
3. **Azetona:** (chivato). Arnasaren bidez askatzen da. Oso toxikoa da. Azidosia daukagunean, arnasaren bidez askatzen dugu eta nabaritzen da horregaitik esaten da chivatoa dela (usaina duelako).

Dieta zetonikoetan edo gaixorik gaudenean (egoera honetan gantz azido asko erretzen dira), azetosia edukiko dugu eta hau arnasterako orduan nabaritzen da, usaina nabaritzen baita. Sintoma bezala, oka egitea edo goragalea izatea nabarmentzekoak dira ("txibato moduan

jokatzen du"). Oso ohikoa da ume txikitan. Ume txikiek glukogeno erreserba oso txikia dute, eta gauzez, hain txikiak direnez, glukogenogenesisia aktibatuko da eta gorputz zetonikoen sintesia emango da. Ohikoa izaten da ere gaixorik gaudenean. Gaixorik gaudenean gastu energetikoaren kopurua oso handia da. Horren ondorioz, azetona nabaritu egiten da, energia lortzeko metatutako gantzak erabiliko direlako. Azkenik, tratatu gabeko diabetesean, dieta zetogenikoetan etabarretan abiso moduan hartzen da kontuz egoteko. Toxikoak direnez, oka egitea eta beste hainbat sintomak eragin ahal ditu azkenik heriotza eraginez (denbora luze batean).

9. GORPUTZ ZETONIKOEN ERABILPENA

Gorputz zetonikoak batez ere garunak erabiliko ditu. Kontuan izan behar dugu garunaren helburua **Azetil-CoA** lortzea izango dela gero **Krebs-en zikloan** sartzeko eta energia lortzeko. Horretarako, **deshidrogenasa** bat erabiliko da. Horrela, **hidroxibutiratotik azetoazetatoa** lortuko da. Ondoren **transferasa** baten bidez **Azetoazetil-CoA** lortuko da (sukzinil-CoA oxidatzen da prozesuan) eta azkenik **tiolasa** batek CoA taldea gehitu eta **2 Azetil CoA** prest izango dugu Krebs zikloan sartzeko.

