

# Fazla Yağlı Beslenme ve Mitokondri Disfonksiyonu

Figen GÜRDÖL<sup>1</sup>

## Öz

Son yıllarda beslenmede karbonhidrat oranını minimuma indirip yağlara (özellikle hayvansal kaynaklı olanlara) ağırlık verilmesinin sağlık açısından yararlı olduğuna dair görüşler ileri sürülmektedir. Oysa bilimsel araştırmalar bu öneriyi doğrulamamaktadır. Fazla yağlı beslenme, mitokondri fonksiyonları üzerinde olumsuz etkilidir. Mitokondrinin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları mitokondri disfonksiyonu terimiyle ifade edilir. Fazla yağlı beslenmenin mitokondri disfonksiyonuna yol açan mekanizmaları tetiklediği ortaya çıkmıştır.

Mitokondride yer alan başlıca reaksiyonlar yağ asidi oksidasyonu, TCA siklusu, elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyondur. Yağ asitleri ve piruvatın oksidasyonu ile mitokondride asetil KoA oluşur. Asetil KoA nükleusa taşınır ve histonların asetilasyonu için kullanılır. Histon asetiltransferazlar (HATs) tarafından gerçekleştirilen bu reaksiyonda asetil KoA konsantrasyonu hız düzenleyicidir. Histon asetilasyonunu takiben gen ekspresyonu aktiflenir ve transkripsiyon ilerler. Asetil KoA'nın yetersizliğinde asetilasyon olmaz, dolayısıyla gen ekspresyonu baskılanır, transkripsiyon durur. Bu olay özellikle mitokondriyal enzimlerin ve antioksidan savunma moleküllerinin sentezinin durmasına yol açar. Mitokondriyal ROS artar.

Fazla yağlı beslenmenin karnitin mekiğini inhibe ederek yağ asitlerinin sitozolden mitokondriye taşınımını, dolayısıyla oksidasyonu engellediği gösterilmiştir. Yağ asidi oksidasyonunun tamamlanmaması ve ara ürünlerin birikmesi, mitokondride ROS oluşumunu artırır. Araştırmalar, sağlığın korunması açısından karbonhidrat yağ ve proteinleri optimum miktarlarda içeren bir beslenme programından vazgeçilmemesi gerektiğine işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Mitokondri Disfonksiyonu, Fazla yağlı beslenme

## High Fat Diet and Mitochondrial Dysfunction

### Abstract

Some professionals in nutritional sciences have claimed that the dietary amount of carbohydrates should be reduced; and a high fat diet should be consumed instead. However, recent studies have shown that a high fat diet causes mitochondrial dysfunction primarily in muscle and adipose tissue, leading to ectopic lipid deposition and accumulation of acyl CoA intermediates.

A major role of mitochondria is to produce ATP, and this is accomplished through electron transport chain and beta-oxidation of fatty acids. Fatty acids are transported from cytosole into the mitochondrion by the carnitine shuttle system. Dietary fats can inhibit the initial step in the mitochondrial carnitine shuttle leading to high rates of incomplete fat oxidation. This results in the production of specific acylcarnitine species and excess fatty acid byproducts as well as diminished acetyl CoA availability. In addition, dysregulation of fatty acid oxidation increases the generation of reactive oxygen species (ROS) in mitochondria.

The enzyme histone acetyltransferase (HAT) catalyzes the acetylation of histone proteins to regulate gene expression. Acetyl CoA, transported from mitochondria into nucleus via carnitine shuttle, is necessary for this reaction. Therefore, impaired oxidation of fatty acids is closely associated with inhibition of HAT activity. In conclusion, high fat diet has a negative effect on histone acetylation, thus altering the expression of metabolic genes that are associated with mitochondrial function and antioxidant defense system.

**Keywords:** Mitochondrial dysfunction, High fat diet

<sup>1</sup> Dr. Figen Gürdöl, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD.  
Yazışma Adresi: İstanbul Tıp Fakültesi Fatih / Çapa İstanbul 34093 Türkiye.  
Tel: (212) 414 20 00  
Geliş Tarihi: 2 Mayıs 2018; Kabul Tarihi: 29 Mayıs 2018

## Giriş

Lipit (yağ) kavramı, suda çözünürlükleri çok düşük olan ve organik çözücülerde çözünebilir geniş bir biyomolekül topluluğunu içermektedir. Bu gruptaki bileşiklerin çoğu organizmada sentezlenebildikleri gibi hayvansal ve bitkisel besinlerde de bulunur. Vücutta sentezlenmeyen esansiyel yağ asitleri ise sadece besinsel kaynaklardan sağlanır.

Besinsel yağlar trigliserit (%90), kolesterol (serbest veya yağ asitleriyle esterleşmiş halde), serbest yağ asitleri ve fosfolipitlerin yer aldığı heterojen bir gruptur. Yağda çözünen A, D, E ve K vitaminleri de yağlarla birlikte alınır. Trigliseritler enerji verimi en yüksek olan bileşiklerdir, gerektiğinde kullanılmak üzere vücutta yağ dokusunda depolanırlar. On iki saatten uzun açlıklarda depo yağları, hormon uyarısı ile aktiflenen enzimler tarafından yağ asitleri ve gliserole ayrıştırılır. Yağ asitlerinin kas ve karaciğer mitokondrisinde oksidasyonu ile enerji sağlanır. Gliserol karaciğerde glikoneojenez reaksiyonlarıyla glikoza dönüşür ve kana verilir. Gliserol, glikoneojenezin diğer ön maddelerinden daha az enerji sarfi ile glikoza dönüşebilen bir bileşiktir. Gerekli enerji, yağ asitlerinin oksidasyonundan sağlanır.

Açlıkta metabolik olaylar, kan glikoz düzeylerini belirli sınırlar arasında tutmak üzere programlanmıştır. Çünkü glikoz bütün dokuların başlıca enerji kaynağıdır. Serbest yağ asitleri kan-beyin bariyerini geçemediğinden beyin dokusu enerji için glikoza bağımlıdır.

Normal bir beslenmeyle günde ortalama 60-150 gram (g) kadar yağ alınır. En fazla yağ içeren besinler hayvansal ürünlerdir (karaciğer, beyin, böbrek, et, süt, yumurta). Bitki tohumlarının ve fındık, ceviz gibi yemişlerin de yağ içeriği fazladır. Besinsel yağlardan sağlanan enerji, günlük kalori gereksiniminin % 30'unu geçmemelidir.

Son zamanlarda obeziteyi ve metabolik bozuklukları önlemek için beslenmede karbonhidratın kısıtlanması ve yağın artırılması yönündeki uyarılara sıklıkla rastlanmaktadır. Oysa bilimsel araştırmalar, fazla yağlı besinlerin

vücutta çeşitli metabolik yolları olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir. Bu etkilerin başında mitokondri fonksiyonlarının bozulması (mitokondri disfonksiyonu) gelir.

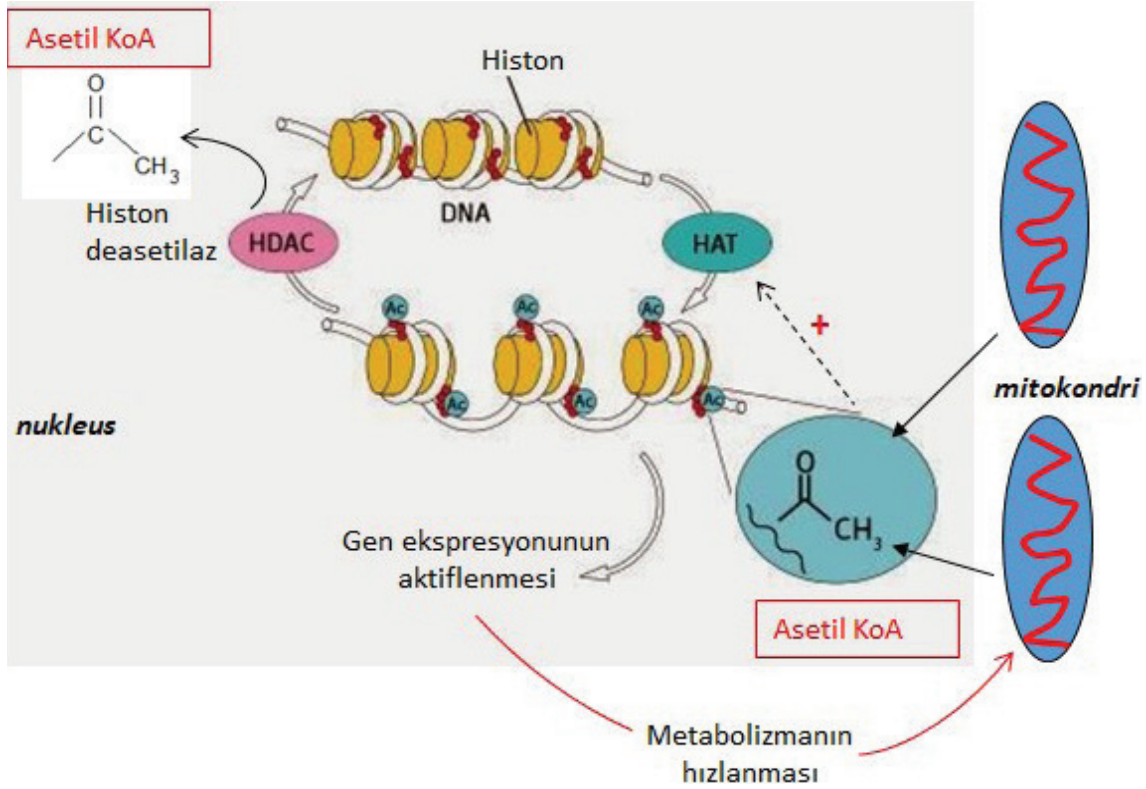
Mitokondri hücrenin enerji üreten organelidir. Mitokondride yer alan başlıca reaksiyonlar yağ asitlerinin oksidasyonu, sitrik asit (TCA) siklusu, elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyondur. Sitozolde glikozdan oluşan piruvat, mitokondriye geçerek asetil KoA'ya kadar yıkılır. Mitokondride görevli proteinlerin bir bölümü mitokondriyal DNA tarafından, diğerleri nukleusta kodlanmaktadır. Oksidasyonların işlemlerini sağlayan enzimlerin çoğunun geni nukleustadır.

Mitokondri disfonksiyonu, hem mitokondri fonksiyonlarının kesintiye uğradığını hem de mitokondride morfolojik değişikliklerin meydana geldiğini ifade eden karmaşık bir terimdir. Özellikle iskelet kası, karaciğer ve yağ dokusunda mitokondriyal disfonksiyon gelişmektedir. Mitokondri disfonksiyonuna yol açan çeşitli mekanizmaların olduğu ve yağlı beslenmenin bu mekanizmalarda önemli rol oynadığı bildirilmiştir. Metabolik genlerin ekspresyonunun baskılanması, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunun artması ve yağ asidi oksidasyonunun tamamlanamaması mitokondri disfonksiyonuna yol açan başlıca olaylardır.

### Gen ekspresyonunun baskılanması:

Genlerin ekspresyonu, çevrelerini saran histon proteinlerinin asetillenmesi ile mümkündür. Histon asetiltransferazlar (HATs) tarafından gerçekleştirilen bu reaksiyonda asetil KoA konsantrasyonu hız düzenleyicidir. Basit bir ifadeyle yeterli asetil KoA olmadıkça gen ekspresyonu gerçekleşemez. Histon asetilasyonunu takiben ekspresyon aktiflenir ve transkripsiyon ilerler (Şekil 1).

Asetil KoA oluşturan reaksiyonlar yağ asitlerinin mitokondride oksidasyonu, piruvatın oksidatif dekarboksilasyonu ve sitozolde ATP-sitrat liyaz reaksiyonudur. Piruvat, sadece mitokondride değil, nukleusta da oksidatif dekarboksilasyonla asetil KoA'ya dönüşebilmektedir (1).



**Şekil 1.** Nukleusa geçen asetil KoA, histonların asetilasyonunda kullanılır. Asetillenme sonucunda gen ekspresyonu başlar (HAT: Histon asetiltransferaz).

Karnitin mekiği adı verilen bir sistem ile yağ asitleri sitozolden mitokondriye taşınır (Şekil 2). Karnitin mekiği aynı zamanda mitokondriyal asetil KoA'nın nukleusa transportunu sağlamaktadır. Mitokondride oluşan asetil-karnitin, translokaz aracılığıyla sitozole geçtikten sonra nükleer karnitin asetiltransferaz ile nukleusa girer (2). Fazla yağlı beslenmenin karnitin mekiğini inhibe ederek yağ asidi oksidasyonunu engellediği bildirilmiştir. Asetil KoA oluşturan ATP-sitrat liyaz enzimi de yağlı besinlerle inhibe olur (3). Bunların yanı sıra besinsel karbonhidrat kısıtlamasında (veya insülin direnci geliştiğinde) glikoz oksidasyonu azalır; dolayısıyla piruvat kaynaklı asetil KoA da azalır.

Sonuçta histon asetilasyonu durur ve mitokondriyal metabolizma için gerekli enzimlerin sentezi baskılanır (4).

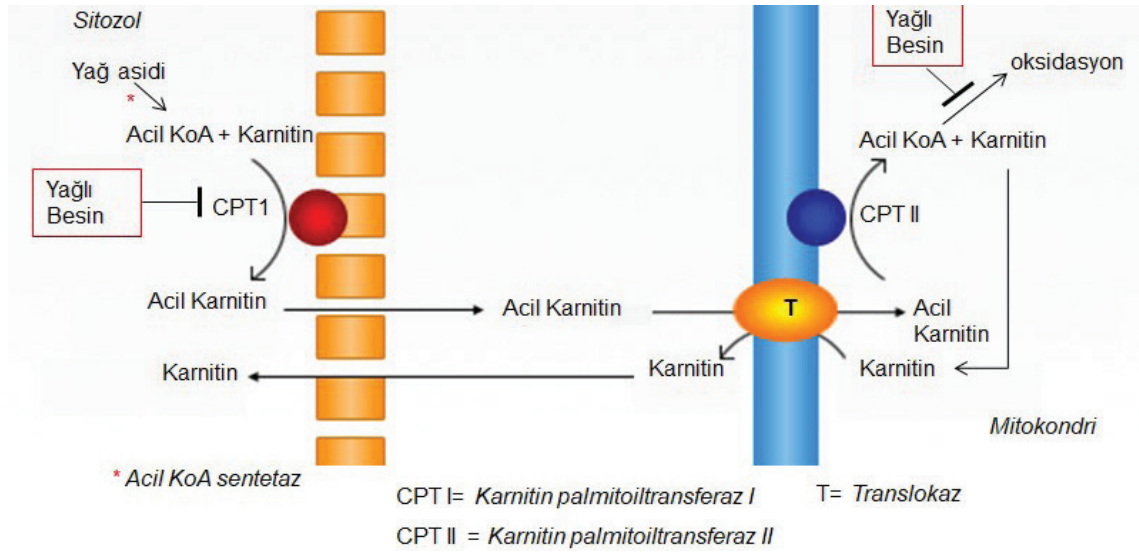
#### ROS oluşumunun artması:

Oksidasyon reaksiyonlarının yoğunluğu nedeniyle, mitokondri oksidatif hasara en fazla maruz

kalan organeldir. Reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumundan sorumlu başlıca reaksiyon dizisi elektron transport zinciridir. Serbest yağ asitleri, karaciğer mitokondrisinde ROS oluşumunu artırır ve ATP sentezini olumsuz yönde etkiler (5). Mitokondriyal disfonksiyon nedeniyle yağ asidi oksidasyonunun tamamlanmaması ve ara ürünlerin birikimi ROS oluşumunu artırır. Histon asetilasyonu oluşmadığı takdirde antioksidan savunma enzimlerinin sentezi baskılanır, serbest radikaller artar.

ROS artışı metabolik aktiviteyi çeşitli yollardan olumsuz yönde etkiler (6):

- ROS insülin sinyal yolunu inhibe eder. İnsülin reseptörlerinin aktivasyonunu bozar. İnsülin direnci gelişir.
- İnsülin direnci nedeniyle yağ dokusunda lipoliz artar. Yağ asitleri kana verilir. Karaciğere gelen serbest yağ asitleri oksidasyonla yıkılmadığından trigliserit sentezine girer, karaciğer yağlanması başlar.



Şekil 2. Karnitin mekiğinde görevli CPT1 enzimi fazla yağlı beslenmede inhibe olur. Yağ asidi mitokondriye geçemez, oksidasyon durur ve asetil KoA oluşmaz.

- Oksidasyonla yıkılamayan yağ asitleri, kas hücresinde de ektopik yağ birikimine yol açar.

#### Epigenetik değişiklikler:

Serbest yağ asitlerinin ve trigliseritlerin DNA'da hipermetilasyon yaptığı gösterilmiştir (7). Histonların asetillenmesi gen ekspresyonunu başlatan, DNA'nın metillenmesi ise ekspresyonu baskılayan olaylardır. DNA'da hipermetilasyon olduğunda bazı genlerin ekspresyonu duraklar. Genellikle mitokondri fonksiyonunda ve insülin sinyal iletiliminde görevli proteinlerin sentezi baskılanır. Mitokondriyal disfonksiyon oluşur.

#### Sonuç

Beslenme ve obezitenin yol açtığı bozukluklara ilişkin moleküler düzeydeki araştırmalar sayesinde her geçen gün farklı bir mekanizma açıklığa kavuşturulmakta ve yeni teoriler geliştirilmektedir. Yağlı besinlerle ilgili son çalışmalar, sağlığın korunması açısından karbonhidrat yağ ve proteinleri optimum miktarlarda içeren bir beslenme programından vazgeçilmemesi gerektiğine işaret etmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Sutendra G, Kinnaird A, Dromparis P et al. A nuclear pyruvate dehydrogenase complex is important for the generation of acetyl-CoA and histone acetylation. Cell 2014; 158: 84-97.
2. Madiraju P, Pande SV, Prentki M, Madiraju SR. Mitochondrial acetylcarnitine provides acetyl groups for nuclear histone acetylation. Epigenetics 2009; 16,4(6): 399-403.
3. Carrer A, Parris JL, Trefely S et al. Impact of a High-fat Diet on Tissue Acyl-CoA and Histone Acetylation Levels. J Biol Chem 2017; 292(8): 3312-3322.
4. Sparks LM, Xie H, Koza RA et al. A high-fat diet coordinately downregulates genes required for mitochondrial oxidative phosphorylation in skeletal muscle. Diabetes 2005; 54: 1926-1933.
5. Gyamfi D, Everitt HE, Tewfik I et al. Hepatic mitochondrial dysfunction induced by fatty acids and ethanol. Free Rad Biol Med 2012; 53: 2131-2145.
6. Gürdöl F. Beslenme Biyokimyası. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2018.
7. Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Epigenetic reprogramming in metabolic disorders: nutritional factors and beyond. J Nutr Biochem 2018; 54: 1-10.