

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Karbonhidratların vücuda alınması ve kan şekeri düzeyi

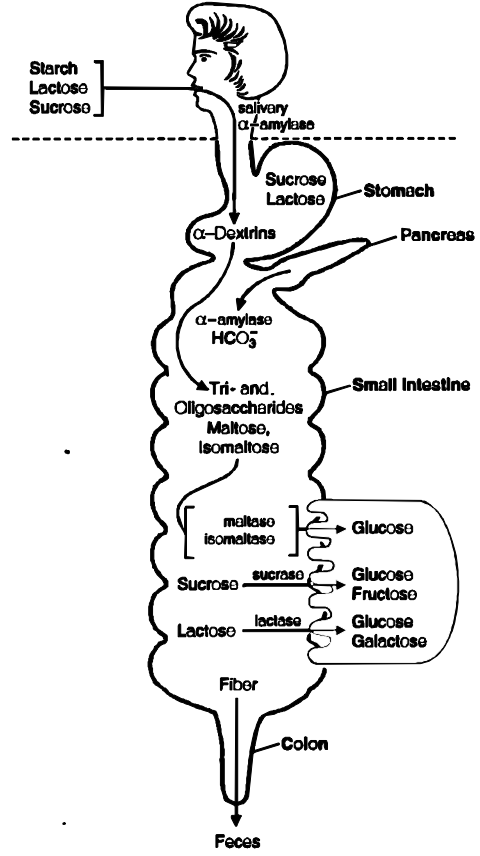
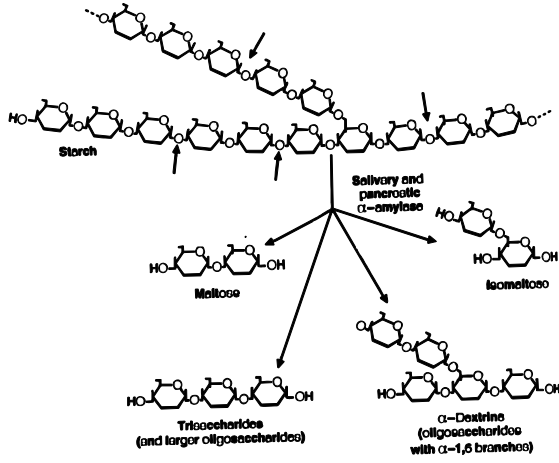
Gelişmiş ülkelerde yetişkin bir insan, günlük kalori gereksiniminin yaklaşık %40-50 gibi büyük bir kısmını karbonhidratlardan sağlamaktadır. Karbonhidratlar günlük diyetin büyük bir kısmını oluştururlar. Günde yaklaşık 300 g karbonhidrat alınır ki bunun büyük bir bölümünü nişasta (~160 g) ve sakkaroz (~120 g) oluşturmaktadır. Ayrıca bir miktar laktoz (~30 g) ve glukoz ile fruktoz (~10 g) da alınır. Bitkisel besinlerle bol miktarda selüloz, nişasta ve sakkaroz alınır; hayvansal besinlerle ise glikojen ve laktoz alınır. *Hayvansal polisakkarit olan glikojen, diyetle az miktarda bulunur.*

Diyetle alınması zorunlu olan spesifik bir şeker yoktur; karbonhidrat metabolizmasının merkezinde bulunan glukoz, vücutta karbonhidrat olmayan bazı bileşiklerden sentez edilebilmektedir. Ayrıca insanda fruktoz, galaktoz, ksiloz ve metabolik olaylar için gerekli tüm şekerler glukozdan sentez edilebilirler.

Karbonhidratların sindirimi

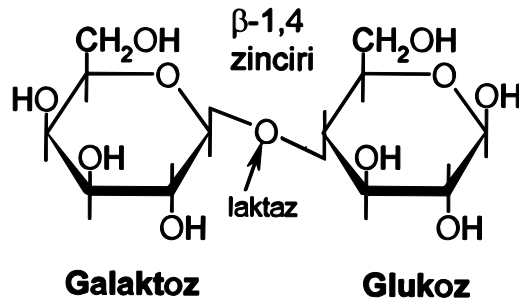
Diyette bulunan polisakkaritler ve disakkaritlerdeki glikozidik bağları, sindirim kanalında özel glikozidazlarla parçalanır ve böylece karbonhidratlar sindirilirler. Karbonhidratların sindiriminde etkili olan enzimler, karbonhidratlardaki α ve β -glikozidik bağlarına ve şeker sayısına özeldirler.

Nişasta ve glikojen **tükürükteki α -amilaz** etkisiyle ağızda enzimatik olarak parçalanmaya başlar. Tükürük bezlerinden günde yaklaşık 1 litre tükürük salgılanır. Tükürüğün içerisinde tükürük müsini ve tükürük α -amilazı bulunur. Tükürük müsini, polisakkaritlerin dağılımını ve kayganlığı sağlayan bir glikoproteindir; **tükürük α -amilazı** ise amilopektin ve amilozdaki $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozid bağlarını rastgele parçalayarak küçük moleküllü dekstrinlerin oluşumunu katalizler. **α -amilaz, polisakkaritlerdeki iç bağları hidrolizler.** Besin maddeleri mideye geldiğinde, midenin asit pH'ında karbonhidrat sindirimi durur. Besin maddeleri mideden duodenuma geçtiğinde, karbonhidrat sindirimi, bikarbonat (HCO_3^-) ve pankreas α -amilazı içeren pankreas özsuynunun (*Pankreas özsuynu, duodenuma günde 1,5 litre kadar salgılanmaktadır.*) etkisi ile devam eder. **Pankreas α -amilazı** da polisakkaritlerdeki $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozid bağlarını hidrolize eder ve sonuçta maltoz, izomaltoz ve 3-8 glukozil kalıntısı içeren limit dekstrinler oluşur. Limit dekstrinlerdeki $\alpha(1\rightarrow6)$ glikozid bağlarının hidrolizi, ince bağırsak epitel hücrelerinin salgısı olan ince bağırsak salgısında bulunan **ince bağırsak 1,6-glikozidazı** etkisiyle olur. Böylece limit dekstrinlerdeki dallı durum ortadan kalkar ve α -amilazın tamamlayıcı rolüyle en sonunda trisakkaritler ve disakkaritler oluşur ki genellikle oluşan maltoz ve izomaltoz disakkaritleridir.. **Tükürük α -amilazı, pankreas α -amilazı ve ince bağırsak 1,6-glikozidazı** etkisiyle gerçekleşen karbonhidrat sindirimi sonunda ince bağırsak lümeni içinde maltoz, izomaltoz, laktoz ve sakkaroz disakkaritleri ile glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritler bulunur. Disakkaritler, ince bağırsak epitel hücresi zarında yerleşik uygun **disakkaridazlar** tarafından tutulurlar; geçiş sırasında hidrolizlenerek monosakkaritlere ayrılırlar ve böylece oluşan monosakkaritler ince bağırsak epitel hücresi içine ve oradan kana geçerler:



Maltaz, izomaltaz, sakkaraz ve laktaz, ince bağırsak epitel hücrelerinin fırçası kenarında yerleşmiş olarak bulunan enzimlerdir. *Laktaz (β -glikozidaz kompleksi)*, laktozun yapısında bulunan galaktoz ve glukoz arasındaki β -1,4-glikozid bağını hidrolizler:

Laktoz



Laktaz, sağlıklı kişilerde yoğun olarak jejunumda bulunur. Bu enzim, doğumdan sonra 27-32.haftalarda artar ve 5-7 yaşa kadar bu yükseklikte kalır; bundan sonra erişkindeki düzeye düşer. Akdeniz ülkelerinde, Asya ve Afrika'da toplumun en az %65'inde **primer laktaz noksanlığına** rastlanmaktadır; ince bağırsak epitel hücrelerinde hasar oluşturan hastalıklarda da **sekonder laktaz noksanlığı** ortaya çıkar. Laktaz noksanlığı olan hastalarda, sindirilmeyen laktozdan, bağırsak bakterilerinin etkisiyle CO_2 , H_2 , metan gibi çeşitli gazlar ve asetat, propiyonat, butirat gibi kısa zincirli yağ asitleri meydana gelir; bu kişiler süt içtikten veya

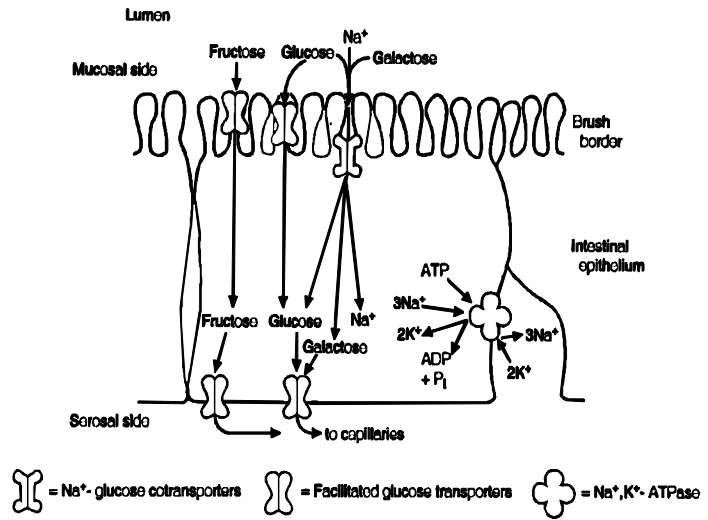
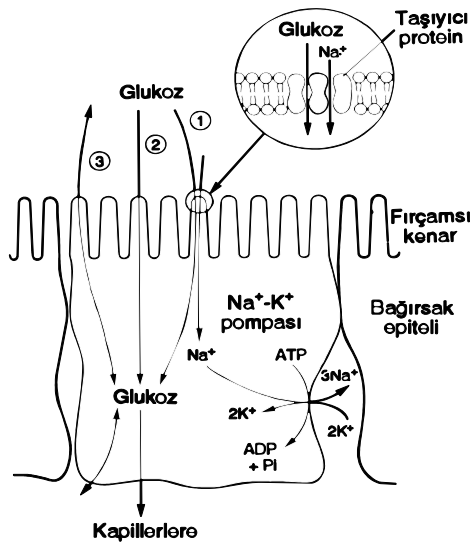
sütlü besinleri yedikten yaklaşık 30 dakika sonra karında ağrı, şişkinlik ve ishal ortaya çıkar; çocuklarda kilo kaybı görülür.

Selüloz, β -1,4-glikozid bağı içerdiğinden ve bu bağı parçalayacak enzim gastrointestinal kanalda bulunmadığından insanlarda sindirilmez. *Diyet içerisinde bulunan selüloz, ksilan ve pektin gibi bitkisel karbonhidratlar, sindirilmeden dışa atılırlar ve feçesin hacmini artırarak bağırsakların düzenli çalışmasını sağlarlar.* Selüloz, ruminantların rumeninde simbiyoz şekilde yaşayan çeşitli bakterilerin kompleks etkisi ve bir kısım protozooların etkisiyle üç aşamada glukozu parçalanır; oluşan glukoz uçucu yağ asitlerine dönüştürülerek emilir; bu nedenle ruminantlarda sindirilebilir karbonhidratların alınmasından sonra kan şekeri yükselmez.

Karbonhidratların emilimi ve taşınması

İnce bağırsak lümeni içindeki glukoz ve galaktoz aktif transportla, fruktoz ise kolaylaştırılmış diffüzyonla ince bağırsak epitel hücresi içine alınırlar ve oradan kana geçerler.

Glukozun ince bağırsak lümeni içinden ince bağırsak epitel hücresi içine geçişi, kolaylaştırılmış diffüzyon ile ve Na-bağımlı transport sistemiyle olur. Glukozun ince bağırsak lümeni içinden ince bağırsak epitel hücresi içine Na^+ -bağımlı transport sistemi ile geçişi, simport türden bir geçiştir. Büyük çoğunlukla pankreas sıvısı içeriğinde bağırsak lümenine gelen Na^+ , epitel hücre membranında translokator denenen taşıyıcı proteine bağlanır; daha sonra besinlerden gelen ve ince bağırsak lümeninde bulunan glukoz da taşıyıcı proteine bağlanır (Taşıyıcı proteinin iki bağlanma yeri vardır; bunlardan birine Na^+ diğerine glukoz bağlanır). En son olarak Na^+ ve glukoz, taşıyıcı protein tarafından ince bağırsak epitel hücresi sitoplazması içine salıverilirler. Glukozun ince bağırsak epitel hücresinden kana geçişi ise Na^+/K^+ ATPaz pompası ile ünipoort olur:



Fruktozun ince bağırsak lümeninden epitel hücresi içine girişi kolaylaştırılmış diffüzyonla, galaktozun ince bağırsak lümeninden epitel hücresi içine girişi Na-bağımlı transport sistemiyle olmaktadır.

Vücutta farklı hücrelerde glukozun transportunda rol oynayan taşıyıcılar bulunmaktadır. Bu taşıyıcılar, hücrenin plazma membranında bulunur ve GLUT 1'den GLUT 5'e kadar numaralandırılmışlardır:

GLUT-1, kırmızı kan hücreleri, beyin, böbrek, kolon ve plasentada bulunur; beyine glukoz taşınışını sınırlar.

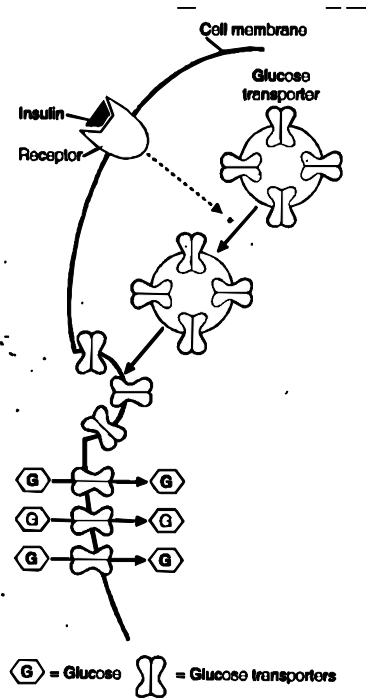
GLUT-2, karaciğer, pankreatik β -hücreleri, ince barsakların basolateral yüzünde bulunur; yüksek kapasiteli, düşük affinitelidir ki K_m 15mM ve üstüdür.

GLUT-3, nöronlar, plasenta, testiste bulunur; K_m düşüktür (~1 mM)

GLUT-4, adipoz doku, iskelet kasları ve kalpte bulunur; insülin'le uyarılan glukoz alımı tutuluşunu sağlar.

GLUT-5, ince barsaklar, testis, sperm, böbrek, iskelet kasları, adipoz dokuda ve düşük düzeyde beyinde bulunur; fruktoz ve glukoz taşınmasında rol oynar.

İnsülin, iskelet kasları ve adipoz dokuda glukoz transportunu uyarmaktadır. İnsülin, reseptörüne bağlandığında glukoz taşıyıcıları, kendilerini içeren veziküllerden hücre membranına göçerler ve orada aktive olurlar:



İnce bağırsaktan emilen monosakkaritlerin 2/3'ü vena porta yoluyla karaciğere gelir; 1/3'ü ise bağırsak lenfatikleri ve duktus torasikus yoluyla genel dolaşıma katılırlar. Sağlıklı erişkin insanlarda 8-12 saatlik açlıktan sonra indirgeme yöntemleriyle ölçüldüğünde %80-120 mg, enzimatik yöntemlerle ölçüldüğünde %60-100 mg olan kan şekeri, yemekten 45-60 dakika sonra %160-180 mg'ı aşmayacak şekilde maksimum değere ulaşır; yemekten 2 saat sonra açlık düzeyine iner.

Kan şekeri düzeyi, ölçümde kullanılan yöntemlere göre farklılık gösterir; günümüzde laboratuvarlarda sıklıkla enzimatik yöntemler kullanılmaktadır ve sağlıklı erişkin bir insanda normal düzey %60-100 mg (60-100 mg/dL) veya 2,5-5,3 mmol/L kadardır ki indirgeme yöntemleriyle bulunan değer biraz daha yüksektir.

Kan şekeri düzeyi, ölçümde kullanılan kan örneğinin tipine göre de farklılık gösterir; kapiller kan glukozu venöz kan glukozundan yaklaşık %10 oranında yüksektir; ancak diyabetlilerde arteriyel, kapiller ve venöz kan glukoz düzeyleri arasında fark yoktur. Plazma ve serum glukoz düzeyleri eşit kabul edilir; tam kan glukozundan yaklaşık %15 oranında yüksektirler.

Kan şekeri düzeyi hematokrit değerinin düşük olduğu anemi ve hemodilüsyon durumlarında yüksek bulunur; polisitemi ve hemokonsantrasyon durumlarında ise düşük bulunur.

Kan şekeri deyince sıklıkla kan glukoz düzeyi anlaşılır ki vücutta bazı olaylar kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olurken bazı olaylar kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili olur ve bu olaylar arasındaki denge ile kan glukoz düzeyi ayarlanmaktadır. Kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olan olaylar ile kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili olan olaylar karbonhidrat metabolizmasını oluştururlar.

Kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olan, glukozun kullanılmasıyla ilgili olaylar şunlardır: 1) Glikoliz; glukozun anaerobik koşullarda yıkılımı. 2) Glukozun indirekt oksidasyonu; glukozun aerobik koşullarda glikoliz ve sitrik asit döngüsüyle yıkılımı. 3) Glukozun direkt oksidasyonu; glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı. 4) Glukozun glukuronik asit yolunda yıkılımı. 5) Glikojenez; glukozun glikojene dönüşümü. 6) Liponeojenez; glukozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü. 7) Glukozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların oluşumu. *Kan glukoz düzeyinin böbrek eşiği olan %160-180 mg'ı aştığı durumlarda idrarla glukoz atılımı (glukozüri) de kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olur ki diyabet tanısında önemlidir.*

Kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili olan, kana glukoz sağlanmasıyla ilgili olaylar şunlardır: 1) Diyetle karbonhidrat alınması. 2) Glikojenoliz; glikojenin parçalanması. 3) Glukoneojenez; karbonhidrat olmayan maddelerden glukoz yapılması.

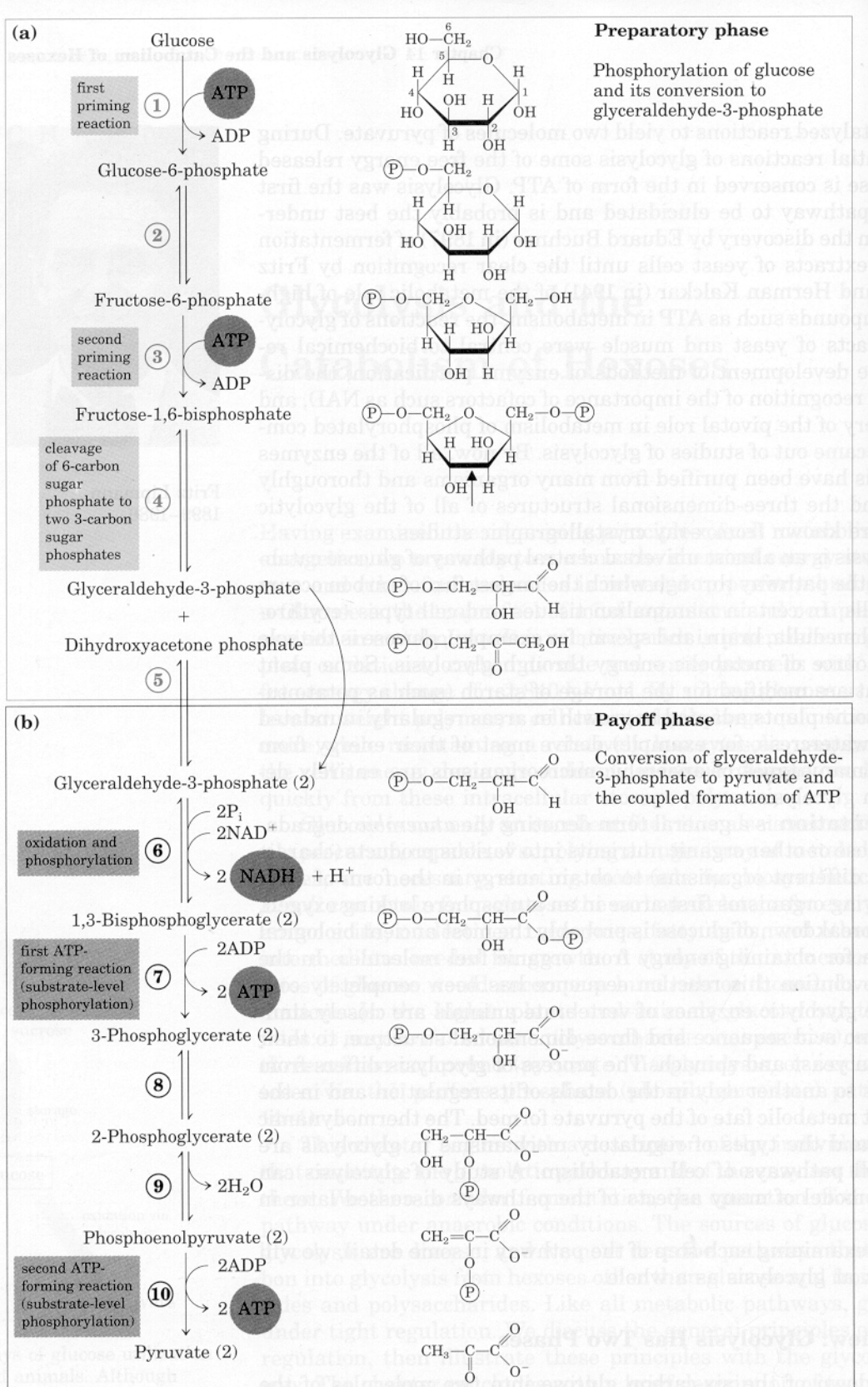
Glikoliz

Glikoliz, glukozun anaerobik koşullarda pirüvat üzerinden laktata dönüştüğü reaksiyonlar dizisi olarak tanımlanır. Esasen glukozdan pirüvat oluşuncaya kadarki reaksiyonlar anaerobik koşullarda ve aerobik koşullarda aynıdır ve bu olaylar dizisi de glikoliz olarak bilinir; pirüvattan sonraki olaylar ayrıca incelenir.

Glikoliz, altı karbonlu glukozun, on basamakta iki molekül üç karbonlu pirüvata yıkılması olayıdır:

Tepkime	Enzim
1. Glukoz+ATP→Glukoz 6-fosfat+ADP+H ⁺	Hekzokinaz, glukokinaz
2. Glukoz 6-fosfat↔Fruktoz 6-fosfat	Glukoz 6-fosfat izomeraz
3. Fruktoz 6-fosfat+ATP→Fruktoz 1,6-bisfosfat+ADP+H ⁺	Fosfofruktokinaz-1
4. Fruktoz 1,6-bisfosfat↔Dihidroksiaseton fosfat+gliseraldehid 3-fosfat	Aldolaz
5. Dihidroksiaseton fosfat↔Gliseraldehid 3-fosfat	Trioz fosfat izomeraz
6. Gliseraldehid 3-fosfat+NAD ⁺ +Pi↔1,3-Bisfosfogliserat+NADH+H ⁺	Gliseraldehid 3-fosfat dehidrogenaz
7. Bisfosfogliserat+ADP↔3-Fosfogliserat+ATP	Fosfogliserat kinaz
8. 3-Fosfogliserat↔2-Fosfogliserat	Fosfogliserat mutaz
9. 2-Fosfogliserat↔Fosfoenolpirüvat+H ₂ O	Enolaz
10. Fosfoenolpirüvat+ADP+H ⁺ →Pirüvat+ATP	Pirüvat kinaz

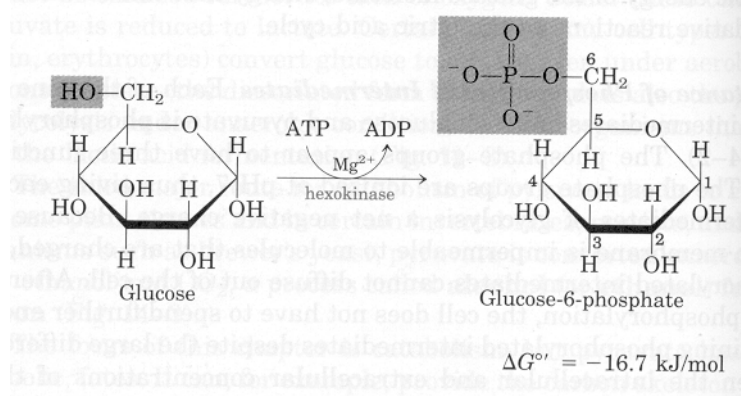
Glikoliz, hücrenin sitoplazmasında gerçekleşir; glikoliz enzimlerinin çoğunluğu hücrenin sitozolünde bulunur. On basamakta gerçekleşen glikolizin ilk beş basamağı hazırlık fazı, sonraki beş basamağı ise sonuç fazı olarak ayrımlanabilir:



Glikolizin hazırlık fazında iki molekül ATP kullanılarak glukoz molekülü kullanıma hazırlanır ve üç karbonlu iki ara ürüne dönüştürülür ki metabolize olan bütün heksozlarda karbon zinciri genel olarak gliseraldehit-3-fosfat haline dönüştürülür. Glikolizin sonuç fazında dört molekül ADP'den dört molekül ATP oluşur; hazırlık fazında iki molekül ATP

kullanıldığından glikolize uğrayan her glukoz molekülü için enerjetik kazanç net iki molekül ATP'dir; ayrıca her glukoz molekülü için iki molekül NADH oluşur. *Retina, eritrositler, bazı beyin hücreleri ve kıkırdak dokusunda glikoliz, ATP üretilmesinde kullanılan tek yoldur.*

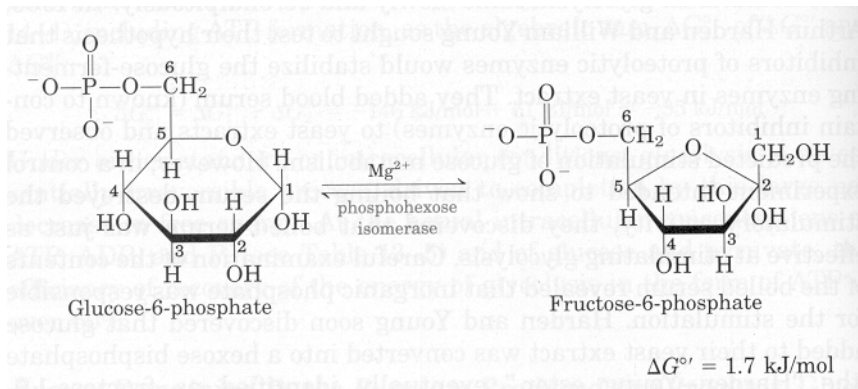
1) **Glikolizin ilk reaksiyonunda** glukoz, **glukoz-6-fosfata** dönüşmek üzere C-6'da fosfatlanarak sonraki reaksiyonlar için hazırlanır; fosfat donörü ATP'dir:



Bu reaksiyon, glikolizde ATP kullanan iki reaksiyondan biridir; **heksokinaz** tarafından katalizlenir; intrasellüler şartlar altında irreversibldir. *Heksokinaz, yalnızca D-glukozun fosforilasyonunu değil, aynı zamanda D-fruktoz, D-galaktoz ve D-mannoz gibi diğer bazı yaygın heksozların fosforilasyonunu da katalizler. Heksokinaz, aktivitesi için diğer birçok kinazlar gibi Mg^{2+} gerektirir; enzimin gerçek substratı ATP^{4-} değil, $MgATP^{2-}$ kompleksidir. Heksokinaz, bütün hücre tiplerinde her zaman bulunur. Hepatositler aynı zamanda heksokinaz D veya **glukokinaz** olarak adlandırılan bir heksokinaz içerirler ki bu, glukoz için daha spesifiktir; fakat glikoliz olayında rol almaz, glikojenez olayı ile ilgilidir. İnsülin, glukokinaz konsantrasyonunu artırır.*

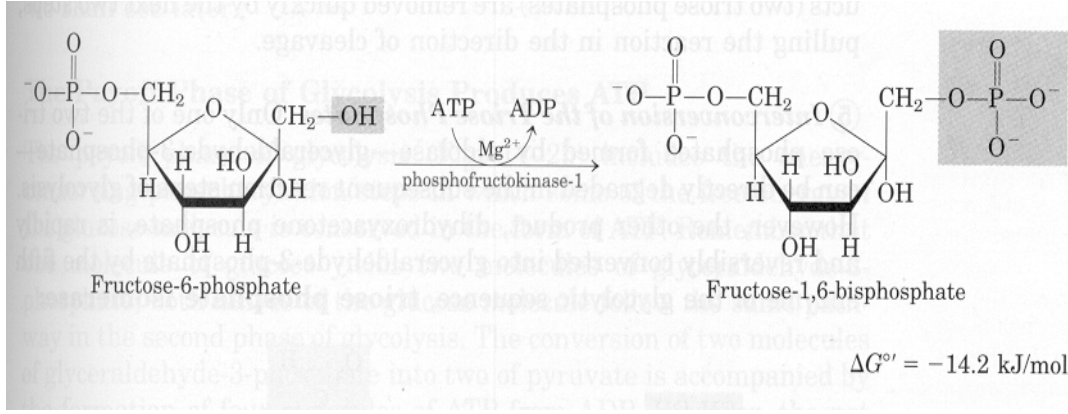
Heksokinaz, ürünü olan glukoz-6-fosfat tarafından allosterik olarak inhibe edilir. Memelilerde glikolizin hızı, heksokinazın aktivitesi ile kontrol edilir; heksokinaz, düzenleyici bir enzimdir.

2) **Glukoz-6-fosfatın fruktoz-6-fosfata reverzibl izomerizasyonunu fosfoheksoz izomeraz (fosfoglukoz izomeraz),** katalizler:



Fosfoheksoz izomeraz, Mg^{2+} gerektirir; glukoz-6-fosfat ve fruktoz-6-fosfat için spesifiktir.

3) **Fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-bisfosfata fosforilasyonunu, fosfofruktokinaz-1** katalizler; fosfat grubu donörü ATP'dir:

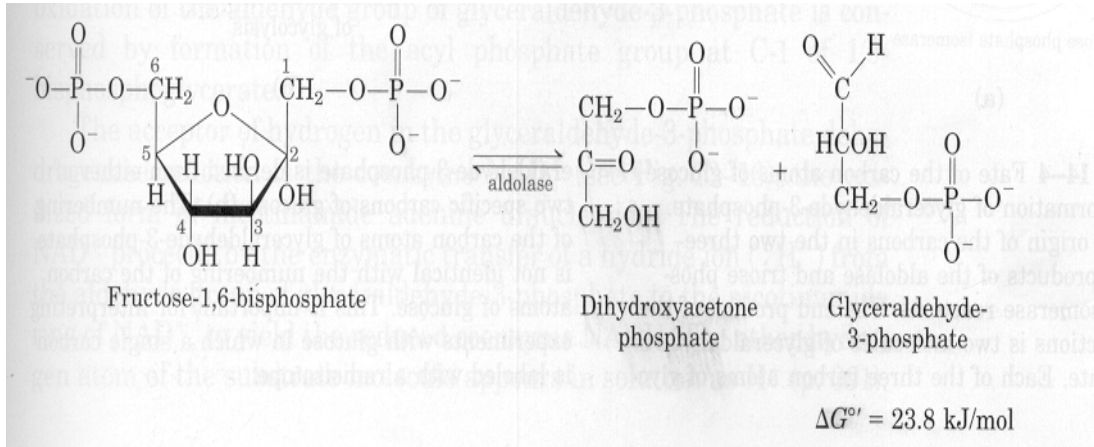


Bu reaksiyon, glikolizde ATP kullanan iki reaksiyondan ikincisidir; sellüler şartlar altında esas olarak irreversibldir.

Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), fruktoz-6-fosfattan fruktoz-2,6-bisfosfat oluşumunu katalize eden fosfofruktokinaz-2 (PFK-2)'den ayırır.

Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), heksokinaz gibi, düzenleyici bir enzimdir; glikolizde en önemli düzenleme noktasında bulunur; glikolizin en önemli düzenleyici enzimidir. PFK-1 aktivitesi, hücrede ATP azaldığında veya ATP'nin yıkılım ürünleri ADP ve özellikle AMP aşırı biriktiğinde artar; hücrede bol miktarda ATP bulunduğunda ve ATP yağ asitleri gibi yakıtlardan bolca sağlandığında ise azalır. Yüksek sitrat konsantrasyonu da ATP'nin inhibitör etkisini artırır. Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), fruktoz-2,6-bisfosfat tarafından aktive edilir.

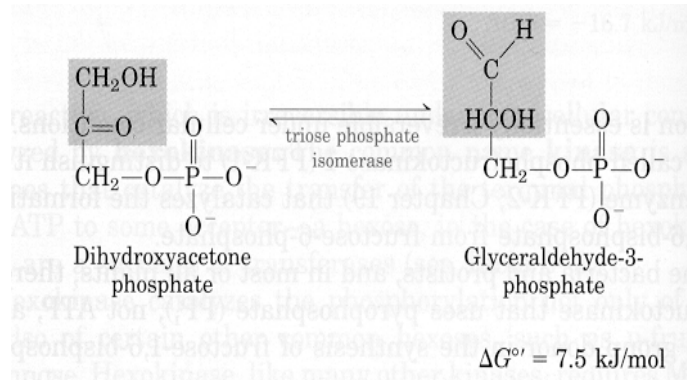
4) Fruktoz-1,6-bisfosfat, *fruktoz-1,6-bisfosfat aldolaz (aldolaz)* tarafından katalizlenen bir reverzibl aldol kondensasyon reaksiyonunda iki farklı trioz fosfata yıkılır; bir aldoz olan gliseraldehit-3-fosfat ile bir ketoz olan dihidroksiaseton fosfat oluşturur:



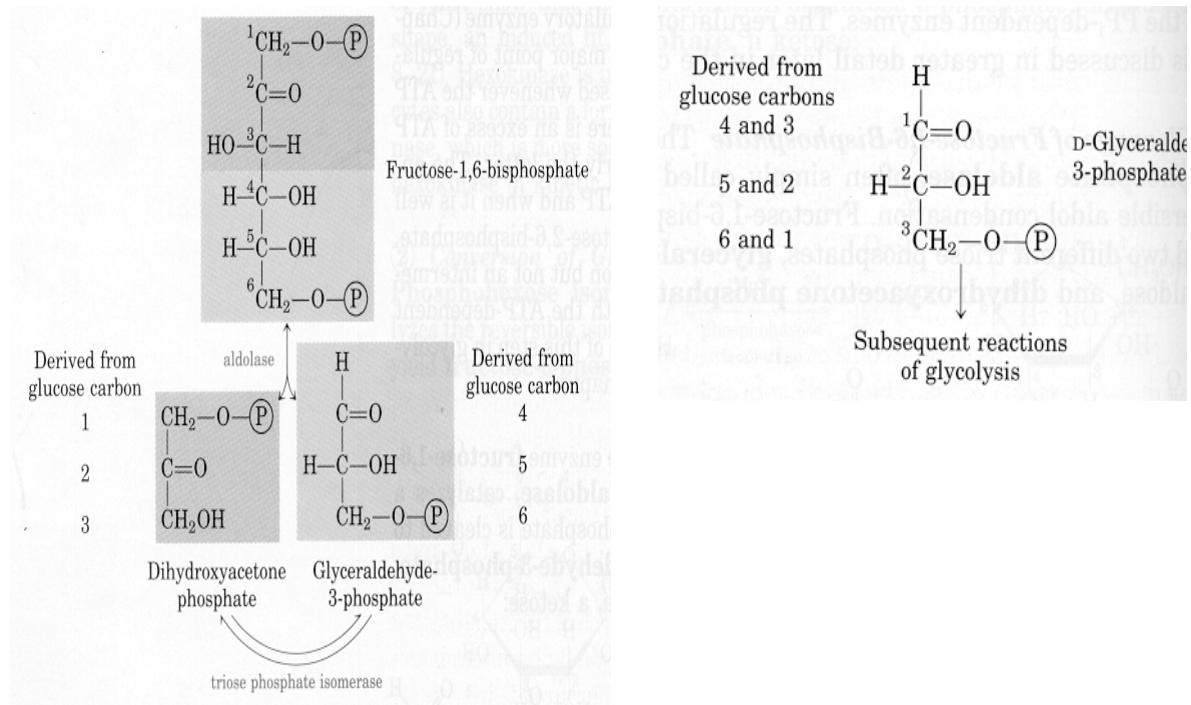
İki tip aldolaz vardır: Birinci tip oldolaz olan hayvansal aldolazlar, metal iyonlarına gereksinim duymazlar, etilendiamintetraasetik asit (EDTA) tarafından inaktive edilmezler, sodyum borhidrid (NaBH₄) tarafından inaktive edilirler; ikinci tip aldolazlar olan bakteri ve mantar aldolazlar ise aktiviteleri için Zn²⁺ gerektirirler, EDTA tarafından inaktive edilirler, sodyum borhidrid (NaBH₄) tarafından inaktive edilmezler.

Aldolaz vasıtasıyla oluşturulan iki trioz fosfattan yalnızca gliseraldehit-3-fosfat glikolizin sonraki reaksiyonlarında yıkılabilir; diğer trioz fosfat olan dihidroksiaseton fosfat, hızla ve reversibl olarak gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülür.

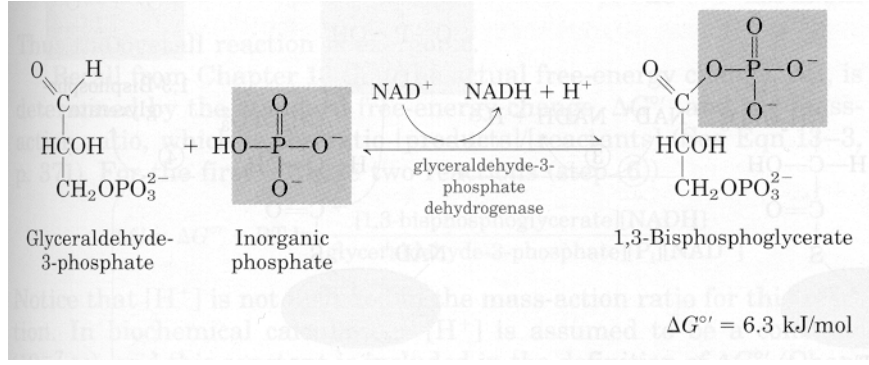
5) Dihidroksiaseton fosfat ile gliseraldehit-3-fosfatın karşılıklı dönüşümlerini *trioz fosfat izomera*z katalizler:



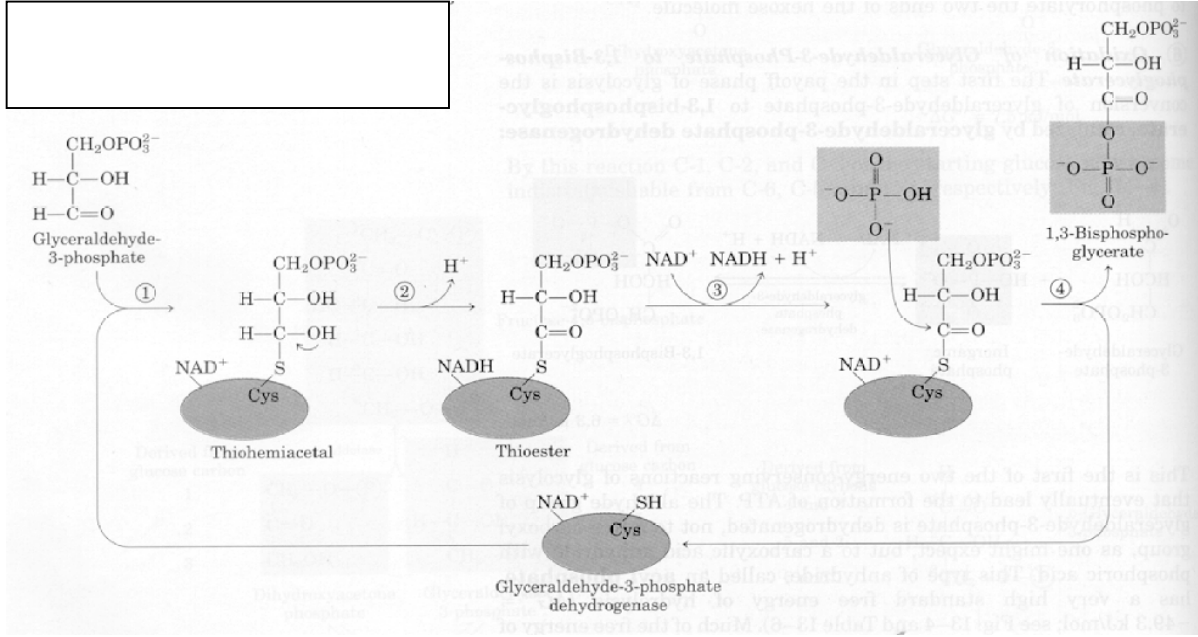
Bu reaksiyonla glikolizin hazırlık fazı tamamlanmış olur. D-fruktoz, D-galaktoz ve D-mannoz gibi diğer heksozlar da gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülebilirler. Aldolaz ve trioz fosfat izomeraz reaksiyonlarının son ürünü iki molekül gliseraldehit-3-fosfattır ki gliseraldehit-3-fosfatın üç karbonundan her biri glukozun iki spesifik karbonunun birinden türer:



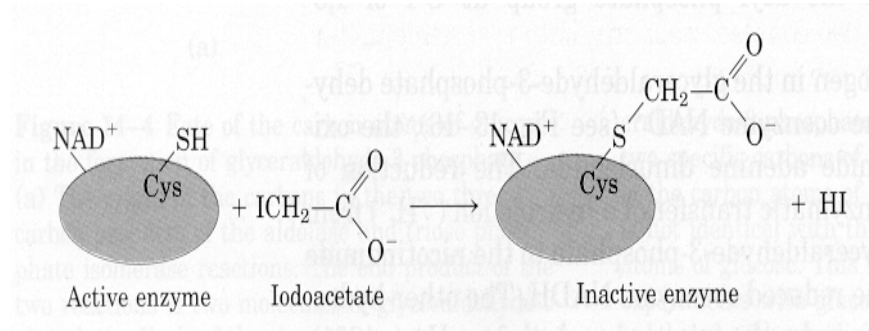
6) Glikolizin ATP'nin oluştuğu sonuç fazının ilk basamağı, gliseraldehit-3-fosfatın 1,3-bisfosfogliserata oksidasyonudur; reaksiyonu, *gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz* katalizler:



Gliseralehit-3-foşfat dehidrojenaz reaksiyonunda hidrojen akseptörü, nikotinamid adenin dinükleotidin oksitlenmiş şekli olan NAD^+ koenzimidir. NAD^+ 'in indirgenmesi, bir hidrid iyonunun (:H^-) gliseralehit-3-foşfatın aldehit grubundan NAD^+ 'in nikotinamid halkasına enzimatik transferi suretiyle olur ve sonuçta indirgenmiş koenzim olan NADH oluşur; substrat molekülünün diğer hidrojen atomu, çözültide H^+ olarak ortaya çıkar. Gliseralehit-3-foşfatın oksitlenmesi, substratın enzime kovalent olarak bağlı olduğu ara ürünler oluşumu ile ilgilidir:

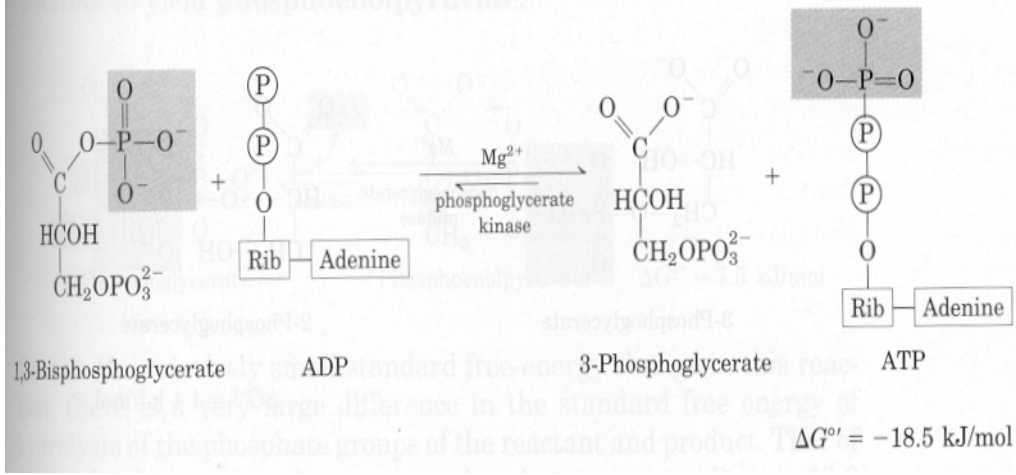


Gliseralehit-3-foşfat dehidrojenaz, iyodoasetat vasıtasıyla inhibe edilir:



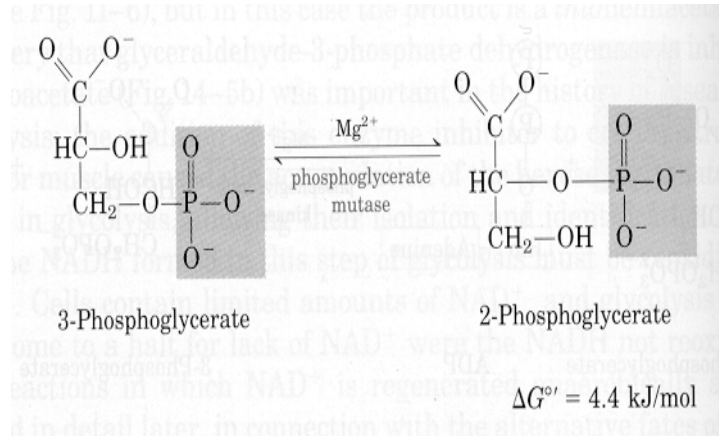
Glikoliz için gerekli NAD^+ , hücrede sınırlı miktarda bulunur; glikolizin sürmesi için gliseraldehit-3-fosfatın 1,3-bisfosfogliserata oksidasyonu sırasında oluşan NADH , tekrar NAD^+ haline okside edilmelidir ki NAD^+ 'in yeniden oluşması, pirüvatın anaerobik şartlarda laktata veya etanole dönüşümü sırasında gerçekleşir.

7) 1,3-bisfosfogliseratın karboksil grubundaki yüksek enerjili fosfat grubu, ATP ve 3-fosfogliserat oluşturmak üzere ADP'ye transfer edilir; reaksiyonu **fosfogliserat kinaz** katalizler:

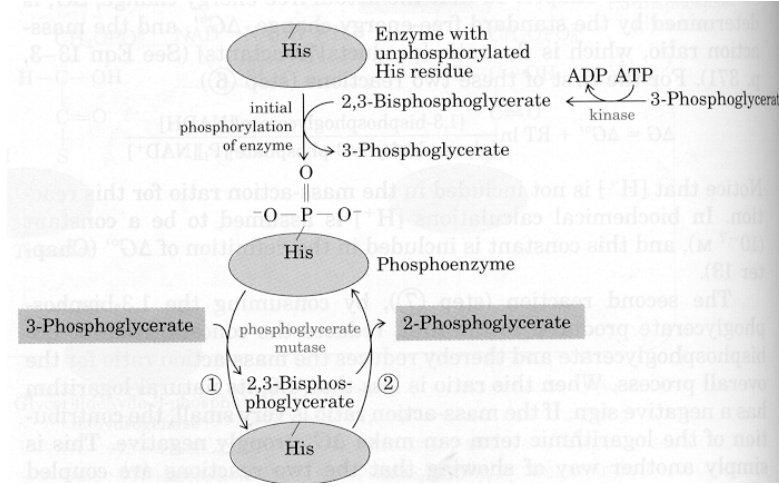


*İnorganik fosforun (Pi), 1,3-bisfosfogliserat gibi bir substrat aracılığıyla ADP'ye transferi vasıtasıyla ATP oluşması, **substrat basamağında fosforilasyon** olarak adlandırılır.*

8) 3-fosfogliserat, 2-fosfogliserata dönüştürülür; reaksiyonu **fosfogliserat mutaz** katalizler:

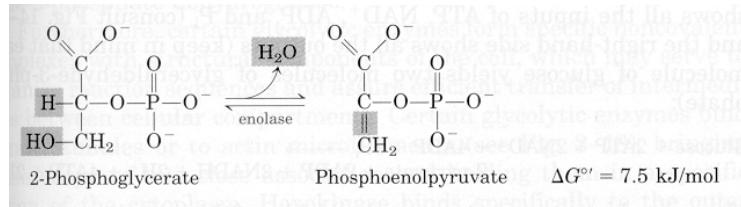


Bu reaksiyon sırasında fosfat grubunun, gliseratın C-3 ve C-2 atomları arasında reversibl yer değiştirmesi olur; reaksiyon için Mg^{2+} gereklidir. 3-fosfogliseratın, 2-fosfogliserata dönüştürülmesi, iki basamakta gerçekleşir: Önce enzimin aktif yerindeki histidin (His) kalıntısına bağlı olan bir fosfat grubu, 3-fosfogliseratın C-2 atomundaki hidroksil grubuna transfer edilir ve 2,3-bisfosfogliserat (2,3-BPG) oluşur. Daha sonra 2,3-bisfosfogliseratın C-3 atomundaki fosfat, enzimin aynı histidin kalıntısına transfer edilir; 2-fosfogliserat oluşurken fosforile enzim yeniden ortaya çıkar. *Enzimin başlangıçta fosforillenmesi, 2,3-bisfosfogliserattan fosfat transferi vasıtasıyla olur. 2,3-bisfosfogliserat, bir kofaktör olarak işlev görür; katalitik döngüyü başlatmak için küçük miktarlarda gereklidir; döngü vasıtasıyla devamlı olarak rejenere edilir:*



2,3-bisfosfogliserat, hemoglobinin allosterik inhibitörüdür; hemoglobinin oksijene affinitesini azaltır; oksihemoglobinin disosiasyon eğrisini sağa kaydırır.

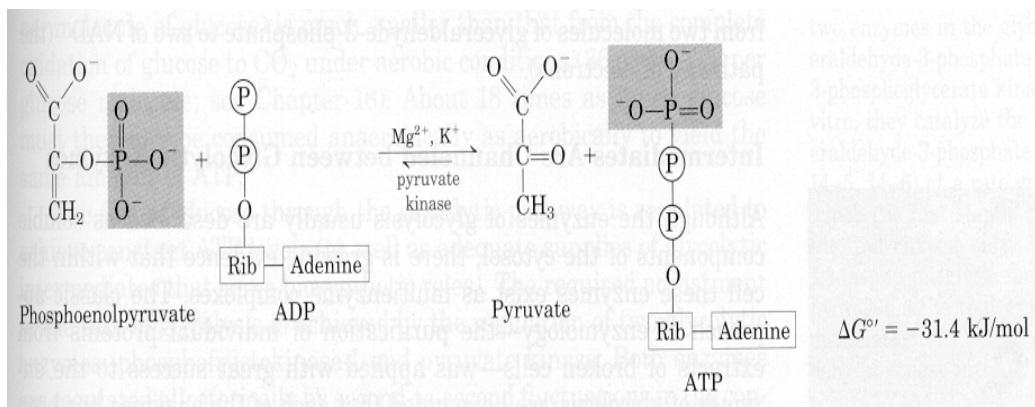
9) 2-fosfogliseratın yüksek fosfat grubu transfer potansiyeli olan fosfoenolpirüvata (PEP) dehidrasyonu, **enolaz** vasıtasıyla katalizlenir:



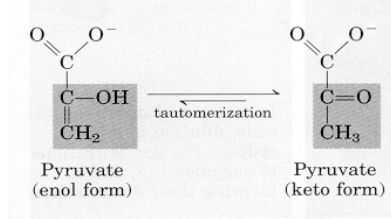
Enolaz, fluorür ile inhibe olur; bu nedenle kan glukozunu tayin etmeden önce glikoliz engellenmek istendiğinde sodyum fluorür kullanılır.

Fosfoenolpirüvat, N-asetilmannozamin ile birlikte, glikoproteinlerin, gangliozidlerin ve glikozaminoglikanların oligosakkaritlerinin uç noktasını oluşturan sialik asitin (N-asetilnöraminik asit, NANA) karbon ve azotlarının ön maddesidir.

10) Glikolizin son basamağında fosfoenolpirüvattaki fosfat grubu ADP'ye transfer edilir; ATP ile pirüvat oluşur; reaksiyonu **pirüvat kinaz** katalizler:



Bu reaksiyon da bir **substrat basamağında fosforilasyon** reaksiyonudur. Fosfoenolpirüvattan oluşan pirüvat, önce enol formunda ortaya çıkar. Enol formdaki pirüvat, hızlı ve nonenzimatik olarak keto forma tautomerize edilir; pH 7'de keto form baskındır:



Pirüvat kinaz reaksiyonu, intrasellüler şartlar altında irreversibldir.

Pirüvat kinaz, K^+ ile Mg^{2+} veya Mn^{2+} gerektirir. ATP'nin yüksek konsantrasyonu, pirüvat kinazı allosterik olarak inhibe eder. Pirüvat kinaz, aynı zamanda sitrik asit döngüsü için önemli yakıt olan asetil-CoA ve uzun zincirli yağ asitleri ve alanin tarafından da inhibe edilir. Pirüvat kinaz, fosforilasyon sonucunda inhibe olur ki glukagon ve epinefrin, cAMP'ı artırır, bu da protein kinaz A'yı aktive ederek fosforilasyonu hızlandırır ve sonuçta pirüvat kinaz inhibe olur. Fruktoz-1,6-bisfosfat ise pirüvat kinazı aktive eder.

Glikoliz için besleyici yollar

Glukoza ilave olarak diğer birçok karbonhidrat da enerji veren yıkılıma uğramak için glikolitik yola girerler:

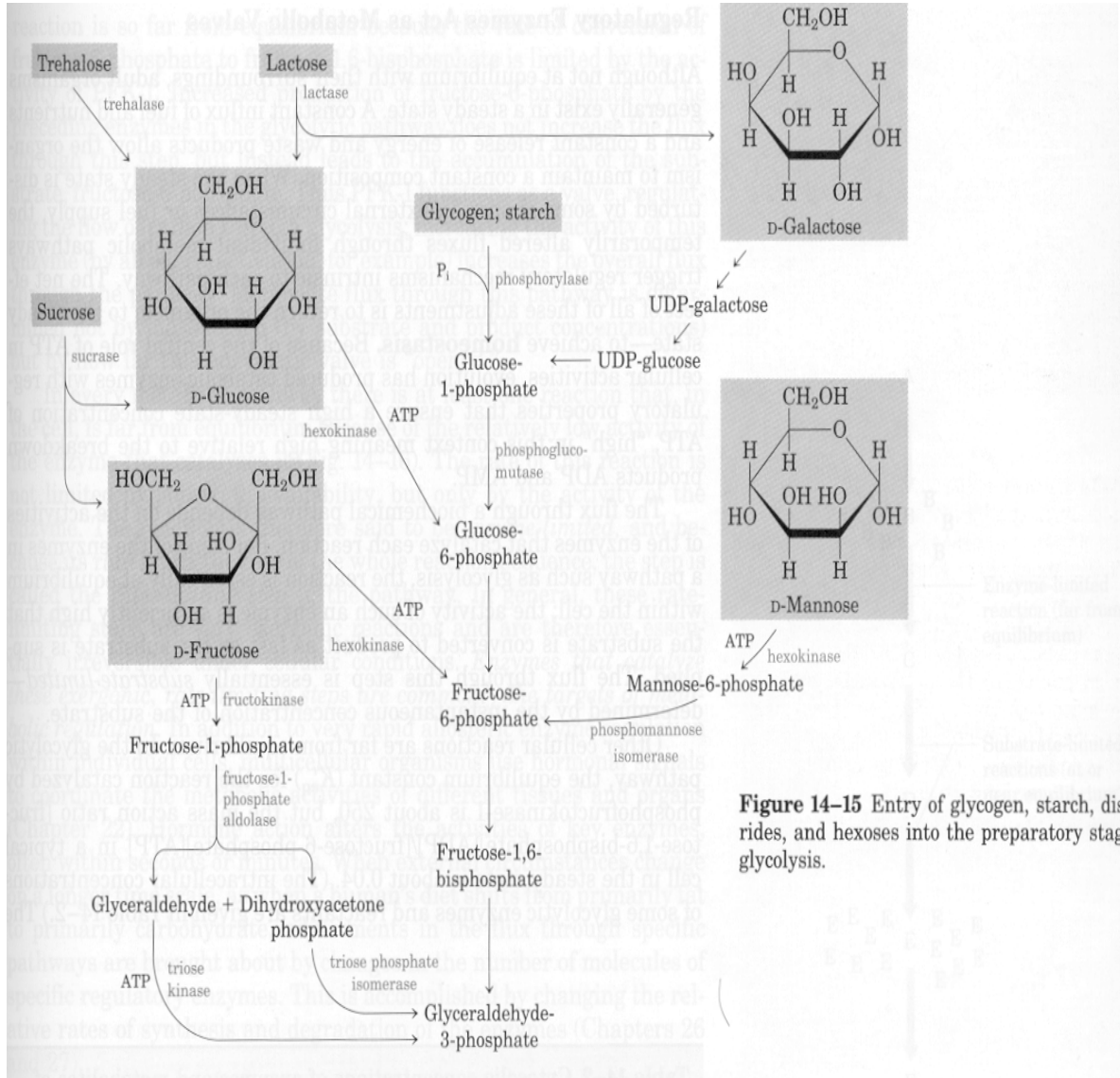


Figure 14–15 Entry of glycogen, starch, disaccharides, and hexoses into the preparatory stage glycolysis.

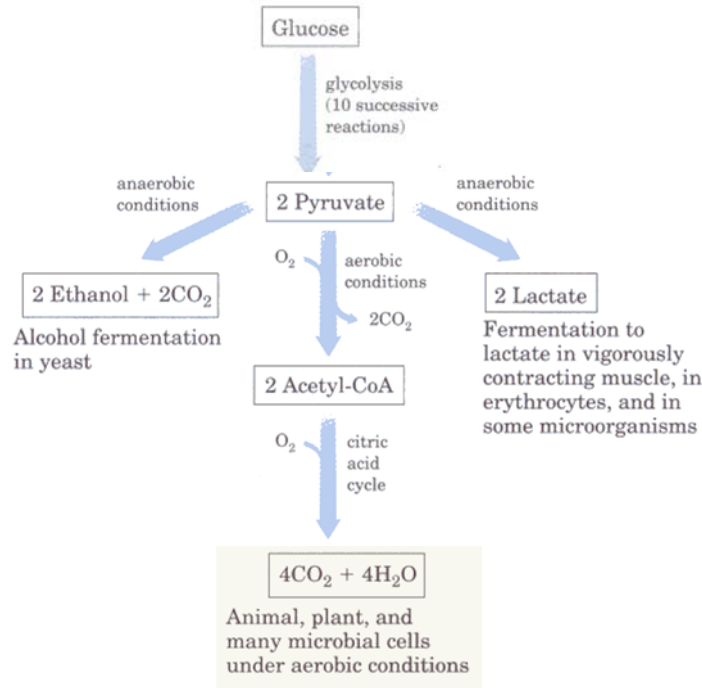
Glikolizin düzenlenmesi

Louis Pasteur, maya vasıtasıyla glukozun fermantasyonu çalışmaları sırasında, anaerobik şartlar altında glukozun tüketim miktar ve hızının aerobik şartlardakinden çok daha fazla olduğunu buldu. Daha sonraki kas çalışmalarında anaerobik ve aerobik şartlar altındaki glikolizin hızında aynı büyük farklılıklar görüldü. Glikolizin anaerobik şartlarda hızlı aerobik şartlarda yavaş olması **Pasteur etkisi** olarak bilinir ki bunun biyokimyasal temeli, anaerobik şartlar altında glikolizden üretilen ATP'nin glukozun aerobik şartlar altında tamamen CO₂ ve H₂O'ya oksidasyonundan üretilen ATP'den çok daha az olmasıdır. Sabit ATP düzeylerini sağlamak için glikolitik yola glukoz akımı düzenlenir.

Glikolizin hızında gerekli düzenleme, **fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)** ve **pirüvat kinaz** enzimlerinin düzenlenmesi vasıtasıyla başarılır. Her iki enzim, ATP üretilmesi ve tüketilmesi arasındaki sellüler dengeyi yansıtan bazı anahtar metabolitlerin konsantrasyonlarındaki değişimlerle allosterik olarak düzenlenirler. **PFK-1 aktivitesi**, hücrede ATP azaldığında veya ATP'nin yıkılım ürünleri ADP ve özellikle AMP aşırı biriktiğinde artar; hücrede bol miktarda ATP bulunduğu ve ATP yağ asitleri gibi yakıtlardan bolca sağlandığında ise azalır. Yüksek sitrat konsantrasyonu da ATP'nin inhibitör etkisini artırır. Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1), fruktoz-2,6-bisfosfat tarafından aktive edilir. **Pirüvat kinaz**, yüksek konsantrasyonda ATP tarafından allosterik olarak inhibe edilir. Pirüvat kinaz, aynı zamanda sitrik asit döngüsü için önemli yakıt olan asetil-CoA ve uzun zincirli yağ asitleri ve alanin tarafından da inhibe edilir. Pirüvat kinaz, fosforilasyon sonucunda inhibe olur ki glukagon ve epinefrin, cAMP'ı artırır, bu da protein kinaz A'yı aktive ederek fosforilasyonu hızlandırır ve sonuçta pirüvat kinazın inhibe olmasıyla glikoliz yavaşlar. Fruktoz-1,6-bisfosfat ise pirüvat kinazı aktive eder.

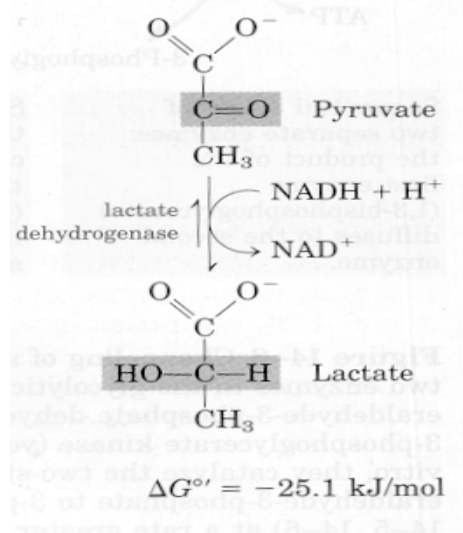
Pirüvatın anaerobik ve aerobik şartlarda akıbeti

Glikoliz vasıtasıyla oluşan pirüvatın akıbeti için üç alternatif katabolik yol vardır:



Glikoliz yolunda gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sırasında oluşan NADH, aerobik organizmalar veya dokularda aerobik şartlar altında, elektronlarının mitokondriyal solunum (oksidatif fosforilasyon) sürecinde O₂'ye geçmesi suretiyle yeniden NAD⁺ haline oksitlenir.

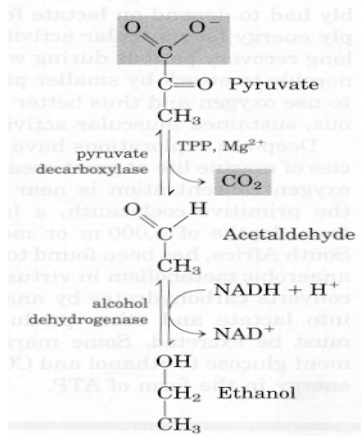
Ancak çok aktif iskelet kasları, su altı bitkileri ve laktat kullanan bakterilerde olduğu gibi anaerobik şartlar altında glikoliz yoluyla oluşan NADH, O₂ vasıtasıyla yeniden NAD⁺ haline oksitlenemez. Glikolizin devamı için NAD⁺ gerekli olduğundan, oluşan NADH, bir başka reaksiyon vasıtasıyla yeniden NAD⁺ haline oksitlenmelidir ki bu reaksiyonlardan biri **laktat dehidrojenaz (LD, LDH)** enzimi tarafından katalizlenir ve pirüvat, laktata indirgenir:



Esasen hayvansal dokularda glikolizin amacı, organizmaya gerekli olan kimyasal enerjiyi ve ATP'yi, glukozun özellikle oksijen gerektirmeyen kısa bir yoldan yıkılması suretiyle sağlamaktır. Eğer solunum artmaksızın birdenbire ve şiddetli bir kas çalışması olursa, bu durumda ortaya çıkan şiddetli enerji gereksinimi glikoliz yoluyla karşılanır; aşırı laktik asit oluşur, dokularda ve kanda laktik asit artar ki ağır egzersiz sonucu kaslarda kramp meydana gelmesinin nedeni, glikoliz sonucu aşırı laktik asit oluşmasıdır. Memeli kaslarında egzersiz sırasında oluşan laktat, kan yoluyla kas hücrelerinden karaciğere taşınır ve **hepatik laktat dehidrojenaz** etkisiyle pirüvata dönüştürülür. Pirüvat da glukoneojenez yoluyla tekrar glukozu dönüştürülebilir. Glukozun ekstrahepatik dokularda laktata dönüşmesinin ardından laktatın karaciğerde tekrar glukozu dönüşmesi **Cori döngüsü** olarak bilinir.

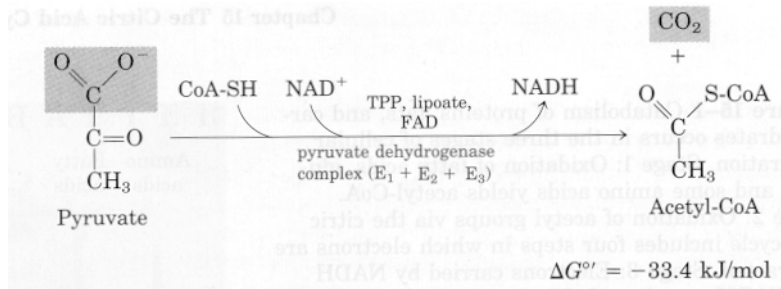
Embriyon dokusu ve habis urlar gibi çabuk gelişen bazı dokularda, retina, böbrek medüllası, beyinin bir bölümü, omurilik, bağırsak mukozası gibi bazı organ ve sistemlerde, oksijenin yeterli olduğu aerobik koşullarda da glikoliz olur. Retina dokusu, eritrositler, bazı beyin hücreleri ve kıkırdak dokusunda enerji elde etmek için yalnızca glikolizden yararlanılır.

Maya ve diğer mikroorganizmalar glukozu laktattan daha çok etanol ve CO₂'e fermente ederler. **Alkol fermantasyon** olarak adlandırılan bu olay sırasında glukoz, glikoliz yoluyla pirüvata dönüştürülür; pirüvat da iki basamaklı bir süreçte etanol ve CO₂'e dönüştürülür. Pirüvatın etanol ve CO₂'e dönüştürülmesi sürecinin ilk basamağı **pirüvat dekarboksilaz** tarafından katalizlenir ve pirüvattan asetaldehit oluşturulur; ikinci basamakta ise asetaldehit, NADH gerektiren **alkol dehidrojenaz** enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonda etanole dönüştürülür:



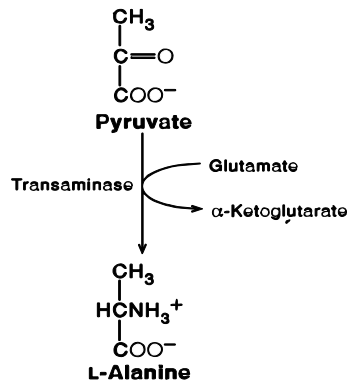
Bazı spesifik mikroorganizmalar, karbonhidrattan zengin materyali laktat ve etanolden başka ürünlere fermente ederler ki bu yolla metanol, formik asit, asetik asit, propiyonik asit, butirik asit, süksinik asit, gliserol, izopropanol, butanol, butandiol gibi maddeler elde edilir.

Aerobik organizmalar veya dokularda aerobik şartlar altında pirüvat, karboksil grubunu CO₂ şeklinde kaybetmek suretiyle oksitlenerek asetil-CoA'ya dönüşür; pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu olarak bilinen bu reaksiyonu, **pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi** katalizler:



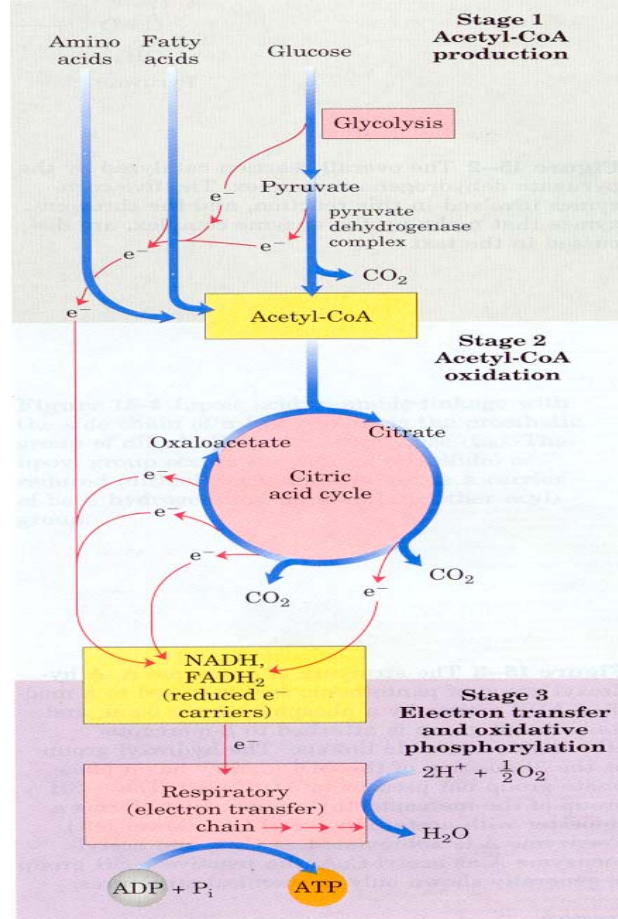
Asetil-CoA, sitrik asit döngüsünde tamamen CO₂ ve H₂O'ya oksitlenir. Glkoliz yolunda gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sırasında ve pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu sırasında oluşan NADH, aerobik şartlar altında elektronlarının mitokondriyal solunum (oksidatif fosforilasyon) sürecinde O₂'ye geçmesi suretiyle yeniden NAD⁺ haline oksitlenir.

Pirüvat ayrıca birçok anabolik reaksiyon için prekürsör olarak işlev görür: Pirüvatın aerobik koşullar altında oksidatif dekarboksilasyonu sonucu oluşan asetil-CoA, yağ asitleri, kolesterol, steroid hormonlar, vitamin D, keton cisimleri gibi birçok önemli madde için prekürsördür. Pirüvattan sitoplazmada alanin, mitokondride ise oksaloasetat da oluşabilir:

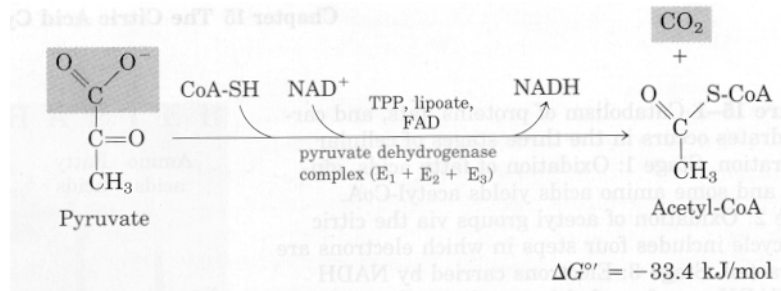


Sitrik asit döngüsü (sitrat döngüsü)

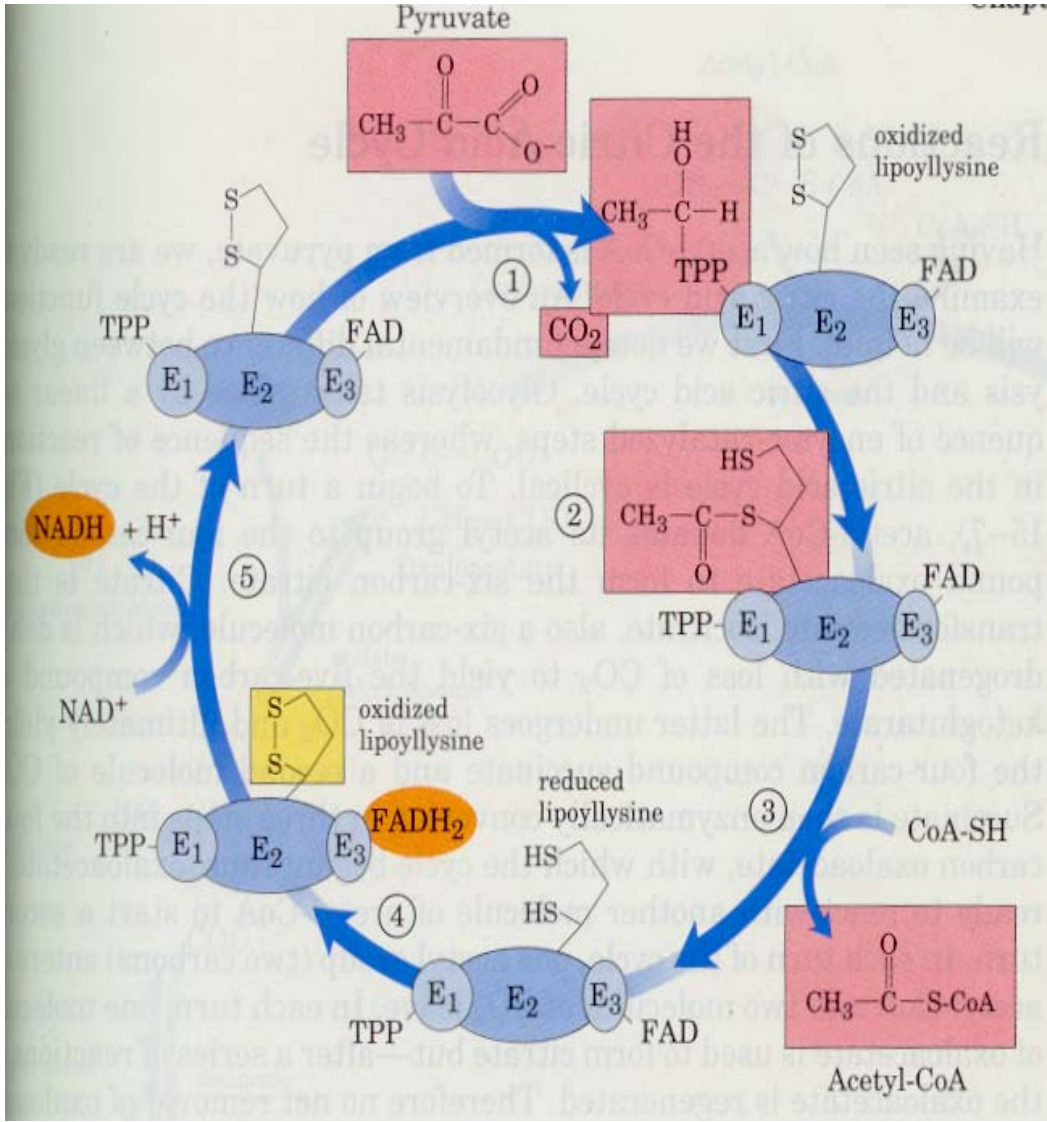
Sitrik asit döngüsü, **trikarboksilik asit döngüsü (TCA döngüsü)**, **Krebs döngüsü** olarak da bilinir. Sitrik asit döngüsü, aerobik metabolizmanın merkezini oluşturur; hücresel solunumda karbonhidrat, yağ ve protein katabolizmasının ortak son ürünü olan asetil-CoA'nın asetil gruplarının oksitlendiği döngüsel olaylar dizisidir:



Karbonhidratlardan glikoliz yolunda oluşan pirüvat, aerobik şartlar altında karboksil grubunu CO₂ şeklinde kaybetmek suretiyle oksitlenerek asetil-CoA'ya dönüşür; pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu olarak bilinen bu reaksiyonu, **pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi** katalizler:



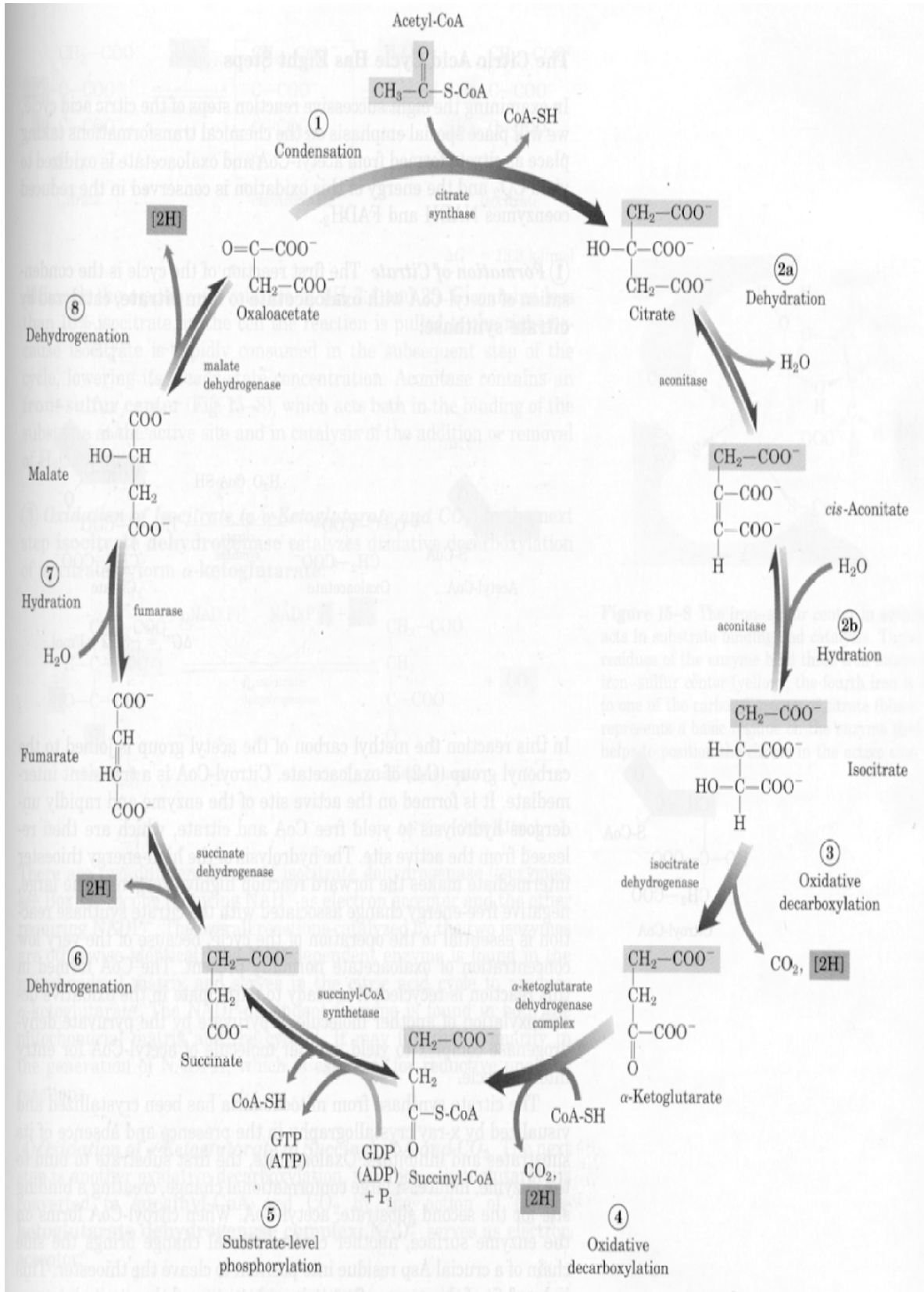
Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi üç farklı enzimi kapsar: Pirüvat dehidrojenaz (E₁), dihidrolipoil transasetilaz (E₂) ve dihidrolipoil dehidrojenaz (E₃). Bu enzim sisteminde beş farklı koenzim veya prostetik grup görev alır: Pirüvat dehidrojenaz etkisi için tiamin pirofosfat (TPP); dihidrolipoil transasetilaz etkisi için lipoat ve koenzim A (CoA-SH); dihidrolipoil dehidrojenaz etkisi için flavin adenin dinükleotid (FAD) ve nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺).



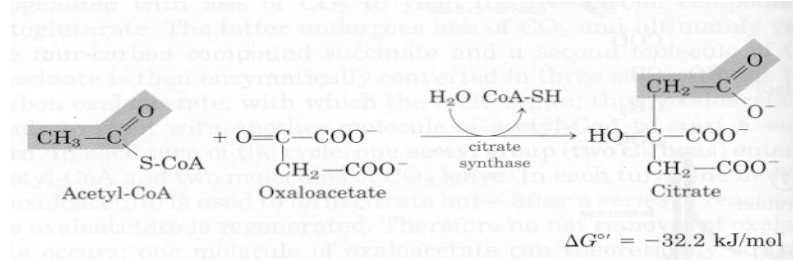
İnsan beslenmesinde gerekli vitaminler olan tiamin, riboflavin, niasin ve pantotenik asit ile vitamin benzeri bileşik olan lipoik asit, bu sistemin vital komponentleridirler.

Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi, ökaryotik hücrelerde mitokondride lokalizedir; prokaryotlarda sitozolde lokalizedir. Ökaryotik hücrelerde glukozun glikoliz yolunda yıkılması sonucu sitoplazmada oluşan pirüvat, aerobik koşullarda sitrik asit döngüsüne girmek için mitokondriye geçer ve burada pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin etkisiyle oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve asetil-CoA'ya dönüşür. Asetil-CoA da mitokondride sitrik asit döngüsüne girerek CO_2 oluşturmak üzere yıkılır; sitrik asit döngüsü enzimleri mitokondride bulunmaktadır. Sitrik asit döngüsüne giren her asetil-CoA molekülünden iki molekül CO_2 oluşur.

Sitrik asit döngüsü, oksaloasetik asitle başlar ve birbirini izleyen sekiz reaksiyon basamağından sonra yeniden oksaloasetik asit oluşumuyla sona erer; oksaloasetat, sitrik asit döngüsünün temel maddesi ve anahtar ürünüdür:



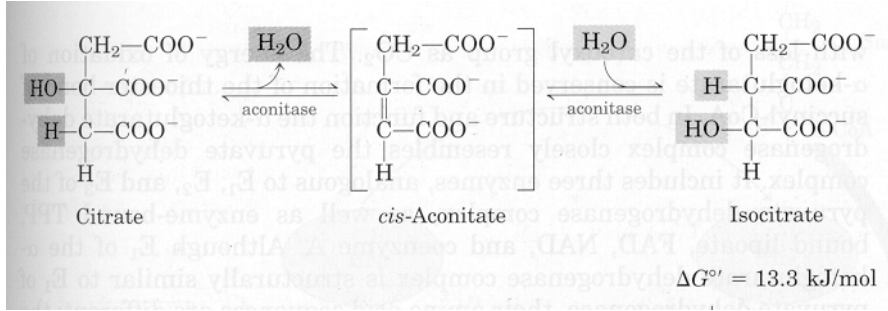
1) **Sitrik asit döngüsünün ilk reaksiyonu**, asetil-CoA'nın oksaloasetat ile kondensasyonudur; reaksiyonu *sitrat sentaz* katalizler ve sitrat oluşur:



Bu reaksiyonda oluşan CoA·SH, döngüye girecek bir başka asetil-CoA molekülü oluşturmak üzere bir başka pirüvat molekülünün pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi vasıtasıyla oksidatif dekarboksilasyonuna katılır.

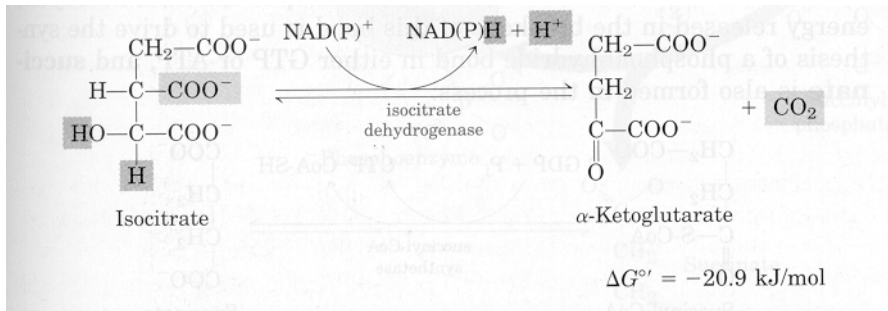
*Sitrat döngüsünde ilk reaksiyon olan ve sitrat sentaz tarafından katalizlenen, asetil-CoA'nın oksaloasetat ile kondensasyonu reaksiyonu, irreversibldir; ancak mitokondri dışında bulunan ve ATP ile desteklenen **sitrat liyaz** adlı bir enzim ters yönde etkili olur.*

2) Akonitaz(akonitat hidrataz) enzimi, sitratin cis-akonitat ara ürünü üzerinden izositrata reversibl dönüşümünü katalizler; bu basamakta dehidrasyon ve hidrasyon reaksiyonları birbirini izler:



Akonitaz, bir Fe/S merkez içerir ki bu merkez, hem aktif yerde substratı bağlamak için hem H₂O'nun moleküle eklenmesi veya çıkarılması için etki gösterir.

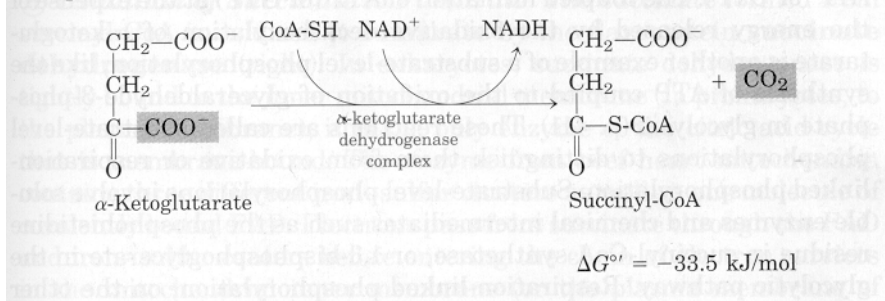
3) İzositrat dehidrojenaz enzimi, izositratin oksidatif dekarboksilasyonunu katalizleyerek izositratı α-ketoglutarat ve CO₂'e oksitler:



İki farklı izositrat dehidrojenaz vardır; elektron akseptörü olarak biri NAD⁺ gerektirir, diğeri ise NADP⁺ gerektirir. İki izoenzim vasıtasıyla katalizlenen reaksiyonlar büyük ölçüde birbirine benzer. NAD-bağımlı enzim, mitokondriyal matrikste bulunur ve sitrik asit döngüsünde izositratin α-ketoglutarata oksidatif dekarboksilasyonunu katalizler; NADP-bağımlı enzim ise hem mitokondriyal matrikste hem sitozolde bulunur ve anabolik indirgeme reaksiyonlarında gerekli olan NADPH'nin oluşması için fonksiyon görebilir.

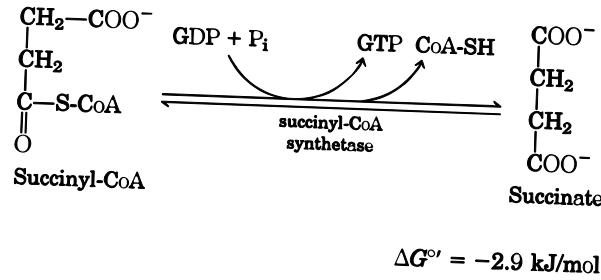
İzositrat dehidrojenaz, sitrik asit döngüsünde hız sınırlayıcı tepkimeyi katalizlemektedir. Mitokondride NAD⁺/NADH oranının artması, tepkimenin hızlanmasını sağlamaktadır. ADP, izositrat dehidrojenazın pozitif allosterik düzenleyicisidir.

4) α -Ketoglutarat, oksidatif dekarboksilasyona uğrayarak süksinil-CoA ve CO₂'e oksitlenir; reaksiyonu **α -ketoglutarat dehidrojenaz** enzim kompleksi katalize eder ve NAD⁺ elektron akseptörü olarak görev görür:



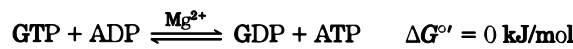
α -ketoglutarat dehidrojenaz reaksiyonu, pirüvat dehidrojenaz reaksiyonuna hemen hemen benzer; her iki reaksiyonda da bir α -keto asit, karboksil gruplarının CO₂ şeklinde kaybı ile okside olmaktadır. α -ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi de yapı ve fonksiyon bakımından pirüvat dehidrojenaz kompleksine benzer.

5) Sitrik asit döngüsünde α -ketoglutaratın oksidasyon enerjisi, süksinil-CoA'nın tiyoester bağlarının oluşmasında kullanılmıştır. Sitrik asit döngüsünün sonraki basamağında, süksinil-CoA'nın tiyoester bağlarının yüksek derecede negatif hidroliz standart serbest enerjisi ($\Delta G^{\circ} \approx -36 \text{ kJ/mol}$), bu bağların yıkılması sırasında salınır ve GTP veya ATP'de bir fosfoanhidrid bağının sentezi için kullanılır. Bu reaksiyon, reversibldir; **süksinil-CoA sentetaz** veya **süksinik tiyokinaz** diye adlandırılan enzim tarafından katalizlenir; süksinil-CoA'dan süksinat oluşur:



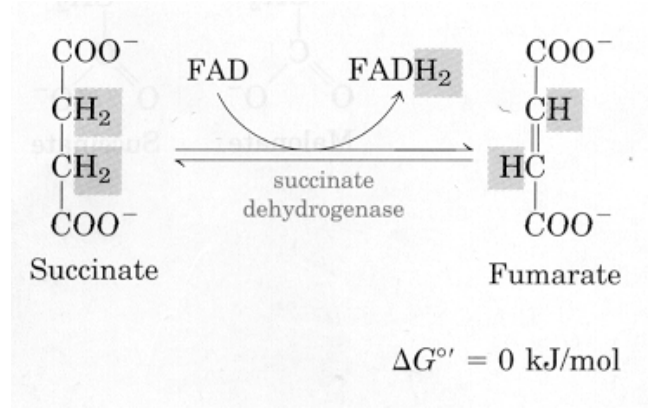
Sentazlar, enerji kaynağı olarak ATP, GTP gibi bir nükleozid trifosfat gerektirmeyen kondensasyon reaksiyonlarını katalizledikleri halde sentetazlar, enerji kaynağı olarak ATP veya diğer nükleozid trifosfatları gerektiren kondensasyon reaksiyonlarını katalizlerler.

Bazı hayvansal dokularda, süksinil-CoA sentetazın biri GDP için diğeri ADP için spesifik iki izoenzimi bulunur. Ayrıca süksinil-CoA sentetaz vasıtasıyla oluşturulan GTP, terminal fosfat grubunu ADP'ye bağışlayarak ATP oluşmasını sağlayabilir:



Bu reaksiyonu, nükleozid difosfat kinaz katalizler.

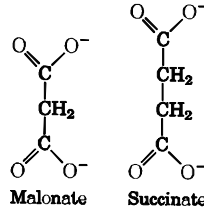
6) Süksinil-CoA'dan oluşan süksinat, flavoprotein **süksinat dehidrojenaz** vasıtasıyla fumarata okside edilir:



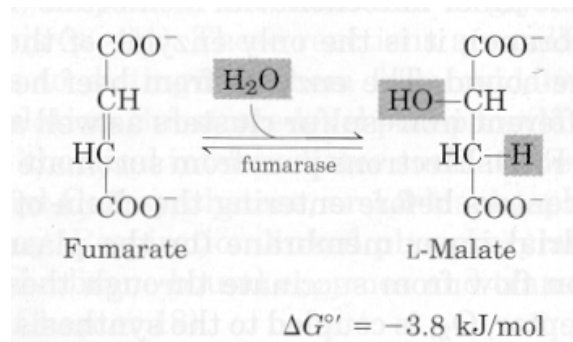
Sitrik asit döngüsünde görevli enzimlerin hepsi mitokondride bulunurlar; ancak α -ketoglutarat dehidrojenaz ve süksinat dehidrojenaz yalnızca mitokondride buldukları halde diğerleri mitokondri dışında da bulunurlar.

Süksinat dehidrojenaz, prokaryotlarda plazma membranına bağlıdır; ökaryotlarda ise mitokondrilerin iç membranına sıkıca bağlıdır ki sitrik asit döngüsünün membrana bağlı tek enzimi süksinat dehidrojenazdır. Sığır kalp mitokondrilerinden elde edilen süksinat dehidrojenaz, kovalent bağlı FAD'nin bir molekülü gibi üç farklı Fe/S grubu içerir. Elektronlar, süksinattan mitokondriyal iç membrandaki elektron taşıyıcı zincirin bir bileşeni olan ubikinona (Q), FAD ve Fe/S merkez vasıtasıyla geçerler. Elektronların süksinattan elektron taşıyıcı zincir vasıtasıyla son elektron akseptörü O_2 'e akışı, her elektron çifti başına iki ATP molekülü sentezine bağlanmıştır; solunum zincirinde bir FADH_2 molekülünden iki molekül ATP sentezlenir.

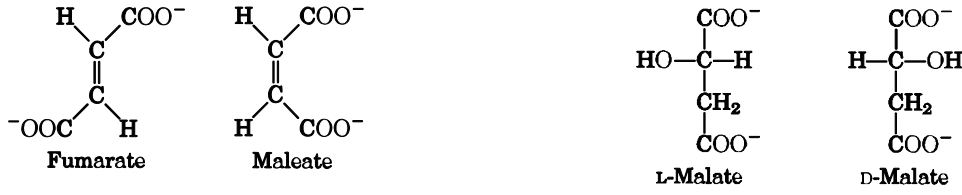
Malonat, süksinatın bir analogu ve süksinat dehidrojenazın kuvvetli bir kompetitif inhibitörüdür; dolayısıyla sitrik asit döngüsünü bloke eder:



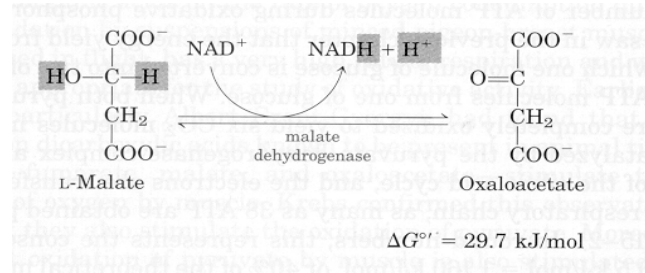
7) **Fumaraz (fumarat hidrataz)** enzimi vasıtasıyla katalizlenen bir reversibl hidrasyon reaksiyonu sonunda fumarat, L-malata dönüştürülür:



Fumaraz, yüksek derecede stereospesifiktir; fumaratın trans çift bağının hidrasyonunu katalizler, fakat fumaratın cis izomeri olan maleat üzerine etkili değildir. Fumaraz, aksi yönde yani L-malattan fumarat oluşması yönünde de stereospesifiktir; D-malat, fumaraz için substrat değildir.



8) Sitrik asit döngüsünün son reaksiyonunda, NAD-bağımlı **L-malat dehidrojenaz**, L-malatın oksaloasetata oksidasyonunu katalizler:

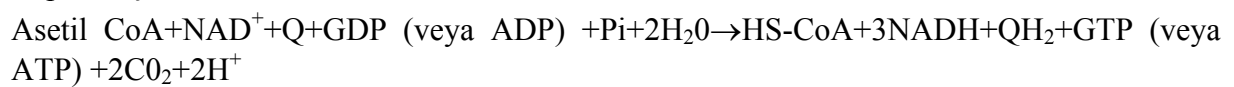


Bu reaksiyonun dengesi, standart termodinamik şartlar altında sola doğrudur. Fakat salim hücrede oksaloasetat, yüksek derecede ekzergonik sitrat sentaz reaksiyonu vasıtasıyla devamlı olarak ortadan kaldırılır; oksaloasetat konsantrasyonu oldukça düşük (< 10⁻⁶ M) olarak tutulduğundan malat dehidrojenaz reaksiyonu oksaloasetat oluşması yönünde gerçekleşir.

Sitrik asit döngüsü reaksiyonlarından oksaloasetattan sitrat oluşumu ve α-ketoglutarattan süksinil-KoA oluşumu tek yönlü, diğer reaksiyonlar iki yönlüdür:

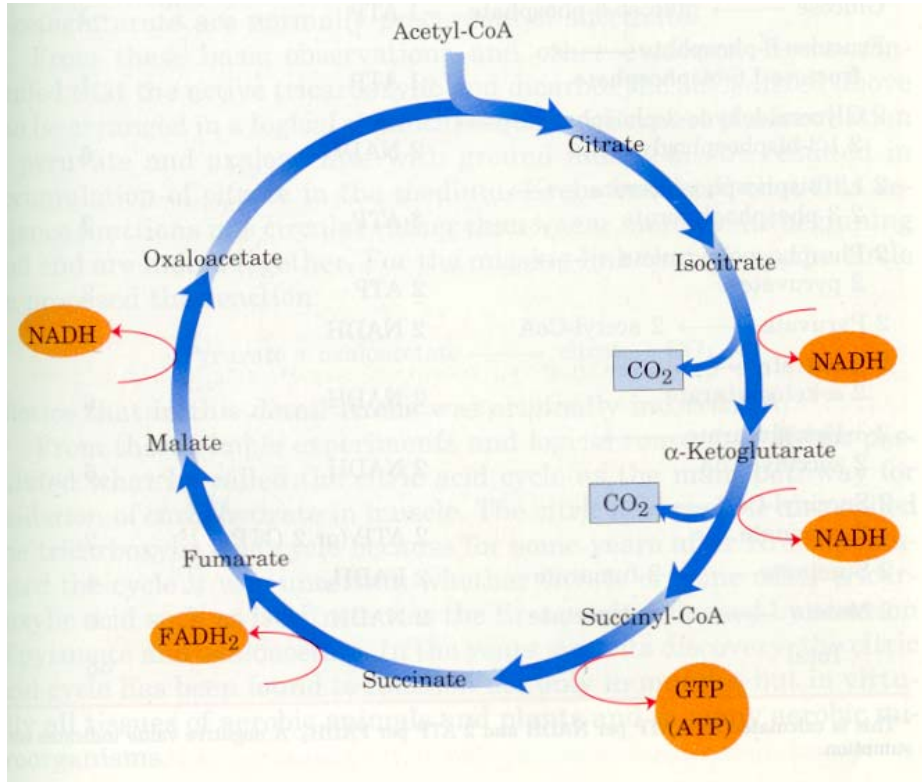
Tepkimeler	Enzim
1. Asetil CoA+oksalasetat+H ₂ O→Sitrat+HS-CoA+H ⁺	Sitrat sentaz
2. Sitrat ↔ İzositrat	Akonitaz (Akonitat hidrataz)
3. İzositrat+NAD ⁺ →α-Ketoglutarat+NADH+CO ₂	İzositrat dehidrojenaz
4. α-Ketoglutarat+HS-CoA+NAD ⁺ →Süksinil CoA+NADH+CO ₂	α-Ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi
5. Süksinil CoA+GDP(veya ADP) +Pi ↔ Süksinat+GTP(veya ATP) +HS-CoA	Süksinil CoA sentetaz
6. Süksinat+Q↔Fumarat+QH ₂	Süksinat dehidrojenaz kompleksi
7. Fumarat+H ₂ O↔L-Malat	Fumaraz (Fumarat hidrataz)
8. L- Malat+NAD ⁺ ↔Oksaloasetat+NADH+H ⁺	Malat dehidrojenaz

Toplam eşitlik



Sitrik asit döngüsünde elde edilen biyolojik enerji

Sitrik asit döngüsünün her dönüşünde üç NADH, bir FADH₂ ve bir GTP(veya ATP) ortaya çıkar ve oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarında iki CO₂ serbestleşir:



Sitrik asit döngüsünde döngünün her dönüşünde bir ATP molekülü oluşmakla beraber döngüde dört oksidasyon basamağı da solunum zincirine büyük bir elektron akımı sağlar ve böylece sonuç olarak oksidatif fosforilasyon sırasında fazla miktarda ATP oluşmasına yol açar ki solunum zincirinde bir FADH₂, 2 ATP oluşmasını sağlar; bir NADH ise 3 ATP oluşmasını sağlar.

Bir glukoz molekülünden glikoliz yolunda iki pirüvat oluştuğunu biliyoruz. Bu iki pirüvat da pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi vasıtasıyla asetil-CoA'ya dönüştükten sonra sitrik asit döngüsüne girmektedirler. Sitrik asit döngüsü ve oksidatif fosforilasyon ile bir asetil-CoA molekülünün tam olarak oksitlenmesi sonucunda yaklaşık 12 ATP elde edilmektedir:

Tepkime	Enerji sağlayan ürün	ATP karşılığı
İzositrat dehidrojenaz	NADH	3.0
α-Ketoglutarat dehidrojenaz kompleksi		3.0
Süksinil CoA sentetaz	GTP veya ATP	1.0
Süksinat dehidrojenaz kompleksi	QH ₂	2.0
Malat dehidrojenaz	NADH	3.0
Toplam		12.0

Bir tek glukoz molekülünün tamamen CO₂ ve H₂O'ya oksitlenmesi suretiyle net 38 adet ATP kazancı olduğu hesaplanabilir:

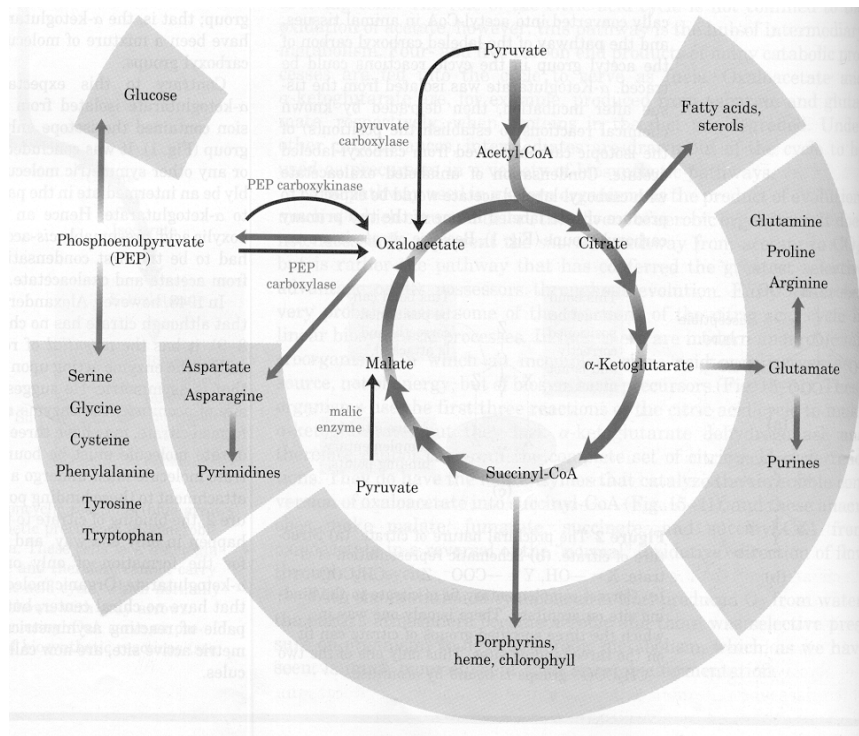
Reaction	Number of ATP or reduced coenzymes directly formed	Number of ATP ultimately formed*
Glucose → glucose-6-phosphate	-1 ATP	-1
Fructose-6-phosphate → fructose-1,6-bisphosphate	-1 ATP	-1
2 Glyceraldehyde-3-phosphate → 2 1,3-bisphosphoglycerate	2 NADH	6
2 1,3-Bisphosphoglycerate → 2 3-phosphoglycerate	2 ATP	2
2 Phosphoenolpyruvate → 2 pyruvate	2 ATP	2
2 Pyruvate → 2 acetyl-CoA	2 NADH	6
2 Isocitrate → 2 α-ketoglutarate	2 NADH	6
2 α-Ketoglutarate → 2 succinyl-CoA	2 NADH	6
2 Succinyl-CoA → 2 succinate	2 ATP (or 2 GTP)	2
2 Succinate → 2 fumarate	2 FADH ₂	4
2 Malate → 2 oxaloacetate	2 NADH	6
Total		38

Metabolik yol	ATP karşılığı
Glikoliz	8
Pirüvat dehidrogenaz (2xpirüvat)	6
Sitrik asit döngüsü (2xAsetil CoA)	24
Toplam	38

38 ATP, 38x30,5kJ/mol=1,160 kJ/mol enerji demek olduğuna ve teorik olarak glukozun tam oksidasyonundan maksimum 2,840 kJ/mol enerji oluşabileceğine göre glukozdan indirekt oksidasyon yoluyla enerji elde edilmesinde verimin %40 olduğu anlaşılmaktadır. Ancak canlı hücrede ATP'nin basit hidroliz yoluyla değil de grup transferi yoluyla enerji sağladığı gözönüne alınırsa, verim daha büyüktür.

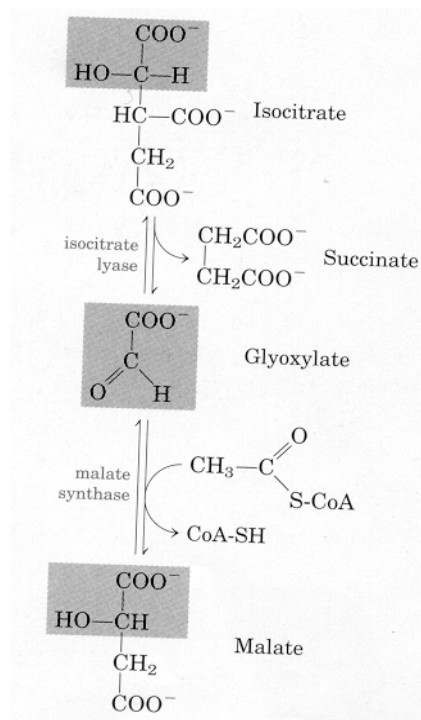
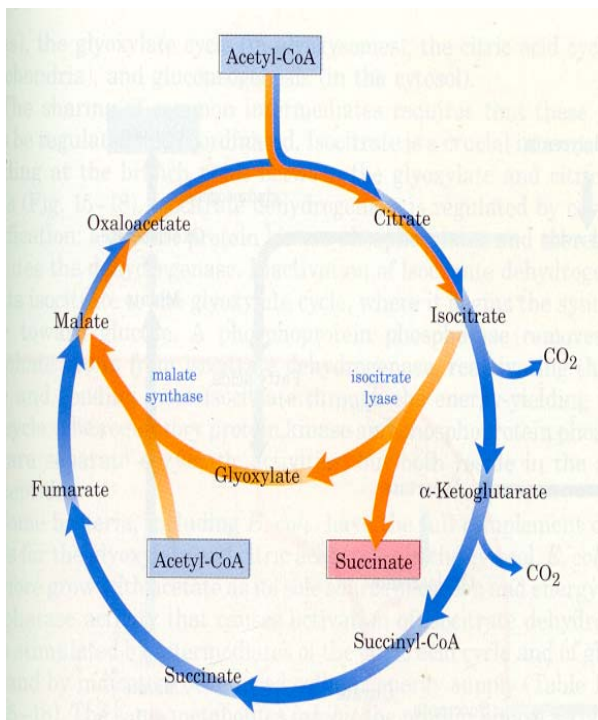
Sitrik asit döngüsü ara ürünlerinin anabolik süreçlerde kullanılması

Sitrik asit döngüsü, aerobik organizmalarda bir amfibolik yoldur; hem katabolik hem anabolik süreçlerde görev alır. Sitrik asit döngüsü, yalnızca karbonhidratlar, yağ asitleri ve amino asitlerin oksidatif katabolizmasında fonksiyon görmez aynı zamanda birçok biyosentetik yol için prekürsörleri de sağlar:



Birkaç önemli yardımcı enzimin etkisi, özellikle α -ketoglutarat ve oksaloasetatı amino asitlerin prekürsörleri olarak kullanılmak üzere sitrik asit döngüsünden çıkarabilir; oksaloasetat ve α -ketoglutarattan transaminasyon reaksiyonu sonunda sırasıyla aspartat ve glutamat sentezlenir; bunlar da diğer amino asitler ile purin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinde kullanılırlar. Oksaloasetat, glukoneojenez sürecinde glukoz haline de dönüştürülebilir. Süksinil-CoA, hem gruplarının porfirin halkasının sentezinde merkezi bir ara üründür ki hem, hemoglobin ve miyoglobinde oksijen taşıyıcı olarak sitokromlarda ise elektron taşıyıcı olarak görev görür.

Bitkilerde, bazı omurgasızlarda, E.coli ve maya gibi bazı mikroorganizmalarda asetatin hem yüksek enerji kaynağı olarak hem de karbonhidrat sentezi için fosfoenolpirüvat kaynağı olarak görev görmesi önemlidir. Bu organizmalar, asetati oksaloasetata dönüştüren, gliksilat döngüsü denen bir döngüye sahiptirler. Gliksilat döngüsünde izositrat, izositrat liyaz vasıtasıyla süksinat ve gliksilata yıkılır; daha sonra gliksilat, malat sentaz tarafından katalizlenen bir reaksiyonda malat oluşturmak üzere asetil-CoA ile kondense olur:



Sitrik asit döngüsünün ara ürünleri biyosentetik prekürsörler olarak kullanılmak üzere çıkarıldığında, bu ara ürünlerin konsantrasyonunun azalmasıyla sitrik asit döngüsüne akışlarının azalacağı tahmin edilir. Fakat bu ara ürünler, **anaplerotik reaksiyonlar** olarak adlandırılan reaksiyonlar vasıtasıyla yerine konur ve böylece sitrik asit döngüsü ara ürünlerinin konsantrasyonu hemen daima sabit kalır:

Reaction	Tissue(s)/organism(s)
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{pyruvate carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{ADP} + \text{P}_i$	Liver, kidney
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxykinase}} \text{oxaloacetate} + \text{GTP}$	Heart, skeletal muscle
$\text{Phosphoenolpyruvate} + \text{HCO}_3^- \xrightleftharpoons{\text{PEP carboxylase}} \text{oxaloacetate} + \text{P}_i$	Higher plants, yeast, bacteria
$\text{Pyruvate} + \text{HCO}_3^- + \text{NAD(P)H} \xrightleftharpoons{\text{malic enzyme}} \text{malate} + \text{NAD(P)}^+$	Widely distributed in eukaryotes and prokaryotes

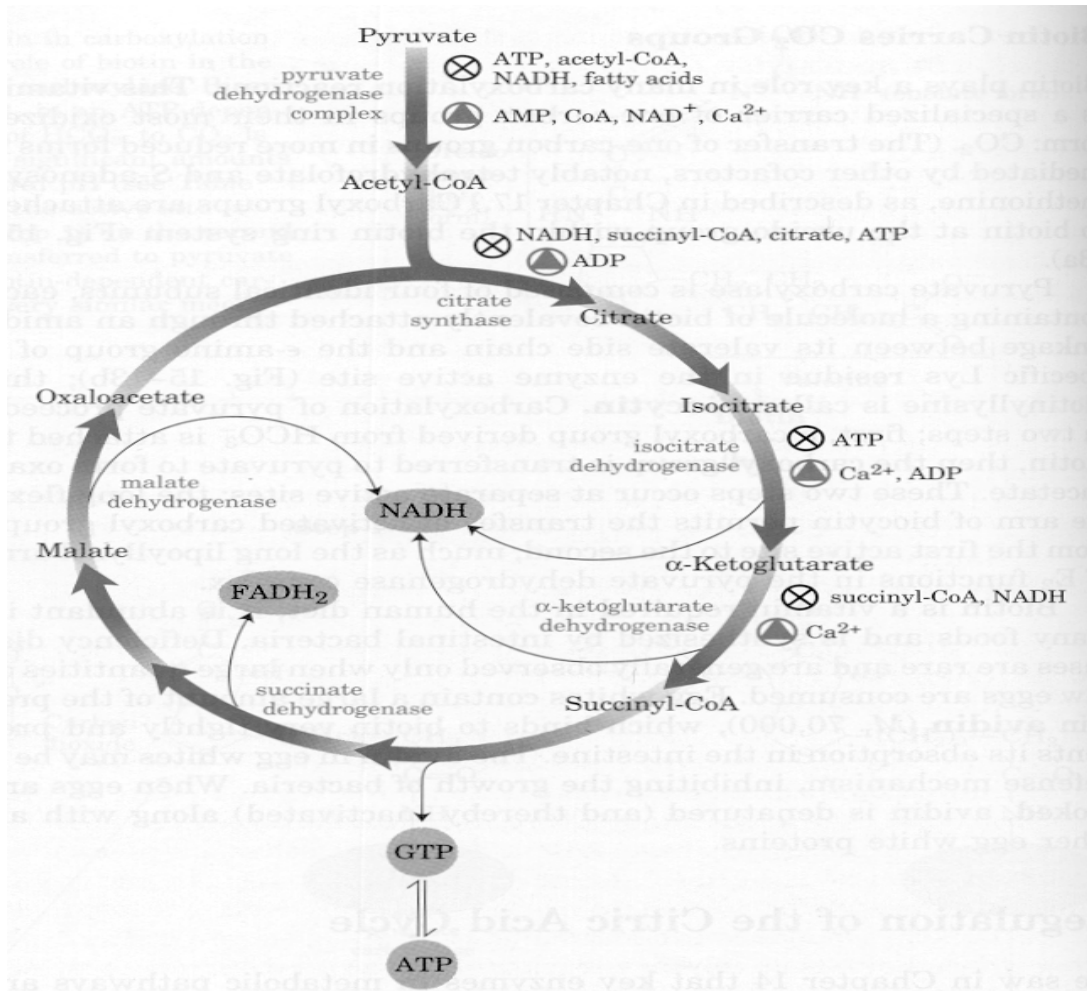
Hayvansal dokularda önemli bir anaplerotik reaksiyon, pirüvatın CO_2 vasıtasıyla oksaloasetata reversibl karboksilasyonudur. Sitrik asit döngüsünde oksaloasetat veya diğer herhangi bir ara üründe yetersizlik olduğunda pirüvat, daha fazla oksaloasetat oluşturmak üzere karboksillenir.

Pirüvatın karboksilasyonu, ATP ve biotin vitamini gerektirir. **Pirüvat karboksilaz**, düzenleyici bir enzimdir ve gerçekte asetil-CoA yokluğunda inaktiftir; asetil-CoA, pirüvat karboksilazın pozitif allosterik modülatörüdür. Sitrik asit döngüsü için yakıt olan asetil-CoA aşırı miktarda olduğunda, daha fazla oksaloasetat oluşturmak üzere pirüvat karboksilaz reaksiyonu stimüle edilir ve böylece döngü, sitrat sentaz reaksiyonunda daha fazla asetil-CoA kullanmak üzere yeterli hale gelir.

Diğer anaplerotik reaksiyonlar da sitrik asit döngüsü aktivitesini desteklemek için yeterli ara ürün düzeylerini korumak üzere düzenlenirler. Örneğin fosfoenolpirüvat karboksilaz, sitrik asit döngüsünün işleyişi yavaşladığında, glikoliz yolunda oluşan pirüvatın işlenememesine bağlı olarak seviyesi artan glikolitik ara ürün fruktoz-1,6-bisfosfat tarafından aktive edilir.

Sitrik asit döngüsünün düzenlenmesi

Karbon atomlarının pirüvattan sitrik asit döngüsüne geçişi iki düzeyde sıkı bir şekilde düzenlenir; **pirüvat dehidrojenaz kompleksi** reaksiyonu vasıtasıyla pirüvatın asetil-CoA'ya dönüşümü basamağı ve **sitrat sentaz** reaksiyonu vasıtasıyla asetil-CoA'nın döngüye giriş basamağı. Sitrik asit döngüsü, aynı zamanda **izositrat dehidrojenaz** ve **α -ketoglutarat dehidrojenaz** reaksiyonlarında düzenlenir:



Omurgaluların **pirüvat dehidrojenaz kompleksi**, hem allosterik olarak hem kovalent modifikasyon vasıtasıyla düzenlenir. Pirüvat dehidrojenaz kompleksi, ATP, asetil-CoA ve NADH tarafından kuvvetli olarak inhibe edilir; pirüvat oksidasyonunun allosterik inhibisyonu, uzun zincirli yağ asitleri varlığında oldukça artar. Sitrik asit döngüsüne çok az asetat akımı olduğunda biriken AMP, NAD^+ ve CoA-SH, pirüvat dehidrojenaz kompleksini allosterik olarak aktive ederler. Buna göre bu enzimin aktivitesi, yağ asitleri ve asetil-CoA formunda bolca yakıt olduğunda ve hücrede ATP konsantrasyonu ile $[NADH]/[NAD^+]$ oranı yüksek olduğunda kapatılır; enerji ihtiyacı yüksek ve sitrik asit döngüsüne daha büyük asetil-CoA akımı gerektiğinde açılır. Omurgaluların pirüvat dehidrojenaz kompleksindeki bu allosterik regülasyon mekanizmaları, ikinci bir düzenlenme şekli olan kovalent protein modifikasyonu vasıtasıyla tamamlanır; enzim kompleksi, E_1 'in iki alt ünitesinden biri üzerindeki spesifik serin kalıntılarının reversibl fosforilasyonu vasıtasıyla inhibe edilir.

Spesifik bir **protein kinaz**, E_1 'i fosforiller ve dolayısıyla inaktive eder; spesifik bir **fosfoprotein fosfat** ise hidroliz vasıtasıyla fosfat gruplarını çıkarır ve dolayısıyla E_1 'i aktive eder. Kinaz, ATP tarafından allosterik olarak aktive edilir; ATP konsantrasyonu yüksek olduğunda, pirüvat dehidrojenaz kompleksi E_1 'in fosforilasyonu suretiyle inaktive edilir.

Sitrik asit döngüsünde, kuvvetli olarak ekzergonik üç basamak vardır; bunlar, **sitraz sentaz**, **izositrat dehidrojenaz** ve **α -ketoglutarat dehidrojenaz** tarafından katalizlenen reaksiyonlardır. Bu reaksiyonların her biri bazı şartlar altında hız sınırlayıcı basamak olabilir. Sitrat sentaz için asetil-CoA ve oksaloasetat substratlarının varlığı, metabolik durumlar ile değişir ve bazen sitrat oluşumunu sınırlar. NADH, izositrat ve α -ketoglutaratın oksidasyon ürünlerinden biridir; bazı şartlar altında birikir ve $[NADH]/[NAD^+]$ oranı büyür ki bu durumda her iki dehidrojenaz reaksiyonu kuvvetle inhibe edilir. Hücrede malat dehidrojenaz reaksiyonu, esas olarak dengededir; $[NADH]/[NAD^+]$ oranı büyüdüğünde oksaloasetat konsantrasyonu azalır ve dolayısıyla döngüde ilk basamak yavaşlar. Sitrat, sitrat sentazı bloke eder; süksinil-CoA, α -ketoglutarat dehidrojenazı ve aynı zamanda sitrat sentazı inhibe eder; son ürün ATP, hem sitrat sentazı hem izositrat dehidrojenazı inhibe eder.

Sitrat sentazın ATP tarafından inhibisyonu, bu enzimin allosterik bir aktivatörü olan ADP tarafından ortadan kaldırılır. Kalsiyum iyonu, omurgalı kaslarında kontraksiyon ve artmış ATP ihtiyacı için sinyaldir; pirüvat dehidrojenaz kompleksini aktive ettiği gibi hem izositrat dehidrojenazı hem α -ketoglutarat dehidrojenazı aktive eder. Özet olarak; sitrik asit döngüsünün substratlarının ve ara ürünlerinin konsantrasyonu, bu yolun işleyişini, optimal ATP ve NADH konsantrasyonu sağlayacak hızda olacak şekilde ayarlar.

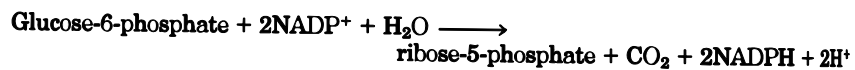
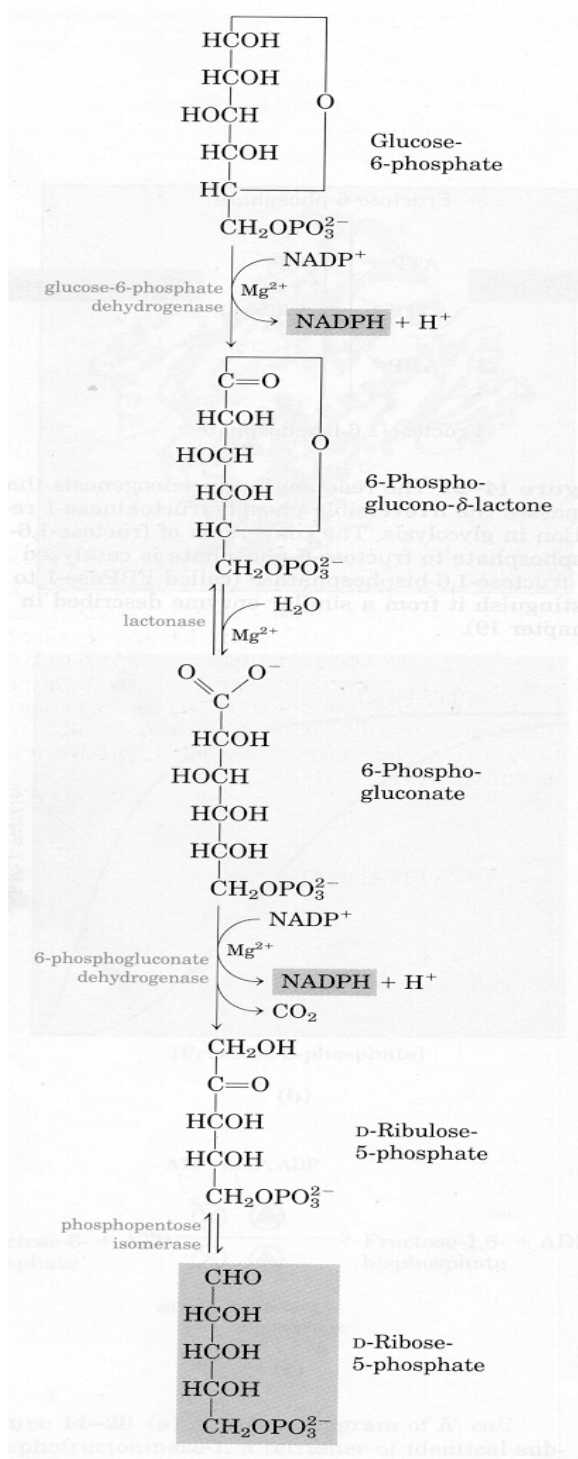
Normal şartlar altında glikolizin ve sitrik asit döngüsünün hızları birbirini tamamlar; pirüvat, laktat ve asetil-CoA, uygun konsantrasyonlarda tutulur. Sitrik asit döngüsünün ilk basamağının ürünü olan sitrat, glikolitik yolda fosfofruktokinaz-1 vasıtasıyla fruktoz-6-fosfatın fosforilasyonunun önemli bir allosterik inhibitörü olarak görev görür.

Glukozun pentoz fosfat yolunda direkt oksidasyonu

Hayvansal dokularda tüketilen glukozun çoğu glikoliz yoluyla pirüvata yıkılır; pirüvatın çoğu da sitrik asit döngüsü yoluyla okside edilir. Bu yolla glukoz katabolizmasının esas fonksiyonu ATP oluşturmaktır. Ancak glukoz, hücre için gerekli özel ürünlerin oluşumuna yol açan katabolik yollara da girer ki pentoz fosfat yolu bu yollardan biridir.

Pentoz fosfat yolu, fosfoglukonat yolu veya heksoz monofosfat yolu olarak da bilinir. Pentoz fosfat yolundaki reaksiyonlar, oksidatif reaksiyonlar ve oksidatif olmayan reaksiyonlar olmak üzere iki bölüme ayrılmaktadır.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarında NADPH ve riboz-5-fosfat üretilir. *Pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonları* sonucunda glukoz-6-fosfattan D-riboz-5-fosfat ve NADPH oluşmasının ayrıntıları ve toplu reaksiyonu şu şekildedir:



Pentoz fosfat yolunun oksidatif bölümünde bir heksoz monofosfattan iki mol NADPH elde edilmektedir.

NADPH, memelilerde özellikle küçük prekürsörlerden yağ asitleri ve steroidlerin sentez edildiği meme bezleri, yağ doku, adrenal korteks ve karaciğerde indirgeyici güç olarak önemlidir; yağ asitlerinin biyosentezi yolunda ara ürünlerin karbonil gruplarını ve çift bağlarını indirmek için NADPH gerekir. Özellikle meme bezleri, yağ doku, karaciğer ve böbrek üstü bezlerinde yağ asidi ve steroid biyosentezi önemli olduğundan bu dokularda glukozun yaklaşık %10'u pentoz fosfat yolu ile metabolize olur. İskelet kaslarında ise NADPH değil ATP gerekli olduğundan pentoz fosfat yolu iskelet kaslarında işlemez. Pentoz fosfat yolunda üretilen riboz-5-fosfat, nükleotid biyosentezinde kullanılır.

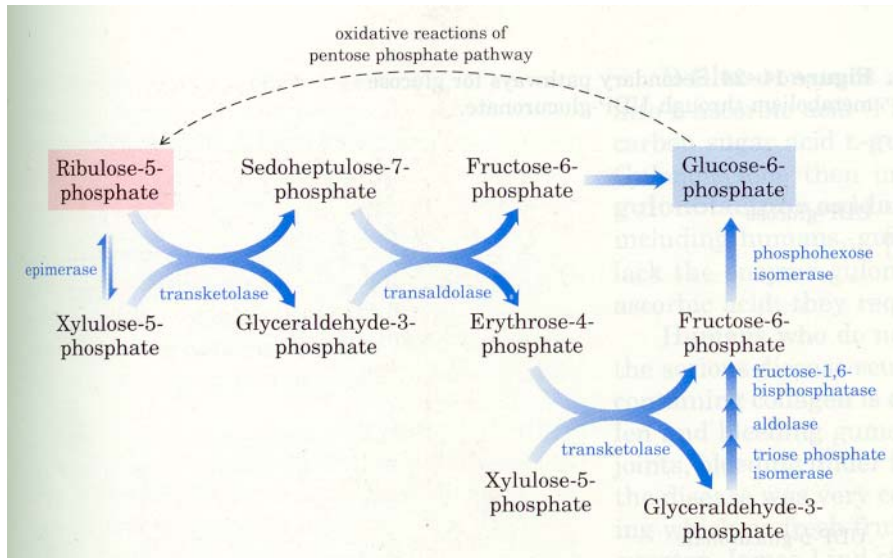
Pentoz fosfat yolunun ilk reaksiyonu, glukoz-6-fosfatın **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** vasıtasıyla dehidrojenasyonudur ki reaksiyonda elektron akseptörü $NADP^+$ 'tir; 6-fosfoglukono- δ -lakton ve NADPH oluşur. 6-fosfoglukono- δ -lakton, intramoleküler ester bağı içerir ki bu ester bağı, spesifik bir **laktonaz**, tarafından hidroliz edilir ve serbest asit 6-fosfoglukonat oluşur.

6-fosfoglukonat, sonraki basamakta **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** tarafından dehidrojenasyona ve dekarboksilasyona uğratılır; bir ketopentoz olan D-ribuloz-5-fosfat ile birlikte bir molekül NADPH oluşur.

Daha sonra D-ribuloz-5-fosfat, **fosfopentoz izomeraz** tarafından, aldoz izomer şekli olan D-riboz-5-fosfat haline dönüştürülür.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarının net sonucu, biyosentetik indirgeme reaksiyonları için NADPH ve nükleotid biyosentezi için bir prekürsör olarak riboz-5-fosfat oluşturmaktır. Bazı dokularda pentoz fosfat yolu bu noktada son bulur.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan reaksiyonlarında pentoz fosfat, riboz-5-fosfattan daha çok özellikle NADPH'in gerekli olduğu dokularda, bir seri reaksiyon sonucunda tekrar glukoz-6-fosfat haline dönüşür ve pentoz fosfat yoluna girer:



Bu reaksiyonlar, **pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan reaksiyonları** olarak bilinirler; burada **transketolaz** enzimi, tiamin pirofosfat(TPP) gerektiren bir enzimdir.

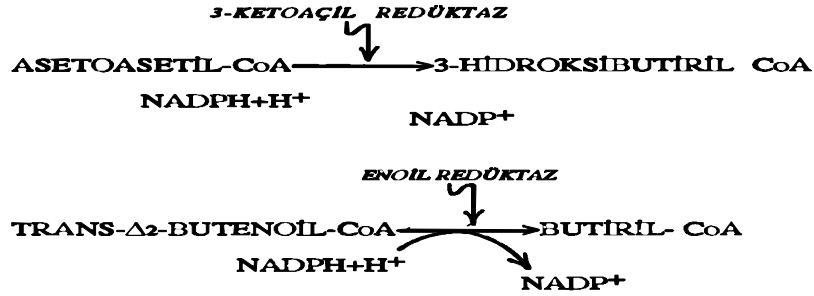
Glukoz-6-fosfattan pentoz fosfat yolunun oksidatif reaksiyonlarında bir adet CO_2 ayrılmaktadır. Buna göre bir glukoz molekülünün pentoz fosfat yolunda tamamen oksidasyona uğraması için altı kez pentoz fosfat yoluna girmesi gerekir.

Pentoz fosfat yolunda anahtar rolü oynayan düzenleyici enzim, **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz**dır. NADPH ve yağ asidi biyosentezinin açıl-CoA ara ürünü, glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimini inhibe ederler.

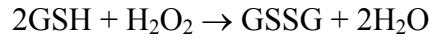
Pentoz fosfat yolunun amaçları ve yararları

Pentoz fosfat yolu, memeli hücrelerinde sitozolde gerçekleşir; NADPH ve riboz-5-fosfat oluşturur. NADPH, yağ asidi sentezi, redükte glutasyon sentezi, methemoglobinin redüksiyonu, kolesterol sentezi, steroid hormon sentezi, bazı amino asitlerin sentezinde görevlidir ve gerektiğinde enerji üretimi için kullanılır; riboz-5-fosfat ise nükleik asitlerin ve yapısında nükleotid içeren koenzimlerin sentezi için gereklidir. *Pentoz fosfat yolu, özellikle adipoz doku, karaciğer, adrenal korteks ve süt veren meme bezinde aktiftir.*

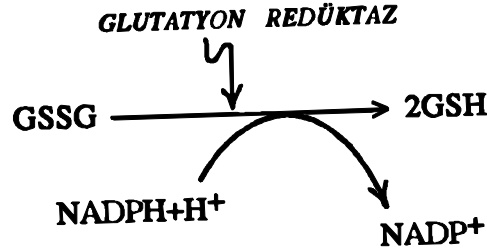
Yağ asidi sentezinin β -ketoaçıl redüktaz ve enoil redüktaz kademelerinde NADPH molekülleri indirgeyici molekül olarak kullanılır:



Hücrede bulunan redükte glutasyon(GSH), çevresel oksidan ajanların etkisini kendi üzerine çekerek hücrenin fonksiyonel proteinlerini okside olmaktan korur; ancak bu sırada glutasyonun kendisi oksitlenir ve okside glutasyon(GSSG) oluşur. Örneğin eritrositlerin hidrojen peroksidin zararlı etkilerinden korunmasında indirgenmiş glutasyon (GSH), kofaktör olarak selenyum içeren *glutasyon peroksidazın* katalizlediği bir reaksiyonla hidrojen peroksidi etkisizleştirirken kendisi okside glutasyon (GSSG) haline gelir:

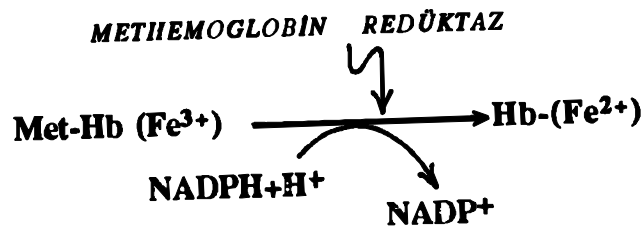


Okside glutasyonun tekrar fonksiyon görebilir redükte glutasyon haline çevrilmesi, *glutasyon redüktaz* enzimi aracılığıyla ve NADPH kullanılarak olur:

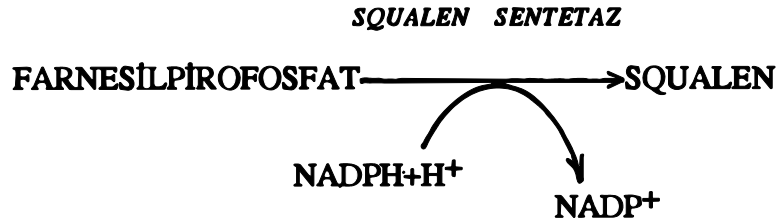
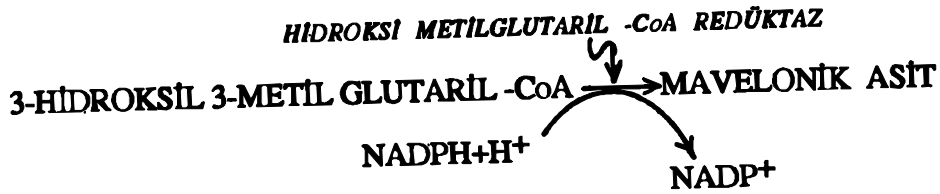


Böylece eritrosit bütünlüğünün korunmasında pentoz fosfat yolunun önemli rolü olduğu anlaşılmaktadır.

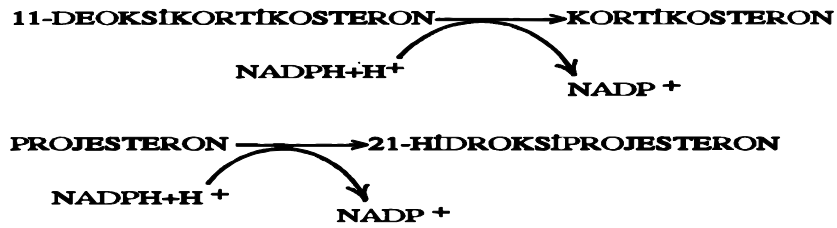
Eritrositlerde bulunan methemoglobin, oksijen bağlayamaz ve taşıyamaz; ancak methemoglobin redüktaz enzimi, NADPH kullanarak methemoglobini redükler ve oksijen taşıyabilir duruma getirir:



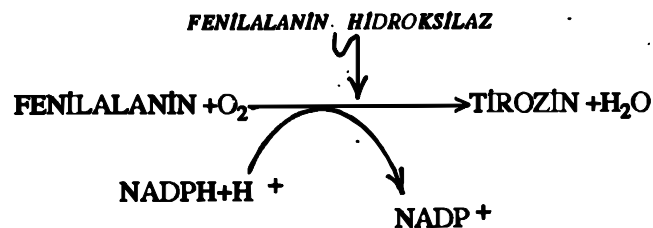
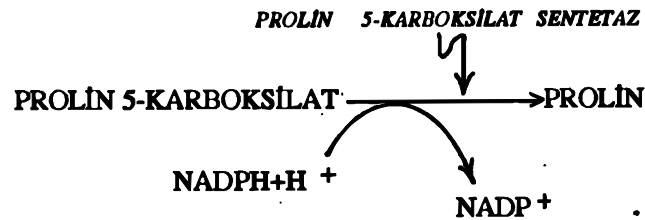
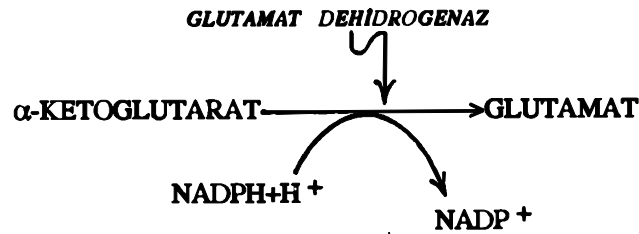
Kolesterol sentez edilirken hidroksimetil glutaril-CoA redüktaz, skualen sentetaz ve desmosterolün kolesterole dönüştüğü kademelerde indirgeyici molekül olarak NADPH kullanılmaktadır:



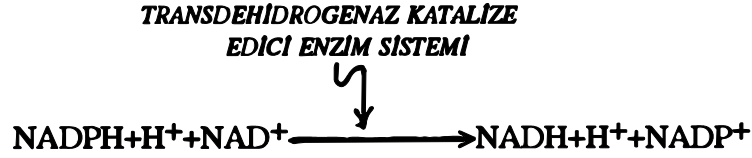
Steroid hormon sentezinde birçok basamakta indirgeyici molekül olarak NADPH kullanılmaktadır:



Bazı amino asitlerin sentezinde NADPH kullanılır:

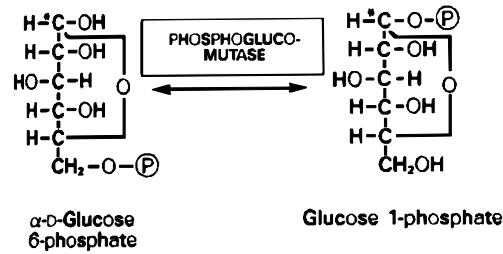


Pentoz fosfat yolunun nonoksidatif reaksiyonları sırasında meydana gelen gliseraldehit-3-fosfat, glikoliz yoluna girerek enerji elde edilmesinde kullanılabilir. Hücre, gereksinme duyduğu enerji açığını glikolitik yol ve sitrik asit döngüsünden sağlayamadığında, transhidrojenaz katalize edici enzim sistemi, NADPH üzerindeki elektronları NAD^+ üzerine transfer ederek NADH oluşturur:

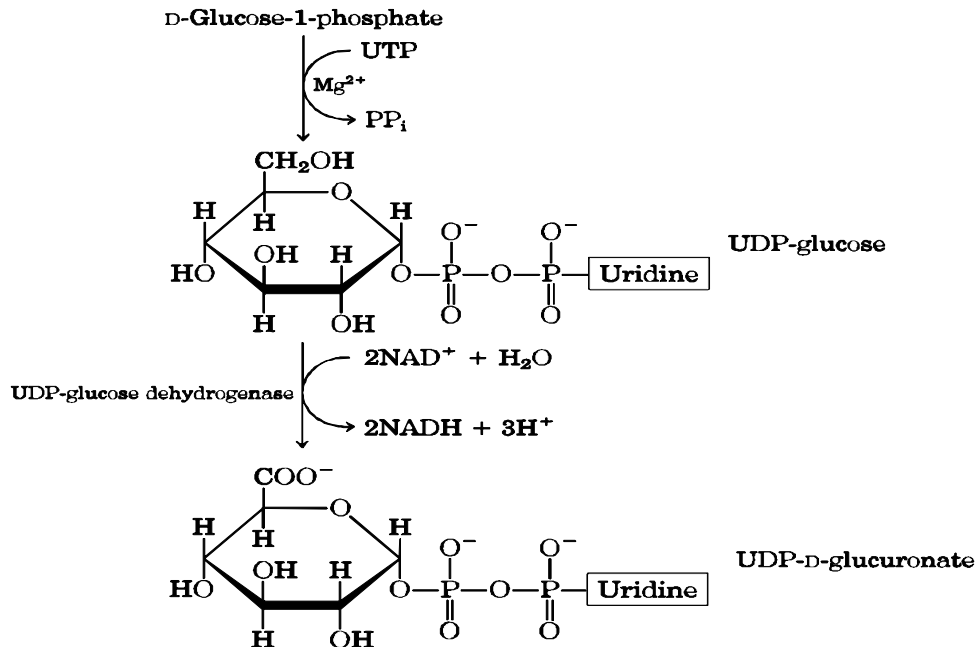


Glukozun glukuronik aside oksitlenmesi

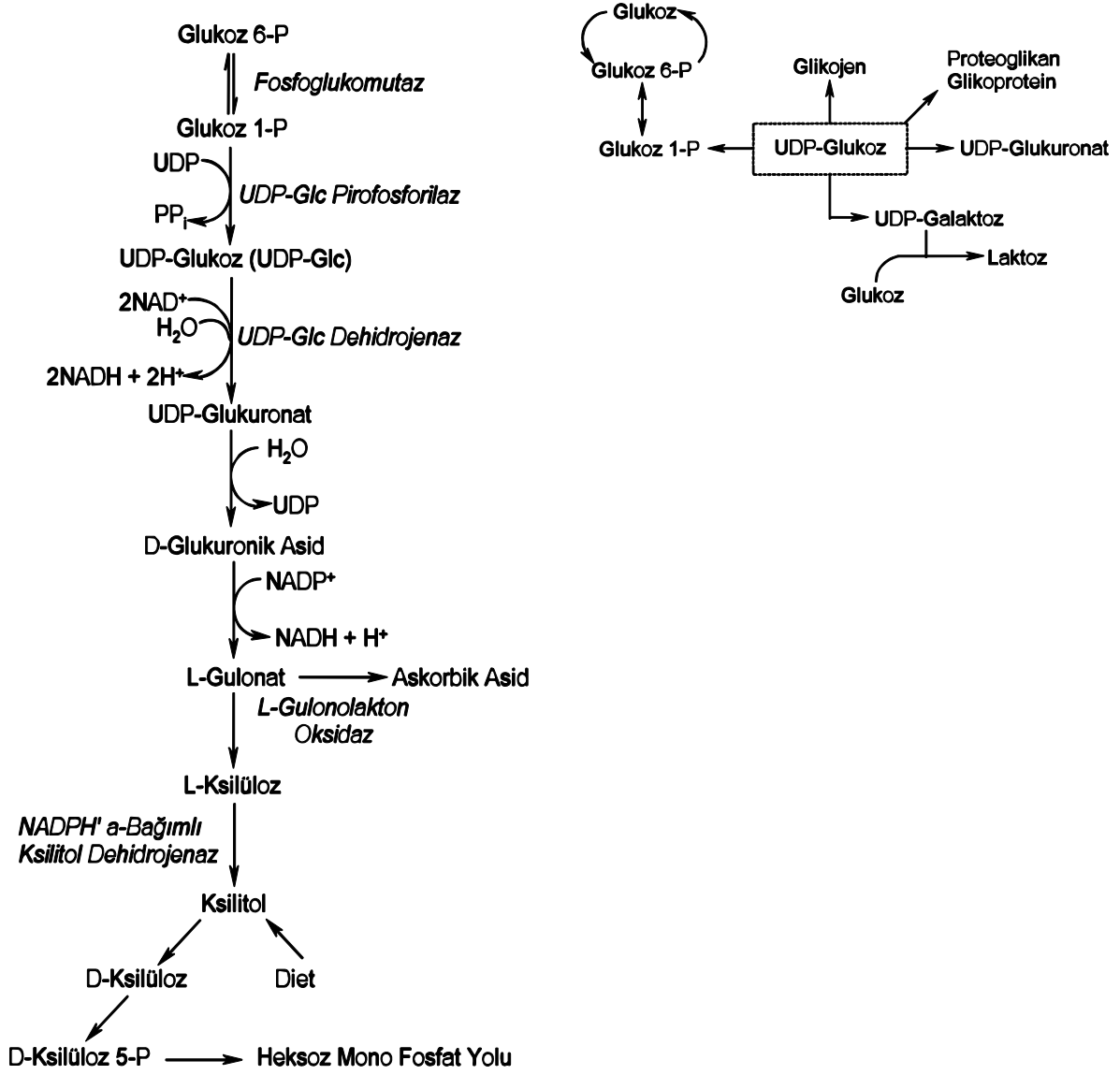
Glukozun metabolize edildiği ikinci yan yol, glukuronik asit yoludur. Glukoz metabolizmasında glukuronik aside giden yol, glukoz-1-fosfat ile başlar ki glukoz-6-fosfat, *fosfoglukomutaz* enzimi etkisiyle glukoz-1-fosfata dönüştürülür:



Glukuronik asit yolunda glukoz-1-fosfat, öncelikle UTP yardımıyla UDP-glukoza dönüşmektedir. Daha sonra UDP-glukozun glukoz kısmı dehidrojenlenerek UDP-glukuronat oluşur:

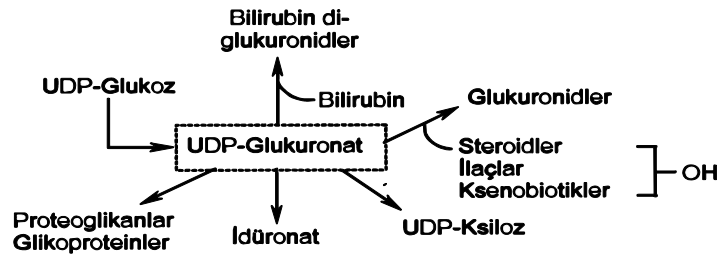


Şekerlerin, UDP-glukoz gibi, nükleotidlerle birleşmiş şekilleri, aktiftirler; diğer şekerlere ve şeker asitlerine dönüşebilirler. UDP-şekerlerdeki şeker kalıntıları, ayrıca glikozidik bağ oluşturarak proteinler, lipidler ve diğer şekerlere bağlanabilirler:



Üronik asit yolu enzimlerinden *L-ksilüloz redüktaz (ksilitol dehidrojenaz)* eksikliğinde esansiyel pentozüri diye tanımlanan klinik durum ortaya çıkar ki böyle kişilerde idrarda *L-ksilüloz* atılışı artar.

Glukuronik asit yolu UDP-glukoz metabolizmasının önemli bir yoludur. Bu yolda ATP üretimi olmaz, oluşan UDP-glukuronat, birçok metabolik olaya katılır:

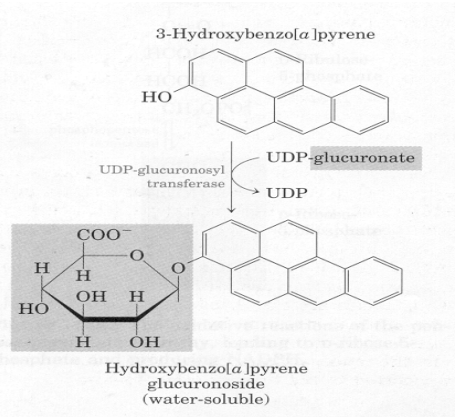


Glukuronat, glikozaminoglikanların yapısına girdikten sonra bir başka şeker asidi olan idüronik aside çevrilir ki bu iki şeker asidi, glikozaminoglikanların taşıdıkları negatif yüklerden sorumludurlar.

UDP-glukuronat, ayrıca glikozaminoglikanların ön maddelerinden biri olan UDP-ksiloza da çevrilir.

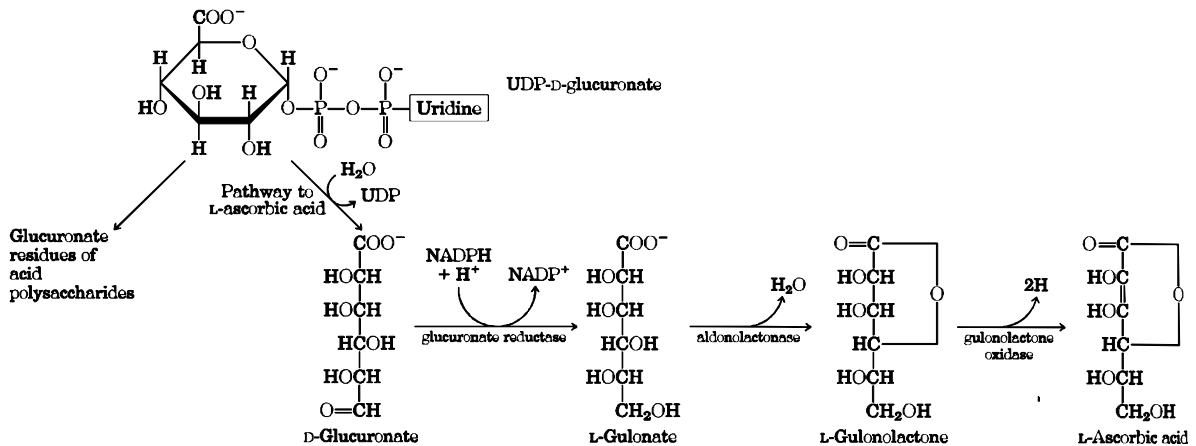
Hem katabolizması ürünü olan bilirubin, retikuloendotelial sistemde oluşur; suda çözünmediğinden albümine bağlı olarak karaciğere taşınır. Bilirubin yapısındaki iki propiyonik asit grubu, karaciğerde glukuronik asit ile konjuge olur; mono ve diglukuronidler oluşur; suda çözünebilen konjuge bilirubin de safra ile atılır.

UDP-glukuronatın en önemli işlevi, -OH grubu içeren steroidler, ilaçlar ve ksenobiyotiklerle birleşerek onların çözünürlüğünü ve ekskresyonunu artırmaktır. UDP-glukuronat, bir grup detoksifiye edici enzim vasıtasıyla çeşitli nonpolar ilaçlar, çevresel toksinler ve karsinojenlerin detoksifiye edilmesinde glukuronozil donörüdür. Adı geçen bileşiklerin karaciğer ve böbrek hücrelerinin sitoplazma ve endoplazmik retikulumunda bulunan **glukuronozil transferazların** katalitik etkisiyle glukuronat ile konjugasyonu (*Glukuronat ile konjugasyon, glukuronidasyon olarak adlandırılır.*), kendilerini, kandan böbrekler vasıtasıyla kolayca temizlenebilen ve idrarla atılabilen çok daha polar türevler haline dönüştürür. Örneğin karsinojen bir madde olan 3-hidroksibenzo[*a*]piren, insan karaciğerinde **UDP-glukuronozil transferaz** vasıtasıyla katalizlenen glukuronidasyona uğrayarak suda çözülebilir hidroksibenzo[*a*]piren glukuronozide dönüşür:



Dişi seks hormonu olan östrojenler, bir steroid hormon olan progesteron, tiroit hormonu olan triiyodotironin, karsinojen bir ksenobiyotik olan asetilaminoflüoren, uyku ilacı olan meprobamate, ağrı kesici olan morfin, üriner glukuronidler halinde idrarla atılan bazı bileşiklerdir.

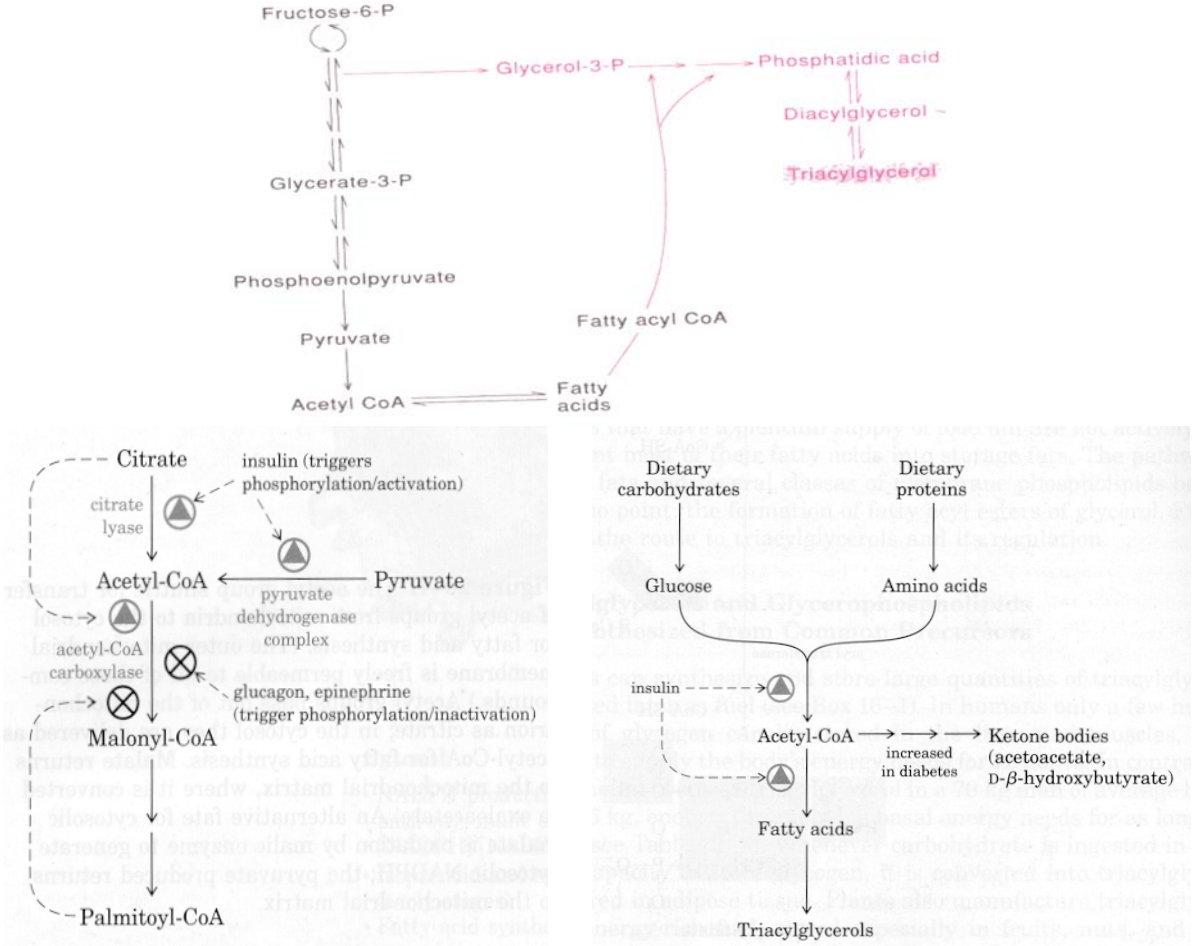
UDP-glukuronat, ayrıca vitamin C (L-askorbat) sentez eden hayvan ve bitkilerde vitamin C sentezi için öncül maddedir:



İnsanlar, kobaylar, maymunlar, bazı kuşlar ve bazı balıklarda gulonolakton oksidaz olmadığından bu canlılar vitamin C sentezi yapamazlar; vitamin C'yi besinlerle dışarıdan hazır almak durumundadırlar.

Glukozun yağ asitlerine ve yağa dönüştürülmesi

Glukozdan pirüvik asit üzerinden oluşan asetil-KoA'lar kondensasyona uğrayarak çeşitli yağ asitlerini oluştururlar. Aktif yağ asitleri de gliserolle kondensasyona uğrayarak trigliseridleri ve fosfolipidleri oluştururlar:

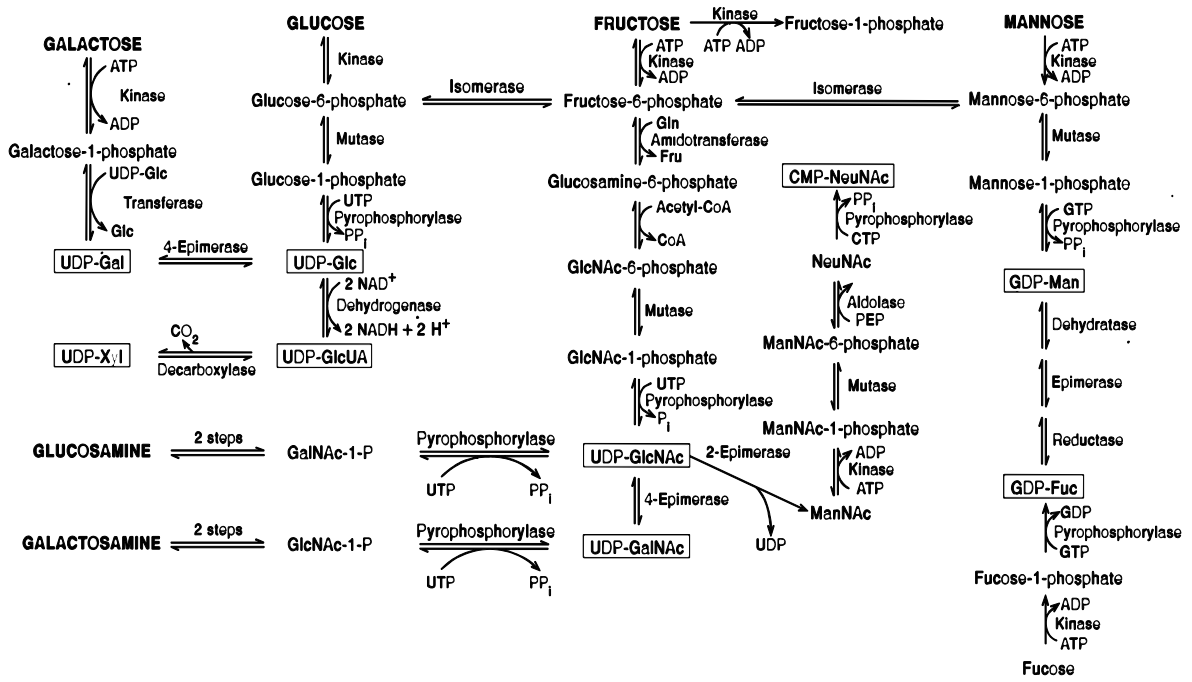


Yağ asitlerinin ve trigliseridlerin biyosentezi lipid metabolizmasında incelenecektir.

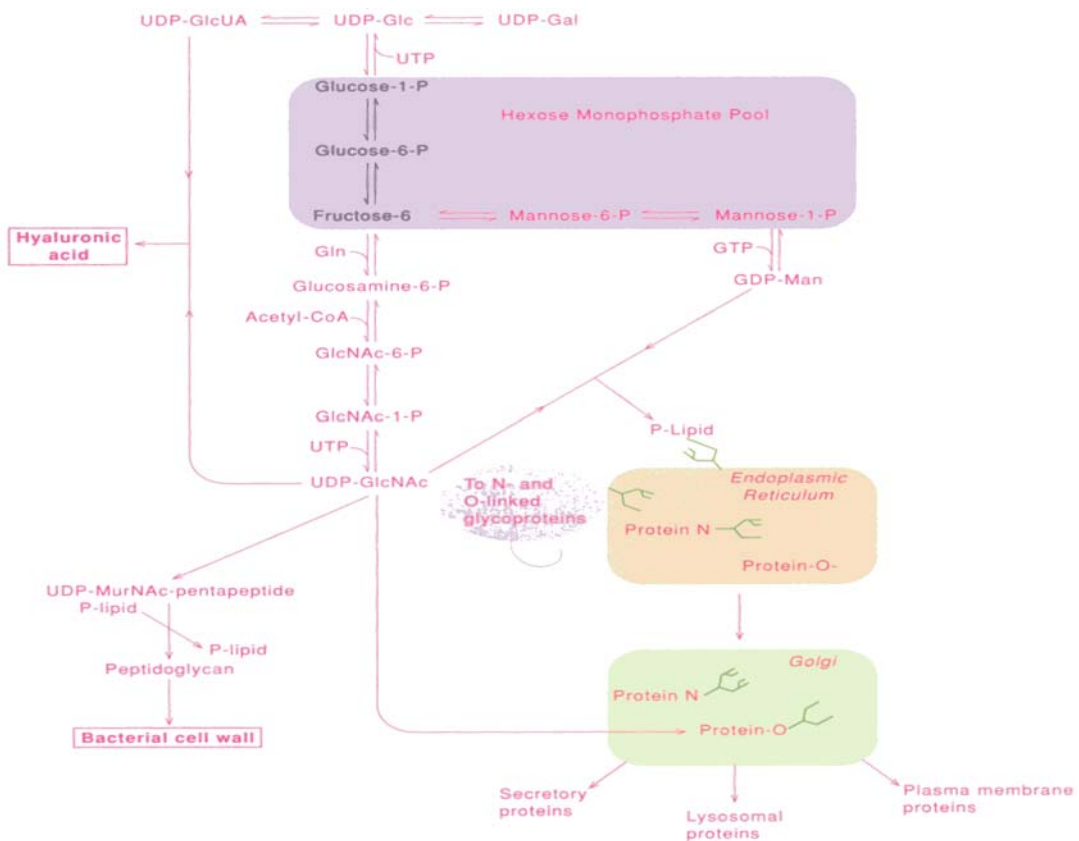
Glukozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların biyosentezi

Glukozdan diğer monosakkaritlerin ve kompleks karbonhidratların biyosentezinde de başlangıç maddesi glukoz-6-fosfattır.

Glukoz-6-fosfat, spesifik bir *izomeraz* tarafından fruktoz-6-fosfata, bu da mannoz-6-fosfata dönüştürülür. Glukoz-6-fosfat spesifik bir *mutaz* etkisiyle glukoz-1-fosfata dönüştükten sonra glukuronik asit yoluna girer ve bu yolda oluşan UDP-glukoz, spesifik bir *4-epimeraz* vasıtasıyla UDP-galaktoz haline dönüşür. Özet olarak çeşitli enzimatik reaksiyonlarla monosakkaritlerin birbirlerine karşılıklı dönüşümleri ve kompleks karbonhidratların biyosentezi mümkündür. Monosakkaritlerin birbirlerine dönüşümleri şematik olarak şu şekilde gösterilebilir:

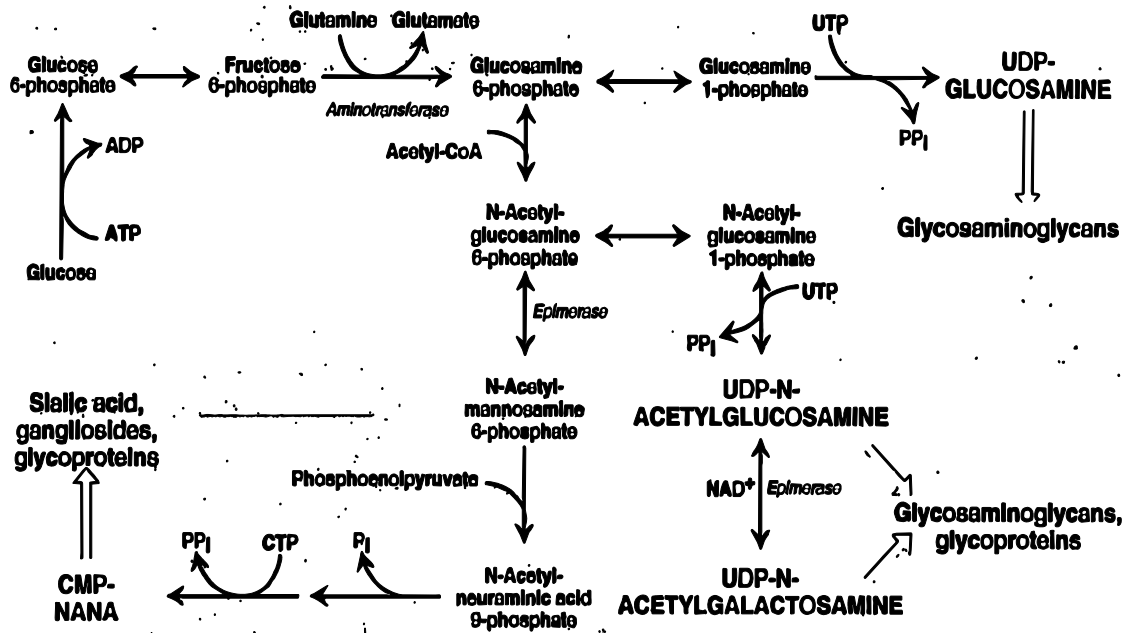


Kompleks karbonhidratların biyosentezi de şematik olarak şu şekilde gösterilebilir:



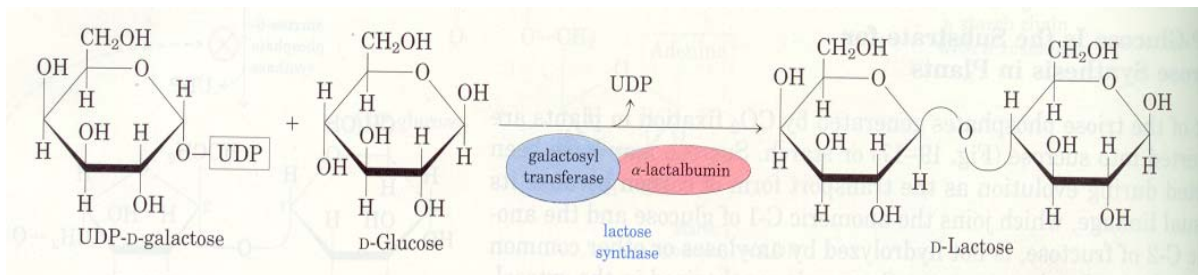
Amino şekerler, glikozaminoglikanların, glikoproteinlerin, glikolipidlerin ve bazı oligosakkaritlerle bazı antibiyotiklerin yapı taşıdır. Amino şekerlerin sentezi, bağ dokusunda çok aktiftir; burada glukozun yaklaşık %20'si amino şeker sentezi için kullanılır.

Amino şekerlerden N-asetilglukozamin (GlcNAc), N-asetilgalaktozamin (GalNAc) ve N-asetilnöraminik asitin (NANA, sialik asit) ön maddesi fruktoz-6-fosfattır:

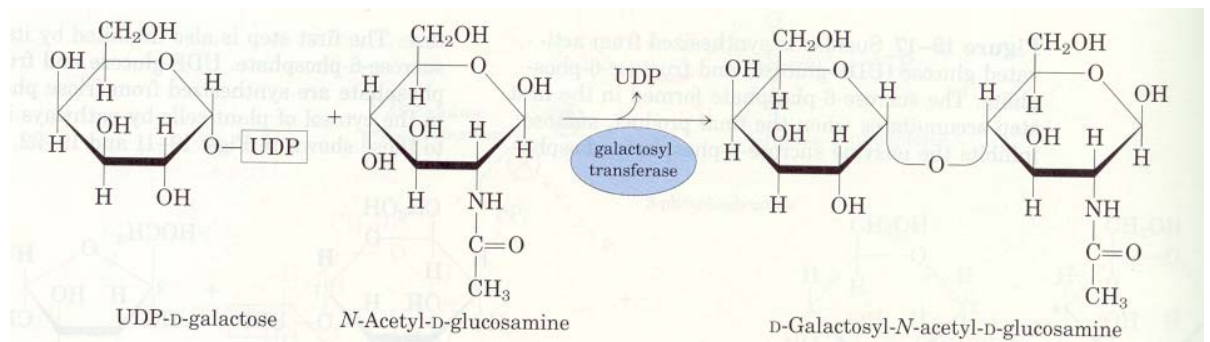


Sialik asit (*N*-asetilnöraminik asit, NANA), glikoproteinlerin, gangliozidlerin ve glikozaminoglikanların oligosakkaritlerinin uç noktasını oluşturur. NANA'nın karbon ve azotlarının ön maddesi, *N*-asetilmannozamin ve fosfoenolpirüvattır. NANA, uzayan oligosakkarit zincirine eklenmeden önce sitidin trifosfat (CTP) ile tepkimeye girerek CMP-NANA şeklinde aktiflenir.

Laktasyon döneminde meme bezlerinde *laktöz sentaz* aktivitesiyle laktöz oluşur ki reaksiyon, UDP-galaktozdaki galaktozil grubunun glukoz transferi şeklinde gerçekleşir:



Meme bezlerinde laktöz sentazın galaktozil transferaz ve α -laktalbumin olmak üzere iki komponenti vardır. Meme bezleri dışında bulunan galaktozil transferaz, glikozidik bağ oluşturur ki bunun substratları UDP-galaktoz ve *N*-asetil glukozamindir:

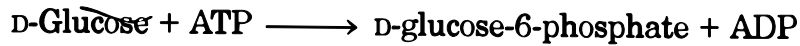


Glikojen biyosentezi (glikojenez)

Omurgalılarda glukoz, kanda genellikle kendisi transport edilir; fakat bitkilerdeki transport şekli sukroz veya galaktozillenmiş türevleridir. Organizmaların geniş bir bölümü, glukozun fazlasını depolamak ve transport etmek için polimerik forma dönüştürür. Glukozun başlıca depo şekli omurgalılarda ve birçok mikroorganizmada glikojen; bitkilerde ise nişastadır. Glukoz, glikojen şeklinde başlıca karaciğer ve kaslarda depolanır.

Glikojen sentezi, gerçekte bütün hayvansal dokularda meydana gelir; fakat özellikle karaciğerde ve iskelet kaslarında önemlidir. Karaciğerdeki glikojen, glukoz yedeği olarak görev görür; gerektiğinde diğer dokular için kan glukozu haline dönüşür. Kaslardaki glikojen ise kas kontraksiyonu için ATP sağlamak üzere glikoliz yoluyla yıkılır.

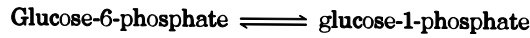
Glikojen sentezi için başlangıç noktası glukoz-6-fosfattır. Glukoz-6-fosfat, serbest glukozdan karaciğerde **glukokinaz** vasıtasıyla kaslarda ise **heksokinaz** vasıtasıyla oluşturulur:



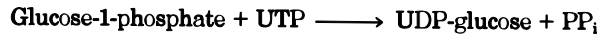
Aslında yiyeceklerle alınan glukozun çoğu kandan eritrositler tarafından alınır ve glikolitik olarak laktata dönüştürülür. Daha sonra laktat, karaciğer tarafından alınır ve glukoneojenez olarak adlandırılan yolda glukoz-6-fosfata dönüştürülür.

Karaciğerde glukozun glukokinaz vasıtasıyla glukoz-6-fosfata dönüşümü, hipofizer büyüme hormonu tarafından inhibe edilir; insülin bu inhibisyonu engeller, adrenal korteks steroid hormonları ise bu inhibisyonu devam ettirir.

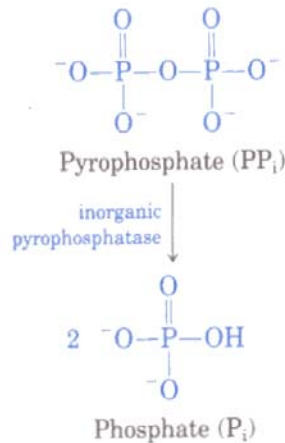
Glikojen sentezini başlatmak için glukoz-6-fosfat, **fosfoglukomutaz** vasıtasıyla glukoz-1-fosfat haline dönüştürülür:



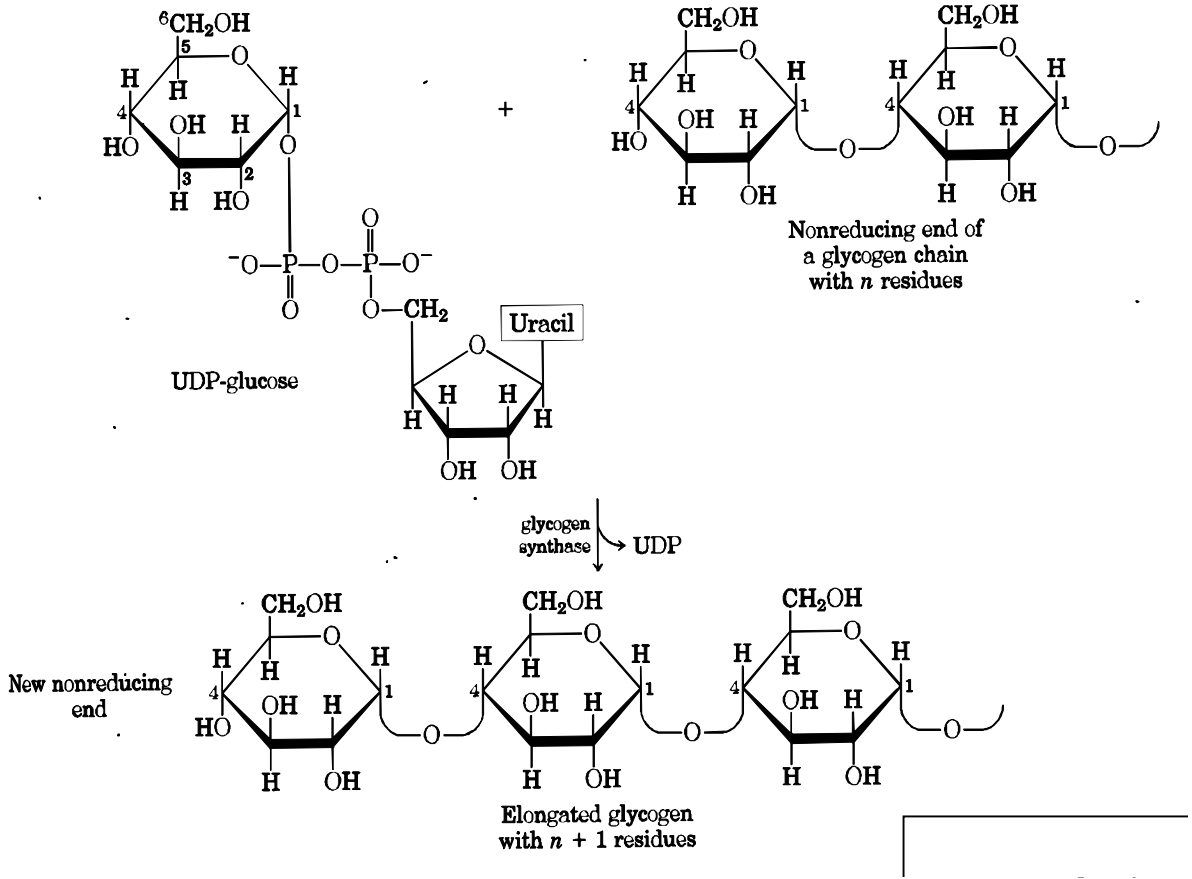
Glukoz-1-fosfat ve UTP, **UDP-glukoz pirofosforilaz** etkisiyle UDP-glukoz (aktif glukoz) oluştururlar:



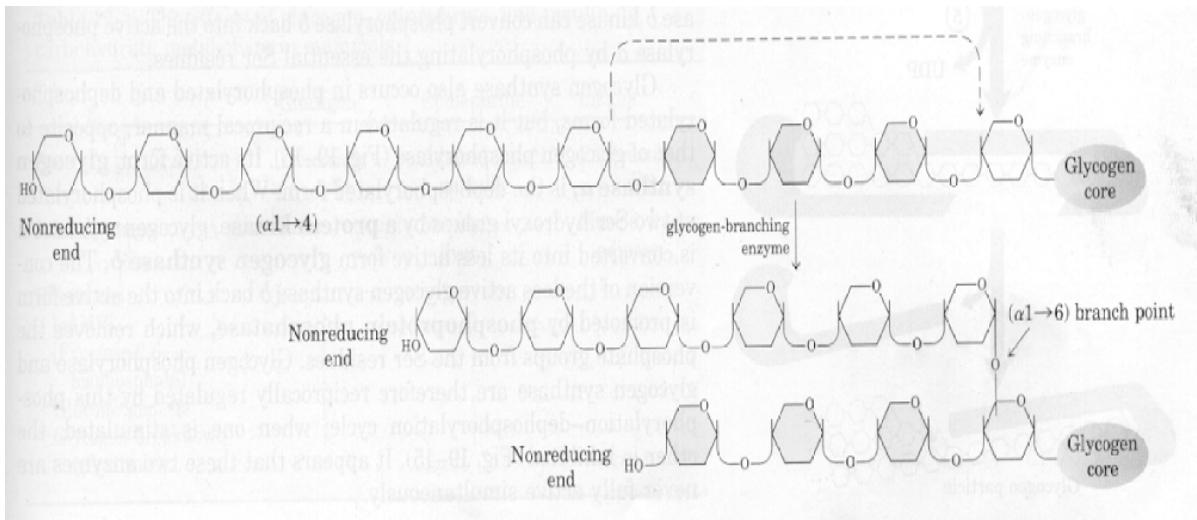
Bu reaksiyon, glikojen biyosentezinde anahtar reaksiyondur. Reaksiyon, UDP-glukoz oluşması yönünde yürür; çünkü oluşan pirofosfat (PP_i), inorganik pirofosfataz tarafından hızlı olarak ortofosfata (Pi) hidroliz edilir:

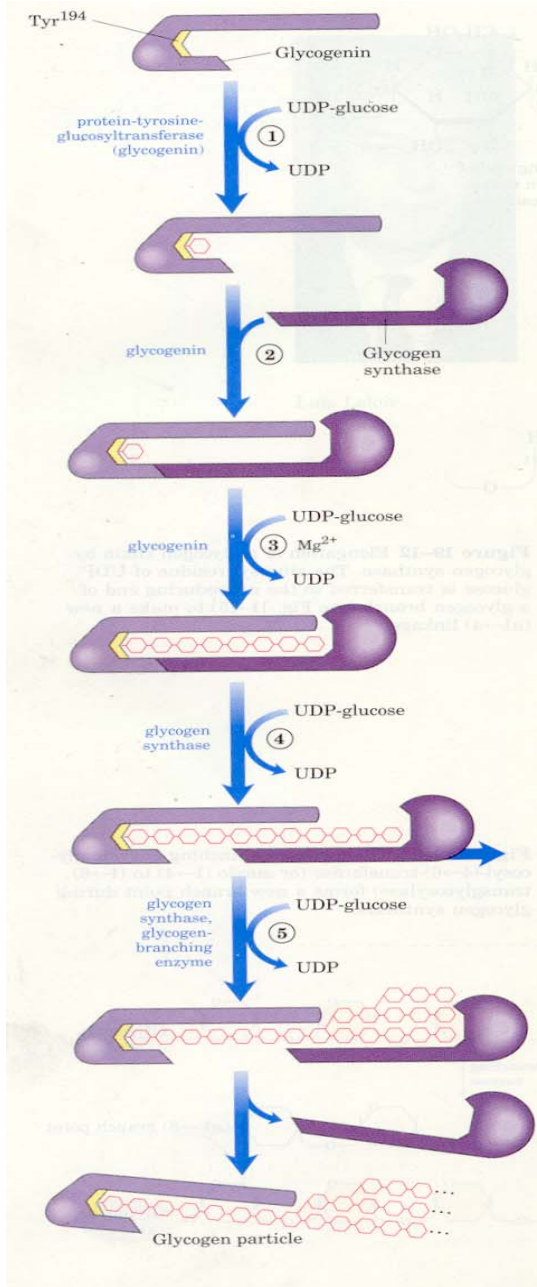


UDP-glukozdaki glukoz kalıntıları, **glikojen sentaz** etkisiyle dallanmış glikojen molekülünün indirgeyici olmayan ucuna aktarılır; böylece glukoz, var olan bir glikojen molekülüne katılmış ve glikojendeki glukoz kalıntısı sayısı 1 artmış olur:



Glikojen sentaz, öncül olarak bir $\alpha 1 \rightarrow 4$ poliglukoz zincir veya en azından dört glukoz kalıntısına sahip bir dal (glikojen primeri) gerektirir. Ayrıca glikojen sentaz, glikojenin dallanma noktalarında bulunan $\alpha 1 \rightarrow 6$ bağlarını oluşturamaz; bu bağların oluşması, amilo (1,4-1,6)transglikozilaz veya glikozil-(4 \rightarrow 6)-transferaz adlı **glikojen dallandırıcı enzim** vasıtasıyla oluşturulur. **Glikozil-(4 \rightarrow 6)-transferaz**, en azından 11 glikozil kalıntısına sahip bir glikojen dalının indirgeyici olmayan ucundan 6 veya 7 glikozil kalıntılı uç parçanın aynı veya bir başka glikojen zincirinin biraz daha iç taraftaki bir glikozil kalıntısının C-6 hidroksil grubuna transferini katalizler ve böylece yeni bir dal oluşur:





Glikojen sentaz, yeni bir glikojen oluşumunda başlangıçta etkili değildir. Yeni bir glikojen molekülünün sentezi, **glikojenin** denen bir proteinin 194 numaralı tirozin kalıntısına bir glukoz kalıntısının bağlanmasıyla başlar; glikojen sentaz, ancak 8 glukozil kalıntılı bir glikojen molekülü oluşuktan sonra etkili olur. Aktif bir hücrede glukozun glikojen sentezine katılması, esas olarak glikojen moleküllerinin sayısını artırmamaktadır; ancak var olan glikojen moleküllerinin dallarının uzaması ve yeni dallar oluşması suretiyle büyümesini sağlamaktadır.

Karaciğerde ve kasta glikojenez, glikojen sentaz enzimi ile düzenlenir. Glikojen sentazın, **glikojen sentaz a** ve **glikojen sentaz b** diye iki formu vardır. Glikojen sentaz a, aktif formdur; fosforile olarak daha az aktif olan glikojen sentaz b formuna dönüşür. Aktif olan glikojen sentaz a'nın fosforillenerek daha az aktif olan glikojen sentaz b formuna dönüşmesi, **cAMP'a bağımlı protein kinaz** tarafından katalizlenir; glikojen sentaz b'nin tekrar aktif glikojen sentaz a formuna dönüşümünü ise **fosfoprotein fosfataz** sağlar.

Adrenalin ve glukagon, glikojen sentazın inaktif hale gelmesini sağlayarak glikojen sentezini inhibe ederler; tiroid hormonları, adrenalin ve glukagonun etkisini kuvvetlendirirler. Glikojen de glikojen sentazın inaktif hale gelmesini uyararak kendi konsantrasyonunun düzenlenmesinde etkili olur.

İnsülin, glikojen sentazın aktif kalmasını sağlayarak glikojen sentezini artırır; ayrıca karaciğerde glukokinaz üzerine etki ile glukozun hücreye girişini uyarır.

Glikojen, karaciğer ve kaslarda önemli miktarlarda; diğer organ ve dokularda ise az miktarda bulunur.

Karaciğerdeki glikojen, vücudun tüm glikojeninin yaklaşık 1/3'ünü oluşturur; çeşitli memelilerde karaciğer ağırlığının %2-8'i glikojendir. Açlık, karaciğer glikojenini azaltır; normal beslenmeye dönüş, karaciğer glikojeninde çabuk bir artış sağlar.

Kas glikojeni, vücudun tüm glikojeninin yaklaşık 2/3'ünü oluşturur; kasın glikojen konsantrasyonu %0,5-1 g kadardır. Kas glikojeninin çok uzun açlıkta bile azalıp tükenmemesi, karaciğer glikojeninden en önemli farkıdır. Ancak bir iş veya çalışma sırasında kas kasılmaları, kas glikojeninin azalmasına neden olur; yorgun kasın dinlenmesi ise kas glikojeninin tekrar artmasını sağlar.

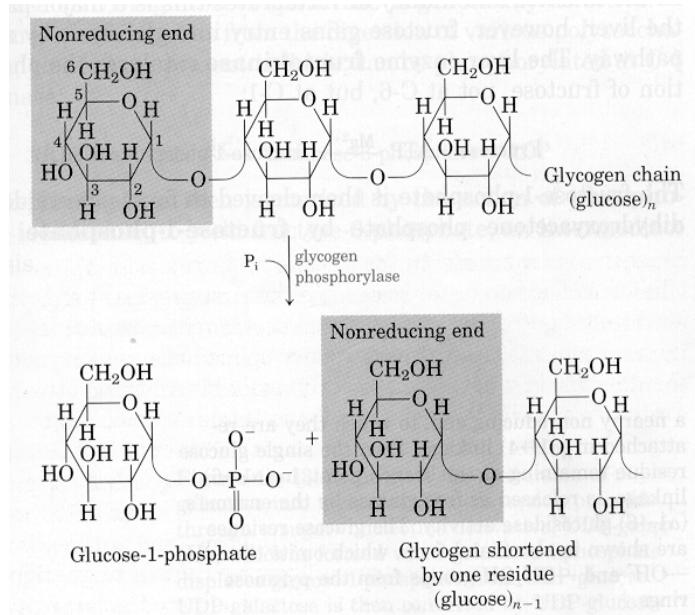
Santral sinir sisteminde çok az glikojen bulunur; santral sinir sistemi glukoz ihtiyacını ekstrasellüler sıvıdaki hazır glukozdan sağlar. Bu nedenle kan glukoz seviyesinde normalin altına düşüşler, santral sinir sistemine ait ağır semptomlara neden olur.

Glikojenden glukoz açığa çıkışı (glikojenoliz)

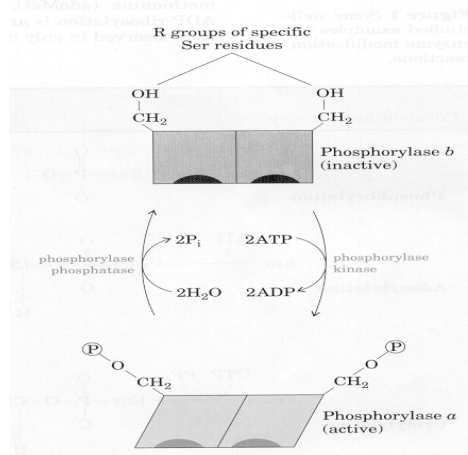
Glikojenoliz, glikojenden glukozun açığa çıkışı olayıdır; diyetle alınan glukozun yeterli olmadığı durumlarda kana glukoz sağlayan bir olaydır.

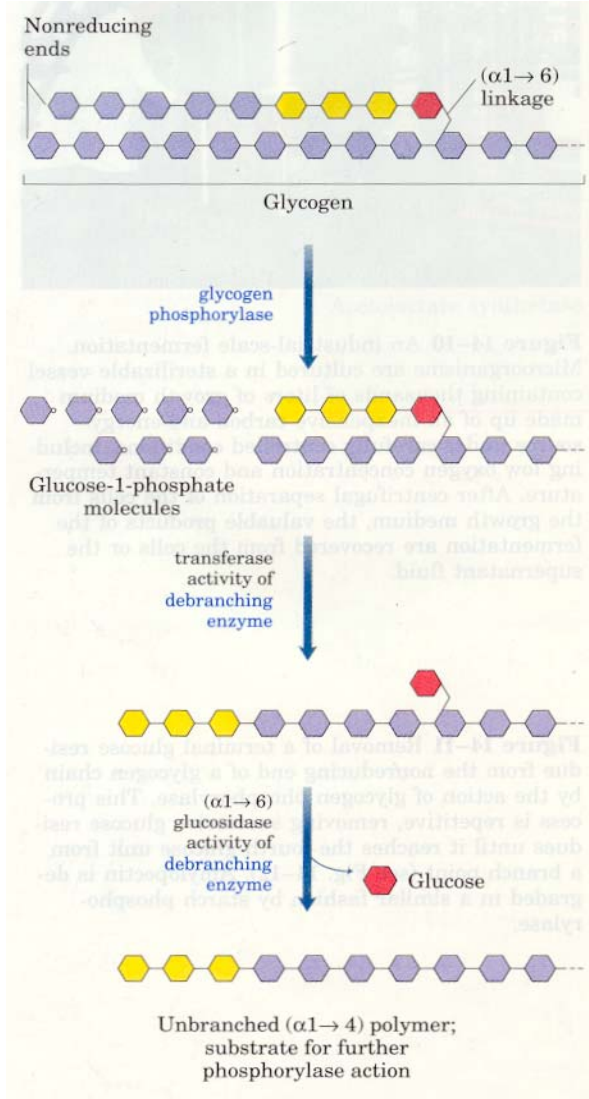
Glikojenoliz yani glikojenden glukozun açığa çıkışı, bir hidroliz olayı değil bir fosforoliz olayı şeklinde gerçekleşir.

Glikojen fosforilaz enzimi, glikojen molekülünün indirgeyici olmayan ucundan bir glukozil kalıntısının fosforolizini katalize ederek glikojenden bir glukoz molekülünü glukoz-1-fosfat şeklinde ayırır:



Glikojen fosforilaz, esansiyel kofaktör olarak piridoksal fosfat gerektirir. Glikojenolizde glikojen fosforilaz tarafından katalizlenen basamak, hız sınırlayıcı basamaktır. Glikojen fosforilazın, aktif glikojen fosforilaz a ve daha az aktif glikojen fosforilaz b olmak üzere iki farklı türü vardır. Glikojen fosforilaz b, **fosforilaz kinaz** tarafından aktif glikojen fosforilaz a haline dönüştürülür; **fosforilaz fosfataz** ise glikojen fosforilaz a'yı daha az aktif glikojen fosforilaz b haline dönüştürür:





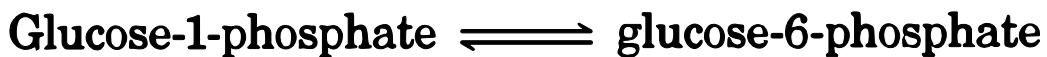
Glikojen molekülünün **glikojen fosforilaz** vasıtasıyla fosforolitik yıkılımı, molekülün bir dalında (α1→6) dallanma noktasından itibaren dört glukoz kalıntısı kalıncaya kadar (limit dekstrin diye adlandırılan yapı kalıncaya kadar) devam eder. Bu noktada glikojen fosforilazın etkisi durur. Glikojen molekülünün daha ileri yıkılımı, başka enzimatik aktiviteler gerektirir.

Dal koparıcı enzimin amilo (1,4-1,4)transglikozidaz aktivitesi, daldan üç glukoz kalıntısını koparır ve götürüp başka bir dala ekler; **amilo-1,6-glikozidaz (amiloidaz)** aktivitesi de dallanma yerlerindeki tek glukoz kalıntısını koparır. Böylece oluşan dallanmamış glukoz polimeri, glikojen fosforilaz aktivitesiyle kısaltılır.

Glikojen molekülünün yıkılımı, glikojen molekülünün tekrar büyümesine elverişli çekirdek glikojen molekülü kalıncaya kadar devam eder.

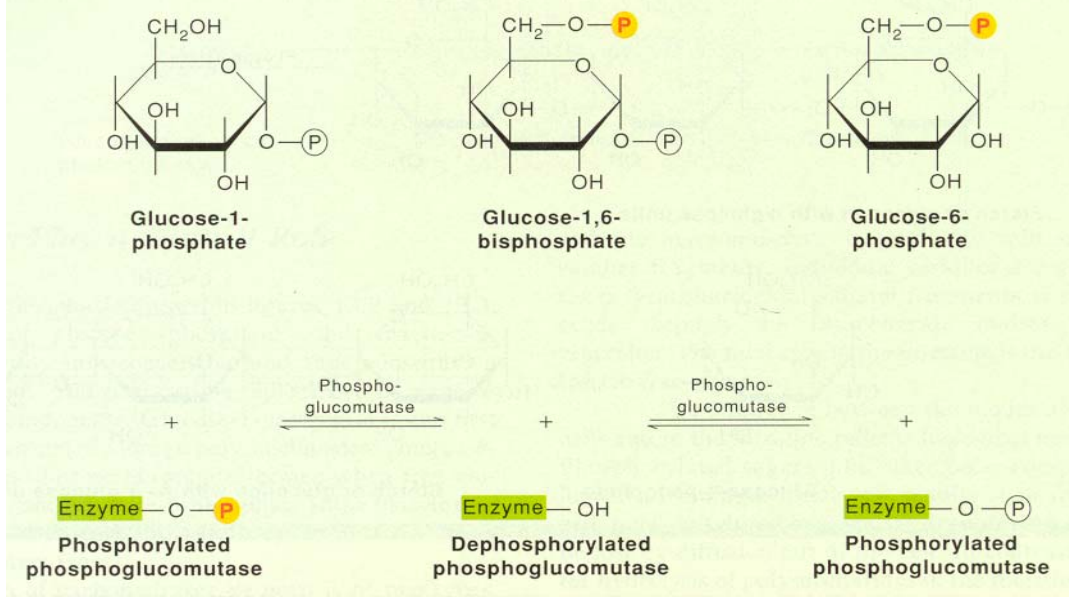
Sağlıklı kişilerde **glikojen fosforilaz** ve **dal koparıcı enzim**, aynı anda glikojen molekülünün farklı bölgelerinde etkili olmaktadır. Bu enzimlerden birindeki eksiklik, glikojenin tam olarak yıkılmasını engeller: Glikojen fosforilaz eksikliğinde glikojen yıkımı olmamakta, dal koparıcı enzim eksikliğinde ise kısmi parçalanma sonucu glikojen molekülü biraz küçülmektedir.

Glikojenin **glikojen fosforilaz** etkisiyle yıkılımı sonucunda oluşan glukoz-1-fosfat, **fosfoglukomutaz** etkisiyle glukoz-6-fosfata dönüştürülür:



Glikojenoliz sonunda, glukoz-1-fosfatların yanı sıra % 7 oranında serbest glukoz da oluşur.

Fosfoglukomutaz, bir kofaktör olarak glukoz-1,6-bisfosfat gerektirir. Glukoz-1,6-bisfosfatın rolü, glikoliz yolunda fosfogliserat mutaz enzimi tarafından katalizlenen 3-fosfogliseratın 2-fosfogliserata dönüşümünde 2,3-bisfosfogliseratınkiyle analogdur:



Glikojenoliz ürünü olarak oluşan az miktardaki serbest glukoz molekülleri hücre dışına çıkarak kana geçebilirler; ancak önemli miktarda oluşan glukoz-6-fosfat molekülleri hücre dışına çıkıp kana geçemezler.

Karaciğerde glikojenoliz ürünü olarak oluşan glukoz-6-fosfat, çeşitli şekillerde kullanılır veya karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumunda bulunan Mg^{2+} -bağımlı **glukoz-6-fosfataz** enzimi tarafından katalizlenen reaksiyonda hidrolitik olarak parçalanır ve glukoz serbestleşebilir:

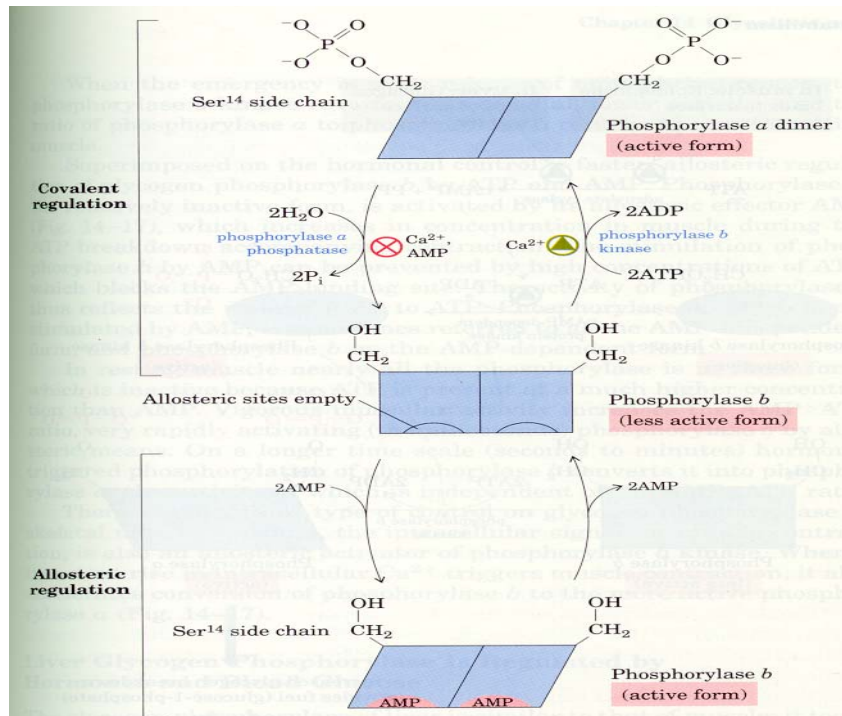


Karaciğerde böylece oluşan serbest glukoz kana geçerek kan glukozunu artırabilir; ki insülin, glukoz-6-fosfatazı inhibe ederek glukozun glukoz-6-fosfattan serbestleşmesini önler. Kalp kası, ince bağırsak ve böbrekte de **glukoz-6-fosfataz** enzimi bulunduğu buralardan da kana glukoz verildiği düşünülür. Ancak iskelet kasında **glukoz-6-fosfataz** enzimi bulunmadığından iskelet kasında glikojenoliz sonucu oluşan glukoz-6-fosfattan glukoz serbestleşip kana geçemez; glikoliz yoluna girerek veya başka şekillerde değerlendirilir.

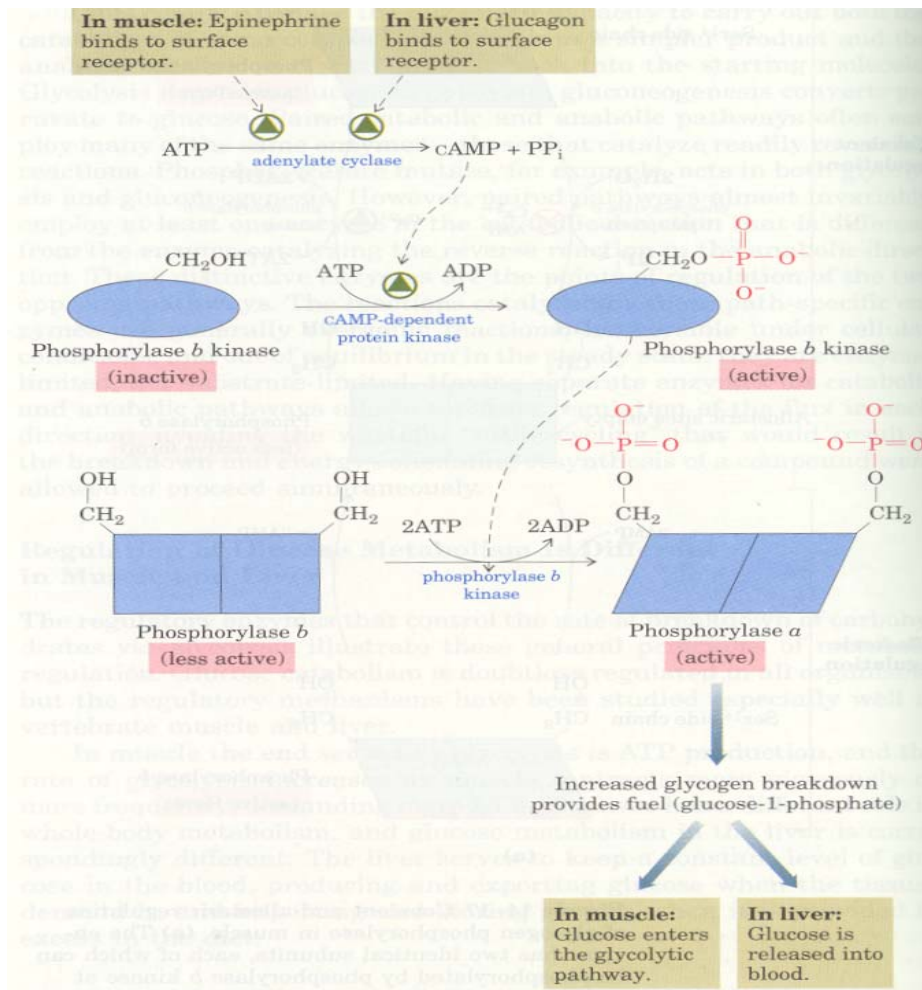
Glikojenolizin düzenlenmesi

Glikojenolizde hız sınırlayıcı basamak, **glikojen fosforilaz** tarafından katalizlenen ilk basamaktır.

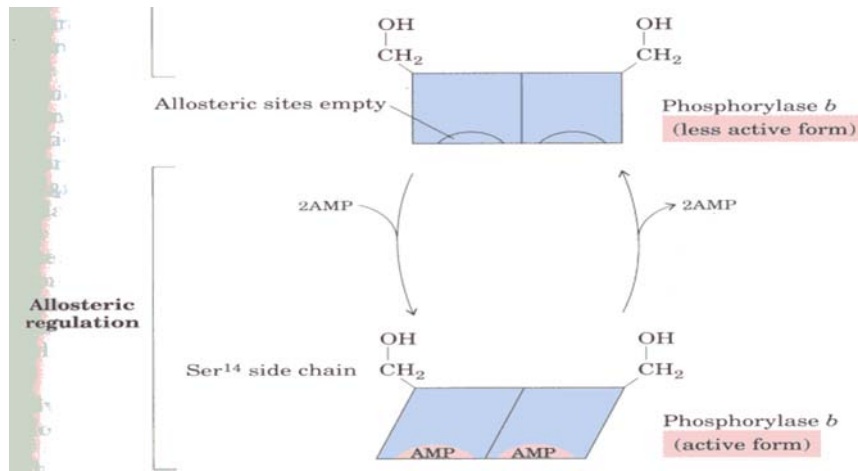
Kas glikojen fosforilazı, hormonal olarak ve allosterik olarak düzenlenir. İskelet kasında glikojen fosforilaz, katalitik olarak aktif form olan **fosforilaz a** ve genellikle inaktif form olan **fosforilaz b** olmak üzere iki formda bulunur ki **fosforilaz b**, dinlenme halindeki kasta daha çoktur. Kasta glikojenin yıkılım hızı, fosforilaz a/fosforilaz b oranına bağlıdır; bu da epinefrin (adrenalin) gibi hormonların etkisiyle ayarlanır. Hormonlar, **fosforilaz a fosfataz** ve **fosforilaz b kinaz** aktivitelerini düzenleme suretiyle **fosforilaz a** ve **fosforilaz b**'nin karşılıklı birbirine dönüşümlerini düzenlerler:



Epinefrin (adrenalin), cAMP üzerinden etki ile fosforilaz b kinazın aktifleşmesini, dolayısıyla aktif fosforilaz a oluşumunu, sonuç olarak da glikojenolizi hızlandırmaktadır:



Glikojen fosforilaz b'nin allosterik düzenlenmesi, ATP ve AMP vasıtasıyla olur. Nispeten inaktif formda olan fosforilaz b, AMP tarafından allosterik olarak aktive edilir:



AMP'nin kasta konsantrasyonu, kontraksiyon (kasılma) ile birlikte olan ATP yıkılımı sırasında artar. ATP, AMP'nin allosterik yere bağlanmasını bloke eder; fosforilaz b'nin AMP vasıtasıyla uyarılması, ATP'nin yüksek konsantrasyonu vasıtasıyla önlenir. Bu nedenle fosforilaz b aktivitesi, AMP/ATP oranını yansıtır. Dinlenme halindeki kasta ATP konsantrasyonu AMP konsantrasyonundan daha yüksek olduğundan fosforilaz b inaktif formda bulunur; şiddetli muskuler aktivite artışında AMP/ATP oranı artar ve fosforilaz b, allosterik olarak hızlı bir şekilde aktive edilir.

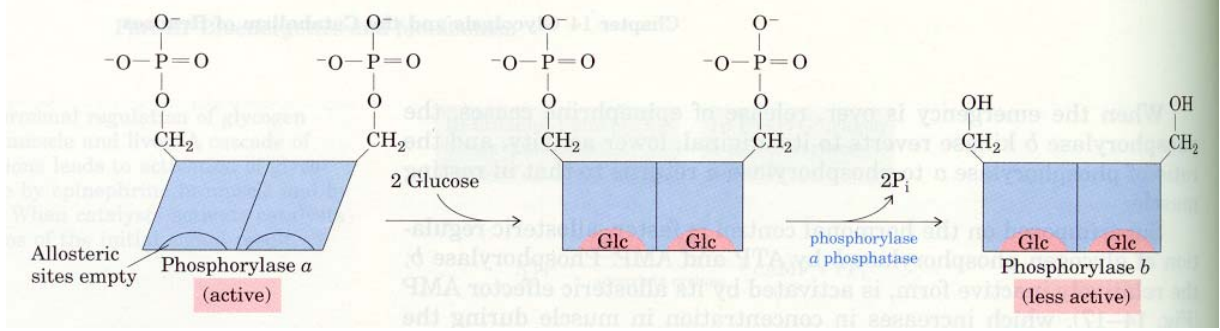
İskelet kaslarında glikojen fosforilaz üzerinde üçüncü bir kontrol tipi de vardır: Kas kontraksiyonu için intrasellüler sinyal olan kalsiyum, aynı zamanda fosforilaz b kinazın allosterik bir aktivatörüdür. İnasellüler Ca²⁺ da geçici bir artış, kas kontraksiyonunu tetikler ve aynı zamanda fosforilaz b'nin daha aktif fosforilaz a'ya dönüşümünü hızlandırır:

Karaciğer glikojen fosforilazı, hormonlar ve kan glukozu tarafından düzenlenir. Karaciğerde **glukagon** hormonu, kasta epinefrin (adrenalin) hormonunununkine benzer şekilde cAMP üzerinden etki ile fosforilaz b kinazın aktifleşmesini, dolayısıyla aktif fosforilaz a oluşumunu, sonuç olarak da glikojenolizi hızlandırmaktadır. Karaciğer glikojeni, kan glukoz seviyesi normalin altına düştüğünde kana glukoz sağlayan rezervuar olarak görev görür. Bu nedenle karaciğer glikojen fosforilazı tarafından oluşturulan glukoz-1-fosfat kastaki gibi fosfoglukomutaz etkisiyle glukoz-6-fosfat haline dönüştürüldükten sonra kasta bulunmayan fakat karaciğerde bulunan glukoz-6-fosfataz, glukoz-6-fosfattan glukozu serbestleştirir:



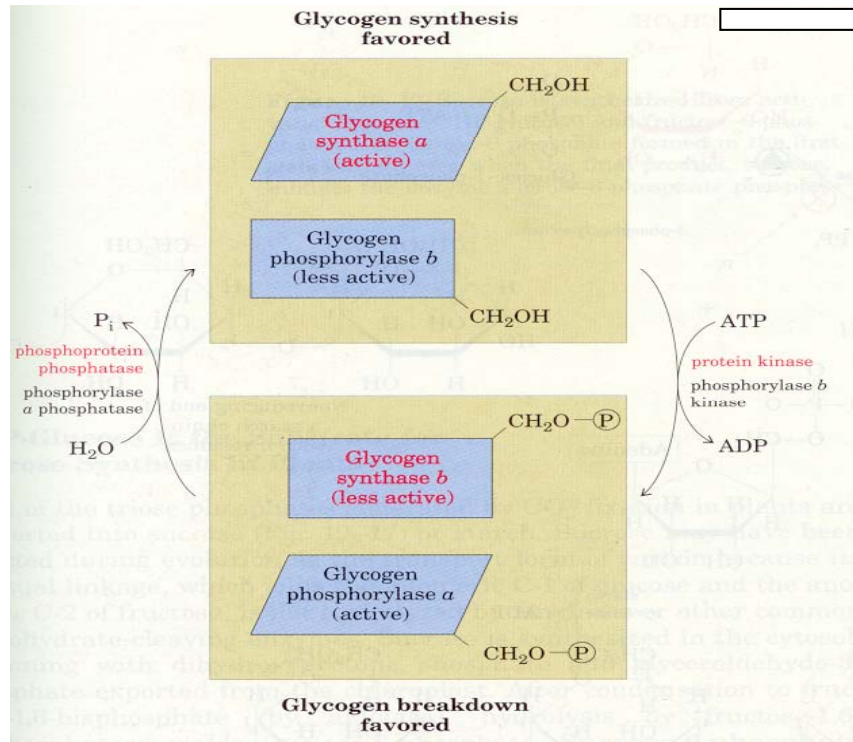
Böylece serbestleşen glukoz, kana verilir ve yakıt olarak kullanılmak üzere diğer dokulara taşınır.

Karaciğer glikojen fosforilazı da kas glikojen fosforilazı gibi allosterik olarak düzenlenir. Fakat karaciğer glikojen fosforilazı için allosterik regülatör AMP değil glukozdur. Kanda glukoz konsantrasyonu arttığında glukoz, karaciğer hücreleri içine girer ve glikojen fosforilaz a'nın düzenleyici yerine bağlanır. Glikojen fosforilaz a'nın düzenleyici yerine glukoz bağlanması, molekülde bir konformasyonel değişikliğe neden olur; bu değişiklik de fosforillenmiş Ser¹⁴ kalıntılarının **fosforilaz a fosfataz** vasıtasıyla defosforilasyonuna neden olur:



Glikojen metabolizmasının düzenlenmesi

Glikojenden glukoz ayıran glikojen fosforilazın düzenlenmesi, glukozun glikojen yapısına girmesini sağlayan glikojen sentazın düzenlenmesiyle karşılıklı olmaktadır:

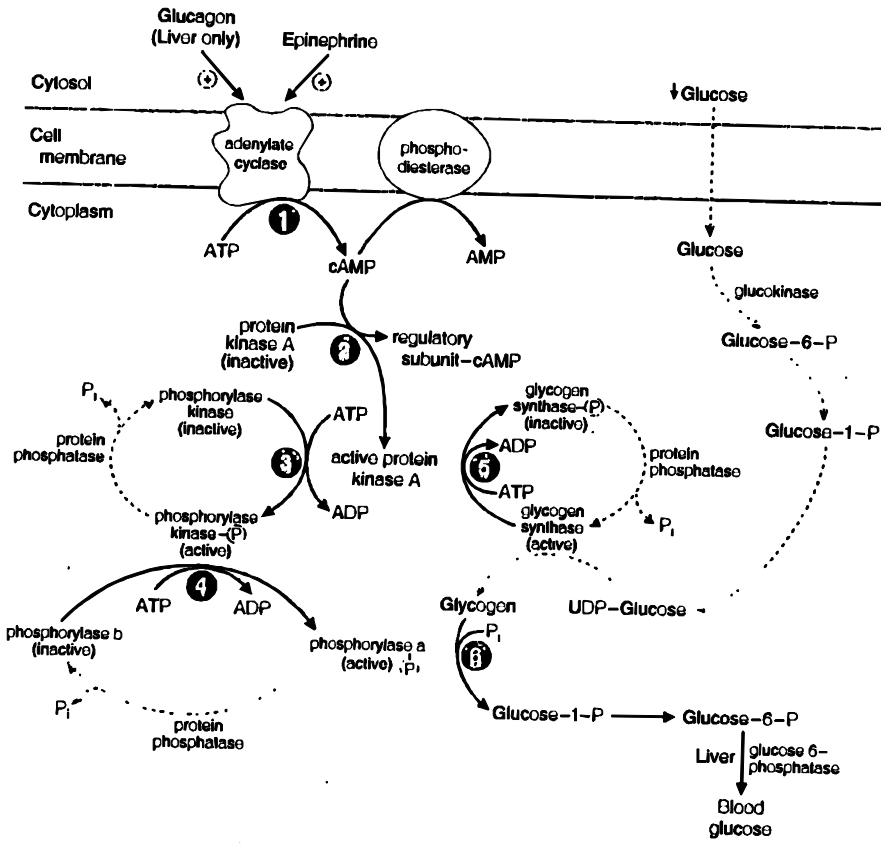


Glikojen metabolizması, glikojenin farklı dokulardaki işlevine uygun olarak düzenlenir. Karaciğerde, glikojen kan glukoz yedeği olarak işlev gördüğünden, yemekler arasındaki açlıkta ve egzersizde olduğu gibi glukoz gereksinimin arttığı durumlarda, kan glukoz düzeyini korumak üzere glikojen yıkılışı (glikojenoliz) artar ve glikojen depoları azalır. İskelet kaslarında ise glikojen ATP oluşumu için gerekli olan glikoliz birimlerinin deposu olarak işlev gördüğünden, açlıkta iskelet kasındaki glikojen depoları çok az değişikliğe uğrar.

Karaciğerde glikojen metabolizmasının kontrolü

Karaciğerde glikojen metabolizmasını etkileyen temel faktörler, glukagon/ insülin, kan glukoz düzeyi ve epinefrin (adrenalin)'dir.

Glukagon, insülin ve epinefrin, karaciğerde, glikojen metabolizmasında anahtar konumundaki **glikojen sentaz** ve **glikojen fosforilaz** enzimlerinin fosforilasyon durumlarını etkileyerek glikojenin sentez ya da yıkılışını düzenlerler:



Glukagon, açlıkta artar ve reseptörüne bağlandığında karaciğer hücresi içinde cAMP artışına neden olur. Artan cAMP, fosforilasyon şelalesini başlatır; **protein kinaz A** ve **fosforilaz kinazlar** aktiflenir. Sonuçta **glikojen fosforilaz** fosforillenir ve aktive olur; **glikojen sentaz** ise fosforillendiğinde inaktive olur. Böylece glikojenoliz hızlanırken aynı anda glikojenez baskılanır.

Protein kinaz A ve fosforilaz kinazlar, enzimlere fosfat gruplarının eklenmesini katalizlerler.

*Enzimlere bağlanmış olan fosfat gruplarının hidrolizle ayrılışını **protein fosfatazlar** katalizler. En önemli protein fosfataz olan **hepatik protein fosfataz-1 (hepatik PP-1)**, fosforilaz kinaz, glikojen fosforilaz ve glikojen sentazdan fosfat gruplarının ayrılışını katalizler. Hepatik PP-1, açlıkta glukagonun neden olduğu fosforilasyon sonucunda, bağlı olduğu glikojen partikülünden ayrılır ve **inhibitör-1** denilen bir inhibitör protein ile bağlanarak inhibe olur. İnsülin, hepatik PP-1'i indirekt olarak aktive eder.*

İnsülinin etkisi glukagonun etkisinin tersidir. İnsülin etkisiyle **glikojen fosforilaz** defosforile ve inaktive olur; buna karşın **glikojen sentaz** defosforilasyon sonucunda aktive olur. Böylece glikojenin yıkılışı hızla inhibe olurken sentezi hızla aktive olur.

Kan glukoz düzeyi, insülin ve glukagonun salgılanışını düzenler; kan glukoz düzeyindeki yükselme, insülin salgılanışını artırırken glukagon salgılanışını baskılar. Karbonhidratlı bir yemekten sonra kan glukoz düzeyi yükseldiğinde karaciğerde glikojen sentezi artar, glikojen yıkılışı ise hemen durur. İnsülin ve glukagonun düzey değişiklikleri 10-15 dakikada meydana geliyorsa da glukozun glikojen yıkılışı (glikojenoliz) üzerine direkt etkisi çok daha kısa bir sürede ortaya çıkar. Glukoz, karaciğer glikojen fosforilazının allosterik efektörüdür ve enzimin defosforilasyonuna neden olarak inaktivasyonunu hızlandırır.

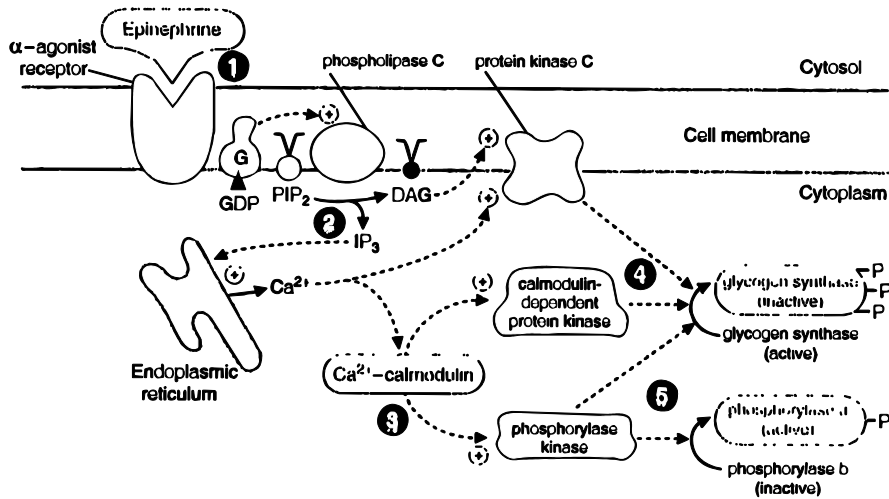
Yemekten sonra artan kan glukozu, insülin salgılanışını artırır; buna bağlı olarak insülin/glukagon oranı artar ve bunun sonucu olarak glikojen sentezi hızlanır. Kan

glukozunun hızla glikojen şeklinde depolanması sonucunda kan glukozu tekrar normal sınırlarına düşer.

Yemek aralarındaki açlıkta ise, insülin düzeyi azalırken glukagon düzeyi artar; insülin/glukagon oranının azalmasıyla glikojenoliz hızlanır ve karaciğerden kana hızlı glukoz geçişi olur. *Böylece kan glukoz düzeyindeki ufak ve hızlı değişikliklere cevap olarak karaciğerde glikojen depoları hızlı bir şekilde tekrar yapılıp ya da yıkılır.*

Epinefrin (adrenalin), karaciğerde glikojenolizi iki farklı tipteki reseptörleri ile etkileşerek uyarır. Epinefrin β reseptörlerine bağlandığında, G proteini aracılığı ile **adenilat siklazı** aktive eder ve cAMP artar; bu da **protein kinaz A**'yı aktive eder ki epinefrinin karaciğerde bu yolla etkisi glukagonun etkisine benzer.

Epinefrin α reseptörlerine bağlandığında G proteini aracılığı ile fosforilaz C, fosfatidil inozitol-4,5-bisfosfatı (PIP₂) hidrolizler; diaçil gliserol (DAG) ile inozitol trifosfat (IP₃) oluşur. IP₃ endoplazmik retikulumdan Ca²⁺ salıverilişini artırır; Ca²⁺ ve DAG de **protein kinaz C** yi aktive ederler. Ca²⁺ ayrıca kalmoduline bağlanır ve **kalmoduline bağımlı protein kinaz** ve **fosforilaz kinazları** aktive eder. **Protein kinaz C, kalmoduline bağımlı protein kinaz** ve **fosforilaz kinazlar**, **glikojen sentazın** farklı serin kalıntılarının fosforillenmesini katalizler ve glikojenez yavaşlar. Aynı anda fosforilaz kinaz, **inaktif fosforilaz b**'yi fosforilleyerek aktif fosforilaz a'ya çevrilmesini katalizler; **aktif fosforilaz a** da glikojenolizi aktive eder:



Epinefrinin salıverilişi, hipoglisemi nöbetlerinde veya egzersiz sırasında artar; karaciğerde glikojenoliz uyarılırken glikojenez baskılanır.

İskelet kaslarında glikojen metabolizmasının kontrolü

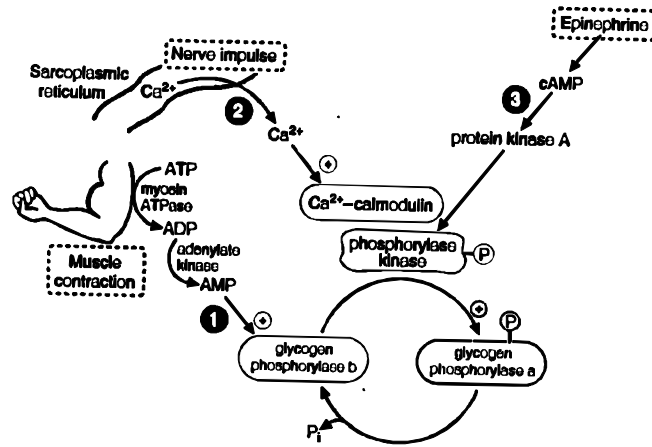
İskelet kaslarında glikojen sentez ve yıkılışının düzenlenişi bir çok yönden karaciğerdekinden farklıdır ki temel farklar şunlardır: 1) Glukagon kasları etkilemez; bu nedenle glikojen düzeyleri açlık/tokluk durumunda değişmez. 2) AMP, kas glikojen fosforilaz izoenziminin allosterik aktivatörüdür; karaciğer glikojen fosforilazını etkilemez. 3) Kastaki Ca²⁺ nun etkileri, temelde sinir uyarıları ile sarkoplazmik retikulumdan salıverilen Ca²⁺ na bağlıdır. 4) Glukoz, kas glikojen sentazının fizyolojik aktivatörü değildir. 5) Glikojen, kas glikojen sentazını karaciğer glikojen sentazına oranla güçlü bir şekilde inhibe eder (ürün inhibisyonu). Bu nedenle kaslarda gram doku başına depolanan glikojen miktarı daha azdır.

Epinefrin tarafından uyarılan protein kinaz A ile fosforilasyon sonucunda kaslarda hızlanan glikojen yıkılımı (glikojenoliz) ve baskılanan glikojen sentezi (glikojenez) karaciğerdekine benzer.

İskelet kaslarında glikojenoliz, kas kontraksiyonu, nöral uyarılar ve epinefrinle tetiklenir. İskelet kaslarında glikojenolizi etkileyen faktörler, AMP, Ca^{2+} ve epinefrin (adrenalin)'dir. İskelet kaslarında glikojenolizin kontrolü, kas kasılması için gerekli olan ATP'nin sağlanabilirliği ile ilişkilidir.

Kas glikojen fosforilazı, genetik olarak karaciğer glikojen fosforilazından farklı bir izozimdir. Kas glikojen fosforilazında AMP'yi bağlayan bir bölge bulunur. AMP bu bölgeye bağlandığında enzim biçimsel bir değişikliğe uğrar ve katalitik yeri açığa çıkar; bu olay, fosforile olan enzimin katalitik yerinin açığa çıkışına benzer.

AMP, egzersiz sırasında ATP'den *miyozin ATPaz* ve *adenilat kinaz* etkisiyle oluşur; direkt olarak glikojenolizi stimüle eder, ayrıca fosfofruktokinaz-1'i aktive ederek glikolizi hızlandırır. Böylece AMP, hem glikojenolizi hem glikolizi uyarır. Kas kasılması sırasında sarkoplazmik retikulumdan salıverilen Ca^{2+} , fosforilaz kinazın Ca^{2+} -kalmmodulin alt biriminin aktivasyonuna ve glikojenin direkt yıkılışının hızlanmasına neden olur:



Glikojen metabolizmasının kalıtsal bozukluğu ile ilgili hastalıklar

Glikojen sentezinde ya da yıkılışında görev gören enzimlerden bir tanesinin olmayışı ya da eksik oluşuna bağlı çeşitli kalıtsal hastalıklar tanımlanmıştır. Bu hastalıklar, **glikojen depo hastalıkları (glikojenozlar)** olarak bilinirler; anormal tipte veya miktarda glikojenin dokular içinde birikmesiyle karakterizedirler. Çeşitli glikojen depo hastalıklarında enzim eksikliği, ya sadece bir dokuda ya da birden fazla dokuda saptanır.

Tip I glikojen depo hastalığında (von Gierke hastalığı), hastaların karaciğer, böbrek ve bağırsak dokusunda *glukoz-6-fosfataz* aktivitesi ya çok düşüktür ya da yoktur; glikojen yapısı normaldir, depolanışı artmıştır. Hastaların karaciğer hücreleri ve böbrek tübülüs hücrelerinde normal tipte glikojen birikimi olur; bunlarda glikojen yıkılımı olmaz. Tip I glikojen depo hastalığının belirtileri, şiddetli açlık hipoglisemisi, hiperketonemi, hiperürisemi ve hiperlipemidir.

Tip II glikojen depo hastalığında (Pompe hastalığı), *lizozomal $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozidaz (asit maltaz)* yoktur; özellikle karaciğer, kalp ve kaslar olmak üzere lizozomları olan bütün organlar etkilenir; kan şekeri normaldir. Tip II glikojen depo hastalığında kalp yetmezliğinden ölüm olur.

Tip III glikojen depo hastalığında (Cori ya da Forbes hastalığı), *dal koparıcı enzim* yoktur; karaciğer, kalp ve iskelet kasları etkilenir. Tip III glikojen depo hastalığında kısa dış zincirli glikojen (limit dekstrin) birikimi olur.

Tip IV glikojen depo hastalığında (Andersen hastalığı), dallandırıcı enzim yoktur; karaciğer ve diğer organlarda birkaç dallanma noktasına sahip uzun dış zincirli glikojen birikimi olur.

Tip V glikojen depo hastalığında (Mc Ardlе hastalığı), kas glikojen fosforilazı bulunmaz; kaslarda yapısı normal glikojen birikimi olur. Bu hastaların kanında egzersizden sonra laktat yükselişi olmaz.

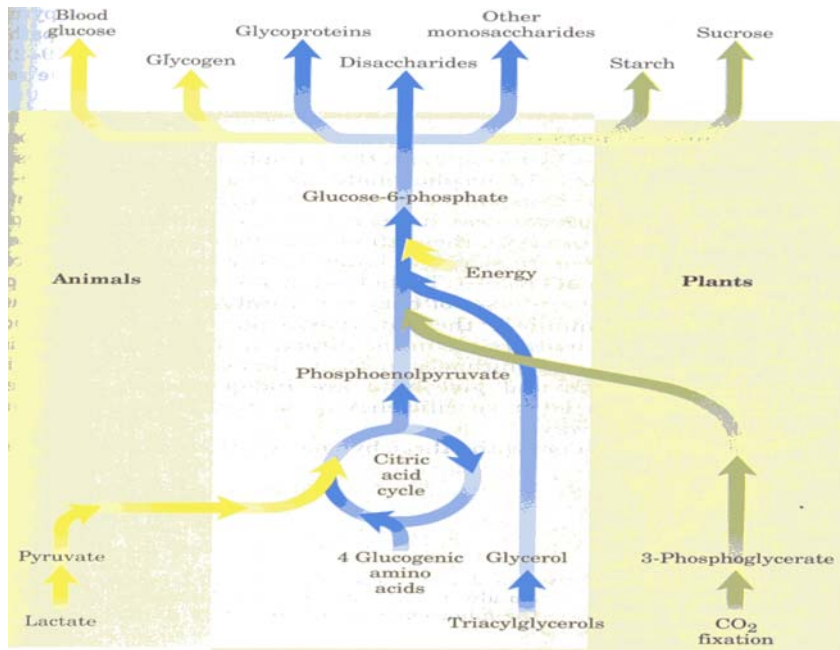
Tip VI glikojen depo hastalığında (Hers hastalığı), karaciğer fosforilazı eksiktir.

Tip VII glikojen depo hastalığında (Tauri hastalığı), kas ve kırmızı kan hücrelerinde fosfofruktokinaz eksiktir.

Tip VIII glikojen depo hastalığında (Tip IX^d), karaciğer fosforilaz kinazı yoktur.

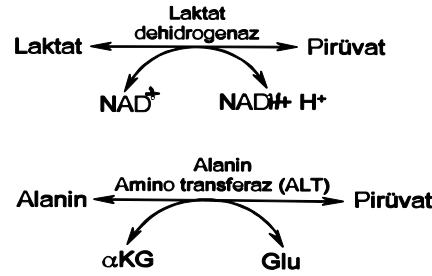
Glukoneojenez

Glukoneojenez, karbonhidrat olmayan prekürsörlerden hücre içinde glukoz biyosentezidir. Glukoneojenez, bütün hayvanlar, bitkiler, mantarlar ve mikroorganizmalarda bulunan evrensel bir yoldur. İnsan ve diğer memelilerin yaşamlarını sürdürebilmeleri için glukoz sentez etmeleri şarttır; diyetle yeterli miktarda karbonhidrat alınmadığında ya da uzun süreli açlıkta otganizmanın glukoz gereksinimi glukoneojenezle sağlanır. *Karaciğer glikojeni ancak 10-18 saatlik açlıkta gerekli olan glukozu sağlar; daha uzun süreli açlıkta karaciğer glikojeni tükendiğinden glukozun karbonhidrat olmayan maddelerden sentezlenmesi gerekir.* Glukoneojenez, özellikle sinir sistemi, eritrositler, böbrek medüllası, gözün lens ve korneası, testisler ve başka bazı organlar için önemlidir. Beyin dokusu günde yaklaşık 120 gram kadar glukoz kullanır ve bunun büyük kısmı glukoneojenezle sağlanır. Glukoneojenezin organizmada ayrıca asit-baz dengesinin korunmasında, amino asit dengesinin sürdürülmesinde, biyosentezler için bazı ön maddelerin sağlanmasında önemli rolü vardır. Glukozun hayvanlardaki prekürsörü laktat, pirüvat, gliserol ve bazı amino asitlerdir:



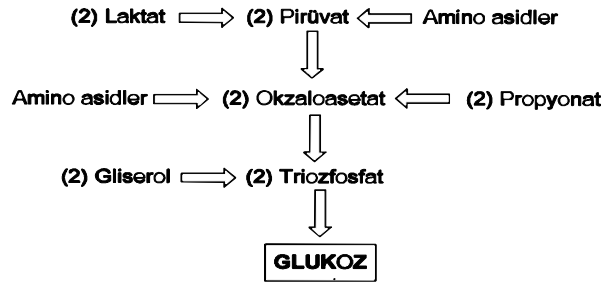
Besinlerle yeterince karbonhidrat alınmadığı durumlarda sinir sistemi ve eritrositlere, anaerobik koşullarda kaslara enerji kaynağı olarak gereken glukoz, glukoneojenez vasıtasıyla sağlanır. Dokularda oluşan laktat ve gliserol gibi maddelerin kandan temizlenmesi de glukoneojenez vasıtasıyla olur.

Laktat, hücrelerde anaerobik glikoliz sırasında oluşur; örneğin kaslarda egzersiz sırasında ve eritrositlerde meydana gelir. Pirüvat, karaciğer hücreleri içinde laktat ve alaninden meydana gelir:



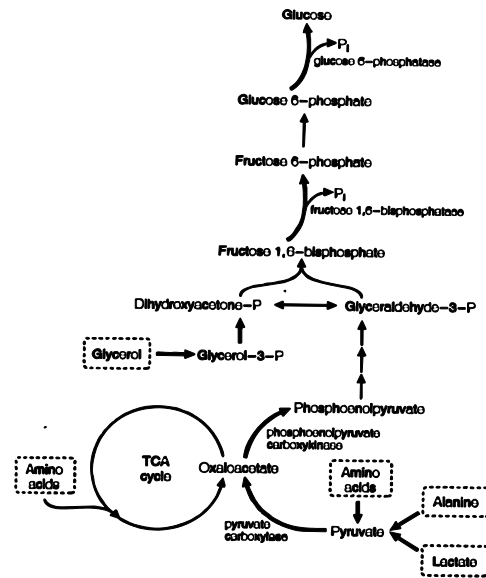
Gliserol, yağ dokusunda, triaçilgliserollerin hidrolizi sonucunda meydana gelir.

Glukojenik amino asitler, başlıca kas proteinlerinin yıkılışı sırasında serbest hale geçmektedirler. Alanin, en önemli glukojenik amino asittir. Ancak serin ve diğer glukojenik amino asitlerden de ya pirüvat üzerinden ya da trikarboksilik asit döngüsünün (TCA döngüsü, sitrat döngüsü) α -ketoglutarat, süksinat, oksaloasetat gibi ara ürünleri üzerinden glukoz sentezlenir:

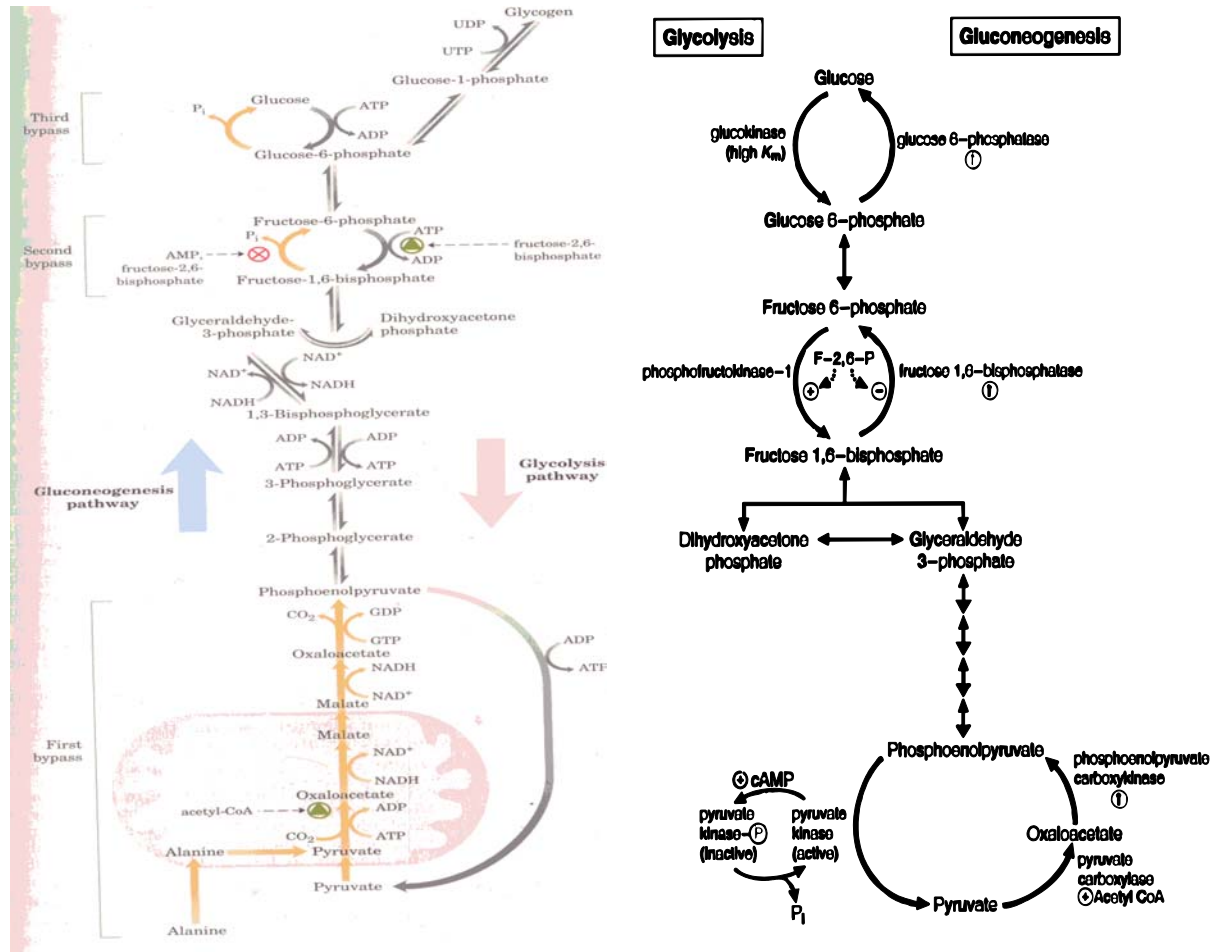


Glukoneojenez, yüksek hayvanlarda büyük oranda karaciğerde olur; glukoneojenezden sorumlu temel organ karaciğerdir. Ancak böbrek korteksinde de çok daha az miktarda glukoneojenez olur; yeni oluşan glukozun %90'ı karaciğerde sentezlenirken %10'u böbreğin korteksinde sentezlenir.

Karbonhidrat katabolizmasında glukozun pirüvata glikolitik dönüşümü merkezi bir yol olduğu gibi, glukoneojenezde de pirüvatın glukozu dönüşümü merkezi bir yoldur. Glikoliz yolunda glukoz pirüvata, glukoneojenezde ise pirüvat glukozu çevrilmektedir:



Glukoneojenezin on enzimatik reaksiyonundan yedisi, glikolitik reaksiyonların tersidir; ancak glikoliz esas olarak in vivo irreversibl olan üç reaksiyonu glukoneojenezde kullanılamaz. Glukoneojenezde kullanılamayan glikoliz yolu reaksiyonları şunlardır: **Heksokinaz** vasıtasıyla glukozun glukoz-6-fosfata dönüşümü, **fosfofruktokinaz-1** vasıtasıyla fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-bisfosfata dönüşümü ve **pirüvat kinaz** vasıtasıyla fosfoenolpirüvatın pirüvata dönüşümü. Bu üç basamak, glukoneojenezde görev alan fakat glikolizde görev almayan başka enzimler vasıtasıyla bypass edilir ki glukoneojenezin üç bypass reaksiyonu şunlardır: Pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşümü, fruktoz-1,6-bisfosfatın fruktoz-6-fosfata dönüşümü ve glukoz-6-fosfatın serbest glukozu dönüşümü. Glukoneojenezin bu üç bypass reaksiyonunu ayrıntılı olarak tartışmadan önce glukoneojenezin ve glikoliz birbirine karşılık gelen yollarını topluca şu şekilde gösterilebiliriz:

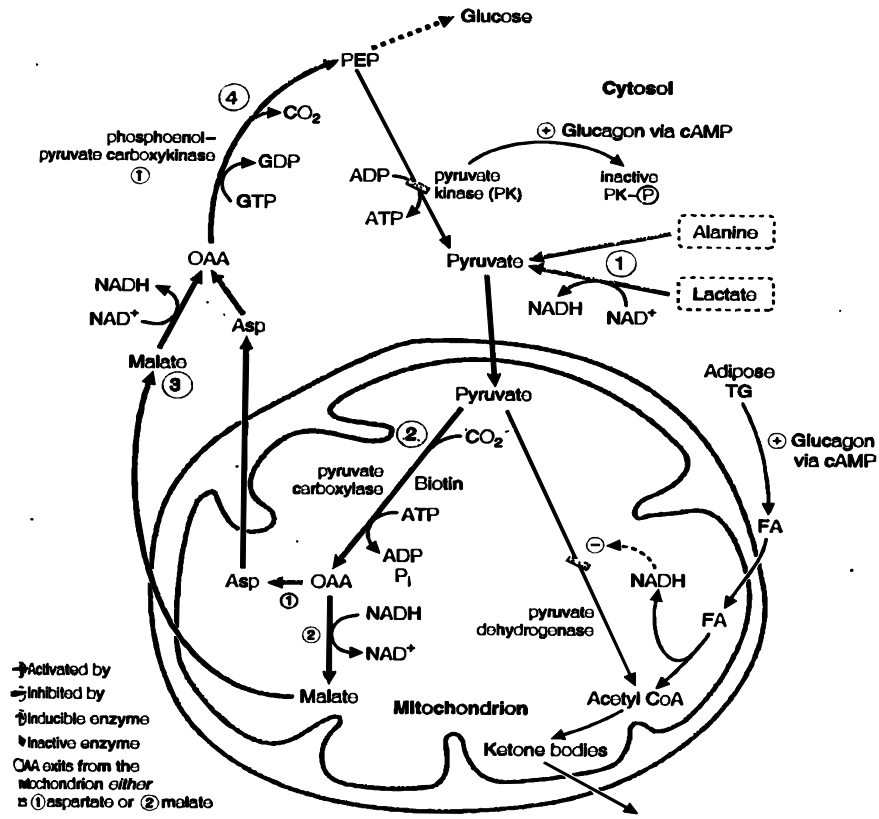


Glikolizde görev alan heksokinaz, fosfofruktokinaz-1 ve pirüvat kinaz enzimleri, glukoneojenezde görev almazlar.

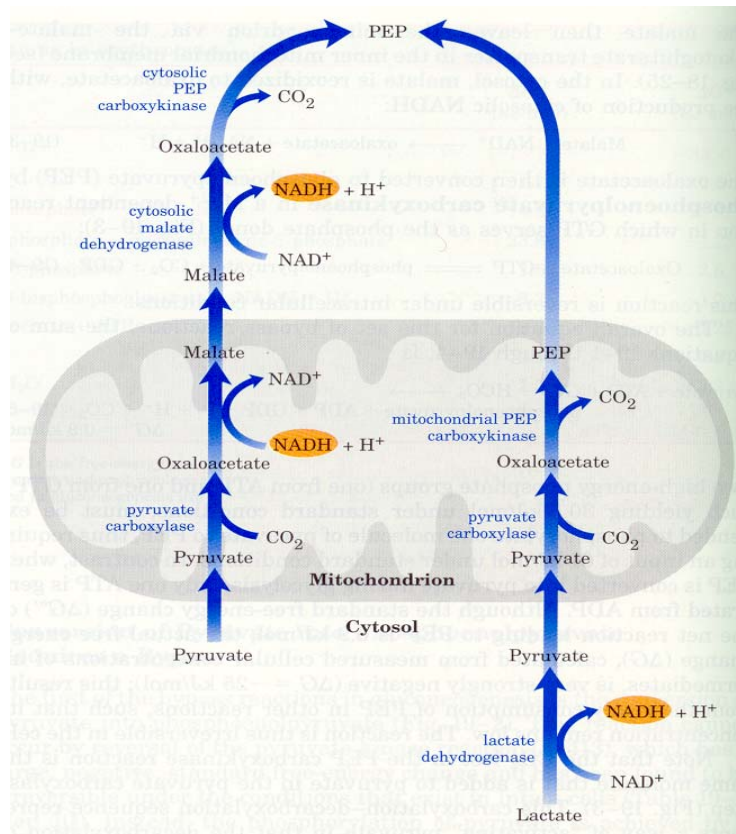
Hem glikoliz hem glukoneojenez, hücrede irreversibl süreçlerdir.

Glukoneojenezde anahtar enzimler, pirüvat karboksilaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz, fruktoz-1,6-bisfosfataz ve glukoz-6-fosfatazdır.

Glukoneojenezdeki bypass reaksiyonlarından ilki, pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşmesidir ki bu aynı zamanda glukoneojenezin düzenlenmesinde birinci kontrol noktasıdır. Pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşmesi sürecinde önce pirüvat, sitozolden mitokondriye transport edilir veya alaninin deaminasyonu vasıtasıyla mitokondride oluşturulur. Daha sonra pirüvat, **pirüvat karboksilaz** vasıtasıyla oksaloasetata dönüştürülür:

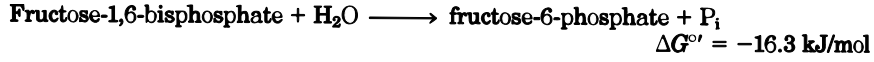


Glukoneojenik prekürsör laktat olduğunda pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşümü daha kısa yoldan gerçekleşir ki bu yol, eritrositlerde veya kasta glikoliz vasıtasıyla oluşturulan laktatı kullanılır yapar:



Sitoplazmada fosfoenolpirüvat oluşuktan sonra; glikolizdeki olayların geri dönüşü ile fruktoz-1,6-bisfosfat oluşur. Fosfoenolpirüvattan fruktoz-1,6-bisfosfata kadar olan tüm reaksiyonlar reverzibldir, glikolizdeki aynı enzimler tarafından katalizlenirler ve sitozolde dengeye yakın bir eşitlikle meydana gelirler, substrat konsantrasyonlarına bağımlı olarak yön değiştirirler.

Fruktoz-1,6-bisfosfat, sitozolde Mg^{2+} -bağımlı **fruktoz-1,6-bisfosfataz**ın etkisiyle C-1'deki fosfatını kaybeder ve fruktoz-6-fosfata dönüşür:



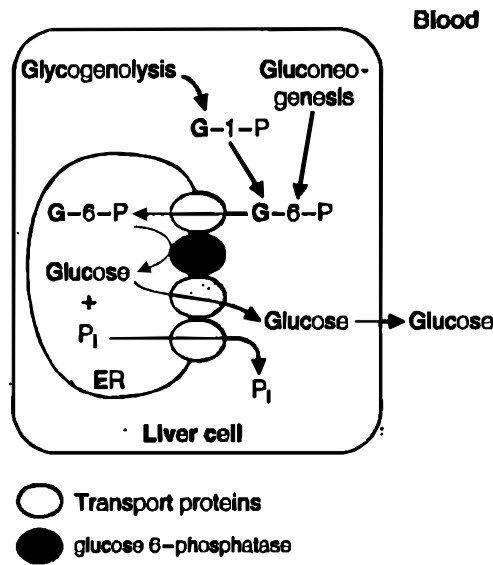
Fruktoz-1,6-bisfosfatın fruktoz-6-fosfata çevrilişi, glukoneojenezin düzenlenmesinde ikinci ve önemli bir kontrol noktasıdır. Fruktoz-1,6-bisfosfataz tarafından katalizlenen bu reaksiyon irreverzibldir; glikolitik enzimlerden fosfofruktokinaz-1 (PFK-1) bu reaksiyonu katalizlemez ve bu aşamada ATP ya da ADP kullanılmaz. Fruktoz-1,6-bisfosfataz, fruktoz-2,6-bisfosfat ve AMP ile inhibe olur; açlıkta fruktoz-1,6-bisfosfatazın konsantrasyonu artar.

Fruktoz-6-fosfat, **fosfoglukozizomeraz** etkisiyle ve glikolizdeki olayın tersi olayla glukoz-6-fosfata dönüşür. Bu reaksiyon reverzibldir; hem glikolizde hem glukoneojenezde aynı enzim bu iki heksoz monofosfatın birbirine dönüşümünü katalizler.

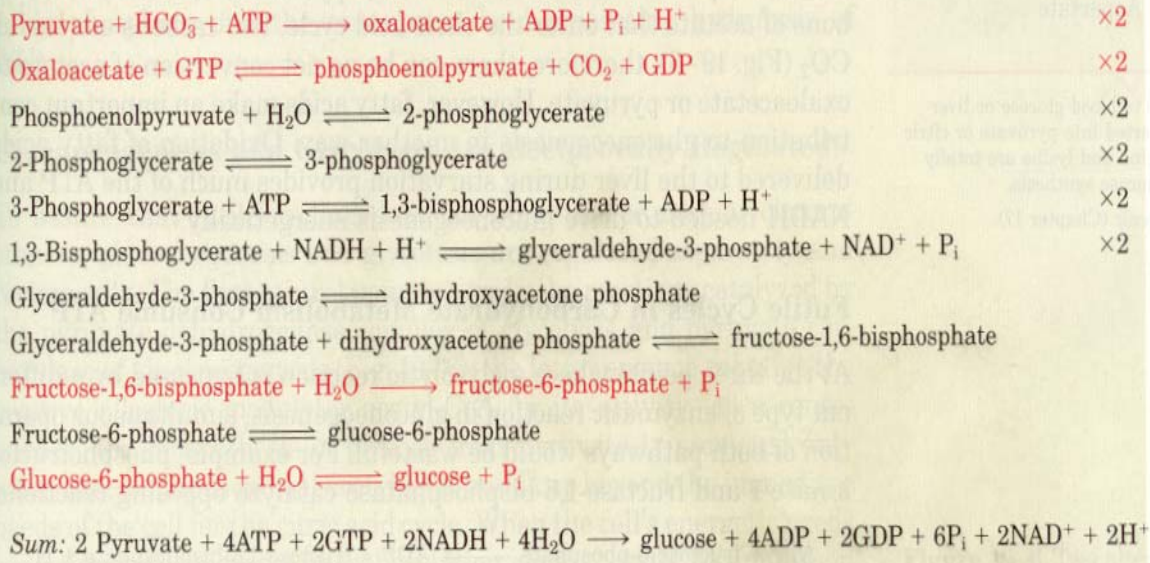
Glukoneojenezin en son basamağı, glukoz-6-fosfattan fosfatın ayrılarak glukozun serbestleşmesidir. Bu reaksiyon, glukoneojenezin düzenlenmesinde üçüncü kontrol noktasıdır ve Mg^{2+} -bağımlı **glukoz-6-fosfataz** enzimi etkisiyle gerçekleşir:



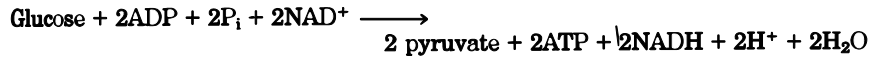
Glukoz-6-fosfataz, başlıca karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulumda membranda lokalize olarak bulunur; bir miktar böbrek korteksinde ve bağırsakta da vardır. Glukoz-6-fosfatazın konsantrasyonu açlıkta artar. İskelet kaslarında, beyinde ve adipoz dokuda glukoz-6-fosfataz olmadığından buralarda glukoneojenez olmaz; bu dokularda glukoneojenik ön maddelerden glukoz-6-fosfat oluşursa da kana serbest glukoz verilemez. Karaciğerde glukoneojenez vasıtasıyla oluşturulan ve diyetle alınan glukoz ise kullanılmak üzere kan akımı yoluyla iskelet kası, beyin, adipoz doku ve diğer dokulara iletilir:



Pirüvattan oluşturulan her glukoz molekülü için 4 ATP formunda ve 2 GTP formunda olmak üzere altı yüksek enerjili fosfat grubu ile 2 molekül NADH gereklidir. Pirüvattan serbest kan glukozu oluşumuna yol açan biyosentetik reaksiyonlar özetle şunlardır:

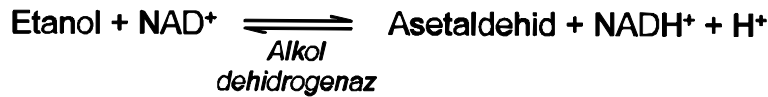


Glikoliz yoluyla glukozun pirüvata dönüşümünün yalnızca 2 molekül ATP sağladığını biliyoruz:

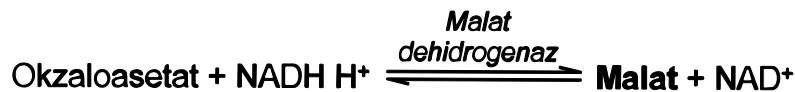


Buna göre pirüvattan glukoz biyosentezi, enerjetik olarak pahalı bir süreçtir. Açlıkta, glukoneojenez için gerekli olan enerji, yağ asitlerinin β-oksidasyonundan sağlanır.

Etanol, glikoneojenezi inhibe eder ve hipoglisemi oluşturur. Çünkü, etanol, karaciğerde metabolize olur ve büyük miktarda indirgeyici ekivalanlar oluşturur:



Alkolün oksidasyonu sırasında büyük miktarda indirgeyici ekivalanlar oluşmasının sonucu olarak karaciğer hücreleri sitozolünde [NADH] / [NAD⁺] oranı artar; böylece laktat dehidrojenaz ve malat dehidrojenazın katalizlediği reaksiyonlar, sırasıyla laktat ve malat yönüne kayar:



Sonuçta, etanol, hücre içi glukoneojenezin en önemli maddelerinden pirüvat ve oksaloasetatın tükenişine neden olduğundan glukoneojenez inhibe olur ve hipoglisemi meydana gelir.

Burada tartıştığımız yolla sadece pirüvattan değil, aynı zamanda sitrik asit döngüsü ara ürünleri olan sitrat, izositrat, α-ketoglutarat, süksinat, fumarat ve malattan da glukoz sentezlenir. Proteinlerden türeyen pekçok amino asidin karbon atomlarının bazıları veya hepsi, memelilerde eninde sonunda ya pirüvata ya da sitrik asit döngüsünün bazı ara ürünlerine dönüşür ki böyle amino asitler **glukojenik amino asitler** olarak adlandırılırlar. Glukojenik amino asitlerin glukoneojeneze giriş yerine göre gruplanması şu şekildedir:

Pyruvate	Succinyl-CoA
Alanine	Valine
Serine	Threonine
Cysteine	Methionine
Glycine	†Isoleucine
†Tryptophan	Fumarate
α-Ketoglutarate	†Phenylalanine
Glutamate	†Tyrosine
Glutamine	Oxaloacetate
Proline	Asparagine
Arginine	Aspartate
Histidine	

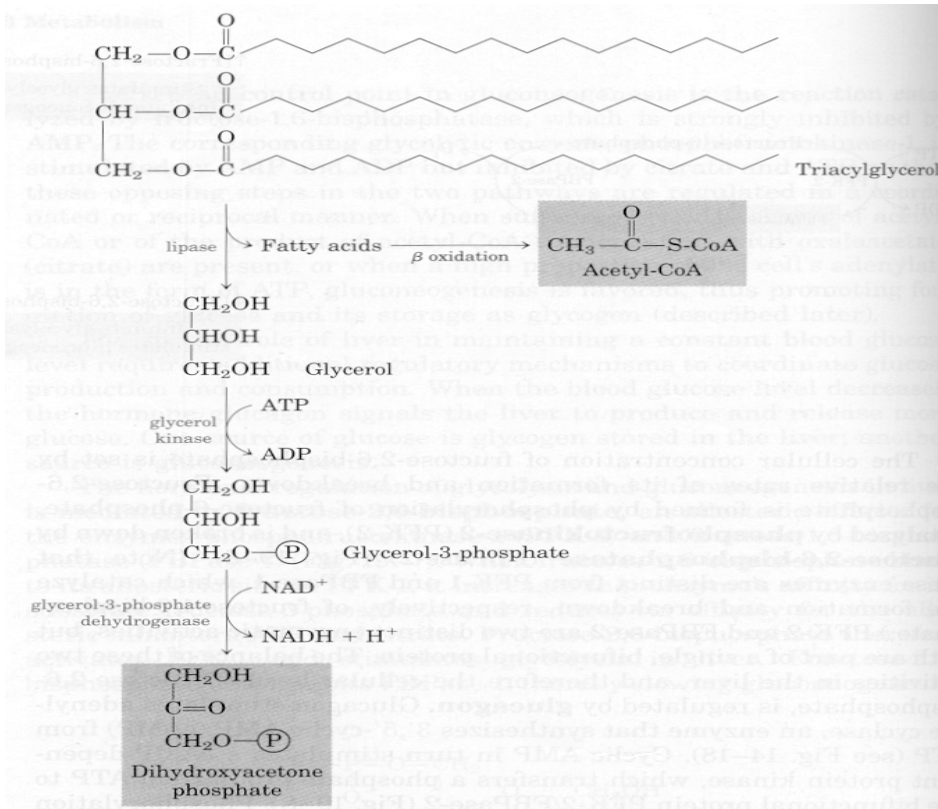
= Bu amino asitler aynı zamanda ketojeniktirler; keton cisimlerine dönüşebilirler.

Amino asitlerin glukoneojenezdeki katkısı %58 kadardır.

Alanin ve glutamin özellikle önemlidirler. Bu amino asitler, amino gruplarının ekstrahepatik dokulardan karaciğere transportu için kullanılan başlıca moleküllerdir. Alanin ve glutaminin amino gruplarının karaciğer hücrelerinin mitokondrilerinde çıkarılmasından sonra geriye kalan karbon iskelet(alaninden pirüvat, glutaminden α-ketoglutarat), glukoneojenez yoluna girer.

Memelilerde yağ asitlerinin karbon iskeleti glukozaya dönüşmez. Yağ asitleri, oksidatif yıkılım sonucunda sadece asetil-CoA oluştururlar. Asetatın her iki karbonu da sitrik asit döngüsünde CO₂ olarak kaybolur. Ancak yağ asitleri, glukoneojeneze bir başka yoldan yardım ederler; açlık sırasında karaciğere gelen yağ asitlerinin oksidasyonu, glukoneojenez için gerekli olan ATP ve NADH'ın çoğunu sağlarlar.

Triasilgliserollerin hidrolizi sonucu oluşan gliserol, gliserol-3-fosfat üzerinden dihidroksiaseton fosfata dönüştükten sonra glukoneojenez yoluna girer:



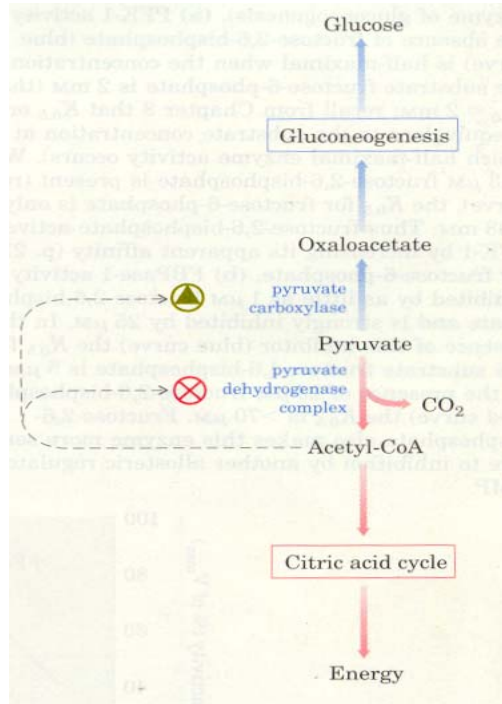
Lipolizin glukoneojenezdeki katkısı %10 kadardır.

Glukoneojenez ve glikolizin karşılıklı düzenlenmesi

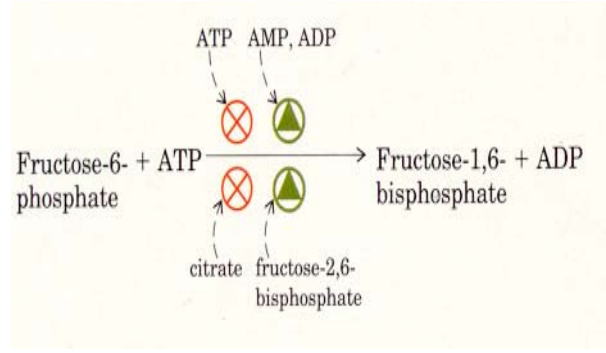
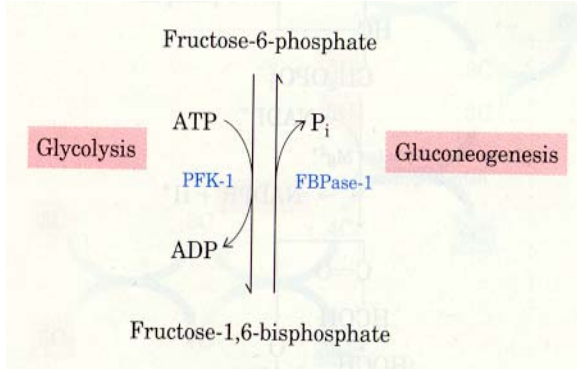
Glukoneojenez ve glikoliz birbirinden üç basamakta farklıdır ki bu basamakları katalizleyen enzimler şunlardır:

<i>Glukoneojenez</i>	<i>Glikoliz</i>
Pirüvat karboksilaz ve fosfoenolpirüvat karboksikinaz	Pirüvat kinaz
Fruktoz-1,6-bisfosfataz	Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)
Glukoz-6-fosfataz	Heksokinaz ve/veya glukokinaz

Glukoneojenez ve glikolizde birbirinden farklı olan basamakları katalizleyen enzim aktiviteleri kontrol edilebildiğinden fizyolojik koşullara bağımlı olarak ya glikoliz ya da glukoneojenez meydana gelir. Bir başka deyişle; glukoneojenez ve glikoliz, ayrı ayrı karşılıklı olarak düzenlenirler. İlk kontrol noktası, glikoliz için **pirüvat dehidrojenaz kompleksi** vasıtasıyla katalizlenen; glukoneojenez için ise **pirüvat karboksilaz** vasıtasıyla katalizlenen reaksiyondur. Pirüvat karboksilaz, aktivitesi için, pozitif allosterik modülatör olarak asetil-CoA gerektirir. Bunun bir sonucu olarak pirüvattan glukozun sentezi, yalnızca sitrik asit döngüsü için hücrenin acil ihtiyacının çok üzerinde mitokondriyal asetil-CoA meydana getirildiğinde gerçekleşir. Asetil-CoA'nın artmış konsantrasyonu, pirüvat dehidrojenaz kompleksini inhibe ederek pirüvattan asetil-CoA oluşumunu ve dolayısıyla glikolizi yavaşlatır; pirüvat karboksilazı ise aktive ederek glukoneojenezi hızlandırır:



Glukoneojenez ve glikolizin karşılıklı düzenlenmesinde ikinci kontrol noktası, glukoneojenez için **fruktoz-1,6-bisfosfataz-1 (FBPase-1)** vasıtasıyla katalizlenen; glikoliz için ise **fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)** vasıtasıyla katalizlenen reaksiyondur. Fruktoz-1,6-bisfosfataz (FBPase-1), AMP tarafından inhibe edilir; açlıkta konsantrasyonu artar. Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1) ise fruktoz-2,6-bisfosfat, AMP ve ADP tarafından uyarılır, fakat sitrat ve ATP tarafından inhibe edilir:

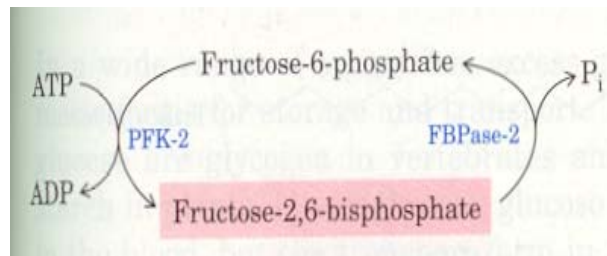


Bunun sonucu olarak asetil-CoA veya bunun oksaloasetat ile kondensasyon ürünü olan sitrat konsantrasyonu yeterli olduğunda veya ATP/ADP oranı yüksek olduğunda glukoneojenez tercih edilir. *Karaciğerde yeterli glikojen varsa ve glukoz-6-fosfat enzimi aktivitesi yeterliyse, glukoneojenez yolunda oluşan glukoz-6-fosfattan glukoz serbestleştirilir ve serbest glukoz karaciğerden kana verilir. Karaciğerde yeterli glikojen yoksa ve glukoz-6-fosfat enzimi aktivitesi yetersizse, glukoneojenez yolunda oluşan glukoz-6-fosfat, glikoneojenez yoluna girerek glikojen oluşumunu sağlar.*

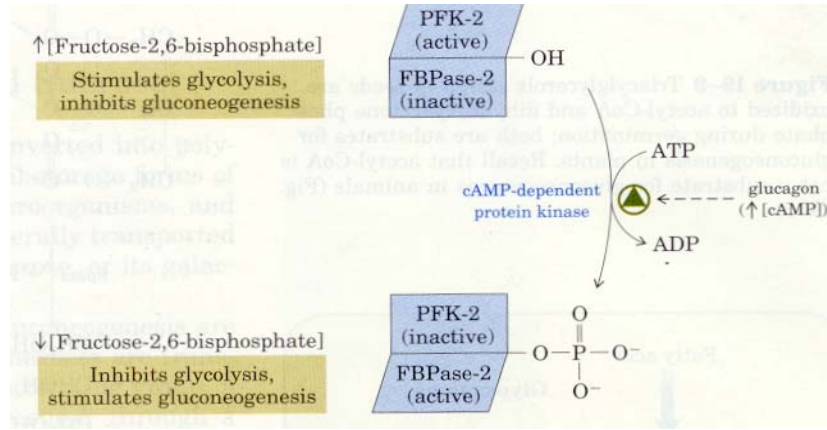
Karaciğerin sabit bir kan glukoz düzeyinin sürdürülmesindeki özel rolü, glukoz üretim ve tüketimini birbirine göre ayarlamak için ek düzenleyici mekanizmalar gerektirir. Kan glukoz düzeyi düştüğünde **glukagon** hormonu, karaciğeri daha fazla glukoz sentezlemek ve serbestleştirmek üzere uyarır; glukozun bir kaynağı karaciğerde depolanmış olan glikojen, diğer kaynağı ise glukoneojenezdir.

Karaciğerde glukoneojenez ve glikolizin hormonal düzenlenmesi, fruktoz-2,6-bisfosfat aracılığıyla olur. **Fruktoz-2,6-bisfosfat**, fosfofruktokinaz-1(PFK-1) ve fruktoz-1,6-bisfosfataz(FBPase-1) enzimlerinin allosterik efektörüdür. *Fruktoz-2,6-bisfosfat, PFK-1 üzerindeki allosterik yere bağlandığında enzimin substratı olan fruktoz-6-fosfat için affinitesini artırır, allosterik inhibitörleri olan ATP ve sitrat için affinitesini ise azaltır. Bunun sonucu olarak fruktoz-2,6-bisfosfat, karaciğerde PFK-1'i ve glikolizi stimüle eder. Fruktoz-2,6-bisfosfat, aynı zamanda FBPase-1'i inhibe eder ve buna bağlı olarak glukoneojenezi yavaşlatır.*

Fruktoz-2,6-bisfosfat, **fosfofruktokinaz-2(PFK-2)** tarafından katalizlenen bir reaksiyonda fruktoz-6-fosfatın fosforilasyonu vasıtasıyla oluşturulur; **fruktoz-2,6-bisfosfataz(FBPase-2)** tarafından yıkılır:



*PFK-2 ve FBPase-2, iki ayrı enzimatik aktivitedirler; fakat her ikisi bifonksiyonel tek bir proteinin kısımlarıdır. Bu iki aktivitenin dengesi ve dolayısıyla fruktoz-2,6-bisfosfatın sellüler düzeyi, karaciğerde **glukagon** vasıtasıyla düzenlenir:*



Glukagon, ATP'den cAMP oluşumunu sağlayan **adenilat siklaz** enzimini de stimüle eder. cAMP-bağımlı protein kinaz vasıtasıyla PFK-2/FBPase-2 proteininin fosforilasyonu, PFK-2 aktivitesini inhibe eder; FBPase-2 aktivitesini ise artırır. Bu nedenle glukagon, fruktoz-2,6-bisfosfatın sellüler aktivitesini daha da düşürür; glikolizi inhibe eder ve glukoneojenezi stimüle eder.

Glukoneojenez uzun süren açlıkta meydana gelirse de ayrıca uzayan egzersizlerde, yüksek proteinli ve düşük karbonhidratlı diyet alındığında ve streste de stimüle olabilir. Bunun nedeni, glukoneojenez ve glikolizde anahtar konumundaki enzimlerin aktivasyon ve inaktivasyonu, glukoneojeneze spesifik bazı enzim sentezlerinin indüksiyonu, glukoneojenik öncül maddelerin oluşum ve salıverilişinin artışıdır.

Pirüvat, glukoneojenezin anahtar ön maddesidir; laktat ve özellikle alanin olmak üzere glukojenik amino asitlerden meydana gelir. Egzersiz sırasında kas ve kırmızı kan hücrelerinde laktatın oluşumu artar ve glukoneojenez hızlanır. İnsülin azalıp kortizol arttığında da kaslardan amino asitlerin salıverilişi artar ve glukoneojenez hızlanır. Amino asitlerin sağlanması ve dolayısıyla glukoneojenezin hızı, yüksek proteinli düşük karbonhidratlı diyet alındığında da artar.

Glikolizin anahtar enzimlerinden **glukokinaz**ın konsantrasyonu insülin ile artar. **Fosfofruktokinaz-1 (PFK-1)**, fruktoz-2,6-bisfosfat, AMP ve ADP tarafından uyarılır, fakat sitrat ve ATP tarafından inhibe edilir. **Pirüvat kinaz**, fruktoz-1,6-bisfosfat ile aktive olur, ATP, alanin ile ve fosforilasyon sonucunda inhibe olur. *Glukagon ve epinefrin, cAMP'ı artırır; cAMP da protein kinaz A'yı aktive ederek fosforilasyonu hızlandırır ve dolayısıyla pirüvat kinazı inhibe eder; fosfoenolpirüvat pirüvata çevrilemeyince de glukoneojenez yoluna girer.*

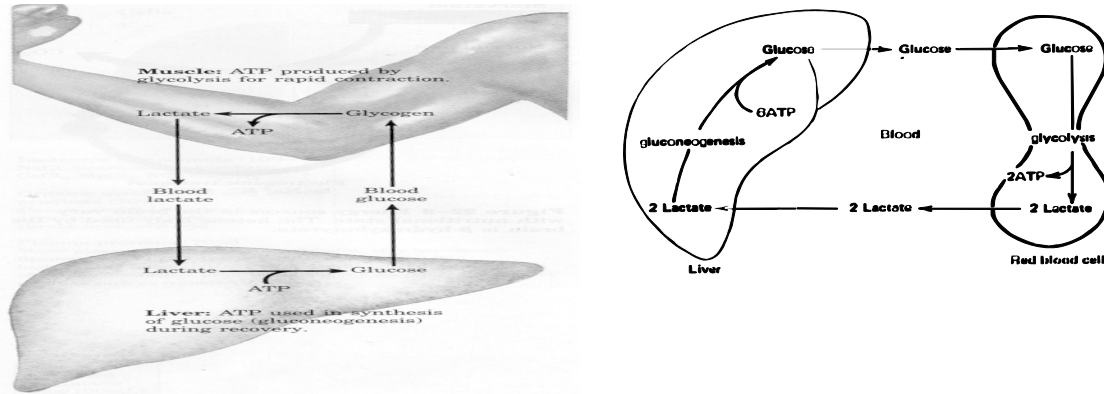
Glukoneojenezin anahtar enzimlerinden **pirüvat karboksilaz**, asetil-CoA ile aktive olur. **Sitozolik fosfoenolpirüvat karboksikinaz**ın konsantrasyonu glukagon, epinefrin ve glukokortikoidlerin etkisiyle artarken insülin etkisiyle azalır. *Fosfoenolpirüvat karboksikinaz enzimi için temel indükleyici cAMP'tir; açlık sırasında glukagon, cAMP oluşumunu hızlandırır; egzersiz ve streste de epinefrin etkisiyle cAMP oluşumu artar. cAMP, protein kinaz A'yı aktive eder; bu da fosfoenolpirüvat karboksikinaz geninin transkripsiyonunu stimüle eden proteinleri fosforile eder; fosfoenolpirüvat karboksikinaz için mRNA sentezinin artması sonucunda enzim sentezi hızlanır. Fruktoz-1,6-bisfosfataz, fruktoz-2,6-bisfosfat ve AMP ile inhibe olur; açlıkta konsantrasyonu artar. Glukoz-6-fosfataz konsantrasyonu açlıkta artar.*

Açlıkta, insülin düzeyi düşerken glukagon düzeyi yükselir; buna bağımlı olarak adipoz dokunun triaçilgliserol depolarından yağ asitleri ve gliserol serbest hale geçer. Yağ asitleri

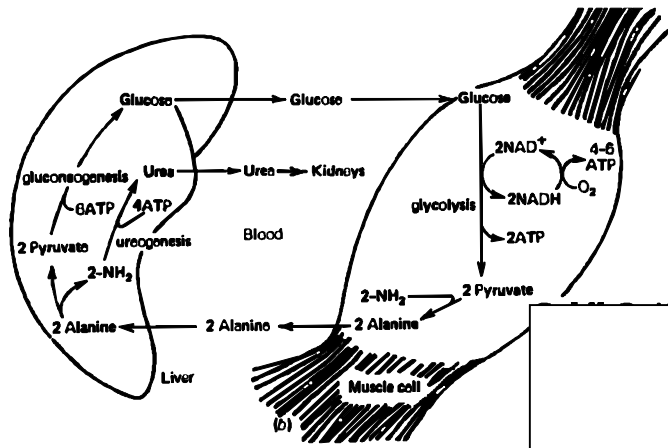
karaciğere gelir; burada β -oksidasyona uğrayarak asetil-CoA, NADH ve ATP oluştururlar. Buna bağımlı olarak ADP konsantrasyonu azalır. Bunun sonucunda pirüvat dehidrojenaz inaktif şekle çevrilir ve pirüvatın asetil-CoA'ya çevrilişi baskılanır. Yağ asitlerinin β -oksidasyonu sonucunda artan asetil-CoA, pirüvat karboksilazı allosterik olarak aktive eder; bu nedenle laktat ya da alaninden oluşan pirüvat hızla oksaloasetata çevrilir.

Cori döngüsü ve glukoz-alanin döngüsü

Cori döngüsü ve glukoz-alanin döngüsü, glukoneojenezde önemli rol oynayan döngülerdir. Aşırı kas aktivitesi sırasında iskelet kası, enerji kaynağı olarak glikojeni glikoliz yoluyla kullanır. Kasta oluşan laktatın bir kısmı, karaciğere transport edilir ve glukoz oluşturmak için kullanılır. Karaciğerde oluşan glukoz da kana geçerek glikojen depolarını tamamlamak üzere kasa döner. Bu glukoz→laktat→glukoz yolu, Cori döngüsü olarak bilinen döngüyü meydana getirir:



Glukoz-alanin döngüsü, kan glukozunun kas tarafından alınıp burada glikoliz yoluyla yıkılması, oluşan pirüvatın alanine dönüşmesi, alaninin kasta kana verilip kandan da karaciğer tarafından tutularak pirüvat üzerinden glukoneojenez yolunda glukozla dönüştürülmesi ve oluşan glukozun karaciğerden kana verilmesi şeklinde sürer:



Evcil kanatlılarda glukoneojenez

Glukoneojenetik bir enzim olan fosfoenolpirüvat karboksikinaz civcivlerde çoğunlukla mitokondriyal, ratlarda sitozolik, kobaylarda hem sitozolik hem mitokondriyal olduğundan, bu hayvanlarda glukoneojenez bazı farklılıklar gösterir. Civcivler, açlıkta glukoneojenez amacıyla pirüvat ve alaninden iyi yararlanamazlar; ancak laktat ve gliserolü iyi kullanırlar.

Gelişmesini tamamlamamış civcivlerde görülen yağlı karaciğer ve böbrek sendromu, ani uyuşukluk ve hızla şekillenen bir felç halini izleyen ölümlerle karakterizedir. Bu bozuklukta kan glukozu yarıdan fazla azalma gösterir; önemli glukoneojenez enzimlerinden glukoz-6-fosfataz, fruktoz-1,6-bisfosfataz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz ve pirüvat karboksilaz aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak glukoneojenez bozulmuştur. Civcivlere biotin verilmesi, aktivitesi için biotin gerektiren pirüvat karboksilaz enzimini ve dolayısıyla glukoneojenezi düzeltici etki yapar.

Diğer monosakkaritlerin metabolizması

Karbonhidrat metabolizmasının merkezinde bulunan ve diyetteki şekerlerin en önemlisi glukozdur. Diyette bulunan diğer şekerler, glukoz metabolizmasının ara ürünlerine çevrilerek metabolize olmaktadır. Proteoglikanlar, gangliozidler ve diğer karbonhidrat içeren bileşiklerin sentezi için glukozdan farklı bir karbonhidrat gerektiğinde bu karbonhidrat glukozdan sentezlenir.

Fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritler de çoğu organizmada fosforillenmiş türevlere dönüştükten sonra metabolize edilirler.

D-Fruktoz metabolizması

Fruktoz, erişkin bir insanın diyetinde bulunan ikinci önemli şekerdir. Fruktoz, balda ve birçok meyvede serbest halde, çay şekeri ve bazı meyvelerde sakkaroz şeklinde bulunur. Sakkaroz, ince bağırsakta glukoz ve fruktoza hidroliz olmaktadır.

Serbest fruktoz, kolaylaştırılmış diffüzyonla ince bağırsak epitel hücrelerine ve diğer hücrelere geçer. Fruktozun hücreye alınması ve metabolizması insülin bağımsızdır.

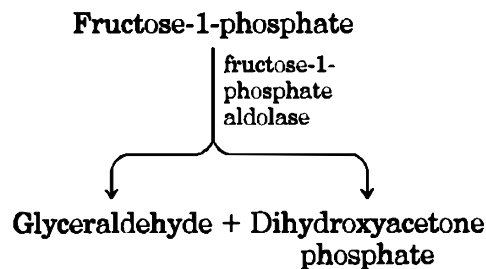
Fruktoz, serumda yaklaşık %1-6 mg, idrarda 60 mg/gün kadar bulunur ki, böbrek eşiği glukozunkinden düşüktür.

Fruktoz, başlıca karaciğerde, bir miktar böbrek ve ince bağırsakta, daha az miktarda ise kas ve adipoz dokuda metabolize olur; fruktoz metabolizmasında etkili enzimler olan **fruktokinaz** ve **aldolaz B**, bu dokularda aktiftir. Fruktoz, beyinde metabolize olmaz; pankreastan insülin salınmasını etkilemez.

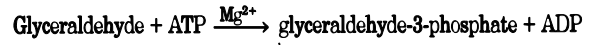
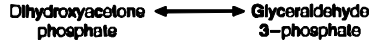
Fruktozun karaciğerde **fruktoliz yolu** denen bir yolda metabolizmasında birinci basamak, **fruktokinaz** etkisiyle fruktoz-1-fosfata çevrilmesidir; karaciğerde bulunan bir enzim olan **fruktokinaz**, fruktozun fruktoz-1-fosfat haline fosforillenmesini katalizler:



Daha sonra fruktoz-1-fosfat, **fruktoz-1-fosfat aldolaz (aldolaz B)** etkisiyle gliseraldehit ve dihidroksiaseton fosfata yıkılır:



Oluşan dihidroksiaseton fosfat, glikolitik enzim olan *trioz fosfat izomeraz* vasıtasıyla gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülür; gliseraldehit ise ATP ve *trioz kinaz* vasıtasıyla gliseraldehit-3-fosfat haline fosforillenir:



D-fruktozdan böylece oluşan gliseraldehit-3-fosfat, glikoliz yoluna veya glukoneojenez yoluna girerek değerlendirilir. Glikoliz yolunda fruktozdan meydana gelen pirüvat, ya CO₂'e kadar yıkılır ya da yağ asitlerine çevrilir. Karaciğerde fruktoz metabolizmasının ara ürünleri, glukoneojenez yolunda, glukoz-6-fosfat üzerinden glikojene dönüşebilirler.

Aldolazın, aldolaz A, aldolaz B, aldolaz C ve fetal aldolaz olmak üzere izoformları vardır. Bunlardan karaciğerde bulunan aldolaz B, hem fruktoz-1-fosfatı hem fruktoz-1,6-bisfosfatı yarar; fruktoz metabolizmasının hız sınırlayıcı enzimidir; ancak glikolizde böyle bir etkisi yoktur. Aldolaz B'nin fruktoz-1-fosfata ilgisi, fruktoz-1,6-bisfosfata ilgisinden azdır; yüksek dozda fruktoz alan kişilerde fruktoz-1-fosfat yavaş bir şekilde glikolitik ara ürünlere çevrildiğinden karaciğerde fruktoz-1-fosfat birikimi olur. Kalıtsal fruktoz intoleransı diye bilinen durumda, aldolaz B noksanlığı nedeniyle fruktoz-1-fosfat birikimi çok daha fazla olur.

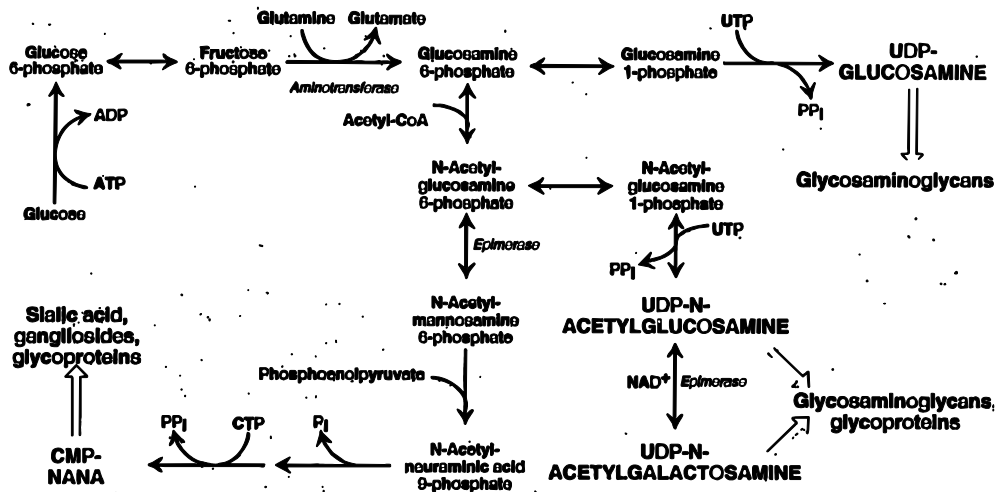
Aldolaz A, kasta ve diğer dokularda bulunur. Aldolaz C, beyinde bulunur; fruktoz-1-fosfat üzerine etkisi çok önemsizdir. Fetal aldolaz, doğum öncesi karaciğerde bulunur; etkisi aldolaz C gibidir.

Karaciğer dışı dokularda fruktoz, çok yavaş olarak metabolize olabilir. D-fruktoz, bir grup heksoz üzerine etki eden *heksokinaz* vasıtasıyla fruktoz-6-fosfat haline fosforillenebilir:

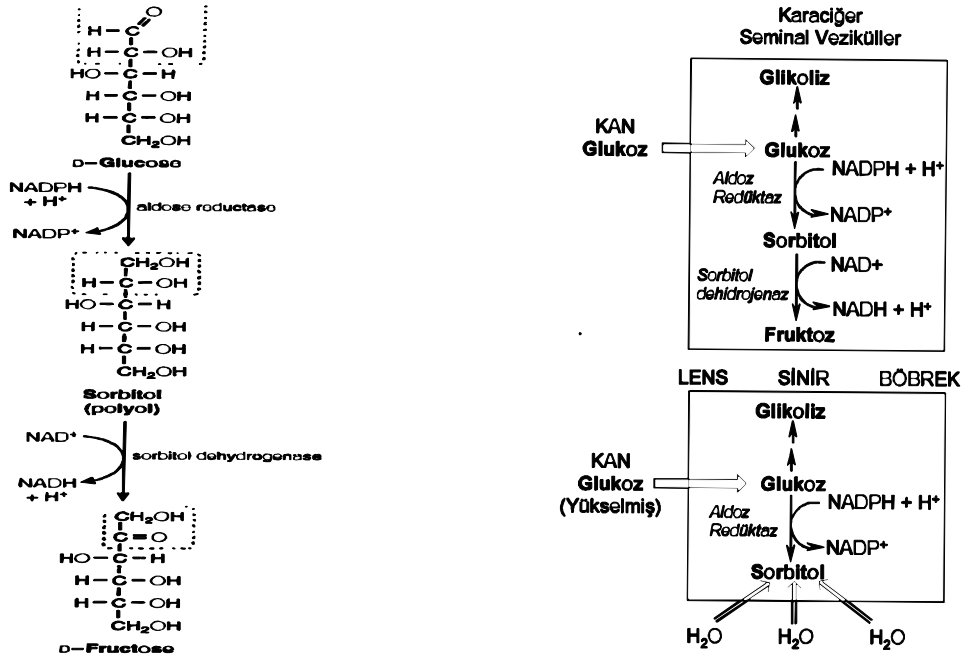


Omurgalıların kas ve böbreklerinde bu yol, başlıca yoldur. Kas ve adipoz dokuda bulunan heksokinazın izoformları, fruktozun fruktoz-6-fosfata çevrilişini katalizlerler. Ancak ortamda glukoz bulunduğu bu enzimlerin glukozu ilgisini çok fazla olduğundan fruktozu fosforillemesi çok daha yavaş olur.

Fruktoz-6-fosfat, glikoliz yoluna veya glukoneojenez yoluna girerek değerlendirilir. Fruktoz-6-fosfat, aynı zamanda glikozaminoglikanların, glikoproteinlerin, glikolipidlerin ve bazı oligosakkaritlerle bazı antibiyotiklerin yapı taşı olan N-asetilglukozamin, N-asetilgalaktozamin, N-asetil nöraminik asit(NANA, sialik asit) amino şekerlerinin de ön maddesidir:



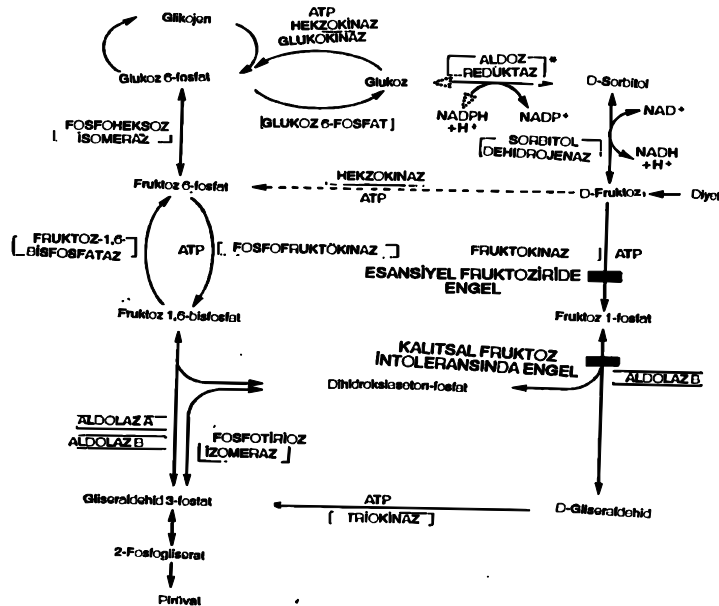
Fruktoz, seminal sıvı için, seminal veziküllerde sorbitolden sentezlenir. Sorbitol, **poliol yolu** denen bir yolda **aldoz redüktaz** etkisiyle glukozdan sentezlenen şeker alkolüdür ki diyabetes mellitusta gözün lens kısmında sorbitol düzeyi artar ve katarakt oluşumuna katkıda bulunur. Sorbitol, seminal vezikülde **sorbitol dehidrojenaz** etkisiyle fruktoza çevrilir:



Spermatozoa, seminal sıvıdaki fruktozu temel yakıt olarak kullanmaktadır.

Aldoz redüktaz spesifik değildir; hem glukozu hem diğer aldozları indirger. Diyabetes mellitusta olduğu gibi glukoz yükseldiğinde ya da galaktozemide olduğu gibi galaktoz yükseldiğinde aldoz redüktaz, bu şekerlerden sırasıyla sorbitol ve galaktitol oluşumunu katalizler. Şeker alkolleri olan sorbitol ve galaktitol de gözde katarakt oluşumuna katkıda bulunabilirler.

Fruktoz metabolizması topluca şu şekilde gösterilebilir:

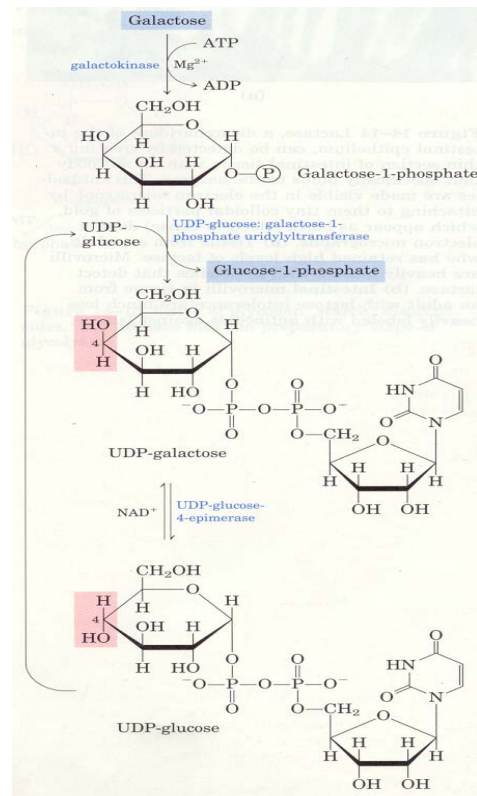
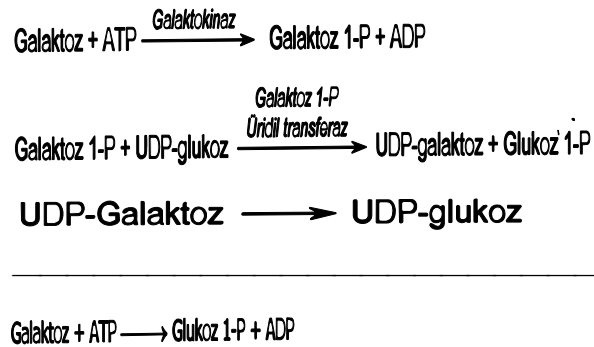


D-galaktoz metabolizması

Galaktoz ve glukoz, birbirinin epimeri olan şekerlerdir; birbirlerinden farkları, sadece 4.karbondaki –OH grubunun uzaydaki konumunun farklılığıdır. **Epimeraz** enzimi, galaktoz ile glukozun birbirine çevrilişini katalizler.

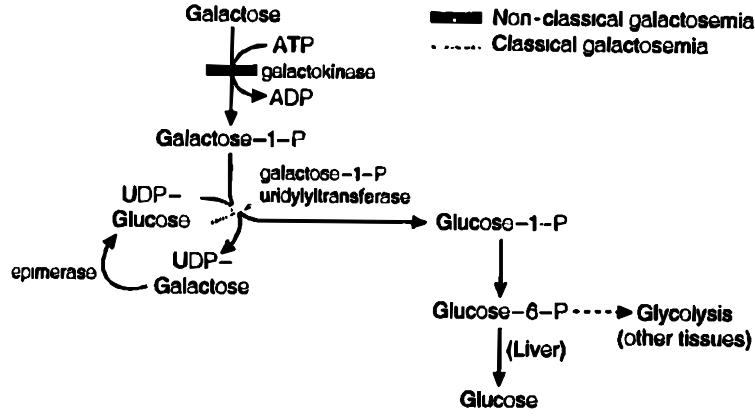
İnsanlar galaktozu genelde süt şekeri diye bilinen laktoz şeklinde 10-20 g/gün alırlar. Sindirim sisteminde süt şekeri laktoz, laktaz (β -galaktozidaz) enziminin etkisiyle D-glukoz ve D-galaktoza hidrolize olur ve her iki monosakkarit aktif transportla emilirler. Bir kısım galaktoz, glikoproteinler, glikolipidler gibi bileşiklerin lizozomal yıkılışı ile hücre içinde oluşur.

Galaktozun hücre içine alınışı, fruktoz gibi, insülden bağımsız olarak meydana gelir. Galaktoz, karaciğerde hızla metabolize olur; metabolize edilmek için önce ATP ve **galaktokinaz** vasıtasıyla galaktoz-1-fosfat haline fosforillenir. Daha sonra galaktoz-1-fosfat, C-4'de epimeri olan glukoz-1-fosfat haline dönüştürülür ki bu reaksiyonda heksoz gruplarının koenzim benzeri taşıyıcısı olarak üridin difosfat (UDP) fonksiyon görür ve etkili enzim **UDP-glukoz:galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz**dır:



Galaktozu glukoz-1-fosfata çeviren enzimler, erişkinlerin eritrositleri, fibroblastlar, fetal dokular dahil birçok dokuda bulunurlar. Ancak bu enzimlerin karaciğerdeki aktivitesi çok yüksektir ve diyetdeki galaktoz hızla glukoz ve glikojene çevrilir. Bu nedenle insan vücudunda galaktoz metabolizması ile glukoz metabolizması birbirine paralel olarak ilerler. Yeni doğan bir bebeğin laktoz yapısında aldığı galaktoz çok yüksek olmasına karşın kandaki galaktoz düzeyi %3 mg'ın altındadır ve idrarla galaktoz atılışı olmaz ki bu, galaktoz metabolizmasının hızlı oluşunun bir göstergesidir.

*Galaktoz metabolizmasının etkilendiği birkaç insan genetik hastalığı vardır ki bunların en yaygını **galaktozemilerdir**:*



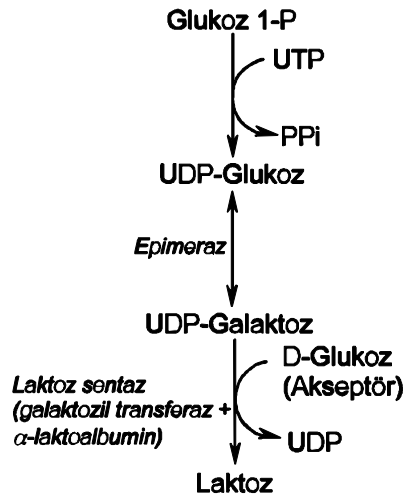
Galaktozemilerin en yaygın görüleni olan klasik galaktozemide **UDP-glukoz:galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz** enziminde genetik olarak defekt vardır; galaktoz-1-fosfatın glukoz-1-fosfata dönüşümü gerçekleşemez; hücrelerde galaktoz-1-fosfat yükselir. Klasik galaktozeminin başlıca belirtileri, karaciğer harabiyeti, zeka geriliği, büyüme bozukluğu ve katarakttır; hastalarda galaktozemi ve galaktozüri saptanır. Galaktoz, hücreler içinde **aldoz redüktaz** etkisiyle **galaktitole** indirgenir; galaktitol de lenste birikir ve gözde katarakt oluşumuna katkıda bulunur.

Galaktozemilerin diğer formlarında ya **galaktokinaz** enziminde ya da **UDP-glukoz-4-epimeraz** enziminde genetik olarak defekt vardır. Galaktokinaz noksanlığında kanda ve idrarda galaktoz yükselir; hastalarda katarakt oluşur.

Galaktozdan oluşan glukoz-1-fosfat, **fosfoglukomutaz** etkisiyle glukoz-6-fosfat haline dönüştürülerek veya **UDP-glukoz pirofosforilaz** etkisiyle UDP-glukoz haline dönüştürüldükten sonra değerlendirilir:

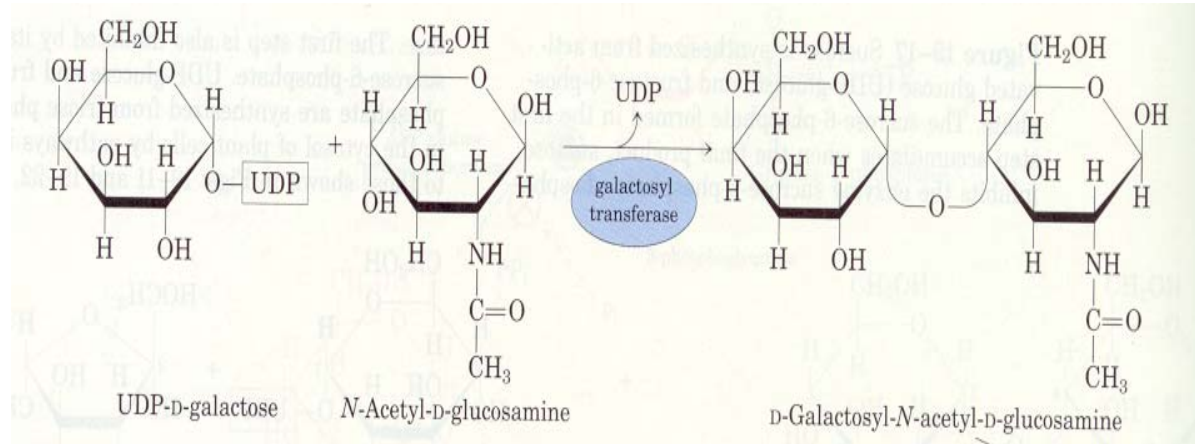


Erişkin bir kadında laktasyon döneminde meme bezlerinde laktoz disakariti sentezlenir. Laktoz sentezi için önce glukoz-1-fosfat, **UDP-glukoz pirofosforilaz** etkisiyle UDP-glukoza dönüştürülür; sonra UDP-glukoz, **epimeraz** etkisiyle UDP-galaktoza dönüşür; süt veren meme bezinin bir endoplazmik retikulum enzimi olan **laktoz sentaz**, laktoz biyosentezinin son basamağını katalizler ve UDP-galaktozdan galaktozu glukoz üzerine aktarır:



Meme bezlerinde laktoz sentazın **galaktozil transferaz (protein A)** ve **α -laktalbumin (protein B)** olmak üzere iki komponenti vardır.

Galaktozil transferaz (protein A), vücutta birçok dokuda bulunur. Meme bezleri dışında bulunan **galaktozil transferaz**, glikozidik bağ oluşturur ki bunun substratları UDP-galaktoz ve N-asetil glukozamindir:



Galaktozil-N-asetil-glukozamin (*N*-asetil-laktozamin) de *N*-bağı içeren glikoproteinlerin sentezine katılır.

α -laktalbumin (protein B), sadece süt veren meme bezinde bulunur. Prolaktin hormonu, α -laktalbumin (protein B) sentezini stimüle eder; progesteron hormonu ise α -laktalbumin (protein B) sentezini inhibe eder. Bu nedenle doğumdan sonra prolaktine cevap olarak meme bezinde laktoz sentezlenir.

Mannoz metabolizması

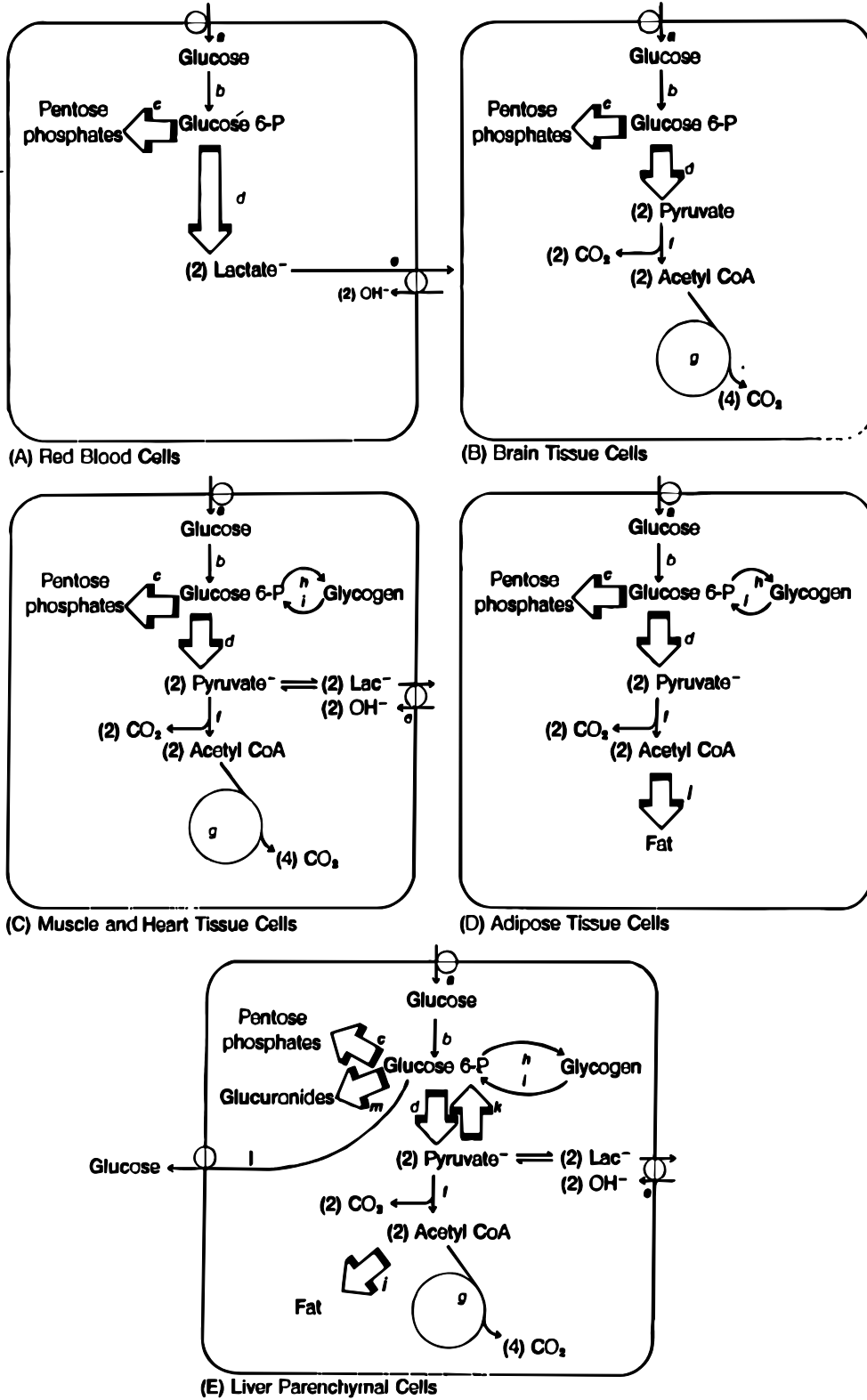
Mannoz, besinlerde bulunan çeşitli polisakkaritlerin ve glikoproteinlerin alınması sonucu vücuda girer. Mannoz, metabolize edilmek için, **heksokinaz** vasıtasıyla C-6'da fosforillenerek mannoz-6-fosfata dönüştürülür:



Daha sonra mannoz-6-fosfat, **fosfomannoz izomeraz** etkisiyle fruktoz-6-fosfata izomerize edilir; fruktoz-6-fosfat da glikoliz veya glukoneojenez yolunda değerlendirilir.

Karbonhidrat metabolizmasının topluca değerlendirilmesi

Karbonhidrat metabolizması, vücudun ihtiyaçlarına göre düzenlenir. Bunun sonucu olarak heksozlar, karbondioksit ve suya dönüşme suretiyle enerji oluşturabilirler; karaciğerde glikojen olarak veya yağ dokuda trigliserid olarak depolanabilirler; keton cisimlerine, amino asitlere veya proteinlere dönüşebilirler. Vücutta bazı hücrelerde glukozun temel metabolizma yolları topluca şu şekilde gösterilebilir:



Glukoz, başta beyin olmak üzere vücuttaki tüm hücrelerin temel enerji kaynağıdır. İnsan vücudunda bütün metabolizma olaylarının merkezinde yer alır. Diyetle bulunan diğer şekerler de glukozu ya da glukoz metabolizmasındaki ara ürünlere çevrildikten sonra kullanılırlar:

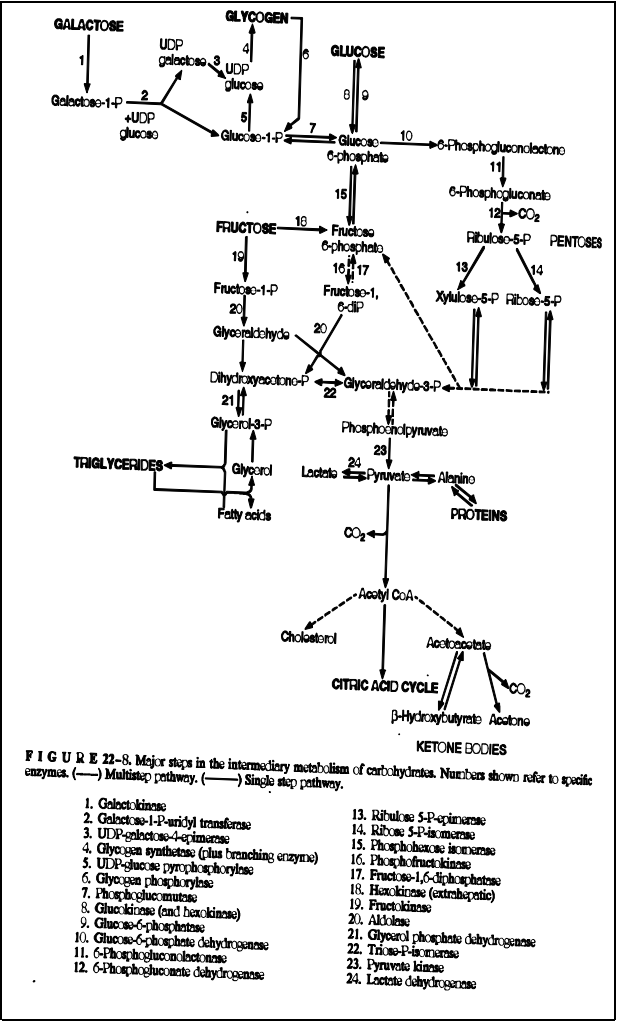
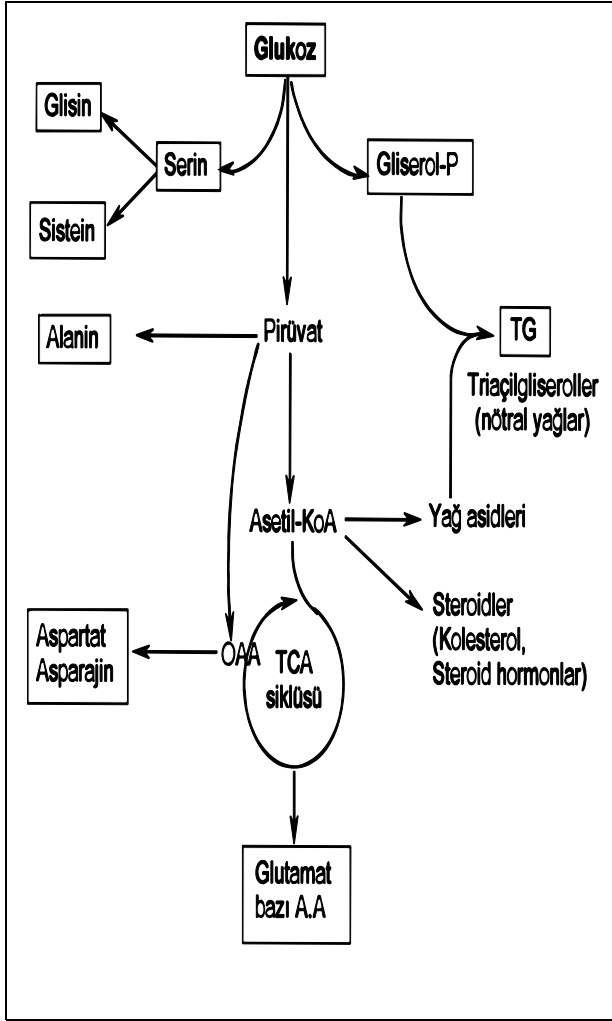


FIGURE 22-8. Major steps in the intermediary metabolism of carbohydrates. Numbers shown refer to specific enzymes. (—) Multistep pathway; (→) Single step pathway.

1. Galactose-kinase
2. Galactose-1-P-uridylyl transferase
3. UDP-galactose-4-epimerase
4. Glycogen synthetase (plus branching enzyme)
5. UDP-glucose pyrophosphorylase
6. Glycogen phosphorylase
7. Phosphoglucomutase
8. Glucokinase (and hexokinase)
9. Glucose-6-phosphatase
10. Glucose-6-phosphate dehydrogenase
11. 6-Phosphogluconolactonase
12. 6-Phosphogluconate dehydrogenase
13. Ribulose 5-P-epimerase
14. Ribose 5-P-kinomerase
15. Phosphofruktokinase
16. Phosphofruktokinase
17. Fructose-1,6-diphosphatase
18. Hexokinase (extrahepatik)
19. Fruktokinase
20. Alkoldehidraz
21. Glycerol phosphate dehydrogenase
22. Triose-P-kinomerase
23. Pyruvate kinase
24. Laktate dehydrogenase

Glukoz, glikojen şeklinde başlıca karaciğerde ve kaslarda depolanır. Glukoz, ayrıca laktöz, hücre yüzey antijenleri, nükleotidler ve glikozaminoglikanların yapısını da oluşturur. Glukoz, vücutta, katabolizması sırasında oluşan bazı ürünler aracılığı ile karbonhidrat olmayan maddelere de çevrilir ki bunların başlıcaları, yağ asitleri, kolesterol, steroid hormonlar, esansiyel olmayan bazı amino asitler ve nükleik asitlerdir.