

GLUKONEOGENEZ

Prof.Dr.Serenay ELGÜN ÜLKAR
Tibbi Biyokimya AD

Kaynak Kitaplar:

- 1- Tibbi Biyokimya, Prof.Dr.Serenay E. Ülkar, 2017, Hipokrat Kitabevi
- 2- Harper's Biochemistry 31. baskı, 2018, Mc Graw Hill Education
- 3- Lippincott's Biochemistry, 6. baskı, Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins

- **Glukoneogenez**, laktat-piruvat, gliserol, propiyonat ve glukojenik amino asitler gibi karbonhidrat olmayan kaynaklardan glukoz elde edilmesidir.
- Karaciğer ve böbrek başlıca glukoneogenetik organlardır.
- Açlık durumunda glikojen depoları tükenirken glukoneogenez ön plana çıkar (özellikle beyin ve eritrositler için).
- Gecelik açlıkta glukoneogenez büyük oranda karaciğerde olurken, uzamış açlıkta böbrek katkısı artar.
- Glukoneogenezin olmaması ölümcüldür: hipoglisemi → beyin fonksiyon bozukluğu → koma ve ölüm
- Glukoneogenez SAS için substrat sağlar, laktatı ve gliserolü temizler.

Glukoneogenez Reaksiyonları

Glukoneogenez,
glikolizin tersidir:

<https://www.biochemden.com/gluconeogenesis/>

Ancak glikolizdeki 3 geri dönüşümsüz reaksiyon 4 farklı enzimle geri çevrilir. Glikolizin diğer geri dönüşümlü 7 reaksiyonu glukoz sentezi için de kullanılır.

1. *Piruvatın karboksilasyonu*: Glikolizdeki piruvat kinaz reaksiyonunu geri çevirmek için önce karboksilasyon yapılır.

Okzaloasetat (OAA); ATP harcanır; *piruvat karboksilaz*

Mitokondri

Biotin

İlk kontrol basamağı: Allosterik asetil koA ↑

Glukagon, epinefrin, glukokortikoidler ↑, insülin ↓
(enzim sentezi)

OAA, malata çevrilerek sitozole taşınır.

2. *Okzaloasetatin dekarboksilasyonu*: Fosfoenolpiruvat (PEP);
GTP harcanır; *PEP karboksikinaz*

OAA dekarboksile ve fosforile edilir.

İkinci kontrol basamağı: Glukagon, epinefrin,
glukokortikoidler \uparrow , insülin \downarrow (enzim sentezi)

Karaciğer ve böbrekte GTP'nin kaynağı SAS (SAS-
glukoneogenez bağlantısı)

3. PEP'ten *enolaz* ile 2-fosfogliserat
4. 2-fosfogliserattan *fosfogliserat mutaz* ile 3-fosfogliserat
5. 3-fosfogliserattan *fosfogliserat kinaz* ile 1,3-bisfosfogliserat, ATP harcanır
6. 1,3-bisfosfogliserattan *gliseraldehid 3-P dehidrogenaz* ile gliseraldehid 3-P, NADH harcanır
7. Gliseraldehid 3-P'tan *trioz fosfat izomeraz* ile dihidroskiaseton fosfat
8. Gliseraldehid 3-P ile dihidroskiaseton fosfattan *aldolaz* ile fruktoz 1,6-bisfosfat

9. *Fruktoz 1,6-bisfosfatın defosforilasyonu:*

Fruktoz 6-P ve serbest P_i ; *fruktoz 1,6-bisfosfataz*

Glikolizde fosfofruktokinaz-1'in katalizlediği reaksiyon ters çevrilir.

3. kontrol basamağı: Allosterik fruktoz 2,6-bisfosfat ile ↓, AMP ↓, ATP ↑

10. *Fruktoz 6-P'in glukoz 6-P'a çevrilmesi: Glukoz 6-fosfat, fosfoglukoizomeraz*

11. *Glukoz 6-P'in defosforilasyonu: Serbest glukoz, P_i , glukoz 6-fosfataz*

Glikolizdeki hekzokinaz reaksiyonu geri çevrilir.

Kasta yok (yalnız k.c. ve böbrek)

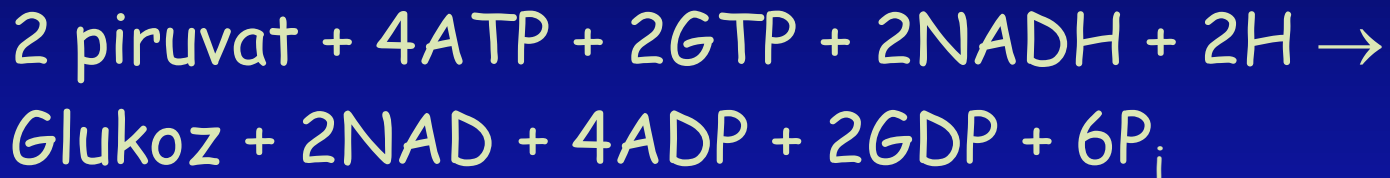
Kana glukoz verilmesini sağlar.

ER zarında

Son kontrol basamağı: Glukagon, epinefrin, glukokortikoidler \uparrow , insülin \downarrow (enzim sentezi)

Glukoneogenezin Enerji Bilançosu

Piruvatla başlarsa:



Laktatla başlarsa:



Glukoneogenez ile Glikolizin Karşılıklı Düzenlenmesi

- 1- *Glukagon*, piruvat kinazı (glikoliz) ↓,
PEP → glukoneogenez
- 2- *Alanin*, piruvat kinazı (glikoliz) ↓ →
glukoneogenez ↑
- 3- *Asetil koA*, piruvat kinazı (glikoliz) ↓, piruvat
karboksilazı (glukoneogenez) ↑
- 4- *Glukagon*, fruktoz 2,6-bisfosfatı ↓ →
fosfofruktokinaz-1 (glikoliz) ↓
→ fruktoz 1,6-bisfosfatazı (glukoneogenez) ↑

Glukoneogenezin Substratları

- **Laktat:** Özellikle eritrositler ve egzersiz sırasında kas tarafından kana verilir. **Cori döngüsü** ile karaciğerde yeniden glukozaya çevrilir.

- **Amino asitler:** Açlıkta doku proteinlerinin hidrolizinden gelen amino asitler başlıca kaynaktır, özellikle **alanin**. Glukojenik amino asitlerin α -keto asitleri (piruvat, OAA, fumarat, süksinil koA, α -ketoglutarat) SAS ile OAA'a çevrilir. Ketojenik lösin ve lizin glukoneogenezde kullanılamaz.

- **Gliserol:** Açlıkta adipoz dokuda triaçilgliserol hidrolizinden açığa çıkar. Karaciğerde gliserol kinazla fosforillenerek, dihidroksiaseton P üzerinden glukoneogeneze girebilir.
- **Propiyonat:** Tek karbonlu yağ asitleri ile valin, izolösin, metiyonin ve treoninden açığa çıkar.