

ÜRONİK ASİT YOLU, fruktoz ve galaktoz metabolizması

Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR
Tıbbi Biyokimya AD

Kaynak Kitaplar:

- 1- Tıbbi 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

ÜRÖNİK ASİT YOLU

- Glukuronik asit siklusu
- Glukuronik asit
- Az kullanılan şekerler
- UDP-glukuronat:
 - Konjugasyon
 - GAG/proteoglikan sentezi
 - Pentoz oluşumu
 - Askorbik asit sentezi (insan dışında)
- Glukoz için alternatif yol
- ATP üretimi yok

- Glukoz 6-P, *fosfoglukomutaz* ile glukoz 1-P'a izomerize olur.
- UTP ile reaksiyona girer, UDP-glukoz, *UDP-glukoz pirofosforilaz* (glikojen sentezi)

- *UDP-glukoz dehidrogenaz*, UDP-glukuronat



GAG/Proteoglikan

Konjugasyon (steroid, bilirubin, ilaçlar vb)

- UDP-glukuronat, NADPH kullanılarak indirgenir:
L-gulonat

Gulonolakton üzerinden askorbik asit,
L-gulonolakton oksidaz (insanda yok)

- 3-ketogulonat üzerinden **L-ksilüloz**
- Ksilüloz NADPH kullanılarak: **ksilitol**
- Ksilitol, NAD kullanılarak: **D-ksilüloz**
- D-ksilüloz 5-P → Pentoz fosfat yolu

- **Esansiyel pentozüri:** Pentoz fosfat yoluna katılmak için D-ksilüloz oluşumu gereklidir.

NADP bağımlı-ksilitol dehidrogenaz eksikliğinde ksilüloz idrarla atılır.

Ender görülen bir hastalıktır.

Ksilüloz indirgen şeker olduğundan, idrar testinde pozitif sonuç verir, DM ile karışabilir.

Fruktoz Metabolizması

- Başlıca kaynak sükroz (fruktoz-glukoz), ayrıca fruktozlu mısır şurubu, bal vb
- Hücreye alınması insülininden bağımsız, insülin salgısını uyarmaz.
- Glukoz metabolizması üzerinden metabolize edilir.
- Bağırsaktan daha yavaş emilirken, metabolizması glukozdan hızlıdır: karaciğerde yağ asidi-TAG-VLDL sentezi ↑
- Böbrek eşiği düşük, idrarla atılımı kolay

1- Fruktozun fosforilasyonu:

Hekzokinaz, fruktoz 6-P

Ekstrahepatik dokular, fruktoz için Km'si yüksek (glukoz için düşük)

Fruktokinaz, fruktoz 1-P, Km'si düşük

Karaciğer, böbrek, ince bağırsak, fruktoz fosforilasyonu için başlıca yol, glukozla reaksiyona girmez, insülininden bağımsız

2- **Fruktoz 1-P'in bölünmesi:** Dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehid, *aldolaz B*

Başlıca karaciğer (böbrek ve ince bağırsak)

Dihidroksiaseton fosfat:

Glikoliz/glukoneogenez

Triaçilgliserol sentezi (Gliserol 3-P, gliserol 3-P dehidrogenaz)

Gliseraldehid:

Glikoliz/glukoneogenez

Triaçilgliserol sentezi (gliserol kinaz, gliserol 3-P)

Serin sentezi (D-gliserat, gliseraldehid dehidrogenaz)

Fruktoz Metabolizması

<https://en.wikipedia.org/wiki/Fructolysis>

Esansiyel Fruktozüri:

- Fruktokinaz eksikliği
- Otozomal resesif
- Asemptomatik, iyi prognoz
- Fruktozlu beslenme ardından fruktozüri

Herediter Fruktoz İntoleransı:

- Aldolaz B eksikliği
- Otozomal resesif
- Hücrede fruktoz 1-P birikimi
- Fruktozlu beslenmenin ardından bulantı ve kusma
- Hipoglisemi (glikojen fosforilaz ↓), hepatomegali, sarılık, hiperürisemi
- Karaciğer yetmezliği, ölüm
- Diyet tedavisi (fruktoz ve sükroz olmayacak)

Sorbitol metabolizması:

- Monosakkaridler için alternatif yol
- Aldehid grubu indirgenir (hidroksil grubu):
polioller

1- *Aldoz redüktaz*, glukozu indirger → sorbitol

Lens, retina, periferik sinirler/Schwann hücreleri, karaciğer, böbrek glomerülleri, plasenta, eritrosit, over, seminal veziküller

2- Sorbitol okside edilir, fruktoz oluşur, *sorbitol dehidrogenaz*

Karaciğer (glikoliz/glukoneogenez), over, seminal veziküller, sperm (enerji kaynağı fruktoz)

- Kontrolsüz DM ve hiperglisemi durumunda hücreye insülininden bağımsız glukoz girişi olur.
- Glukoz → Sorbitol
- Sorbitol dehidrogenaz olmayan dokularda birikir.
- Katarakt, retinopati, periferik nöropati, nefropati

Galaktoz Metabolizması

- Kaynağı başlıca süt ve süt ürünlerindeki laktoz (glukoz-galaktoz)
- İnce bağırsakta laktaz etkisiyle sindirim
- Glikoprotein /glikolipidlerin lizozomal yıkımı
- Hücreye girişi insülininden bağımsız

1- Galaktozun fosforilasyonu: Galaktoz 1-P, ATP kullanılır, *galaktokinaz*

2- UDP-galaktoz oluşumu: *Galaktoz 1-P üridil transferaz*

Laktoz sentezi

Glikoprotein, glikolipid ve GAG sentezi

https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Complete_galactose_metabolism.png

3- *Glikoliz/glukoneogeneze katılım: UDP-glukoza çevrilir, UDP-hekzos (gal) 4-epimeraz*

Geri dönüşümlü (tekrar galaktoz sağlanabilir)

Oksidasyon ve redüksiyon, NAD koenzim

Üridil transferaz reaksiyonunda kullanılabilir, burada açığa çıkan glukoz 1-P da, glukoz 6-P'a çevrilir.

Laktoz sentezi:

- Laktoz sentaz ile meme bezlerinde UDP-galaktoz ve glukozdan sentezlenir.
- Enzim, protein A (galaktozil transferaz) ve protein B (α -laktalbumin) den oluşur.
- α -laktalbumin yalnız meme bezlerinde bulunur, prolaktinle uyarılır.

Galaktokinaz eksikliği: Otozomal resesif

Galaktozemi, galaktozüri

Diyet yapılmazsa, galaktozun galaktitole
çevrilmesiyle katarakt

Klasik galaktozemi: *Galaktoz 1-P üridil transferaz eksikliği*

Otozomal resesif

Galaktozemi, galaktozüri

Beslenme sonrası kusma, ishal, sarılık

Galaktoz 1-P ve galaktitol birikimiyle karaciğer hasarı, ağır zeka geriliği ve katarakt

Tedavi diyet (galaktoz ve laktozsuz)