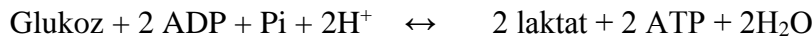


4. Hafta: Karbohidrat Metabolizması

Prof. Dr. Şule PEKYARDIMCI

Glukoz, glikojen ve nişasta gibi karbohidratlar hücrelerin başlıca enerji kaynağıdır. Yetişkin bir insanın bir günde aldığı besinlerin kalori bakımından % 50 si karbohidratlardır (nişasta, glikojen, sakkaroz, laktoz ve selüloz). Karbohidratlar barsaklardan absorblanmadan önce **glikozidazlar** tarafından glukoz, galaktoz ve fruktoz gibi hegzozlara hidrolizlenirler. Karbohidrat metabolizması **glukoz** üzerinden anlatılır. Besin maddesi olarak alınan glukoz, önce glikolize daha sonra sitrik asit siklusuna girer ve burada CO₂ ve daha sonra da oksidatif fosforilasyonla H₂O ya kadar yıkılır. Sonuçta 686 k.kalorilik enerji elde edilir. Bu enerjinin bir kısmı vücut ısısının düzenlenmesinde kullanılır, bir kısmı ise ATP de yüksek enerjili fosfat bağı halinde kimyasal enerji olarak depolanır. Glikolizde hem endotermik hem de ekzotermik tepkimeler olur, ama bir bütün olarak bakıldığında işlem ekzotermiktir.



Glikolizde 4 ATP sentezlenir, ancak 2 ATP kullanıldığı için toplam 2 ATP kazanılmış olur. Net reaksiyonda NAD⁺ yazılmaz, çünkü önce indirgenerek NADH'ye dönüşür, sonra rejenere olur. Net reaksiyonda değişiklik olmaz. Burada elde edilen enerji büyük olmamasına rağmen acil durumlarda kullanılır. Eritrositlerde mitokondri olmadığı için Krebs çevrimi ve oksidatif fosforilasyon olmaz, enerji glikolizden sağlanır. Glikoliz enzim ve kofaktörlerini bol miktarda içeren dokular oksijen azlığına daha uzun süre dayanır (iskelet kasları, barsaklar, karaciğer ve embriyo hücreleri). Bu enzimleri az miktarda içeren beyin ve kalp kasları ise oksijen yetersizliğinde kısa sürede zarar görür. Glikozun kullanılmayan kısmı glikojen halinde karaciğer ve kas dokusunda depo edilir. Büyük bir kısmı da enerji ihtiyacına bağlı olarak CO₂ ve suya kadar yıkılır veya lipitlere çevrilerek adipoz dokuda depolanır.

Bitkisel besinlerle selüloz, nişasta ve sakkaroz, hayvansal besinlerle ise glikojen ve laktoz alınır. Hayvansal bir polisakkarit olan glikojen, diyetle az miktarda bulunur. Diyetle alınması zorunlu olan spesifik bir şeker yoktur. Karbohidrat metabolizmasının merkezinde bulunan glukoz, vücutta karbohidrat olmayan bazı bileşiklerden de sentez edilebilir. Ayrıca insanda fruktoz, galaktoz, ksiloz ve metabolik olaylar için gerekli tüm şekerler glukozdan sentezlenebilir.

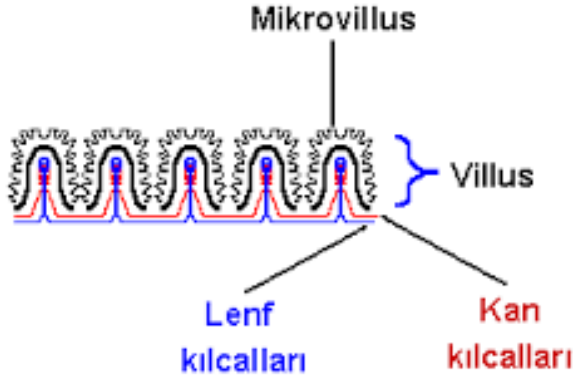
KARBONHİDRATLARIN SİNDİRİMİ

Diyetle alınan polisakkarit ve disakkaritlerdeki glikozidik bağlar, sindirim kanalında bulunan özel glikozidazlarla parçalanır ve böylece karbohidratlar sindirilir. Sindirimde etkili olan enzimler, karbohidratlardaki α - ve β -glikozidik bağlarına özeldir. Nişasta ve glikojen tükürükteki α -amilaz etkisiyle ağızda enzimatik olarak parçalanmaya başlar. Diyetle alınan karbohidratlar 4.0 k.cal/gram enerji verir.

Günde yaklaşık 300 gram karbohidrat alınır. Tükürüğün içerisinde tükürük müsini ve α -amilaz bulunur. Müsin, kayganlığı sağlayan bir glikoproteindir. Tükürük α -amilazı ise amilopektin ve amilozdaki $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozid bağlarını rastgele parçalayarak küçük moleküllu dekstrinleri oluşturur. Besin maddeleri mideye geldiğinde, mide pH'ında (asidik) karbohidrat sindirimi durur. Karbohidratların sindirimi, besin maddeleri mideden duodenuma geçtiğinde, bikarbonat (HCO_3^-) ve pankreas sıvısının etkisi ile devam eder. Duodenuma günde 1,5 litre pankreas sıvısı salgılanır. Pankreas α -amilazı da polisakkaritlerdeki $\alpha(1\rightarrow4)$ glikozit bağlarını hidrolizler ve maltoz, izomaltoz ve 3-8 glukozil kalıntısı içeren limit dekstrinler oluşur.

Limit dekstrinlerdeki $\alpha(1\rightarrow6)$ glikozit bağları, ince bağırsak salgısında bulunan 1,6-glikozidazın etkisiyle hidrolizlenir. Böylece limit dekstrinlerdeki dallanmış durum ortadan kalkar. α -amilazla trisakkaritler ve disakkaritler oluşur (maltoz ve izomaltoz disakkaritleri). Karbohidrat sindirimi Tükürük α -amilazı, pankreas α -amilazı ve ince bağırsak 1,6-glikozidazı etkisiyle gerçekleşir. Sonuçta ince bağırsak lümeninde maltoz, izomaltoz, laktoz, sakkaroz disakkaritleri ile glukoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritler bulunur. Disakkaritler, ince bağırsak epitel hücre zarında bulunan disakkaridazlar tarafından hidrolizlenerek monosakkaritlere dönüşür. Böylece oluşan monosakkaritler ince bağırsak epitel hücrelerinden kana geçerler.

Maltaz, izomaltaz, sakkaraz ve laktaz, ince bağırsak epitel hücrelerinin fırçamsı kenarında yerleşmiş olarak bulunan enzimlerdir. Laktaz (β -glikozidaz), laktozun yapısında bulunan galaktoz ve glukoz arasındaki β -1,4-glikozit bağını hidrolizler. Laktaz, doğumdan sonra artar ve 5-7 yaşına kadar bu seviyede kalır sonra erişkin olunca tekrar yükselir. Laktaz noksanlığı olan hastalarda, laktoz sindirilemeyeceği için bağırsak bakterilerinin etkisiyle CO_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.

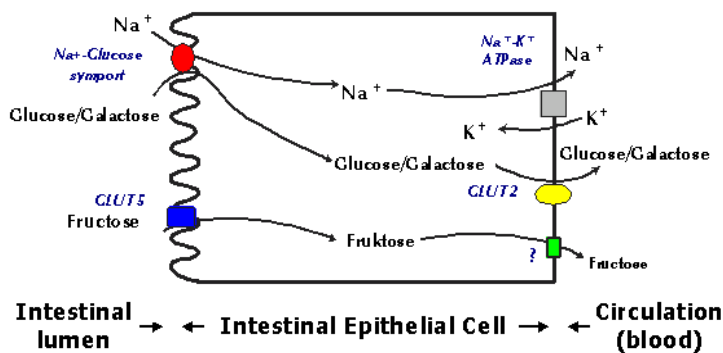


Selüloz, β -1,4 glikozit bağı içerdiğinden ve bu bağı hidrolizleyecek enzim gastrointestinal kanalda bulunmadığından insanlarda sellüloz sindirilemez. Diyetle alınan selüloz ve pektin gibi bitkisel karbohidratlar, sindirilmeden dışa atılırlar ve feçesin hacmini artırarak bağırsakların düzenli çalışmasını sağlarlar. Selüloz, geniş getiren hayvanların midesinde yaşayan çeşitli bakterilerin etkisiyle glukozu parçalanır.

İnce bağırsak lümeninden epitel hüresine geçişi galaktoz aktif transportla, glukoz kolaylaştırılmış diffüzyon ve Na^+ -bağımlı transport sistemiyle gerçekleştirir. Fruktoz kolaylaştırılmış taşınmayla alınır ve oradan kana geçer.

Glukoz ince bağırsak lümenindeki glukoz taşıyıcı proteine bağlanır (Taşıyıcı proteinin iki bağlanma yeri vardır, bunlardan birine Na^+ diğerine glukoz bağlanır). **Na^+ ve glukoz**, taşıyıcı proteinle epitel hücre sitoplazmasına geçer. Glukozun ince bağırsak epitel hüresinden kana geçişi ise **Na^+/K^+ ATPaz** pompası ile **uniport** şekilde olur. Vücutta farklı hücrelerde glukoz transportunda rol oynayan ve hücre membranlarında bulunan taşıyıcı sistemler ve GLUT1'den GLUT5'e kadar numaralar alırlar.

Uptake of Monosaccharides in the Small Intestine



GLUT-1 kırmızı kan hücreleri, beyin, böbrek, kolon ve plasentada bulunur ve beyine glukoz taşınmasını sınırlar. GLUT-2 karaciğer, pankreatik β -hücreleri ve ince barsaklarda bulunur. GLUT-3 nöronlar, plasenta ve testiste bulunur. GLUT-4 adipoz doku, iskelet kasları ve kalpte bulunur. GLUT-5 ince barsaklar, testis, sperm, böbrek, iskelet kasları, adipoz dokuda ve az miktarda beyinde bulunur, fruktoz ve glukoz taşınmasında rol oynar. İnsülin iskelet kasları ve adipoz dokuda glukoz taşınmasını uyarır. Glukoz taşıyıcıları, insülin hormonu reseptörüne bağlandığında içinde buldukları veziküllerden hücre membranına geçer ve orada aktive olurlar.

İnce bağırsaktan absorblanan monosakkaritlerin 2/3'ü kan yoluyla karaciğere gelir. Sağlıklı insanlarda yemekten 45-60 dakika sonra yüksek olan olan kan şekeri, 8-12 saatlik açlıktan sonra **%80-110 mg** düzeyine iner. Organizmada bazı olaylar kan glukoz düzeyini azaltırken bazıları da kan glukoz düzeyini yükseltir. Bunlar arasındaki denge ile kan glukoz düzeyi ayarlanır. Kan glukoz düzeyini düşürücü olaylarla kan glukoz düzeyini yükseltici olaylar karbohidrat metabolizmasını oluştururlar.

Kan glukoz düzeyini düşüren olaylar:

- a. Glikoliz (glukozun anaerobik koşullarda yıkılımı).
- b. Glukozun indirekt oksidasyonu (glukozun aerobik koşullarda glikoliz ve sitrik asit döngüsüyle yıkılımı).
- c. Glukozun direkt oksidasyonu (glukozun pentoz fosfat yoluyla yıkılımı).
- d. Glukozun glukuronik asit yoluyla yıkılımı.
- e. Glikojenez (glukozun glikojene dönüşümü).
- f. Liponeojenez (glukozun yağ asitlerine ve yağa dönüşümü).
- g. Glukozdan diğer monosakkaritlerin ve karbohidratların oluşumu.

Kan glukoz düzeyini yükselen olaylar:

- 1) Diyetle karbohidrat alınması.
- 2) Glikojenoliz: glikojenin hidrolizi
- 3) Glukoneojenez: karbonhidrat olmayan maddelerden glukoz sentezi

GLİKOLİZ (EMBDEN MEYERHOF YOLU)

Glikoliz, altı karbonlu glukozun, on basamakta üç karbonlu iki molekül pirüvata yıkılması olayıdır. Glukozdan pirüvat oluşuncaya kadar on basamakta yürüyen reaksiyonlar anaerobik ve aerobik koşullarda aynı şekilde yürür. Glikoliz, hücrenin sitoplazmasında olur ve glikoliz enzimleri hücre sitoplazmasında bulunur.

Glikoliz iki kısma ayrılarak incelenir. Glikolizin ilk beş basamağı hazırlık fazı, sonraki beş basamağı ise sonuç fazı olarak adlandırılır. Glikolizin 1. Evresinde (hazırlık fazı) glukoz önce fosforile edilir ve 3 C'lu bir bileşik olan gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülür. 2. evrede (sonuç fazı) ise bu bileşik bir dizi değişikliğe uğrayarak pirüvata dönüşür. Hazırlık aşamasında farklı hegzozolar fosforile edilir ve **gliseraldehit-3-fosfat** halinde biriktirilir. Glikolizin sonuç basamağı tüm şekerler için genel bir metabolik yol olarak çalışır. Yükseltgenme-indirgenme reaksiyonları ile enerji üretilirken, bunun bir kısmı ADP'nin fosforilasyonu için kullanılır ve ATP sentezlenir.

Glikolizin hazırlık fazında glukoz molekülü iki molekül ATP kullanılarak üç karbonlu iki ara ürüne dönüştürülür (dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehit-3-fosfat). Metabolize olan bütün heksozlar, genel olarak gliseraldehit-3-fosfata 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 ATP üretilmesinde kullanılan tek yol glikolizdir .

1. Glukozun ATP tarafından fosforilasyonu

Glikolizin ilk reaksiyonunda glukoz, C-6'da fosfatlanarak glukoz-6-fosfata dönüşür. Reaksiyonda fosfat donörü ATP'dir ve glikolizde ATP kullanan iki reaksiyondan biridir. Reaksiyonu **hegzokinaz** enzimi katalizler. Bu enzim Mg^{+2} iyonları kullanır. ATP'nin aktif şekli ATP- Mg^{+2} şeklindedir. Bu enzim çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur ve glukoz dışındaki hegzozları da fosfatlar (fruktoz, mannoz, galaktoz). Ancak her substrat için farklı Km değerleri vardır. Bu enzimin glukoz affinitesi yüksektir, yani Km değeri düşüktür (0,1 mM) ve glukoz konsantrasyonu düşük olduğunda daha etkindir. Heksokinaz, tüm hücre tiplerinde bulunur.

Hegzokinaz allosterik bir enzimidir. Glukoz-6-fosfat tarafından inhibe edilir. Hücredeki glukoz-6-fosfat miktarı artınca inhibe olur ve glikoliz durur. Hegzokinaz ekskliğinin en önemli belirtisi anemidir. Çünkü alyuvarlara enerji sağlayan tek yol glikolizdir. Enerji sağlanamazsa alyuvarlar parçalanır.

Karaciğerde bulunan glukokinaz sadece glukozu spesifiktir, Km değeri yüksektir (10mM). Glikokinaz yemeklerden sonra artan glukoz düzeyinin normal hale gelmesi için karaciğer aktivitesini artırır ve fazla glukozun fosfatlanarak glikojene dönüşmesini ve karaciğerde depo edilmesini sağlar. İnsülin, glukokinaz konsantrasyonunu artırır.

2. Glukoz-6-fosfatın fruktoz-6-fosfata dönüşmesi

Bu reaksiyon **fosfohegzoz izomeraz** enzimi tarafından katalizlenir. Bu izomerleşme reaksiyonu glukozun endiol şekli üzerinden yürür. C1'deki aldehit grubu OH grubuna indirgenir. C2'deki OH grubu da keton grubuna yükseltgenir. Fosfoheksoz izomeraz enzimi Mg^{2+} gerektirir. Reaksiyon glukoz-6-fosfat ve fruktoz-6-fosfat için spesifiktir.

3) Fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-bisfosfata fosforilasyonunu

Bu reaksiyon, glikolizde ATP kullanan ikinci reaksiyondur. Enzim **fosfofruktokinaz**dır ve reaksiyon tersinmezdir.

Fosfofruktokinaz enzimi, allosterik bir enzimidir ve bu basamak glikolizdeki en önemli kontrol basamağıdır. Enzimin mol kütlesi 360 000 daltonudur. Dört alt ünitesi vardır. Bu enzimin aktivitesi, hücrede ATP azaldığında veya ATP'nin yıkım ürünleri ADP ve özellikle AMP aşırı biriktiğinde artar. Hücrede bol miktarda ATP bulunduğunda ve yakıtlardan sağlandığında bu enzim azalır.

4) Fruktoz-1,6-bisfosfatın trioz fosfatlara hidrolizi

Bu reaksiyonu fruktoz-1,6-bisfosfat aldolaz (**aldolaz**) enzimi katalizler. Aldol kondenzasyonu ile iki farklı trioz fosfat meydana gelir. Bir aldoz olan gliseraldehit-3-fosfat ile bir ketoz olan dihidroksiaseton fosfat oluşur.

Oluşan iki trioz fosfattan sadece gliseraldehit-3-fosfat glikolizin sonraki reaksiyonlarında yıkılabilir. Diğer trioz fosfat olan dihidroksiaseton fosfat, hızla tersinir olarak gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülür.

Aldolaz enzimi bitki, karaciğer ve kas dokusundan izole edilmiştir. Kasdan izole edilen aldolazın mol kütlesi 160 000 daltondur ve 4 alt ünitesi vardır.

5) Dihidroksiaseton fosfatın gliseraldehit-3-fosfata dönüşümü

Glikolizin sonraki basamaklarına sadece gliseraldehit-3-fosfat katılabilir. Dihidroksi aseton fosfat enzimatik bir reaksiyonla gliseraldehit-3-fosfata dönüşür. Reaksiyonu **trioz fosfat izomeraz** enzimi katalizler. Enzim mol kütlesi 56 000 dalton olan bir dimerdir.

Böylece 1 mol glukozdan 2 mol gliseraldehit-3-fosfat elde edilmiş olur. Bu reaksiyonla glikolizin hazırlık fazı tamamlanmış olur. D-fruktoz, D-galaktoz ve D-mannoz gibi diğer heksozlar da gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülebilirler. Buraya kadar 1. ve 2. basamakta 2 mol ATP harcanmıştır. Sonraki reaksiyonlarda gliseraldehit-3-fosfatın enerjisi açığa çıkarılır.

6) Gliseraldehit-3-fosfatın 1,3-bisfosfogliserata yükseltgenmesi

Bu basamakta gliseraldehitin aldehit grubu fosforile edilerek yüksek enerjili fosfat bağı oluşturulur. Bu reaksiyonu **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi katalizler. Bu enzimin mol kütlesi 140 000 dalton civarındadır ve 4 alt ünitesi vardır. Burada fosfat kaynağı ATP değil Pi'dir.

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. NAD^+ 'in yeniden oluşması, pirüvatın anaerobik şartlarda laktata veya etanole dönüşümü sırasında gerçekleşir.

7) Fosfat grubunun 1,3-bisfosfogliserattan ADP'ye transfer edilmesi

1,3-bisfosfogliseratın 1. karbonundaki fosfat grubu ADP'ye transfer edilerek 1 ATP sentezlenir (substrat düzeyinde fosforilasyon). Buradaki enzim **fosfogliserat kinazdır**.

8) 3-fosfogliseratın 2-fosfogliserata dönüşmesi

Bu reaksiyonu **fosfogliserat mutaz** enzimi katalizler. Bu enzimin mol kütlesi 650 000 daltondur ve dimer şeklindedir.

9) 2-fosfogliseratın fosfoenolpirüvata (PEP) dönüşümü

Yüksek enerjili bir fosfat bileşiği olan fosfoenolpirüvat meydana gelir. Katalizi **enolaz** enzimi yapar. Mol kütlesi 85 000 daltondur.

10) Fosfoenolpirüvattaki fosfat grubunun ADP'ye transfer edilmesi

Bu reaksiyonu **pirüvat kinaz** enzimi katalizler. Enzim substrata bağlanmadan önce Mg^{+2} veya Mn^{+2} ile kompleks yapar. Karaciğerdeki enzimin mol kütlesi 250 000 daltondur.

Substrat düzeyinde fosforilasyon reaksiyonudur. Reaksiyon enol pirüvat üzerinden yürür, enol pirüvat tautomerize olarak keto şekli olan pirüvatı verir.

Karbohidratça zengin bir besin alındığında bu enzimin sentezi artar ve aktivite 10 katına çıkar. Büyük efor isteyen durumlarda (koşu öncesi atletlere) karbohidrat yüklemesi yapılır. Pirüvat kinaz enzimi artacağı için glikoliz de artar ve enerji ele edilir. Buraya kadar anaerobik ortamda 2 pirüvat elde edilmiş ve 2 mol ADP fosforile olarak (substrat düzeyinde) 2 mol ATP sentezlenmiştir.

11. Pirüvatın laktata dönüşümü

Pirüvat oluşumundan sonra ortama bağlı olarak farklı durumlar söz konusudur. Hücrede yeterli oksijen varsa pirüvat asetil-CoA'ya çevrilir ve sitrik asit çevrimine girer. Ortamda oksijen yoksa aerobik koşullarda pirüvat laktata çevrilir. Buradaki enzim **laktat dehidrogenazdır**.

Laktata dönüşüm anaerobik organizmalarda meydana geldiği gibi glikolizin çok hızlı devam ettiği aerobik organizmalarda da meydana gelebilir. Buna **hemolaktik fermantasyon** adı verilir. Bu şekilde NAD^+ rejenere edilir. Bu reaksiyonu katalizleyen laktat dehidrogenaz enziminin 5 farklı izo enzimi vardır. Miyokard infarktüsü ve bulaşıcı sarılık gibi hücre harabiyeti yapan hastalıklarda hücre bileşenleri kana geçer ve laktat dehidrogenaz enzim düzeyleri artar, izo enzim düzeylerine bakılarak hastalık teşhisi yapılabilir.

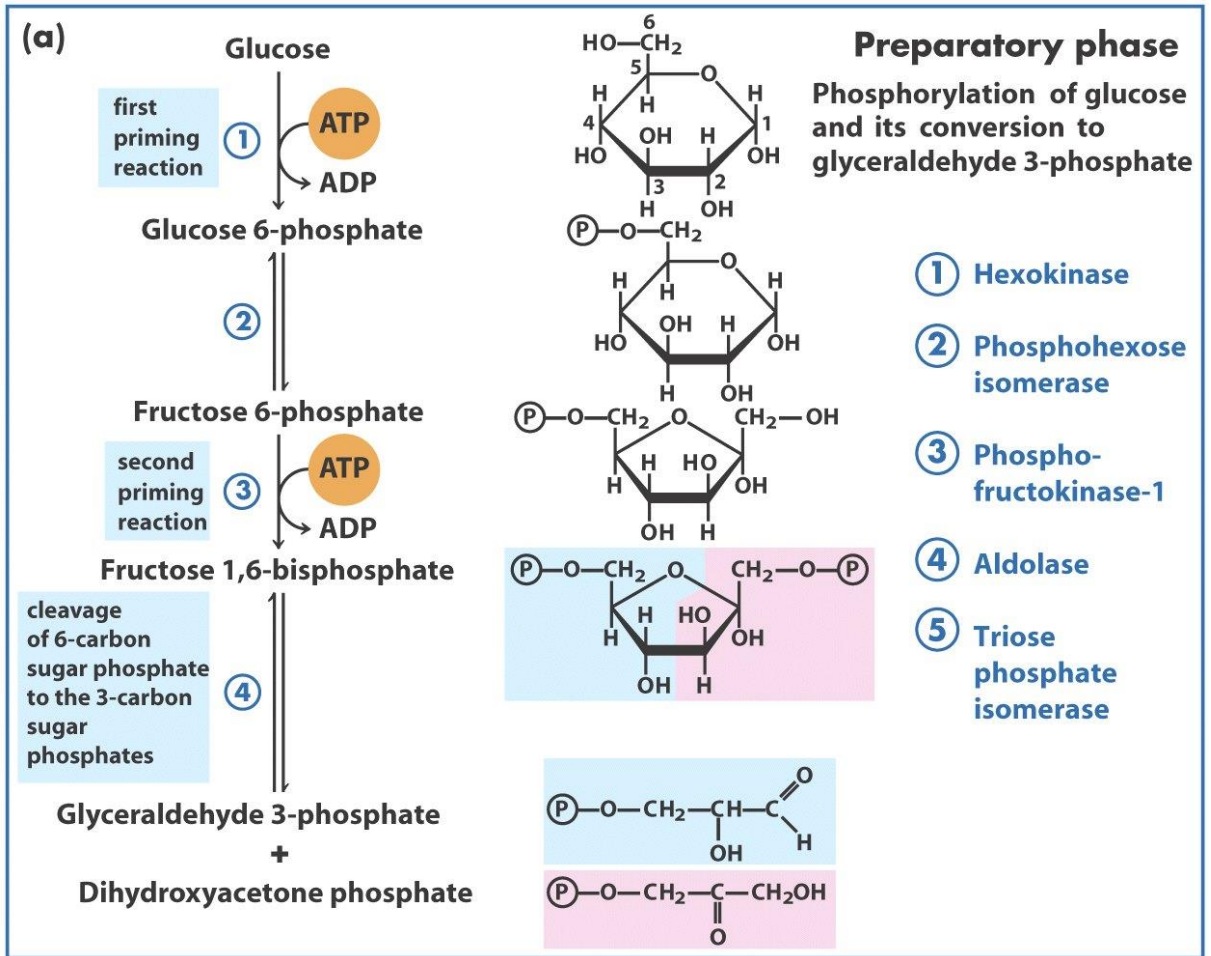
Glikoliz sonunda 1 mol glukozdan;

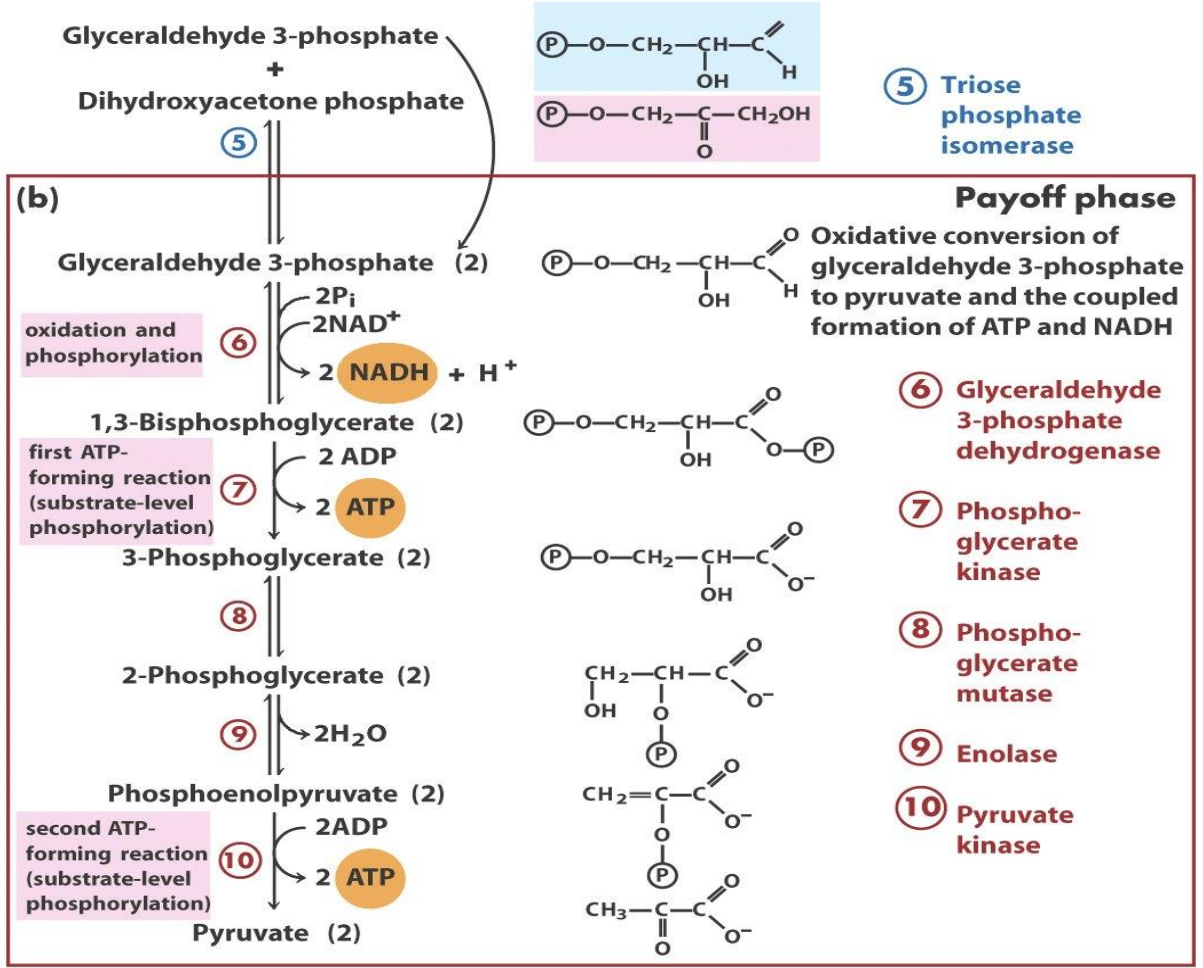
Net 2 ATP

2 $NADH_2$ x 3 = 6 ATP 8 ATP net kazanç

2 molekül pirüvik asit oluşur.

Ancak Aneorobik ortamda oluşan 2 mol pirüvatın laktata dönüşümü için 2 mol $NADH$ harcanacağından sadece 2 ATP kazanılır.





ALKOLİK FERMANTASYON

Glikolizle indirgenmiş olan koenzim NADH nin yükseltgenmesi için alternatif yollardan biri de alkolik fermantasyondur. Maya ve diğer mikroorganizmalar glukozu laktattan çok etanol ve CO_2 'e fermente ederler. Pirüvat önce **pirüvat dekarboksilaz** enzimiyle dekarboksile olur. Bu reaksiyonda tiyamin pirofosfat (TPP) kullanılır. Böylece pirüvat asetaldehite dönüşür, daha sonra **alkol dehidrogenaz** enzimiyle etanole indirgenir ve NAD^+ rejenere olur. Bu enzim hayvansal organizmada bulunur. Çok alkol alındığında reaksiyon sola kayar ve asetaldehit oluşur. NAD^+ azaldığı için Krebs çevrimi için yeterli enerji üretilemez. Asealdehit ve metabolitleri toksiktir.

PİRÜVATIN ANAEROBİK VE AEROBİK ŞARTLARDA DURUMU

Louis Pasteur, maya ile glukoz fermantasyonu çalışmalarında anaerobik koşullarda aerobik koşullara göre daha fazla glukoz harcandığını bulmuştur. **Fakültatif anaeroplarda** enerji iki yolla üretilir. Oksijen konsantrasyonu düşükse glikoliz ürünü olan pirüvat, etanol ve karbondioksite dönüşür ve glukoz başına **2 mol ATP** elde edilir. Oksijen konsantrasyonu artarsa pirüvat, asetil-CoA'ya döner ve sitrik asit döngüsüne girer. Böylece glukoz başına **36 mol ATP** elde edilir. Sonuç olarak aynı miktarda ATP'nin elde edilmesi için anaerobik olarak çok daha fazla glukoz harcanması gerekir. Anaerobik koşullarda glukoz metabolizması hızlıdır, ama elde edilen ATP azdır. Aerobik koşullara geçildiğinde ATP üretimi artar, glikoliz yavaşlar. Çünkü meydana gelen ATP, glikolizdeki **fosfofruktokinaz** enzimini allosterik olarak inhibe eder. Mayalarda oksijen varlığında daha fazla ATP üretilir ve daha az glukoz harcanır. Bu şekilde aerobik koşullarda glikolizin oksijen tarafından inhibe edilerek anaerobik koşullarda hızlı, aerobik şartlarda yavaş olmasına **Pasteur etkisi** denir.

Glikolizde oluşan piruvat için üç alternatif katabolik yol vardır.

GLİKOLİTİK YOLUN KONTROLU

1. Hegzokinaz basamağı

Glukoz-6-fosfat fazla sentezlenirse hegzokinazı inhibe eder. Konsantrasyon azalınca tekrar aktive olur. Kandaki glukoz miktarı arttığı zaman insülin hormonu karaciğerde glukokinazı uyarır. Bu enzim glukozu, glukoz-6-fosfata çevirir. Daha sonra fosfoglukomutaz enzimi bunu glukoz-1-fosfata çevirir, glikojen sentezlenir ve karaciğerde depolanır. Glukoz gerektiği zaman fosforilaz enzimi glikojenden glukoz-1-fosfat şeklinde glukozları koparır. Bu da fosfoglikomutaz enzimiyle glukoz-6-fosfata çevrilir ve glikolitik yola sokulur.

2. Fosfofruktokinaz basamağı

ATP konsantrasyonu arttığında bu enzim inhibe olur, ATP düşüp AMP yükselirse enzim aktivitesi birkaç yüz kez artar.

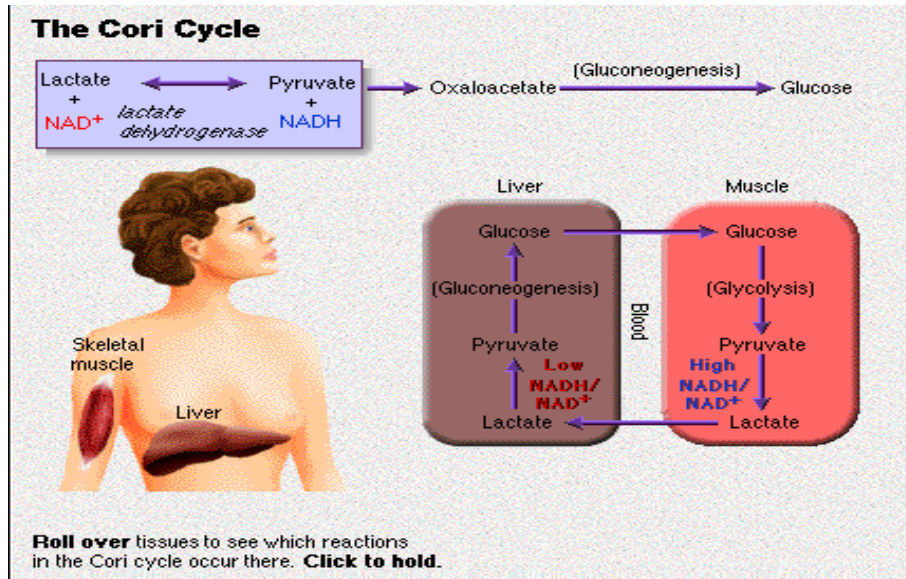
3. Pirüvat kinaz basamağı

Bu enzim yüksek ATP konsantrasyonunda inhibe, düşük ATP konsantrasyonunda aktive olur. Enzimler genel olarak düşük ATP'de aktive olur ve glukoz yıkımı artar. Glikoliz yolunda gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sırasında oluşan NADH, aerobik koşullarda oksidatif

fosforilasyon sürecinde elektronlarının O_2 'ye geçmesiyle yeniden NAD^+ haline oksitlenir. Ancak anaerobik koşullarda (çok aktif iskelet kasları, su altı bitkileri ve laktat kullanan bakterilerde olduğu gibi) glikolizle oluşan $NADH$, O_2 vasıtasıyla yeniden NAD^+ haline yükseltgenemez. Glikolizin devamı için NAD^+ gerekli olduğundan, oluşan $NADH$, bir başka reaksiyon vasıtasıyla yeniden NAD^+ haline yükseltgenmelidir. Bu reaksiyonlardan biri laktat dehidrojenaz (LDH) enzimi tarafından katalizlenir ve pirüvat, laktata indirgenir.

CORİ DÖNGÜSÜ (LAKTAT DÖNGÜSÜ)

Glukozun ekstrahepatik dokularda laktata dönüşmesinden sonra laktatın kan yoluyla karaciğere gelerek tekrar glukozla dönüşmesi Cori döngüsü veya laktat döngüsü olarak bilinir. Bu döngüde memeli kaslarda egzersiz sırasında oluşan laktat, kan yoluyla karaciğere taşınır ve laktat dehidrojenazla pirüvata dönüşür. Pirüvat da glukoneojenezle tekrar glukozla dönüşür. Oluşan bu glukoz da kana geçerek glikojen depolarını doldurmak üzere tekrar kasa döner. Bu glukoz→laktat→glukoz yolu, **Cori döngüsü** olarak bilinir.



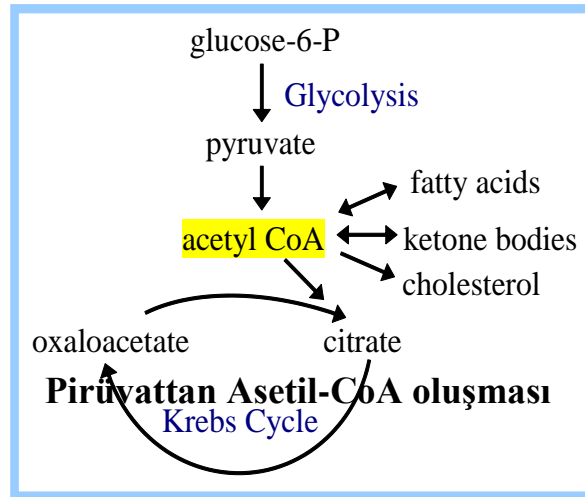
SİTRİK ASİT ÇEVİRİMİ (KREBBS ÇEVİRİMİ, TCA)

Sitrik asit döngüsü, **trikarboksilik asit** döngüsü olarak da bilinir. Bu çevrim Hans Krebs tarafından bulunmuş ve 1953 nobel ödülünü almıştır. Sitrik asit döngüsü hücresel solunumda karbohidrat, yağ ve protein katabolizmasının ortak son ürünü olan **asetil-CoA'nın** asetil gruplarının oksitlendiği bir çevrimdir. Aerobik hücrelerde yakıt molekülleri oksijenle CO_2 'e kadar oksitlenir. Döngünün her turunda, 2 C'lu asetil grubu asetil-CoA olarak girer ve iki

molekül CO₂ çıkar. 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. TCA'daki sekiz basamağının dördü oksidasyondur. Bu oksidasyon enerjisi indirgen koenzimler olan NADH ve FADH₂ de depo edilir. TCA döngüsünde bir seri reaksiyon sonucu oksaloasetat rejenere edilir. Eugene Kennedy ve Albert Lehninger, 1948 yılında ökaryotlardaki sitrik asit döngüsünün tüm reaksiyonlarının mitokondride yürüdüğünü göstermiştir. Mitokondri aynı zamanda elektron transferinin son basamağı olan oksidatif fosforilasyonla ATP sentezi için gerekli tüm enzim ve proteinleri de içerir.

Hücre solunumu 3 kısımda incelenir.

1. Yakıt moleküllerinin 2 C'lu birimlere bölünmesi ve asetil CoA oluşumu
2. Asetil CoA'nın Krebs çevrimine girerek CO₂'e oksitlenmesi, verilen elektronların NADH ve FADH₂ koenzimlerini oluşturması
3. Bu koenzimlerin solunum zincirinde tekrar yükseltgenmesi sırasında verilen elektron ve protonların bir dizi taşıyıcı üzerinden oksijene aktarılması, açığa çıkan enerjiyle ATP sentezi.



Ökaryotik hücrelerde glikoliz sonucu sitoplazmada oluşan pirüvat, aerobik koşullarda sitrik asit döngüsüne girmek için mitokondriye geçer ve asetil-CoA'ya dönüşür. Pirüvattan asetil-CoA oluşumu mitokondri matriksinde olur. Bu reaksiyonlar dizisi pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi tarafından katalizlenir. Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksi, ökaryotik hücrelerde mitokondride bulunur. Prokaryotlarda ise sitoplazmada bulunur. Koenzim A (CoA veya CoA-SH) şeklinde gösterilir. Koenzim A'ya bağlanan asetil grubu, molekülün sonundaki β-merkapt

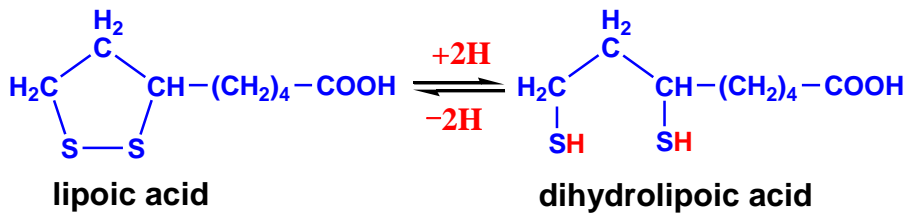
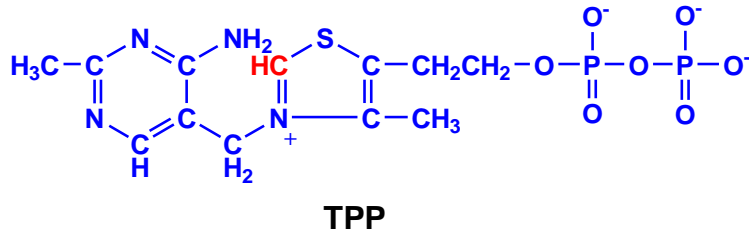
etanolün kükürt atomuna bağlandığı için bu şekilde gösterilir. Burada pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinin etkisiyle oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve asetil-CoA'ya dönüşür. Asetil-CoA da sitrik asit döngüsüne girerek CO₂ oluşturmak üzere yıkılır. Sitrik asit döngüsü enzimleri mitokondride bulunur. Sitrik asit döngüsüne giren her asetil-CoA molekülünden iki molekül CO₂ oluşur.

Pirüvat dehidrojenaz enzim kompleksinde üç farklı enzim bulunur.

- **Pirüvat dehidrojenaz** (E₁), prostetik grup olarak tiamin pirofosfat içerir.
- **Dihidrolipoil transasetilaz** (E₂), lizine kovalent olarak bağlanan lipoik asit içerir.
- **Dihidrolipoil dehidrojenaz** (E₃). FAD bağlar.

Enzim sisteminde beş farklı koenzim veya prostetik grup görev alır.

- Pirüvat dehidrojenaz etkisi için tiamin **pirofosfat** (TPP)
- Dihidrolipoil transasetilaz etkisi için **lipoik asit** ve **koenzim A**
- Dihidrolipoil dehidrojenaz etkisi için **FAD** ve **NAD⁺** Bu sistemde reaksiyonlar tek yönlüdür ve bu sistem aerobik prokaryotlarda da bulunur.



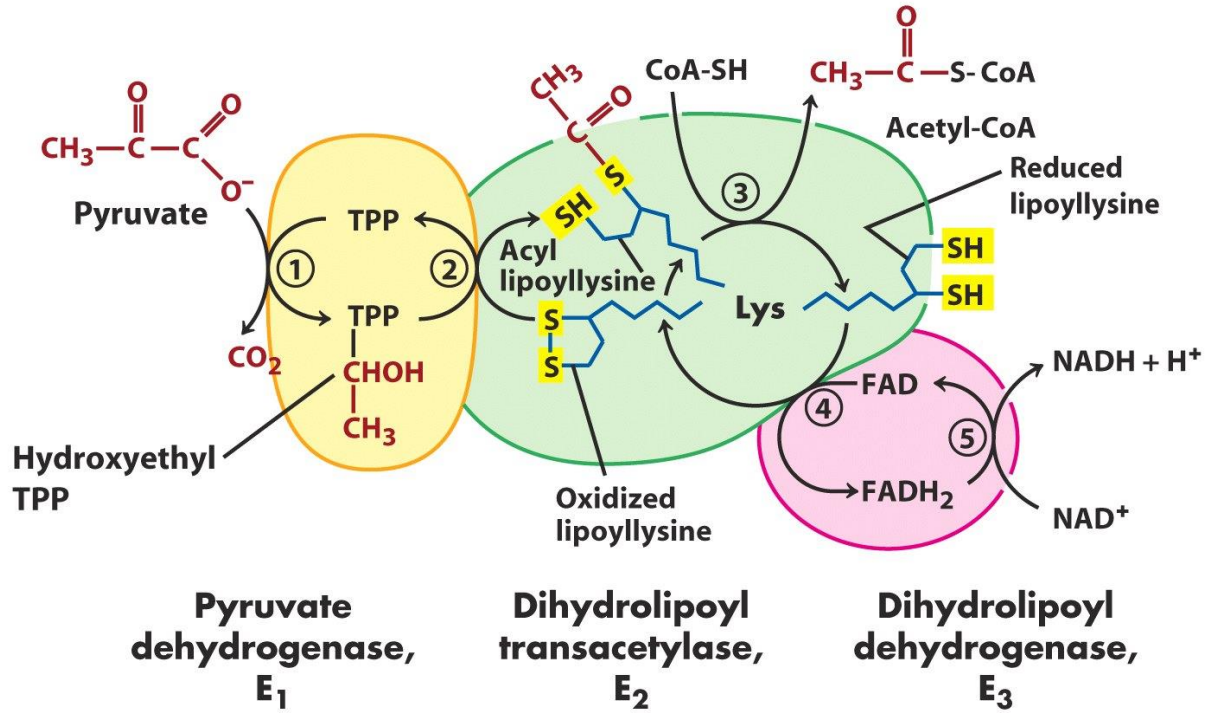
- Lipoik asit dışında, piruvat dehidrojenaz koenzimlerinin sentezi için **vitaminler** kullanılır.
- **Pantotenik asit** (CoA'nın yapısında),

- **Niyasin** (NAD⁺ yapısında),
- **Riboflavin** (FAD yapısında)
- **Tiyamin** (TPP yapısında).
- Bu vitaminlerden herhangi birindeki eksiklik, piruvat dehidrogenaz reaksiyonunu aksatabilir. Örneğin tiyamin eksikliğinde beriberi ve Wernick-korsakoff sendromu gözlenir.

Glikolizle oluşan pirüvat, aerobik koşullarda karboksil grubunu CO₂ şeklinde kaybederek oksitlenir ve asetil-CoA'ya dönüşür. Pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu olarak bilinen bu reaksiyonu, **pirüvat dehidrojenaz** enzim kompleksi katalizler. TPP'a bağlanan pirüvat, pirüvat dehidrogenaz tarafından dekarboksile edilir. Tiamin pirofosfat, piruvat ve onun dekarboksilasyonu ile oluşan hidroksi etil gruplarının taşınmasında rol alır. Daha sonra bu bileşik, asetil grubunu dihidrolipoil transasetilaz yardımıyla CoA'ya aktarır. Son iki enzim lipoik asit reaksiyonlarını katalizler. Lipoik asitte yükseltgenmiş disülfür grupları bulunur. Tiyamin pirofosfatın tiyazol halkasında N ve S arasındaki C oldukça asidiktir. Bu nedenle buna bağlı olan H kolayca ayrılır, C karbonil grubuna etki eder. Lipoik asit, indirgenme ve yükseltgenmede görev yapar ve asetil gruplarının CoA'ya transfer edilmeden önce taşınmasını sağlar. Bundan sonraki reaksiyonlarda lipoik asit tekrar okside olurken hidrojen ve elektronlar sırasıyla FAD ve NAD⁺ ye aktarılır. Bu son aşamadaki işlemler dihidrolipoil dehidrogenaz tarafından katalizlenir. Bunun sonunda lipoik asit tekrar indirgen duruma döner.

E.coli'den izole edilen pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi 7 600 000 daltondur. Birinci enzim olan pirüvat dekarboksilaz enziminin her biri 90 000 dalton olan 24 alt ünitesi vardır. Her alt üniteye 1 adet TPP bağlanmıştır. Bu yapı E₁-TPP şeklinde gösterilir. 2. enzim olan dihidrolipoil transasetilazın da her biri 200 000 D olan 24 alt ünitesi vardır. Her alt üniteye lipoik asit bağlanmıştır (E₂-lipoik asit). 3. enzim dihidrolipoil dehidrogenaz ise her biri 55 000 D olan 12 alt ünite içerir (E₃-FAD). Bu kompleks sistem 3 farklı enzimin 60 alt ünitesinin bir araya gelmesiyle oluşmuştur. Kompleksin çapı 45 nm dir ve ribozomlardan büyüktür.

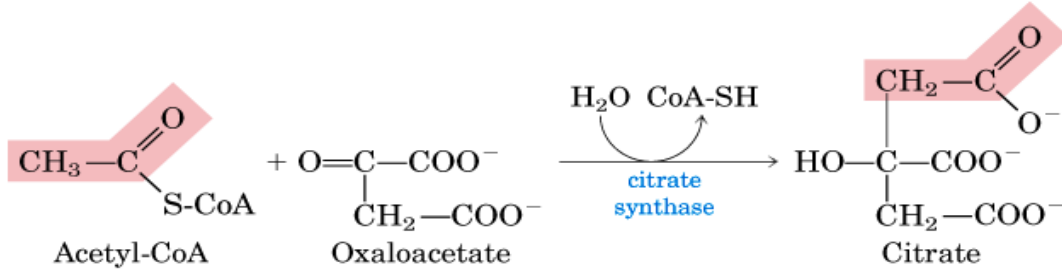
Bu enzim sistemi arsenikler ve ATP tarafından inhibe edilir. Hücredeki ATP düzeyi yükseldiği zaman enzim inhibe edilerek Krebs çevrimine giren CoA yapımı durdurularak düzenleme yapılır.



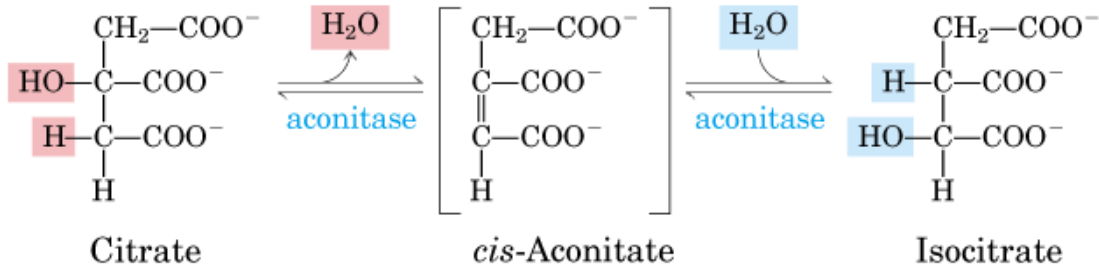
TPP halkasına bağlanan pirüvat, pirüvat dekarboksilaz enziminin etkisiyle dekarboksile olarak hidroksi etil TPP'ı oluşturur (TPP'in enzime bağlanması kovalent değildir ve Mg^{+2} iyonlarına gerek vardır). Reaksiyonun 2. adımında koenzim olarak lipoik asit kullanılır, lipoik asit E₂ enzime tiyoester bağı ile kovalent olarak bağlanır. Hidroksi etil-TPP ve E₂-lipoamid dihidroksilipoil trans asetilaz enziminin kataliziyle reaksiyona girer. Reaksiyon sonucu asetil grubu lipoamide bağlanır ve E₁-TPP ayrılır. E₂-lipoamide tiyoester bağıyla bağlanan asetil grubu CoA'ya kovalent olarak bağlanır ve asetil CoA'yı oluşturur. Oluşan ürün NADH ve asetil CoA tarafından inhibe edilir. NADH, E₃'e bağlanmak için NAD^+ ile yarışır. Asetil CoA, E₂ ye bağlanmak için CoA ile yarışır.

SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ REAKSİYONLARI

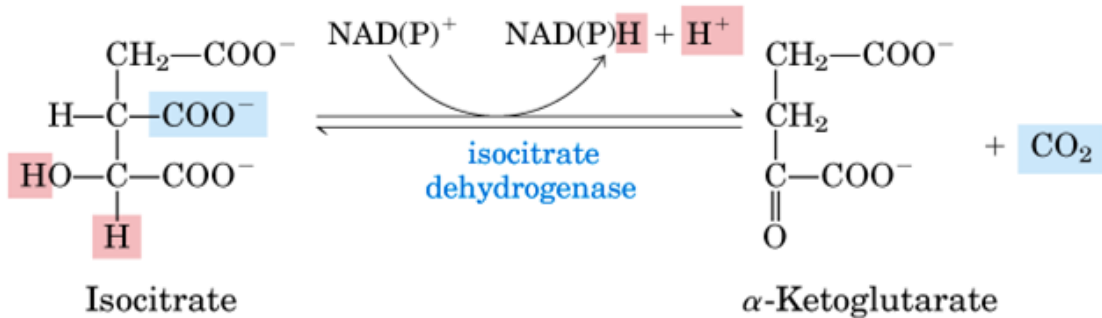
1. Sitrik asit döngüsünün ilk reaksiyonu bir aldol reaksiyonudur. Oluşan asetil-CoA oksaloasetat **sitrat sentaz** enzimi katalizörlüğünde sitrati meydana getirir. Bu reaksiyonda asetil grubunun metil karbonu, oksaloasetatın karbonil grubuna (C_2) bağlanır. Sitrat sentaz enziminin mol kütlesi 98 000 daltonudur. Sitrat sentaz reaksiyonunun standart serbest enerji değişimi yüksektir. Bu döngünün çalışması için temel koşuldur. Çünkü normalde oksaloasetatın konsantrasyonu çok düşüktür. Bu reaksiyonda verilen CoA, piruvat dehidrogenaz kompleksi ile diğer bir piruvat molekülünün oksidatif dekarboksilasyonunda yer almak için tekrar kullanılır.



2. Basamakta sitrat daha kolay yükseltgenebilen izositrata dönüşür. 1 molekül su ayrılır, sonra tekrar katılır. **Akonitaz** enzimi, sitratın cis-akonitat ara ürünü üzerinden izositrata tersinir dönüşümünü katalizler. Akonitaz, bir demir-sülfür merkez içerir, bu da hem aktif merkezde substratın bağlanmasında hem de H₂O'nun katalitik eklenmesinde veya ayrılmasında rol alır.

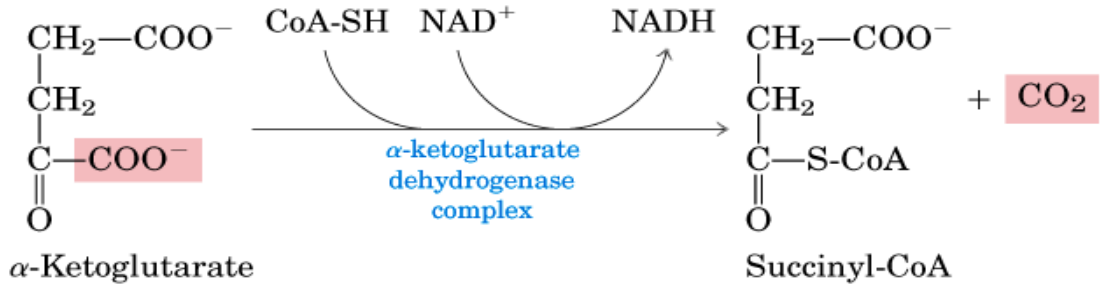


3. **İzositrat dehidrogenaz** enzimi, izositratın oksidatif dekarboksilasyonunu katalizleyerek izositratı α-ketoglutarat ve CO₂'e oksitler.

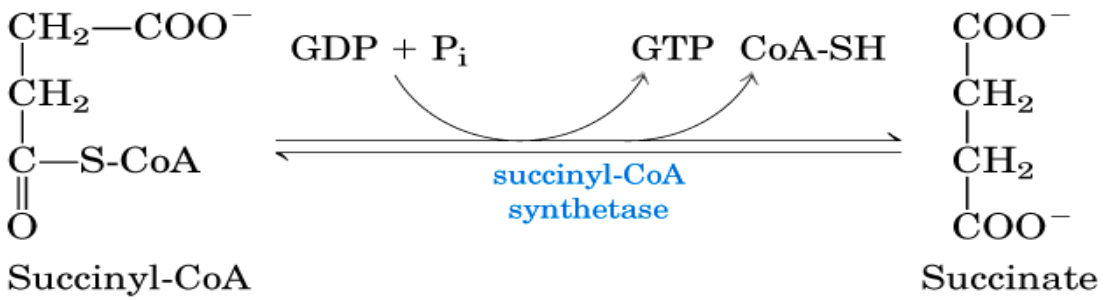


4. α-Ketoglutarat, oksidatif dekarboksilasyona uğrayarak süksinil-CoA ve CO₂'e oksitlenir. Reaksiyonu **α-ketoglutarat dehidrojenaz** enzim kompleksi katalizler ve NAD⁺ elektron akseptörü olarak görev yapar ve NADH oluşur. Bu basamağa kadar 2

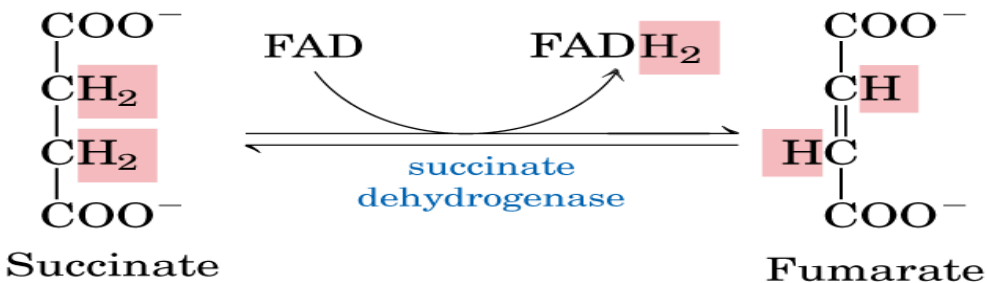
mol CO₂ molekülü ile 2 karbon atomu kaybedilir. Bundan sonraki basamaklarda artık C kaybı olmaz, 4 C'lu birimler çevrimi devam ettirir.



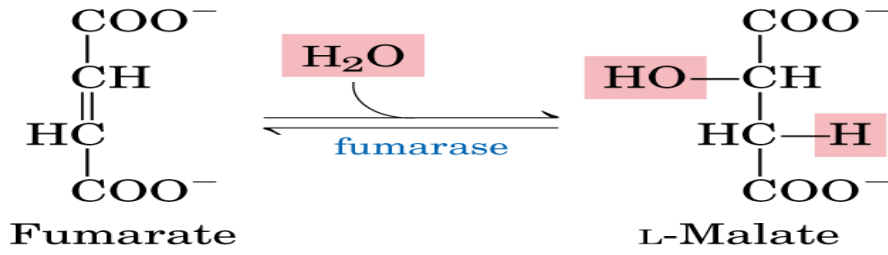
5. Süksinil-CoA'dan **süksinil-CoA sentetaz** enzimiyle süksinat oluşur. GTP sentezlenir. Burada GTP'deki yüksek enerjili fosfat bağı daha sonra nükleozit difosfokinaz enzimi katalizörlüğünde ADP'den ATP oluşumunda kullanılır (substrat düzeyinde fosforilasyon).



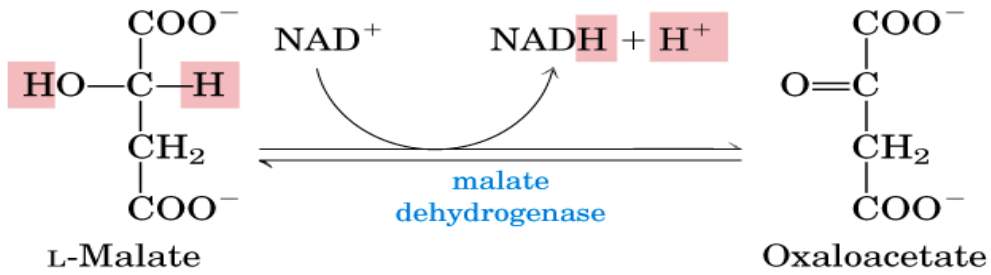
6. Süksinat **süksinat dehidrojenaz** enzimiyle fumarata yükseltgenir. FADH₂ oluşur. Bu enzim mitokondri iç zarına bağlıdır. Koenzim enzime kovalent olarak bağlı olduğundan iç zardaki sitokromlar tarafından kolayca yükseltgenebilir. Bu enzim dışındaki tüm enzimler matriksde çözünmüş olarak bulunur.



7. Fumarat, tersinir bir hidrasyon reaksiyonuyla **fumaraz** aktivitesiyle L-malata dönüşür. Fumaraz stereospesifik bir enzimdir.



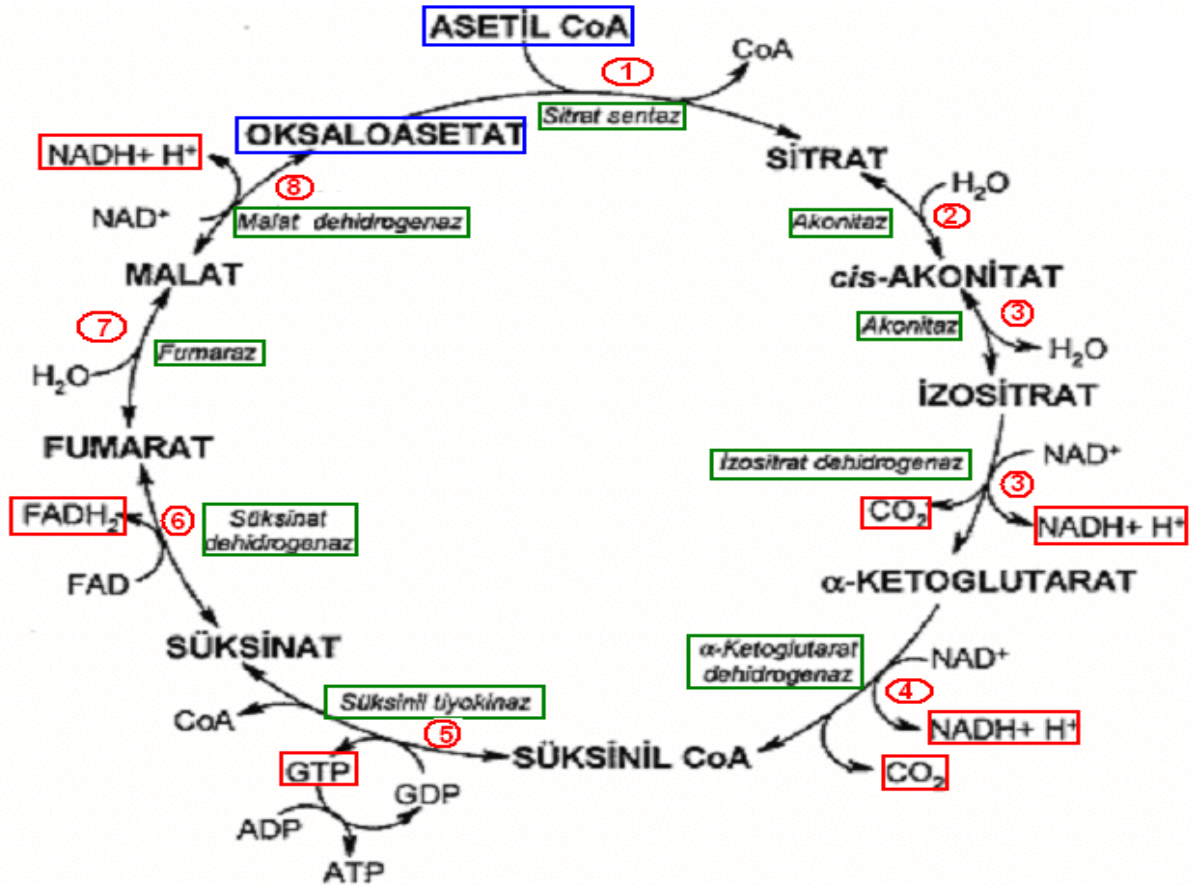
8. Sitrik asit döngüsünün son reaksiyonunda, NAD^+ -bağımlı **L-malat dehidrojenaz**, L-malatin oksaloasetata oksidasyonunu katalizler ve NADH oluşur. Oksaloasetata tekrar sitrati oluşturur ve çevrim devam eder.



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

Krebs çevriminin döngüsünde üç NADH , bir FADH_2 ve bir GTP (veya ATP) oluşur ve oksidatif dekarboksilasyon reaksiyonlarıyla iki CO_2 ayrılır.

Sitrik asit döngüsünde döngünün her dönüşünde bir ATP molekülü oluşur, ancak döngüde olan dört oksidasyon basamağı da solunum zincirine önemli bir elektron akımı sağlar.



TCA DÖNGÜSÜNDE ÜRETİLEN ENERJİ

Sitrik asit döngüsünde her dönüşte bir ATP molekülü oluşur, ancak döngüde olan dört oksidasyon basamağı da solunum zincirine önemli elektron akımı sağlar.

Bu çevrimde 3 mol NAD^+ ve 1 mol FAD indirgenir. Oluşan 3 mol NADH ve 1 mol FADH_2 solunum zincirinde yükseltgenir. 2 elektronun NADH'den oksijene geçmesi sonucu 3 ATP, FADH_2 'den geçmesi sonucu 2 ATP sentezlenir. Substrat düzeyinde de 1 ATP kazanılır.

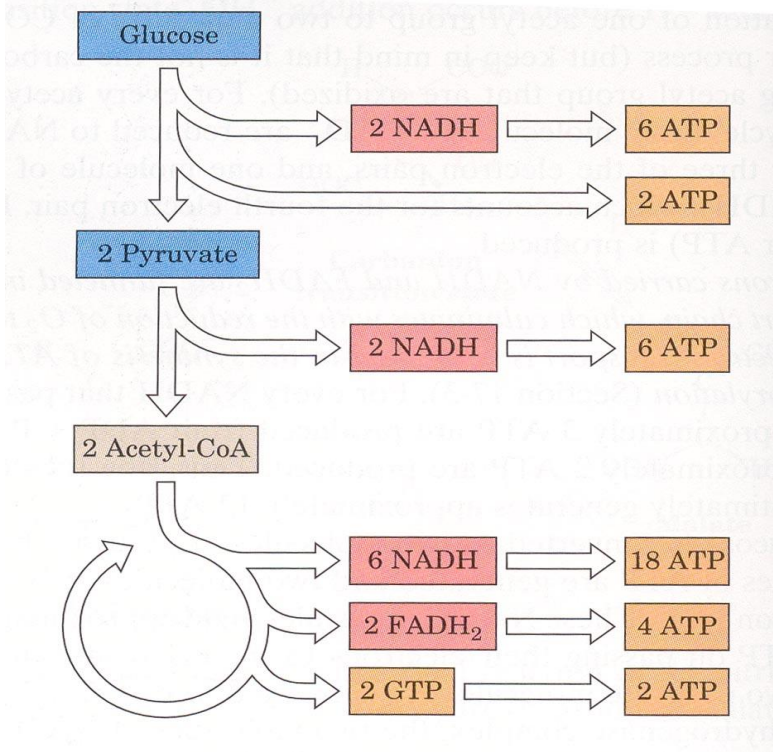
Bir mol glukoz için: glikoliz + TCA döngüsü = 36-38 mole ATP

(anerobik metabolizmada).

- Bir glukoz molekülünden glikoliz yolunda iki pirüvat oluşur. Bu iki pirüvat da pirüvat dehidrojenaz enzim sistemi vasıtasıyla asetil-CoA'ya dönüştükten sonra sitrik asit döngüsüne girer.
- Sonuç olarak oksidatif fosforilasyon sırasında fazla miktarda ATP oluşur. Solunum zincirinde;

- bir FADH_2 , 2 ATP

- bir NADH ise 3 ATP verir.



Bir glukoz molekülünden glikoliz yolunda iki pirüvat oluşur. Bu iki pirüvat da pirüvat dehidrojenaz enzim sistemi vasıtasıyla asetil-CoA'ya dönüştükten sonra sitrik asit döngüsüne girer.