**KARBOHİDRAT METABOLİZMASININ REGÜLASYONU**

Bu iki kısımda incelenebilir.

1. Hücresel ve enzimatik seviyede

2. Kan glukozunu etkileyen faktörler.

1. Hücresel ve enzimatik seviyede;

\* Enzim sentez hızındaki değişiklikler.

\* Aktif ve inaktif formlarının dönüşümü

\* Allosterik etkiler.

**Glikolizis, glukoneogenezis ve heksoz monofosfat geçidi:** Glukokinaz glukozun G6P’a dönüşümü katalize eder (extramitokondrial) aynı hücrede bulunan G-6-fosfataz enzim tersi reaksiyona katalize eder. Yeterli glukoz (KHO) bulunduğu şartlarda glukokinazaktivitesi yüksektir. G-6-fosfataz aktivitesi deprese olmuştur. Açlıkta ise glukokinaz aktivitesi G-6-fosfataza kıyasla düşer. Bu yola substrat siklusu veya fadil siklus denir. burada ATP hidrolizi minimumdur.

Insulin hormonu, glikolizis ve glukoneogenezis yolları üzerindeki enzimler üzerine etki ederek kan glukozunu kontrol eder.

Piruvat dehidrojenaz da ATP’nın yer aldığı fosforilasyon reaksiyonu ile regüle edilebilir. Spesifik kinaz aktivitesini düşürür ve fosfataz tarafından defosforilasyonu dehidrojenazın aktivitesini artırabilir. Kinazın, aktive edilmesi asetil CoA/CoA; NADH/NAD veya ATP/ADP oranları ile ayarlanabilir ve aktive edilir. Böylece piruvat dehidrojenaz (dolayısıyla glikolizis) yağ asidi oksidasyonu şartlarında inhibe edilir. Çünkü bu şartlarda bu oranlar artar.

İnsulin uygulamasından sonra aktivitesi artar ve açlıkta aktivitesi düşer.

Glukoneogenezisde oxaloasetatın piruvattan sentezi piruvat karboksilaz tarafından katalize edilir. Burada bu enzim aktivitesi için Asetil CoA’ya ihtiyaç vardır. (allosterik aktivatör olarak). Ve böylece oxaloasetatın TCA siklusunda ileri oksidasyonu sağlanır. (Piruvat karboksilazın aktivasyonu ile).

Yağ asitlerinin oksidasyonundan ve gelen asetil CoA tarafından piruvat karboksilazın aktivasyonu piruvat dehidrojenazın inhibisyonu, karaciğerde glukoneogenezizin situmulasa ve piruvatın oksidasyonu üzerine yağ asitlerinin oksidasyonun etkisini açıklamaktadır.

Yağ asidi oksidasyonunun glukoneogenezizi uyarmasının esas rolü fosfoenol piruvat karboksikinaz ve piruvat karboksilaz reaksiyonlarında yeterli ATP’ye ihtiyaç duyulmasıdır.

Glukagon, karaciğerde glukonegenezizi uyarır. bunu c-AMP’yi artırarak fosfoenol piruvat karboksi kinaz reaksiyonuda substratı artırarak (oxaloasetatı) ve piruvat kinazı inhibe ederek yapar.

Diğer bir enzim fosfofruktokinazdır. Glikolizizin kontrolünda anahtar enzimdir.

Fosfofruktokinaz sitrat ve ATP tarafından inhibe edilir ve AMP tarafından aktive edilir.

Karaciğer ve diğer dokularda adenilat kinaz enzimi bulunduğu zaman;

ATP + AMP 2ADP eşitliği uyarılır.

Böylece ATP enerji gerektiren olaylarda kullanıldığı zaman ADP oluşum uile sonuçlanır ve (AMP) yükselir.

(AMP artışı, anoxia durumunda ATP azaldığı zaman neden glikolizizin hızlandığını izah etmektedir. AMP kendiliğinden fosforilazı aktive eder ki bu durum glikogenolizizi (uyarır) artırır.

Fosfofruktokinazın sitrat ve ATP tarafından inhibisyonu, glukoz oksidasyonu üzerine yağ asidi oksidasyonunun etkisinin diğer bir açıklayıcı şeklidir.

Fosfofruktokinazın inhibisyonunun enticesi G-6-P birikimi olur ki budurumda sırasıyla (glukozin kullanılmasını önler) hexokinazın allosterik inhibisyonu.

Bu durumda karaciğer ve böbrekte piruvat dehidrojenaz ve piruvat karboksilazın karşılıklı regülasyonu görülmektedir.

**GLİKOJEN METABOLİZMASININ REGÜLASYONU**

Glikojen parçalanması ve sentezi enzimlerinin aktivitesi ve hormonal kontrol ile dengede tutulur.

**SİTRİK ASİT SİKLUSUNUN REGÜLASYONU**

Birçok dokuda sitrik asit siklusunun 1. fonksiyonu enerji üretmekdir ve solunum zincirinde solunum kontrolü ve oksidatif fosforilasyon ile sağlanır. Böylece aktivitesi oksitlenmiş dehidrojenaz kofaktörlere bağlıdır (NAD) ki bu da sırasıyla ADP ve ATP kullanım hızına bağlıdır.

Beyin gibi geniş oranda Asetil CoA üretmek için karbohidrata bağımlı olan bir dokuda sitrik asit siklusunun kontrolü, piruvat dehidrojenaz basamağında olur.

Siklusda, kontrol sitrat senthaz enziminin allosterik inhibisyonu ile (ATP veya uzun zincirli ayğ acyl CoA tarafından) olabilir.

Mitokondrial NAD bağımlı izositrat dehidrojenaz enziminin ADP tarafından allosterik aktivasyonu, ATP ve NADH ile ters reaksiyondadır.

Alfa-ketoglutarat dehidrojenaz kompleksinin piruvat dehidrojenazın kontrolü altında görülmektedir.

Suksinat dehidrojenaz oxaloasetat tarafından inhibe edilmekte, oxaloasetat malat dehidrojenaz tarafından kontrole dilmekte bu kontrollerde (NADH) (NAD) oranına bağımlıdır.

Karbohidrat metabolizmasının bozukluğu ile karakterize önemli bir hastalık DM.

DM, pankreasın langerhans adacıklarının beta hücrelerinden salgılanan insulin hormonunun noksanlığına ilgili olarak meydana gelir.

Diğer hormonlarda glukoz metabolizmasını etkilemesine rağmen insulin drekt etkiler.

İki türlü diabet vardır.

1. Genç

2. Olgun.

1. Burada hastalık erken yaşlarda başlar ve çok çabuk gelişir.

2. Yavaş gelişir.

Genç diabeti; insulin tedavisini ve çok dikkatli glukoz alınımının ve insulin dozunu kontrolünü gerektirir.

Biyokimyasal ölçümler diabet kontroluna ve teşhisine yardımcı olur.

***Kontrol edilemeyen DM’da kan ve idrardaki komponentlerin değişim tablosu:***

|  |
| --- |
| **İDRAR** |
| Glukoz  | Yükselir |
| Keton cisimleri  | Yükselir |
| pH  | Düşer |
| Na+  | Yükselir |
| NH4+  | Yükselir |
| Üre  | Yükselir |
| Volüm  | Yükselir |
| **KAN** |
| Glukoz  | Yükselir |
| Keton Cisimleri  | Yükselir |
| Üre | Yükselir |
| pH  | Düşer |
| Total CO2 (CO2+HCO3) | Düşer |

Diadetes Mellitus’un karakteristik belirtisi aşırı susama ve çok idrar yapma (polyuria).

Bu durum çok su alınmasına yol açar. (polydipsia). Bu değişiklikler idrarla çok imktarda glukoz atılmasına ilgilidir. Buna glukoziria denir. 100 g/24 h. Normalde ise trace miktarda excrete edilir.

Diabetes Mellitus’lu, hastalarda kan glukozu konsantrasyonu çok yüksektir. “Hiperglisemia”.

Kontrol için glukoz tolorans testi uygulanır. Glukoz yağ ve yağ asitlerine çevrilir. DN. de glukoz atıldığı için bu çevrilme olamaz ve hasta zayıflar.