

GLİKOJEN METABOLİZMASI

Prof. Dr. Erdiñç DEVRİM
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya AD
devrim@ankara.edu.tr

HEDEFLenen ALT KAZANIMLAR

- Glikojen metabolizmasını ve düzenlenmesini açıklar.

GLUKOZ KAYNAKLARI

- ❑ İnsanlardaki başlıca biyolojik enerji kaynağı olan glukozun kan düzeyinin belirli bir aralıkta tutulması için 3 kaynak vardır:
 - ✓ *Beslenme (öğün)*
 - ✓ **Glikojen Yıkımı**
 - ✓ *Glukoneogenez*

GLİKOJEN

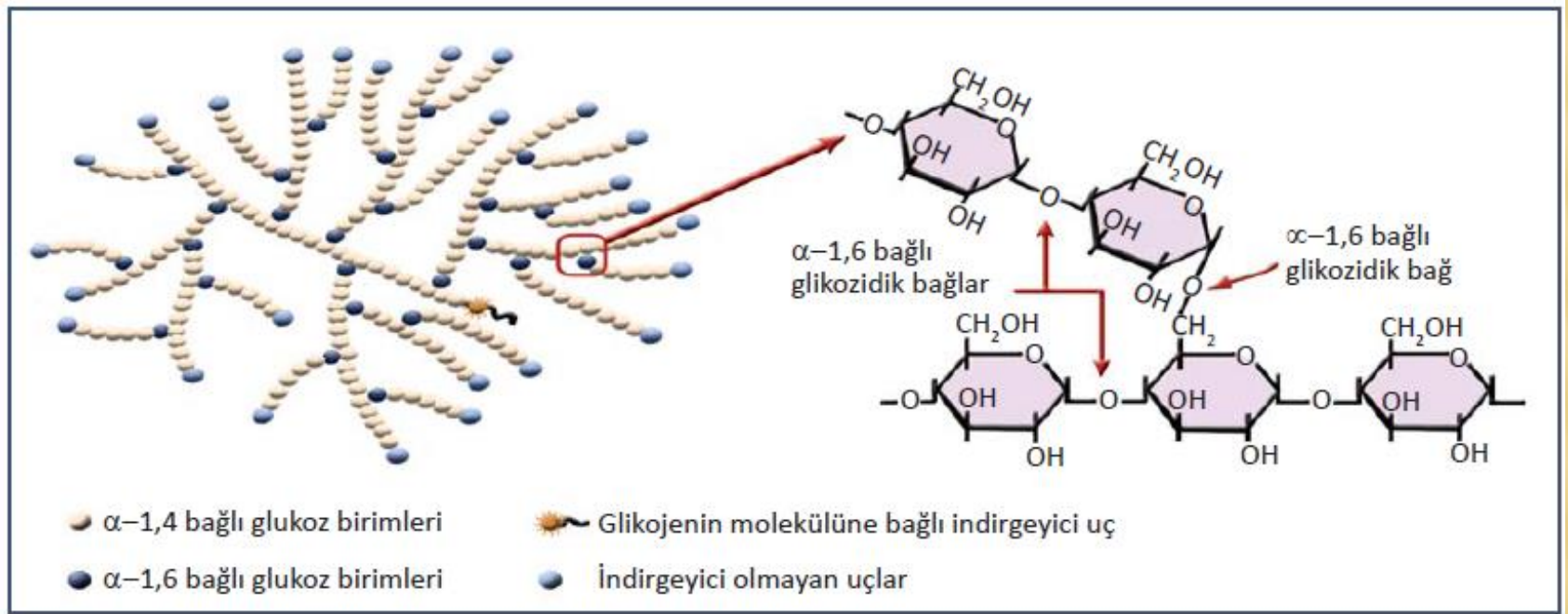
- ❑ İnsanlarda glukozun temel depo formu *glikojendir*.
- ❑ *Glukoz olarak depolanması pratik değildir, çünkü fazla miktarda glukoz hipertonic bir ortama yol açar; ancak glikojen çok daha az osmotik etkiye sahiptir.*
- ❑ *Glikojen* α -D-glukoz birimlerinden oluşan dallı zincirli bir homopolisakkarittir.
- ❑ Sentezi ve yıkımı birbirinden farklı yollarla ve sitozolde (yıkımın bir bölümü ER'de) gerçekleşir.
- ❑ *Glikojen* molekülünün vücutta en çok bulunduğu organlar **iskelet kası** ve **karaciğer**dir.

GLİKOJENİN (EC 2.4.1.186)

- ✘ 37 kilodaltonluk bir protein molekülüdür.
- ✘ Oto-katalitik etkiyle glikojen sentaza substrat sağlar.

GLİKOJEN YAPISI

- Ortalama MK birkaç milyondur (molekül başına yaklaşık 10000–60000 glukoz birimi içerir).



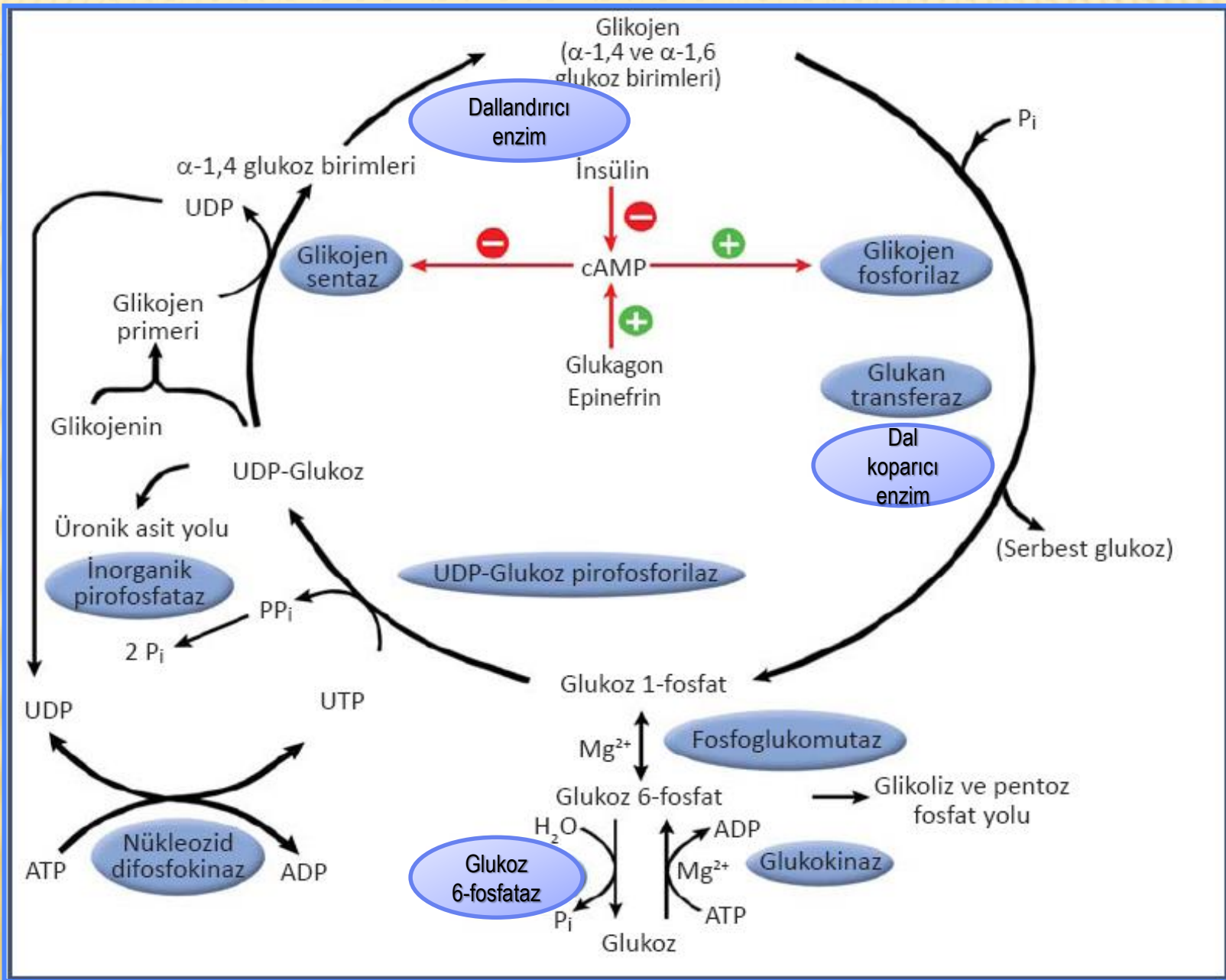
GLİKOJEN

- ❑ Karaciğerin ağırlığının ~ % 5–10 kadarı glikojen deposundan oluşur.
- ❑ 12-18 saatlik açlık sonrası karaciğerdeki glikojen deposunun büyük bölümü harcanır.
- ❑ Kas kütlelerinin ~ % 1'i glikojen deposudur ve ancak çok ağır bir iş sonrası tamamen harcanabilir.

GLİKOJEN KULLANIMI

- ❑ Karaciğer açlık durumunda vücudun glukoz gereksinimini karşılamak için glikojeni yıkarak kana serbest glukoz sağlar.
- ❑ Kas ise, glikojeni yıktıktan sonra **glukoz 6-fosfataz** enziminden yoksun olduğu için kana serbest glukoz sağlayamaz, ancak kendisi için yakıt olarak kullanabilir.

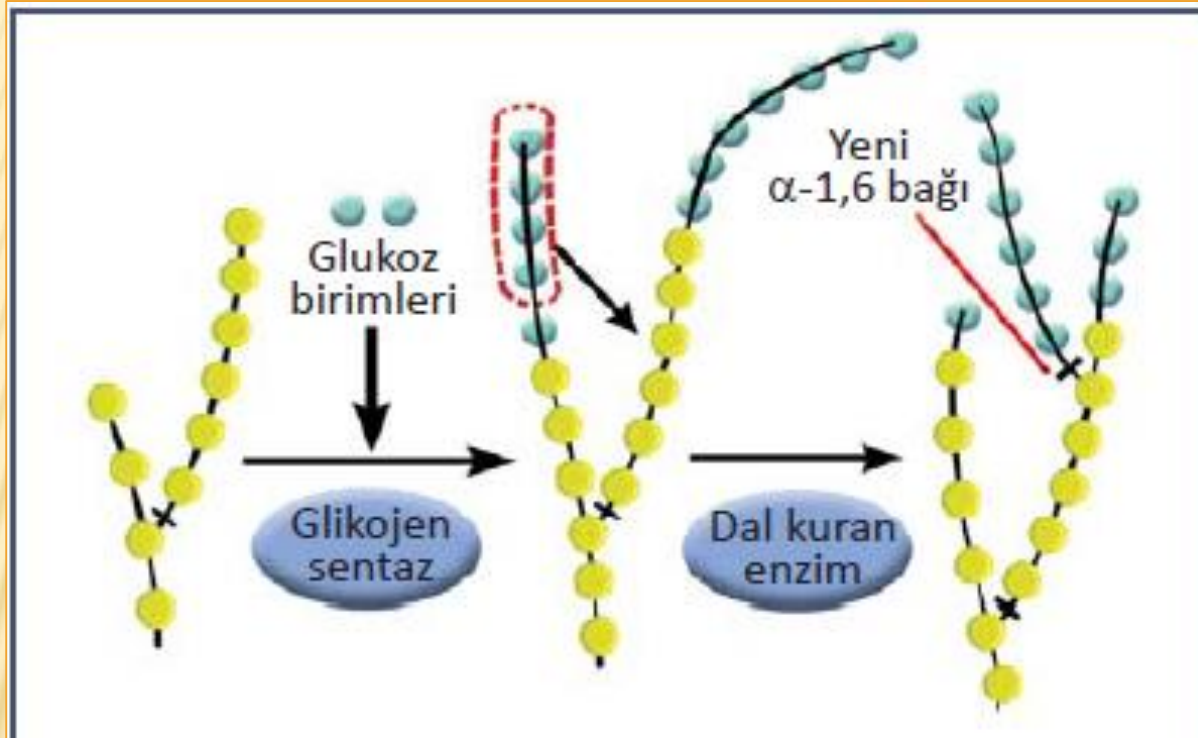
GLİKOJEN SENTEZ VE YIKIMI



GLİKOJEN SENTEZİ (GLİKOJENEZ)

- ❑ Glukozdan UDP-glukoz sentezlenir.
- ❑ Glikojen sentaz enziminin glukoz birimleri var olan glikojen molekülüne α -1,4 bağıyla eklenir.
- ❑ Glikojen molekülü yoksa (*de novo* glikojen sentezi) glukoz birimleri *glikojenin* proteinine otokatalitik aktiviteyle tirozin kalıntısı (*rezidü*) üzerinden eklenerek glikojen primeri oluşturulur.
- ❑ Zincir en az 11 glukoz birimine kadar uzayınca dallandırıcı (*branching*) enzim tarafından dallanma noktaları kurulur.
- ❑ Bunun için, dallandırıcı enzim en az 6 glukoz birimini komşu bir zincire taşıyarak α -1,6 bağıyla bağlar.

GLİKOJEN SENTEZİNDE ZİNCİR UZAMASI VE DALLANMA



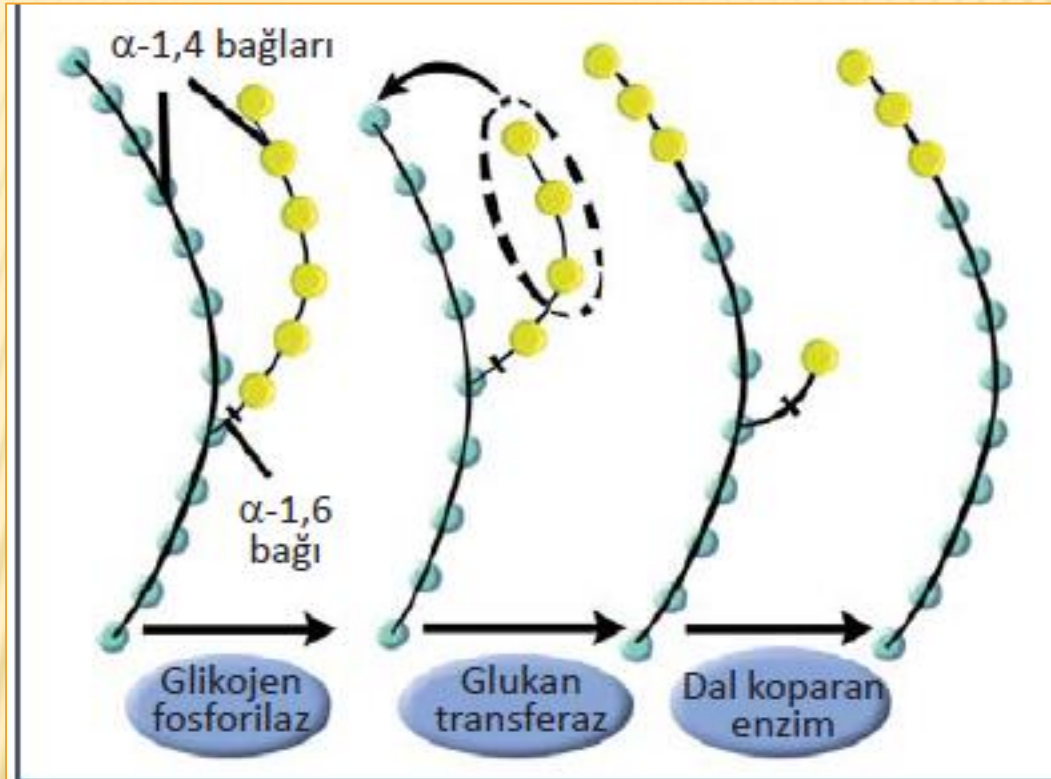
GLİKOJEN YIKIMI (GLİKOJENOLİZ)

- ❑ Yıkım sonucunda α -1,4 bağlarının kırılmasıyla glukoz-1-fosfat, α -1,6 bağlarının kırılmasıyla da serbest glukoz oluşur.
- ❑ **Glikojen fosforilaz** enzimi α -1,4 bağlarını kırarak zinciri kısaltır. Piridoksal fosfat enzimin kofaktörüdür.
- ❑ Zincir indirgeyici olmayan uçtan başlayarak dallanma noktasına 4 glukoz birimi kalana dek bu enzim tarafından kısaltılır.

GLİKOJEN YIKIMINDA DALLANMANIN AÇILMASI (DAL KOPARICI ENZİM – *DEBRANCHING ENZYME*)

- ❑ Kalan 4 glukoz biriminden 3'ü **glukan transferaz** tarafından başka bir dala aktarılır.
- ❑ Dallanma noktasında kalan tek glukoz birimi **amilo- α -1,6-glukozidaz** ile hidroliz edilir ve serbest glukoz açığa çıkar.
- ❑ Bir glikojen molekülünün yıkımı sonucu oluşan glukoz birimlerinin ~ % 90 kadarı glukoz 1-fosfat, geri kalanıysa serbest glukoz olarak ortaya çıkar.
- ❑ Kas hücrelerinde oluşan serbest glukoz hücreyi terk edemediğinden heksokinaz tarafından fosfatlanarak glikolize girer.

GLİKOJEN YIKIMINDAKİ BASAMAKLAR



GLUKOZ-1-FOSFATIN KULLANIMI

- ❑ Glukoz 1-fosfat fosfoglukomutaz enziminin glukoz 6-fosfata çevrilir.
- ❑ Oluşan **glukoz 6-fosfat**:
 - ✓ Karaciğerde glukoz 6-fosfataz enziminin kataliziyle serbest glukoz şeklinde kana verilir.
 - ✓ Kasta ise, bu enzim bulunmadığı için glukoz 6-fosfat glikolizde tüketilir ve bu nedenle kana serbest glukoz katkısı sağlanamaz.

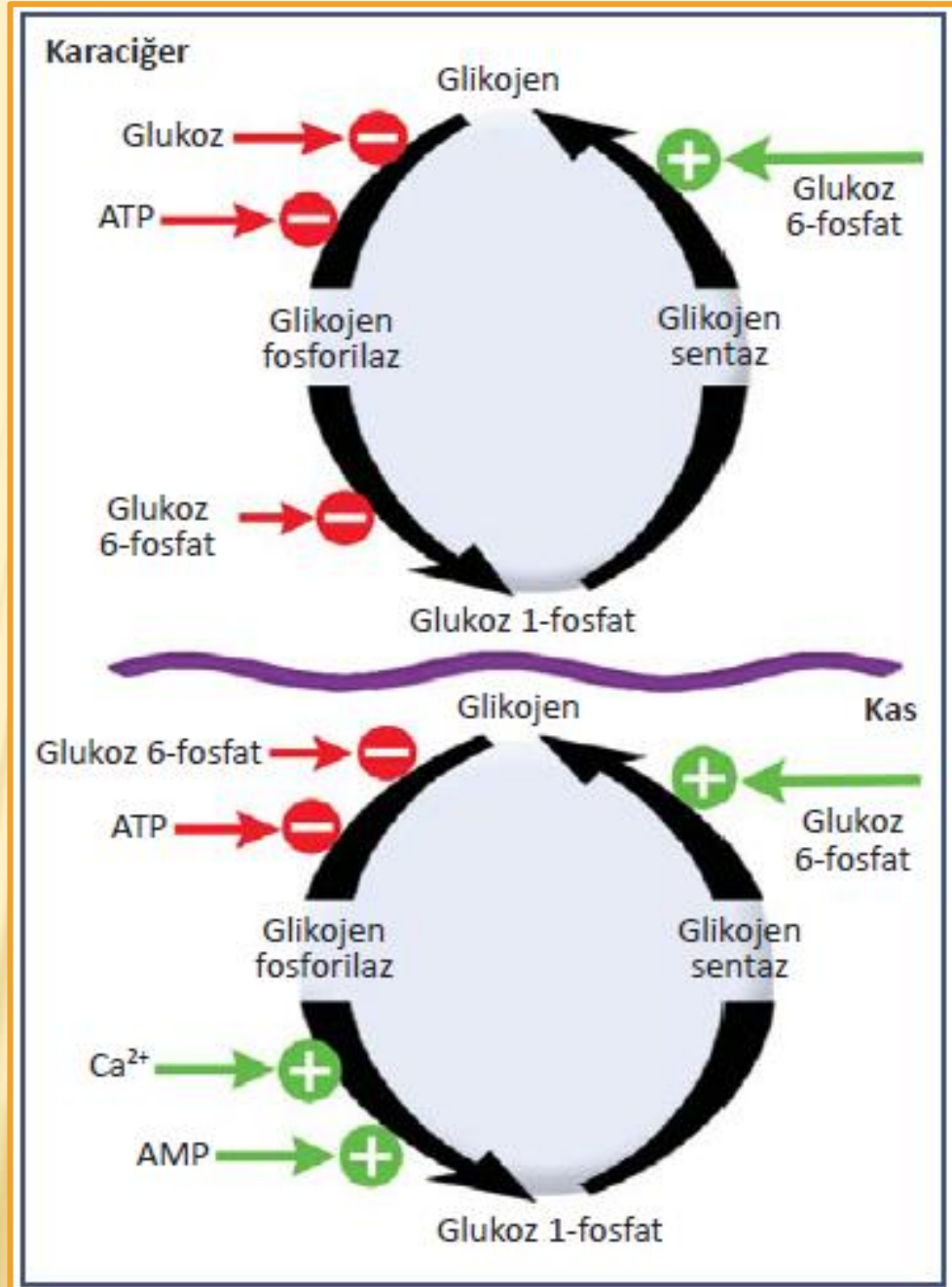
GLİKOJEN METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİ

- ❑ Allosterik düzenleme
(Glikojen sentaz ve glikojen fosforilazın allosterik olarak düzenlenmesi)
- ❑ Hormonal düzenleme
(Glikojen sentaz ve glikojen fosforilazın kovalen modifikasyon ile düzenlenmesi)

ALLOSTERİK DÜZENLEME

- ❑ Enerji ve substrat fazlaysa glikojen sentezi artırılır; enerji ve substrat azsa yıkım artırılır.
- ❑ Glukoz 6-fosfat glikojen sentazı allosterik olarak aktive ederken, fosforilaz kinazın güçlü bir inhibitörüdür.
- ❑ Karaciğerde glukoz, glukoz 6-fosfat ve ATP glikojen fosforilazı inhibe ederler.
- ❑ Kasta ise glukoz 6-fosfat ve ATP glikojen fosforilazı inhibe ederlerken, glukozun etkisi yoktur.
- ❑ Kasta AMP glikojen fosforilaz b'nin allosterik aktivatörüdür (fosforile etmeden enzimi aktifler).
- ❑ Kasta Ca^{+2} fosforilaz kinaza bağlanarak enzimi aktive eder ve bunun sonucunda glikojen fosforilaz aktive edilir.

GLİKOJEN METABOLİZMASININ ALLOSTERİK MEKANİZMALARLA DÜZENLENMESİ



HORMONAL DÜZENLEME

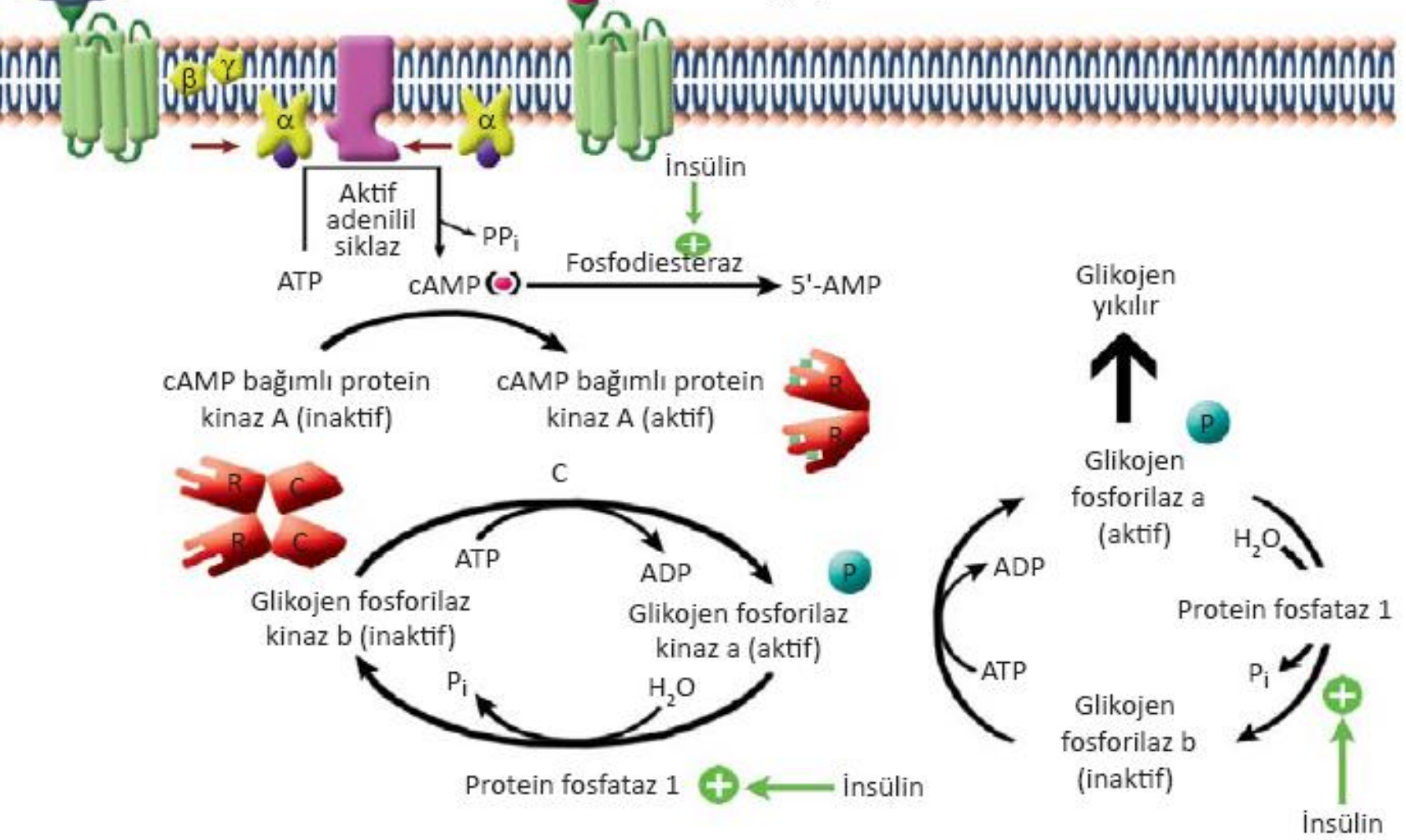
- ❑ İnsülin glikojen sentazı defosforile ederek aktifler.
- ❑ Buna karşılık glikojen fosforilaz kinaz ve glikojen fosforilazı defosforile ederek inaktif hale çevirir.
- ❑ Glukagon (karaciğerde) ve epinefrin (kas ve karaciğerde) cAMP bağımlı protein kinazı aktive ederek insülin karşıtı etki gösterirler.

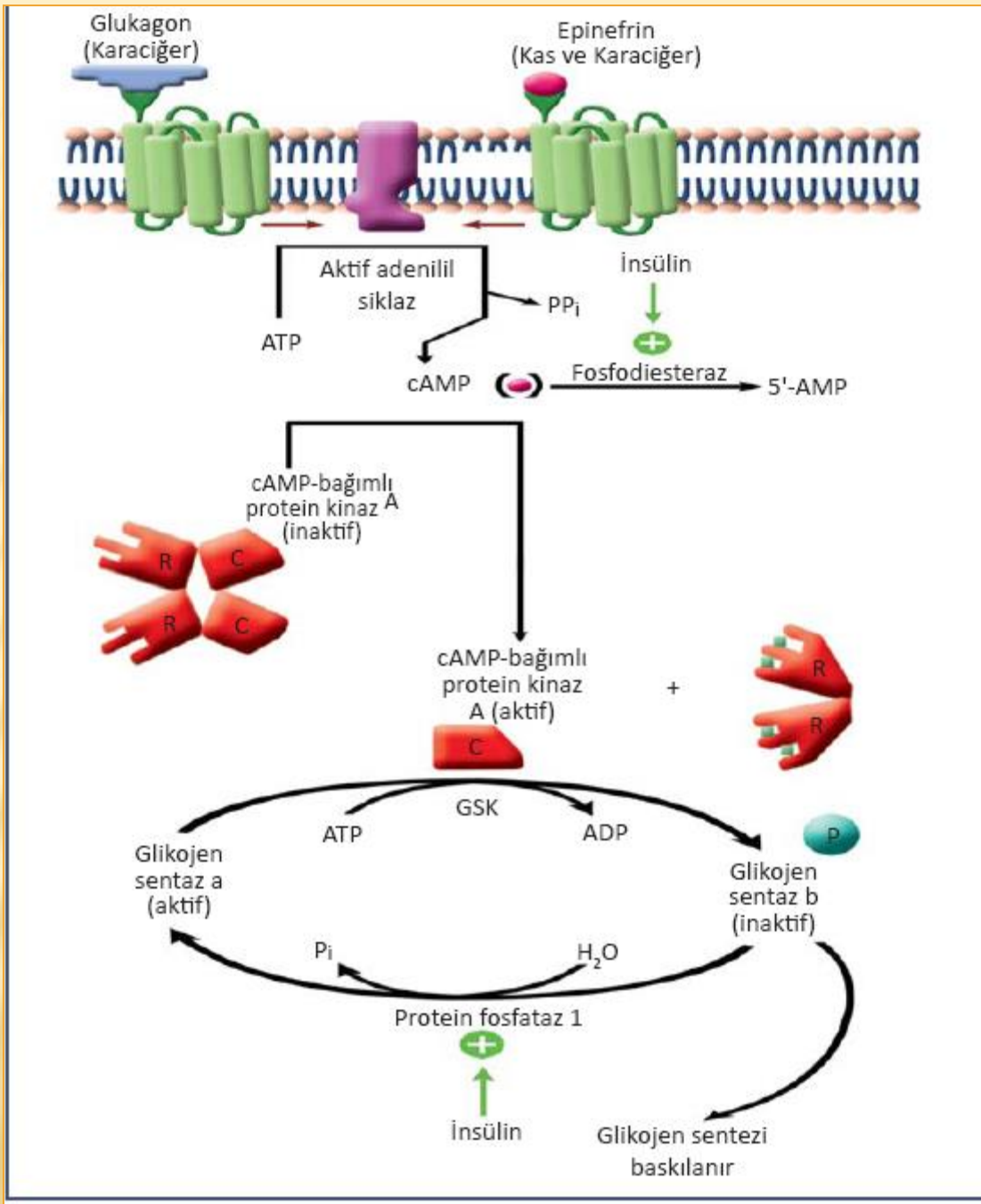
HORMONAL DÜZENLEME-II

- ❑ Glikojen sentaz **defosforile** olduğunda aktif haldedir.
- ❑ Glikojen fosforilaz ise **fosforile** olduğu zaman aktif haldedir.
- ❑ Sonuçta; glikojen yapımı uyarıldığında yıkımı durdurulurken, yıkım uyarıldığında da yapım durdurulur.

Glukagon
(Karaciğer)

Epinefrin
(Kas ve Karaciğer)





KASTA GLİKOJEN YIKIMININ DÜZENLENMESİNDE KALSIYUM İYONLARININ ROLÜ

- ❑ Kas kasılması sırasında sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} iyonları salınır ve kalmoduline bağlanır.
- ❑ Bunun sonucunda glikojen fosforilaz aktive edilerek glikojen yıkımı gerçekleşir.

İSKELET KASI VE KARACİĞERDE GLİKOJEN METABOLİZMASININ KONTROLÜ FARKLIDIR:

- ❑ Glukagon kasta etkili değildir.
- ❑ AMP glikojen fosforilazın kas izoenziminin allosterik aktivatörüdür, ancak karaciğer izoenziminin değildir.
- ❑ Glukoz kasta glikojen fosforilaz a'nın fizyolojik inhibitörü değildir.
- ❑ Glikojen kas glikojen sentazının geri besleme yoluyla güçlü bir inhibitörüyken, karaciğerde bu etki çok daha azdır.
- ❑ Kasta Ca^{2+} etkisi epinefrin uyarısı sonucu değil de, sinirsel uyarı sonucu sarkoplazmik retikulumdan Ca^{2+} salınımından kaynaklanır; bununla birlikte epinefrinin protein kinaz A üzerinden olan etkisi her iki dokuda da aynıdır.

KAYNAKLAR

- **Biyokimya**, Sungurođlu K. Akademisyen Tıp Kitabevi, 2014; 117-122
- **Harper's Illustrated Biochemistry**, 30th Edition. Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Weil PA. Lange, 2015; Chapter 18
- **İnsan Biyokimyası**, Onat T, Emerk K, Sözmen EY. Palme Yayınları, 2002; sayfa: 262 (Tablo 6.9), 280-283
- **Lehninger Principles of Biochemistry**, Fourth Edition. Nelson DL, Cox MW. WH Freeman & Co.; Chapter 15
- **Essentials of Medical Biochemistry with Clinical Cases**, Second Edition. Bhagavan NV, Ha C-E, Academic Press, 2015; Chapter 14
- **Lippincott's Illustrated Reviews Biochemistry**, 4th Edition. Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Chapter 8 ve 11
- **Marks' Basic Medical Biochemistry A Clinical Approach**, Second Edition. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Lippincott Williams & Wilkins, 2004; sayfa: 511-526
- **Tıbbi Biyokimya**, Elgün Ülkar S. 2017; sayfa: 43-46