

# GLİKOLİZ

Prof.Dr.Serenay ELGÜN ÜLKAR  
Tibbi Biyokimya Anabilim Dalı

## 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

# Karbonhidrat Sindirimi

Ağız ve bağırsakta olur, jejunum ortasına doğru bitmiş olur. Emilim için monosakkaridlere kadar parçalanma gerekir. Diyetle glikojen [çok dallanmış amilopektin  $\alpha$  1→4 ve  $\alpha$  1→6 bağları] ve nişasta [amiloz  $\alpha$  1→4 ve amilopektin  $\alpha$  1→4 ve  $\alpha$  1→6 bağları] alınır.

- **Ağız:** *Tükürük  $\alpha$ -amilazı* (pityalin), Cl iyonları,  $\alpha$  (1→4) bağları

Dekstrin (5-9 glukoz,  $\alpha$  1→4 ve  $\alpha$  1→6 ), maltotrioz (3 glukoz,  $\alpha$  1→4 ), izomaltoz (2 glukoz,  $\alpha$  1→6) ve maltoz açığa çıkar.

- **Mide:** Geçici duraklama
- **İnce bağırsak:** Sekretin, pankreozimin *Pankreatik  $\alpha$ -amilaz*,  $\alpha$  (1→4) bağları

Bağırsak enzimleri oligo ve disakkaridazlar: *maltaz*  $\alpha$  1→4 (2 glukoz), *sükraz*  $\alpha$  1→2 (glukoz-fruktoz), *izomaltaz*  $\alpha$  1→6 (2 glukoz), *laktaz* ( $\beta$ -galaktozidaz,  $\beta$ 1→4, galaktoz-glukoz), *trehalaz*  $\alpha$  1→1 (2 glukoz)

Sindirim bittiğinde glukoz, galaktoz ve fruktoz açığa çıkar.

# Hücre içine glukoz taşınması

Na<sup>+</sup>dan bağımsız kolaylaştırılmış taşıma:

- Hücre zarı integral proteini GLUT'lar
- 14 GLUT
- Konsantrasyon gradienti ile birlikte
- Glukoz bağlama ve taşıma konformasyonel değişimle

**GLUT-1:** Beyin, eritrosit, plasenta, böbrek (yüksek afinite, glukoz)

**GLUT-2:** Karaciğer, böbrek, pankreas  $\beta$ , i.bağırsak (düşük afinite, yüksek kapasite, hızlı 2 yönlü glukoz taşıma)

**GLUT-3:** Beyin, plasenta (en yüksek afinite, glukoz)

**GLUT-4:** İskelet ve kalp kası, adipoz doku (insulin, glukoz)

**GLUT-5:** İ.bağırsak (yüksek afinite, fruktoz)

## Na<sup>+</sup> -monosakkarid kotransport sistemi:

- Enerji, konsantrasyon gradientine karşı
- Na<sup>+</sup> ile birlikte, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPaz pompası
- İ.bagırsak ve böbrek tübülleri
- SGLT-1 ve 2
- SGLT-2 (reabsorpsiyon) inhibitörleri tip 2 DM tedavisi

# GLİKOLİZ

- Tüm hücrelerde (sitoplazma) glukozun yıkımıyla ATP ve diğer metabolik yollar için ara ürünler sağlanan yoldur (Embden Meyerhof yolu).
- Mitokondriye sahip ve yeterli  $O_2$  olan hücrelerde son ürün piruvattır. Açığa çıkan NADH'ların oksidasyonu için ETZ gereklidir. Bu yola *aerobik glikoliz* denir.
- Mitokondrisi veya yeterli  $O_2$  desteği olmayan hücrelerde NADH, laktat dehidrogenaz ile okside edilir, son ürün laktattır. Bu yola *anaerobik glikoliz* denir.

# GLİKOLİZ Reaksiyonları

1. *Glukozun fosforilasyonu*: Glukoz 6-P, *hekzokinaz*, geri dönüşümsüz, ATP harcanır

Hekzokinaz: Glukoz için  $K_m$  düşük (beyin), allosterik kontrol, glukoz 6-P ile ↓.

K.c. ve pankreas  $\beta$  hücrelerinde izoenzim: *glukokinaz (hekzokinaz IV)*

Glukokinaz: Glukoz için yüksek için  $K_m$ . K.c.de postprandiyal dönemde veya hiperglisemide kan glukozu kontrolü, pankreasta glukoz sensörü-  
insülin salgısını uyarır.

İnsülin (k.c.) ↑

Glukokinaz regülatuar protein (hepatosit nukleus) glukokinaz ile bağlanınca enzim ↓:  
fruktoz 6-P ↓, glukoz ile ↑



Glukokinaz regulatuar  
protein:

<https://www.cram.com/flashcards/lecture-31-regulation-of-glycolysis-and-glucneogenesis-2433993>

2. *Glukoz 6-P'in izomerizasyonu:* Fruktoz 6-P,  
geri dönüşümlü, *fosfoglukoz izomeras*

3. *Fruktoz 6-P'in fosforilasyonu*: Fruktoz 1,6-bisfosfat, *fosfofruktokinaz-1*, geri dönüşümsüz, ATP harcanır.

En önemli kontrol noktası, hız kısıtlayıcı basamak, allosterik düzenleme

ATP, sitrat ↓

AMP, fruktoz 2,6-bisfosfat ↑

Fruktoz 2,6-bisP: *Fosfofruktokinaz-2* ile sentezlenir, *fruktoz bisfosfataz-2 (fruktoz 2,6-bisPaz)* ile fruktoz 6-P'a dönüşür.

Glikolizi uyarırken glukoneogenezi inhibe eder.

[https://figshare.com/articles/Schematic\\_representation\\_of\\_the\\_regulatory\\_mechanism\\_of\\_fructose\\_2\\_6\\_bisphosphate\\_F26BP\\_/1316185/1](https://figshare.com/articles/Schematic_representation_of_the_regulatory_mechanism_of_fructose_2_6_bisphosphate_F26BP_/1316185/1)

Fruktoz 2,6-bisP düzenleme mekanizması

#### 4. *Fruktoz 1,6-bisP'in bölünmesi:*

Dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehid 3-fosfat, geri dönüşümlü, *aldolaz (A)*

#### 5. *Dihidroksiaseton fosfatın izomerizasyonu:*

Önceki reaksiyonun ürünleri *trioz fosfat izomeraz* ile birbirine dönüşebilir.

Glikoliz, 2 gliseraldehid 3-P ile devam eder (Adipoz dokuda TAG sentezi için dihidroksiaseton P).

## 6. Gliseraldehid 3-P'in oksidasyonu ve fosforilasyonu:

1,3-bisfosfogliserat, NADH kazanılır, geri dönüşümlü, *gliseraldehid 3-P dehidrogenaz*

1,3-bisPgliserat yüksek enerjili fosfat bileşiği

*Arsenat* : (arsenik tuzu/iyonu/ $As^{+5}$ ) fosfatın yerine bağlanır, oluşan kompleks 3-fosfogliserata hidroliz olur, glikoliz sürer. NADH kazanılır, 1,3-bisPgliserat oluşmaz.

*İyodoasetat*: Enzimin aktif bölgesindeki -SH grubuna bağlanarak enzimi inhibe eder.

## 7. 1,3-bisfosfogliserattan ATP kazanılması:

3-fosfogliserat, geri dönüşümlü, ATP kazanılır, *fosfogliserat kinaz*

Substrat düzeyinde fosforilasyon

3-fosfogliserattan serin, glisin, sistein sentezi

**2,3-bisfosfogliserat sentezi (Rapoport-Luebering yolu):** Eritrositlerde **bisfosfogliserat mutaz**, 2,3-bisPgliserat Hb-O<sub>2</sub> disosiasyon eğrisini sağa kaydırır. ATP üretilemez, glikoliz devam eder.

[https://en.wikipedia.org/wiki/Luebering%E2%80%933Rapoport\\_pathway](https://en.wikipedia.org/wiki/Luebering%E2%80%933Rapoport_pathway)



8. Fosfat grubunun yer deęiřtirmesi:

2-fosfogliserat, geri donüşümlü,  
fosfogliserat mutaz

9. *2-fosfogliserattan fosfoenolpiruvat oluşumu:* Fosfoenolpiruvat, geri dönüşümlü, *enolaz*

Fosfoenolpiruvat, yüksek enerjili fosfat bileşiği

*Florid:* Enolaz inhibitörü, biyokimya lab kullanılır.

**10. Piruvat oluşumu:** Piruvat ve ATP açığa çıkar, geri dönüşümsüz, *piruvat kinaz*

Substrat düzeyinde fosforilasyon

Son düzenleme basamağı: Allosterik fruktoz 1,6-bisP ile  $\uparrow$ , ATP ve alanin ile  $\downarrow$

Kovalent modifikasyon: glukagon ile  $\downarrow$ , insülin ile  $\uparrow$

Piruvat mitokondriye taşınarak sitrik asit siklusunda okside edilir.

## *Piruvat kinaz eksikliği:*

- Enzimatik hemolitik anemiler arasında 2. sırada
- Orta-ağır kronik hemolitik anemi (ATP↓, 2,3-BPG↑)
- Otozomal resesif

## GLIKOLIZ

[http://d3jonline.tripod.com/01-Biochemistry\\_and\\_Cell\\_Biology/Glycolysis.htm](http://d3jonline.tripod.com/01-Biochemistry_and_Cell_Biology/Glycolysis.htm)

**11. Piruvatın laktata indirgenmesi:** Laktat, NADH harcanır, geri dönüşümlü, **laktat dehidrogenaz** (sitoplazma)

Anaerobik glikoliz, olgun eritrositler, egzersiz sırasında iskelet kası, böbrek medullası, iskemik dokular

## Kasta laktat oluşumu

Egzersiz sırasında kasta oluşan NADH (gliseraldehid 3-P dehidrogenaz ve SAS), ETZ'nin oksidatif kapasitesini aşar. NADH/NAD oranı  $\uparrow$ , laktat  $\uparrow$ . Laktatın büyük bölümü karaciğere taşınarak glukoneogeneizde kullanılır (Cori döngüsü).

**Laktik asidoz:** Şok/doku hipoksisi, kalp/solunum durması, hipoperfüzyon (ör.kontrol edilemeyen kanama) durumunda  $O_2$  yetersizliğine bağlı oksidatif fosforilasyon bozulur. ATP, anaerobik glikolizden sağlanır.

# Glikolizin Enerji Verimi

	Reactions catalyzed by	No. of ATP per glucose
Enerji harcama	Hekzokinaz	-1
	Fosfofruktokinaz-1	-1
Enerji kazanma	Gliseraldehid 3-P dehidrogenaz (2,5x2)	6 (5)
	Fosfogliserat kinaz	2
	Piruvat kinaz	2
Aerobik glikolizde glukoz başına net kazanç		8 (7)
Anerobik glikolizde glukoz başına net kazanç		2



# Piruvat Metabolizması

- 1- Laktat dehidrogenazla laktata dönüşür.
- 2- Piruvat karboksilazla okzaloasetata dönüşür (SAS ve glukoneogenez).
- 3- Mikroorganizmalarda (maya ve bakteriler, intestinal flora) etanole çevrilir.
- 4- Piruvat dehidrogenazla asetil koA'ya dönüşür (SAS ve yağ asidi sentezi).