

5. Hafta: Karbohidrat Metabolizması

Prof. Dr. Şule PEKYARDIMCI

TCA ARA ÜRÜNLERİNİN ANABOLİK İŞLEMLERDE KULLANILMASI

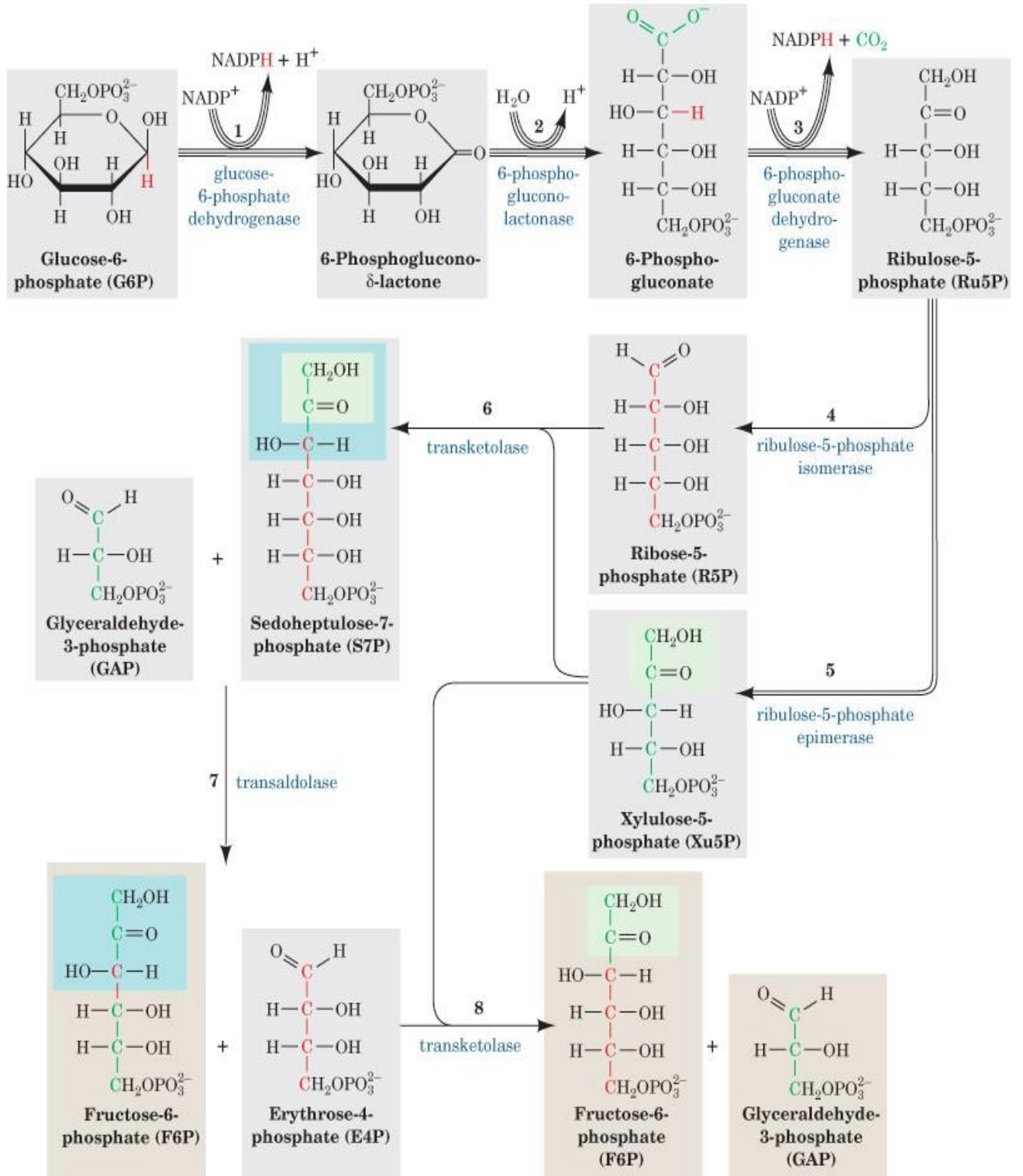
(Anaplerotik Reaksiyonlar)

Sitrik asit döngüsü, aerobik organizmalarda amfibolik bir yoldur yani hem katabolik hem anabolik proseslerde görev alır. Sitrik asit döngüsü, karbohidratlar, yağ asitleri ve amino asitlerin katabolizması dışında, aynı zamanda birçok biyosentetik yol için prekürsörleri de sağlar. Özellikle α -ketoglutarat ve oksaloasetat amino asit sentezlerinde kullanılmak üzere sitrik asit döngüsünden ayrılır. Bu şekilde sitrik asit döngüsünün bazı prekürsörlerin sentezinde kullanılması **anaplerotik reaksiyonlar** olarak tanımlanır. Oksaloasetat ve α -ketoglutarattan transaminasyon reaksiyonları sonucu sırasıyla aspartat ve glutamat sentezlenir. Bunlar da diğer amino asitler ile pürin ve pirimidin nükleotidlerinin sentezinde kullanılır.

OKSİDASYON REAKSİYONLARI

İlk reaksiyon glukoz-6-fosfatın glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzimiyle **6-fosfoglukonolakton** ve NADPH'a dönüşmesidir. 6-fosfoglukonolakton, laktonaz tarafından hidrolizlenir ve 6-fosfoglukonat oluşur. Bu da 6-fosfoglukonat dehidrojenaz enzimiyle dehidrojenasyona ve dekarboksilasyona uğrar. Sonuçta D-ribüloz-5-fosfat ve NADPH oluşur. Daha sonra D-ribüloz-5-fosfat, fosfopentoz izomeraz tarafından, aldoz şekli olan D-riboz-5-fosfat haline dönüşür. Sonuçta 1 mol glukoz-6-fosfattan **1 mol riboz-5-fosfat** ve **2 mol NADPH** elde edilir.

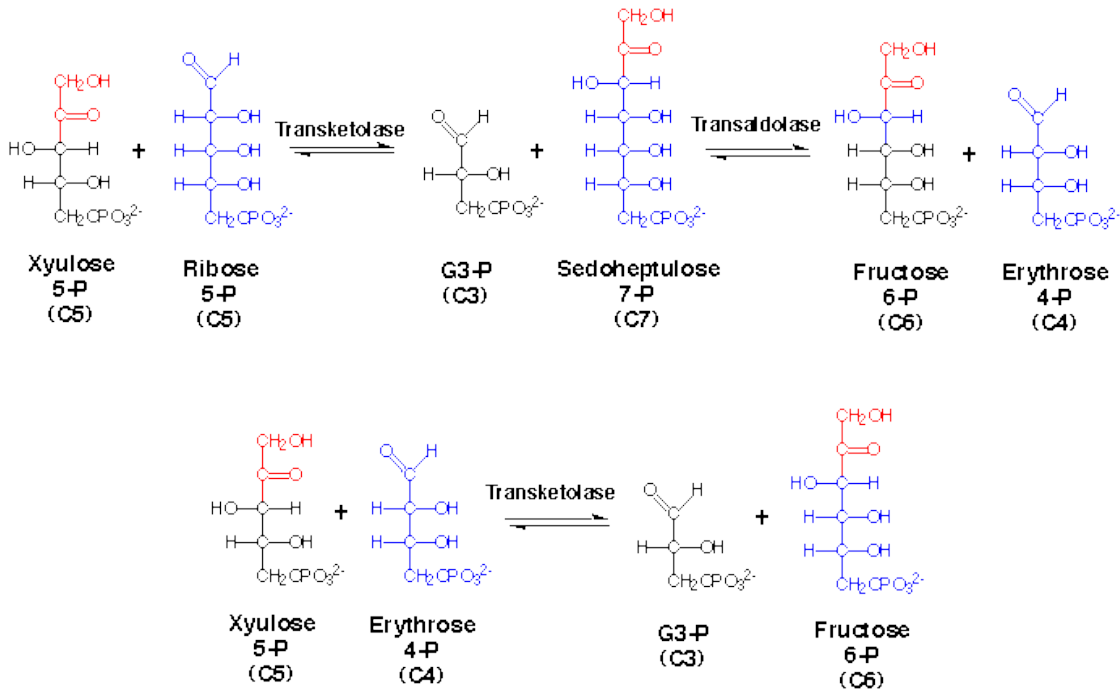
Pentoz fosfat yolunun oksidatif olmayan reaksiyonları sırasında meydana gelen gliseraldehit-3-fosfat, enerji ihtiyacına bağlı olarak ya glikolize girerek oksitlenir veya glikoneogeneze girerek tekrara glukozu çevrilir. Bu yol ilk basamaktaki **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** enzimi tarafından kontrol edilir.



PENTOZ FOSFAT YOLUNUN OKSİDATİF OLMAYAN REAKSİYONLARI

Hücresinin ihtiyacından fazla riboz-5-fosfat oluşmuşsa bu ara yolun daha sonraki basamakları meydana gelir. Bu reaksiyonlarda oksitlenme olmaz, sadece karbon sayısı farklı şekerler

birbirlerine dönüşür. Böylece çeşitli monosakkaritlerin birbirlerinden elde edilmesi ve sonuçta glukoz üzerinden glikolize girerek metabolize olmaları mümkündür. **Transketolaz** ve **transaldolaz** reaksiyonları sonucu 3 pentozdan 2 hegzoz (fruktoz-6-fosfat) ve 1 trioz (gliseraldehit-3-fosfat) meydana gelir.



Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz hız sınırlayıcı enzimdir. NADPH/NADP⁺ artarsa inhibe olur. NADPH/NADP⁺ azalırsa aktive olur. Bazı kişilerin eritrositlerinde glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzimi yoktur. Bu yol eritrositlerde NADPH için tek kaynak olduğundan **hemolitik anemi** hastalığı meydana gelir. Bu hastalıkta NADPH yetersiz olduğu için hidrojen peroksit detoksifiye olamaz ve hücrel hasar oluşur. Lipit peroksidasyonu eritrosit zarının parçalanmasına protein ve DNA hasarına yol açar.

KARBOHİDRATLARIN BİYOSENTEZİ

Bu bölümde **glukoz** ve **glikojen sentezi** incelenecektir. Enerji gerektiren sentez reaksiyonlarında bazı basamaklar yıkımla aynı olsalar da birkaç basamakta farklılık vardır. Sentezleri bu farklı basamaklar kontrol eder. Bazı basamaklar glikolizdeki basamakların ters yönde ilerlemesi ile meydana gelir. Ancak sentezde glikolizde görev almayan farklı enzimlerin katalizlediği değişik reaksiyonlar da vardır.

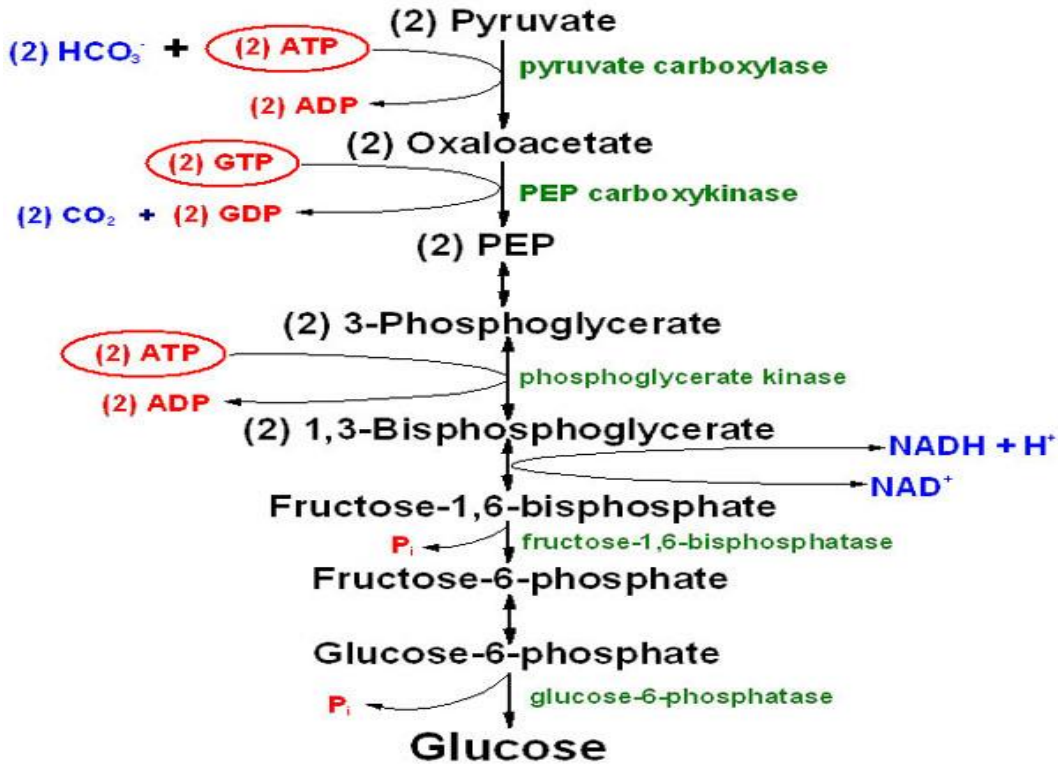
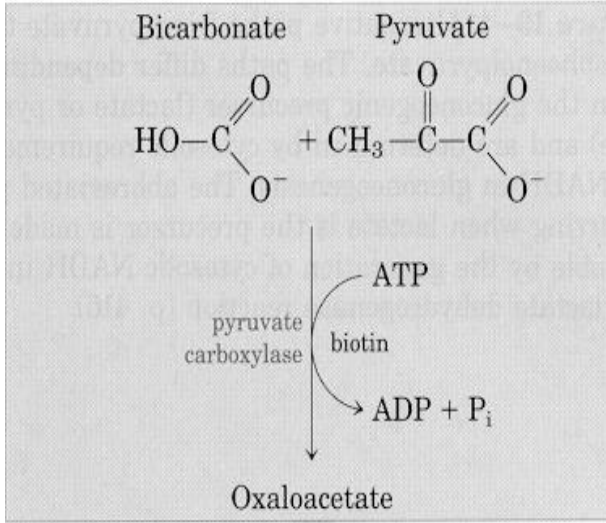
GLUKONEOGENEZ

Karbohidrat olmayan moleküllerden glukoz sentezine **glukoneogenez** adı verilir. Glukoneojenez, hayvan, bitki, mantar ve mikroorganizmalarda bulunan bir yoldur. Besinlerle yeterli glukoz alınmadığı zaman ve uzun süreli açlıkta organizmanın enerji ihtiyacı bu şekilde sağlanır. Ayrıca beyin, sinir sistemi, böbrekler ve eritrositler karbon kaynağı olarak glukozu kullanırlar. Kas dokusunda da anaerobik koşullarda enerji glukozdan sağlanır. İnsan beyninin günlük glukoz ihtiyacı **120 gramdır** ve bunun büyük kısmı glukoneogenez tarafından karşılanır. Karaciğer glikojeni ancak 10-18 saatlik açlıkta gerekli glukozu sağlar, daha uzun süreli açlıkta karaciğer glikojeni tükendiğinden glukozun karbohidrat olmayan maddelerden sentezlenmesi gerekir. Bu nedenle glukoneogenez oldukça önemlidir. Burada hayvansal organizmalardaki glukoz sentezi incelenecektir. Glukoneogenez en fazla karaciğerde daha az oranda böbrek korteksinde meydana gelir (%90'ı karaciğerde, %10'u böbrek korteksinde). Glukoneogenezde kullanılan başlıca maddeler laktat, pirüvat, gliserol, propyonat, glukojenik amino asitler ve Krebs çevriminin ara ürünleridir.

Yağ asitlerinin oksidasyonundan meydana gelen asetil-CoA glukoz sentezinde kullanılmaz. Karbohidrat katabolizmasında glukozun pirüvata glikolitik dönüşümü merkezi bir yol olduğu gibi, glukoneojenezde de pirüvatın glukozla dönüşümü merkezi bir yoldur. Glikoliz yolunda glukoz pirüvata, glukoneojenezde ise pirüvat glukozla çevrilmektedir. Glukoneogenez hücrenin mitokondrilerinde başlar ve sitoplazmada sonlanır. Glukoneojenezin on enzimatik reaksiyonundan yedisi, glikolitik reaksiyonların tersidir. Heksokinazla glukozun glukoz-6-fosfata dönüşümü, fosfofruktokinazla fruktoz-6-fosfatın fruktoz-1,6-bisfosfata dönüşümü ve pirüvat kinazla fosfoenolpirüvatın pirüvata dönüşümü reaksiyonları tersinmezdir ve sadece **glikolizde** vardır. Bunun yerine glukoneojenezde görev alıp glikolizde görev almayan başka enzimler bulunur. Bu enzimler pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşümünü, fruktoz-1,6-bisfosfatın fruktoz-6-fosfata dönüşümünü ve glukoz-6-fosfatın serbest glukozla dönüşümünü katalizler. Glukoneojenezde anahtar enzimler, pirüvat karboksilaz, fosfoenolpirüvat karboksikinaz, fruktoz-1,6-bisfosfataz ve glukoz-6-fosfatazdır. Glukoneojenezdeki farklı reaksiyonlardan ilki, pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşmesidir. Bu aynı zamanda glukoneojenezin düzenlenmesinde **birinci kontrol** noktasıdır. Pirüvatın fosfoenolpirüvata dönüşmesi sürecinde pirüvat:

- 1- sitozolden mitokondriye taşınır veya
- 2- alaninin deaminasyonu ile mitokondride meydana gelir.

Pirüvat, önce mitokondride **pirüvat karboksilaz** ile oksaloasetata dönüşür.



Pirüvattan oluşturulan her glukoz molekülü için 4 ATP, 2 GTP olmak üzere altı yüksek enerjili fosfat grubu ile 2 NADH gereklidir. Glikoneogenezin ilk kontrolü **pirüvat karboksilaz** enzimiyle olur. Bu enzim asetil-CoA artınca aktif hale geçer. Halbuki pirüvat dehidrogenaz enzim kompleksi asetil-CoA artınca inhibe olur. Asetil-CoA glikolizi yavaşlatır, ama pirüvat karboksilazı aktive ederek glikoneojenezi hızlandırır. Fruktoz-1,6-bifosfataz reaksiyonu da glikoneogenezin önemli düzenleyici reaksiyonlarından. Glukagon, adrenalın ve glukokortikoidlerle aktif hale geçer. AMP artışıyla inhibe olur (düşük enerji). ATP'deki artışla,

AMP'deki azalmayla ve sitratla aktive olur (yüksek enerji). Fruktoz-2,6 bifosfat ve fruktoz 1,6-bifosfat ile inhibe olur. Başka bir kontrol noktası da Mg^{2+} bağımlı glukoz-6-fosfataz enzimi etkisiyle **substrat düzeyinde** olur. Fruktoz 1,6 bifosfataz sadece karaciğer ve böbrekte bulunur. Düz kas ve kalp kasında yoktur.

Asetil-CoA veya bunun oksaloasetat ile kondensasyon ürünü olan sitrat konsantrasyonu yeterli olduğunda veya ATP/ADP oranı yüksek olduğunda glukoneogenez tercih edilir. Karaciğerde yeterli glikojen varsa ve glukoz-6-fosfataz enzimi aktivitesi yeterliyse, glukoneojenezle oluşan glukoz-6-fosfattan glukoz serbest hale geçer ve karaciğerden kana verilir. Karaciğerde yeterli glikojen yoksa ve glukoz-6-fosfataz aktivitesi yetersizse, glukoneojenezde oluşan glukoz-6-fosfat, glikojenez yoluna girerek glikojen oluşumunu sağlar. Glukozun iki kaynağı karaciğerde depolanmış olan **glikojen** ve **glukoneojenezdir**. Kan glukoz düzeyi düştüğünde glukagon hormonu, karaciğeri daha fazla glukoz sentezlemek üzere uyarır.

ALANİN-GLUKOZ DÖNGÜSÜ

Amino asitler amino gruplarını kaybettikten sonra, geriye karbon iskeletleri kalır. Bunlar pirüvata veya TCA siklüsü ara maddelerine dönüşürler. Bunlardan da glukoneojenez yoluyla glukoz sentezlenir. Kas dokusundan salınan alanin, karaciğerde **transaminasyonla** NH_2 grubunu kaybederek pirüvata dönüşür. Pirüvattan glukoneojenezle glukoz meydana gelir. Glukoz kan yoluyla tekrar kas dokusuna gider. Glukoz burada enerji kaynağı olarak kullanılabilceği gibi, glikoliz sonucu oluşan pirüvattan tekrar alanin sentezi de mümkündür. Bu olaya **alanin-glukoz döngüsü** denir.

GLİKOJEN SENTEZİ (GLİKOJENEZ)

Glukozun depo şekli, omurgalılarda ve birçok mikroorganizmada **glikojen**, bitkilerde ise **nişastadır**. Glikojen sentezi hemen hemen tüm hayvan dokularında görülür. Özellikle karaciğer ve kas dokusunda çok fazla glikojen sentezi yapılır. Karaciğerde bulunan glikojen gerektiğinde diğer dokulara verilmek üzere glukozla çevrilir ve kana verilir. Kaslarda ise glikojen yıkımıyla oluşan glukoz, glikolizle metabolize olur ve kas kasılması için gerekli ATP oluşur. Glikojende glukoz, temel olarak α -(1→4), dallanma noktalarında ise α -(1→6) glikozidik bağlarıyla bir arada tutulur.

Karaciğerin %2-8 lik kısmı glikojendir. Glikojen sürekli değişime uğradığı halde bu oran sabit kalır. Çünkü glikojenin sentez ve yıkım hızı hemen hemen aynıdır. Kaslarda ise glikojenin yıkım hızı sentezin 300 katına çıkabilir. **Glikojen sentaz** ve **glikojen fosforilaz** enzimleri sitoplazmada glikojen granülleri şeklinde bulunur. Glikojen zincirinin uzunluğu arttıkça glikojen sentaz enziminin aktifliği de artar. Glikojenin % 8-10'luk bir kısmı her an yıkım ve senteze açık uçlar şeklinde bulunur. Glikojen sentetaz 4 alt birimden oluşmuştur. Glikojen sentaz, dallanma noktalarındaki α -(1→6) bağlarını oluşturamaz. Bu bağların oluşması **glikozil-transferaz** isimli glikojen dallandırıcı enzim ile oluşturulur. Bu enzimle en az 11 glukoz birimi içeren bir zincirden **6-7 glukozluk** bir zincir parçası kırılır. Bu kısım aynı veya başka bir zincire α -(1→6) bağı verecek şekilde transfer edilir. Glikojende her 8-10 glukoz molekülünden sonra dallanma olur. Bitki ve bakterilerdeki nişasta sentezi de glikojen sentezine benzer şekilde olur. Taşıyıcı olarak UDP yerine ADP kullanılır. Bitkilerdeki selüloz sentezi de aynı şekilde meydana gelir. Tek fark bu sentezde β -(1→4) bağlarının meydana gelmesidir. Kas glikojeni, kas kasılması sırasında ATP sentezi için enerji deposu olarak görev yapar. Kasta glukoz 6-fosfat enzimi olmadığı için glikojen yıkımı ile oluşan glukozun tümü glikolize girer. Kas kana serbest glukoz sağlayamaz. Karaciğer glikojeni ise özellikle erken açlık döneminde kan glukoz düzeyini belirli seviyede tutmak için çalışır. Karaciğer glikojeni açlıkta azalır ve toklukta artar, fakat kas glikojeni bir kaç gün süren kısa süreli açlıklardan etkilenmez. Ancak uzun süren açlıklarda orta derecede azalır.

GLİKOJENDEN GLUKOZ AYRILMASI (GLİKOJENOLİZ)

Diyetle alınan glukozun yeterli olmadığı durumlarda kana glukoz sağlayan bir olaydır. Glikojenoliz bir hidroliz değildir, **fosforillenme** şeklinde gerçekleşir. Hayvansal organizmada depolanan glikojenin metabolize olması için önce glikoz ünitelerinin birer birer koparılması gerekir. Glikojen fosforilaz enzimi, glikojen molekülünün indirgeyici olmayan ucundan bir glukozil kalıntısını fosforiller. Böylece glikojenden bir glukoz molekülü **glukoz-1-fosfat** şeklinde ayrılır. Bu hız sınırlayıcı basamaktır. Glikojendeki α -1→4 bağını koparmak için glikojen fosforilaz enzimi, dallanma noktasındaki α -1→6 bağını koparmak için **amilo 1,6 glikozidaz** görev yapar. Burada son ürün %85 glukoz-1-fosfat ve %15 serbest glukozdur. İnorganik fosfor bol bulunduğundan reaksiyon sağa doğru yürür. Glikojendeki α -(1→6) bağlarına fosforilaz enzimi etki edemez. Dallanma noktalarına 4 glukoz kalana kadar reaksiyon devam eder. Daha sonra **oligogliko transferaz** enziminin etkisiyle önce 3 glukoz ünitesi başka

bir dallanmış uca eklenir. Kalan tek glukoz ise α -(1→6) **glikozidaz** enziminin etkisiyle zincirden ayrılır. Böylece oluşan dallanmamış glukoz polimeri, glikojen fosforilaz enzimiyle kısaltılır. Glikojenden glukoz-1-fosfat şeklinde ayrılan glukoz molekülleri yüklü olduklarından hücre membranından geçemez. Bunlar **mutaz** enziminin etkisiyle glukoz-6-fosfat haline geçer. Sonra fosfataz enzimiyle fosfat grubu hidrolizlenir ve glukoz haline geçtikten sonra hücre membranını geçebilir. Fosfataz enzimi karaciğerden başka kana serbest halde şeker verebilen barsaklar ve böbrekler gibi diğer organ ve dokularda da bulunur. Beyinde bu enzim bulunmadığından kana şeker veremez. Bunun yerine glukoz-6-fosfatın glikolize girmesiyle enerji elde edilir.

Besinlerle alınan polisakkaritlerle vücutta depolanmış olan polisakkaritlerin metabolizmaları biraz farklılık gösterir. Besinlerin barsaklardan emiliminde glukoz birimleri serbest haldedir. Ancak glikojenden ayrılan glukozların hücre dışına kaçmamaları için yüklü olmaları gerekir. O nedenle iki metabolizmada farklı enzimler görev yapar.

GLİKOJEN METABOLİZMASININ DÜZENLENMESİ

Glikojen metabolizması kan şekerinin sabit tutulmasını ve başta beyin ve sinir sistemi olmak üzere glukoz kullanan organların glukoz almasını sağlar. Glikojen metabolizması kas ve karaciğerde farklılık gösterir. Kaslar aktif oldukları zaman kendi glikojenlerini yakıt olarak kullanır. Karaciğer ise kan şekerini sabit tutmağa çalışır. Kas ve karaciğer hücrelerinin sitoplazmasındaki glikojen **glikojen fosforilaz** ve **glikojen sentaz** enzimleriyle birlikte bulunur. Besinlerle alınan glukoz barsaklardan kana geçince kandaki glukoz düzeyi artar. Glukoz fazlası glikojen sentaz enzimiyle glikojen halinde depo edilir. Besin alınmadığında kandaki glukoz düzeyi düşer. Bunun düzenlenmesi için karaciğerdeki glikojen, fosforilaz enzimiyle hidrolizlenerek glukoz halinde kana geçer ve böylece kan düzeyi belirli bir düzeyde sabit kalır.

Glikojen fosforilaz ve glikojen sentez enzimlerinin allosterik modülatörleri ATP, glukoz-6-fosfat, glukoz ve AMP'dir. Glikojen fosforilaz kaslarda AMP tarafından aktive edilir. ATP ve glukoz-6-fosfat tarafından inhibe edilir. Glikojen sentaz enzimi ise glukoz-6-fosfat tarafından aktive, AMP tarafından inhibe edilir. Enerjiye ihtiyaç olduğunda glikojen fosforilaz aktive edilerek kana glukoz salınması sağlanır. Glikojen sentezi inhibe edilir. Enerjiye gerek yoksa o zaman da glikojen sentaz aktive olur ve glikojen sentezi hızlanır. Glikojen metabolizması hormonlar tarafından da kontrol edilir. Burada etkili olan hormonlardan **epinefrin** glikojen yıkımını hızlandırır.

KAN GLUKOZUNUN DÜZENLENMESİ

İnsan vücudunda bazı olaylar kan glukoz düzeyini düşürücü yönde etkili olurken bazı olaylar kan glukoz düzeyini yükseltici yönde etkili olur ve bu olaylar arasındaki denge ile kan glukoz düzeyi ayarlanır. Bu ayarlama insülin, glukagon ve epinefrin (adrenalin) gibi hormonlar önemli rol oynar. Kan şekeri düzeyine **glisemi** adı verilir. Normal sınırlardaki glisemiye **normoglisemi**, normal sınırın altındaki glisemiye **hipoglisemi**, normal sınırın üstündeki glisemiye **hiperglisemi** (8-12 saatlik açlıktan sonra serum glukoz düzeyinin %110 mg'dan yüksek olması durumu) adı verilir. Hipoglisemide serum glukoz düzeyi %40 mg'dan düşüktür. Santral sinir sistemini etkilediğinden tehlikelidir. Hipoglisemi durumunda baş ağrısı, baş dönmesi, baygınlık hissi, bulantı, mental fonksiyonlarda yavaşlama gözlenir. Arter ve vena kanlarının glukoz içerikleri farklıdır. Arter kanında vena kanından ortalama %25 daha fazla glukoz bulunur. Kan glukozu tayini, vena kanından elde edilen serumda yapılır. Açlık kan şekeri, sağlıklı yetişkin kişilerde kolorimetrik metotlarla **80-120 mg/dL**, enzimatik yöntemlerle ölçüldüğünde ise **%60-100 mg/dL** civarındadır. 60 yaşın üstündeki kişilerde normal sınırın üst değerleri 5-10 mg/dL daha yüksektir. Kan glukoz düzeyi glukoz metabolizması ile ilgili bütün metabolik yolların (glikoliz, glikojenoliz, glikojenez, glukoneogenez, pentoz fosfat yolu vs.) koordineli çalışması ve kontrolü ile ayarlanır. Kan glukoz seviyesinin düzenlenmesinde, karaciğer ve hormonların etkisi önemlidir. Yemeklerden sonra kan şekeri yükseldiğinde fazla glukoz, insülin hormonunun etkisiyle karaciğerde glikojen olarak depo edilir (glikojenez). Kısa süreli açlıklarda, karaciğerdeki glikojenden glikojenoliz sonucu kana glukoz verilir. Uzun süreli açlıklarda ise yine karaciğer tarafından glukoneogenezle kana glukoz verilir.

GLİOKSİLAT DÖNGÜSÜ

Hayvansal organizma pirüvattan asetil-CoA elde edebildiği için karbohidratları yağa çevirebilir. Ama yağlardan yani asetil gruplarından karbohidrat elde edemez. Bitkilerde, bazı omurgasızlarda, E.coli ve maya gibi bazı mikroorganizmalarda **asetil CoA** karbohidrat sentezi için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir. Asetat hem yüksek enerji kaynağı olarak hem de karbohidrat sentezi için fosfoenolpirüvat kaynağı olarak görev yapar. Bu olay özellikle embriyolojik dönemdeki bitki tohumlarında çok önemlidir, çünkü bu dönemde fotosentez yapamadıkları için besin kaynağı olarak bu çevrimden elde edilecek enerji kullanılır. Hayvansal organizmalarda pirüvatin asetil CoA ya dönüşümü tek yönlü bir reaksiyondur ve oluşan asetil grupları tekrar pirüvata dönüşmez, dolayısıyla karbohidrat sentezi yapamazlar. Çünkü Krebs çevrimi sırasında açığa çıkan CO₂ nedeniyle asetil grubundan gelen karbon kaybedilir. Fakat bitkilerdeki glioksalat çevrimi ile asetil grupları karbohidrat sentezinde kullanılabilir.

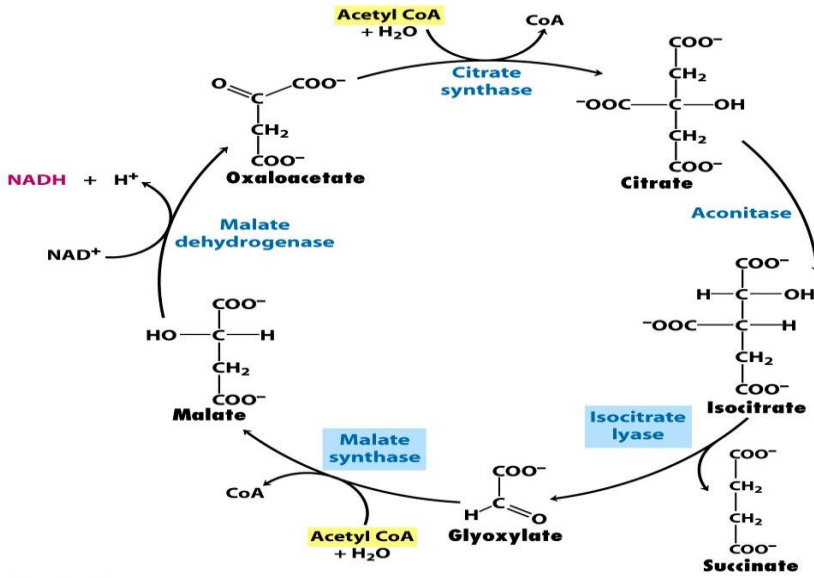


Figure 17-23
Biochemistry, Sixth Edition
© 2007 W. H. Freeman and Company

Glioksilat çevriminin her turunda **iki molekül asetil-CoA** harcanır ve bir molekül süksinat oluşturur. Süksinat, fumarat ve malat üzerinden oksaloasetata dönüşür. Burada malat Krebs çevriminde olduğu gibi fumarattan meydana gelmez, glioksalattan meydana gelir. Oksaloasetat PEP karboksikinaz ile fosfoenolpirüvata dönüşür ve böylece glukoneogenez ile glukozaya dönüşme sağlanır. Bitki ve bakterilerde glioksalat çevrimine ilave olarak enerji eldesi için Krebs çevrimi de kullanılır. İki çevrimin hücredeki yerleri farklıdır. Glioksilat döngüsü **glioksizom** adı verilen membrana bağlı organellerde yapılır. Bunlarda glioksilat döngüsü enzimlerinden başka tohumlarda depolanan yağ asitlerinin parçalanması için gereken enzimler de bulunur. Krebs çevrimi ise **mitokondrilerde** meydana gelir.