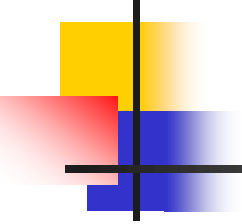
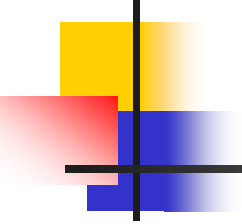


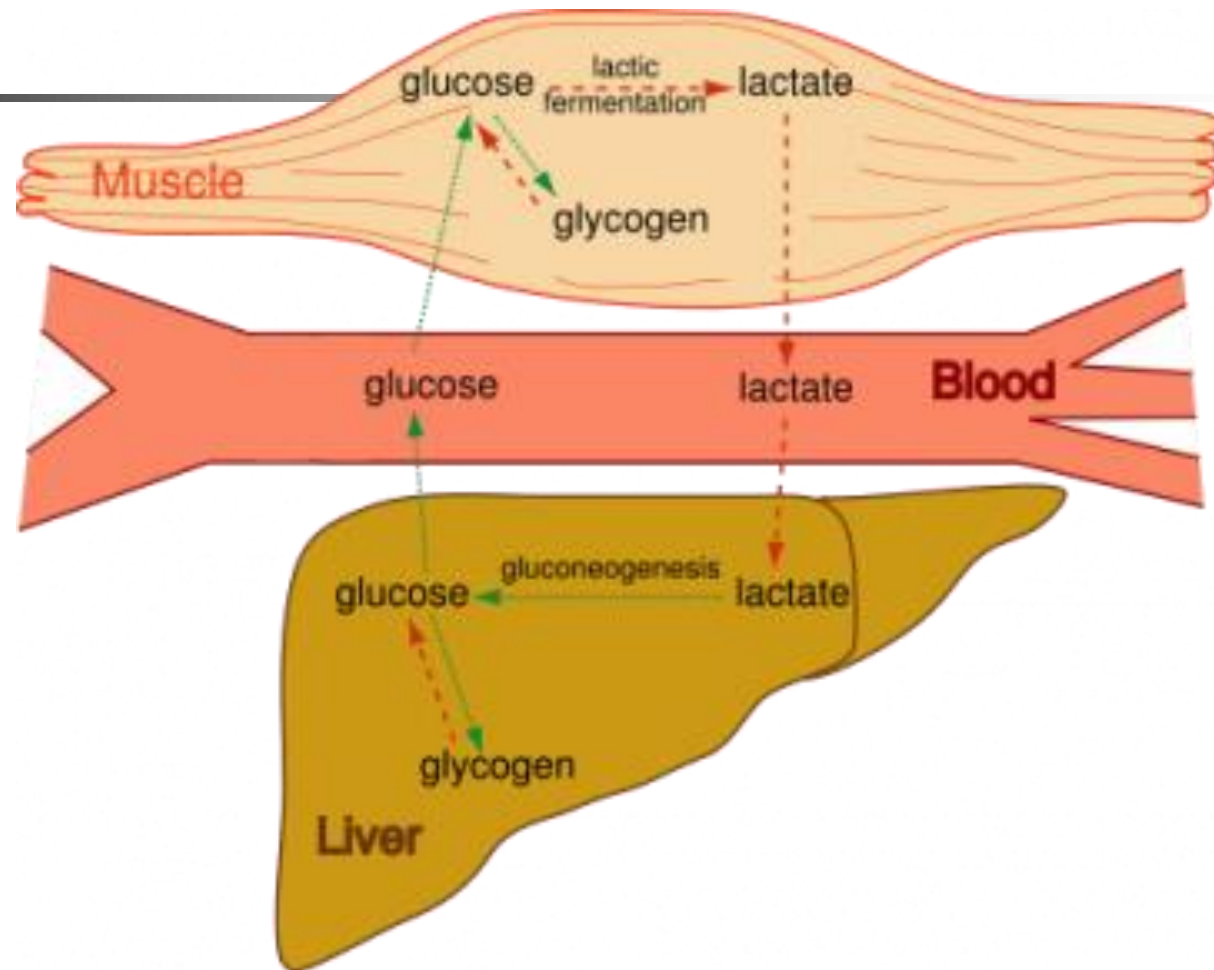
Karbohidrat Metabolizması

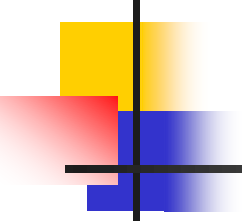


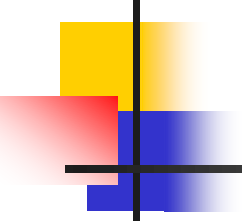
Glukoneogenez

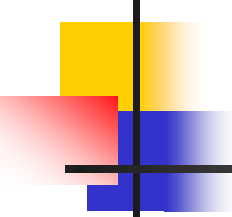
- **Glukoneogenez**, karbohidrat yapısında olmayan ön maddelerden glukozun sentezlenmesi olayıdır.
- Bu metabolik yol, yakıt olarak en çok glukoz kullanılan beyin gibi bazı dokular için çok önemlidir.
- Yetişkin bir kişide beyin, günlük olarak 120 gram glukozu ihtiyaç duyar.
- Bu günlük 160 gram olan ihtiyacın önemli bir bölümünü oluşturmaktadır.
- Vücut sıvılarındaki glukoz miktarının 20 gram ve glikojenden kolayca sağlanabilecek glukoz da 190 gram civarındadır.
- Bu glukoz rezervleri vücudun bir günlük ihtiyacı için yeterlidir. Daha uzun bir açlık döneminde glukozun karbohidrat olmayan kaynaklardan sentezlenmesi gerekmektedir.

- 
-
- Glukoneogenezin önde gelen çıkış maddeleri laktat, glukogenik amino asitler ve gliseroldür.
 - Laktat, mitokondrisi olmayan eritrositlerde ve glikoliz hızının sitrik asit çevriminin ve solunum zincirinin metabolik hızlarını aştığı çok aktif kaslarda meydana gelir.
 - Bu dokulardan kana difüze edilen laktat kalp ve karaciğer tarafından alınır ve laktat dehidrogenaz katalizörlüğünde pirüvata çevrilir.
 - Pirüvat, kalp hücreleri tarafından yakıt olarak kullanılırken, karaciğerde, glukoneogenezele glukozu çevrilir.



- 
- **Amino asitler** besinlerle alınan proteinlerden ve açlık durumunda kas proteinlerinin parçalanmasıyla ortaya çıkar.
 - Bunlardan **glukogenik olanları pirüvat ile TCA devri ara bileşikleri olan α -ketoglutarat, süksinil KoA, fumarat ve oksalasetata dönüşür ve hepsi de oksalasetat üzerinden glukoneogenez yoluna dahil olur.**
 - **Gliserol ise,** triaçilgliserollerin lipazlar tarafından yağ asitleri ve gliserole hidroliziyle oluşur ve kan vasıtasıyla başlıca karaciğere gider.
 - Burada **gliserol, gliserol kinaz enzimi katalizörlüğünde fosforillenir ve gliserol fosfat dehidrogenaz aracılığıyla dihidroksiaseton fosfata yükseltgenir.** Daha sonra, gliseraldehit 3-fosfata izomerize edilir.

- 
-
- Bu bileşik hem glikoliz, hem de glukoneogenez ara maddesidir ve bu enzimleri ihtiva eden karaciğerde pirüvat veya glukozla dönüştürülür.
 - **Glukoneogenezin meydana geldiği organ karaciğerdir (%90).** Böbrek korteksinde de önemli oranda glukoneogenez görülmesine rağmen küçük hacminden dolayı karaciğerinkinin onda biri kadardır ve uzun süreli açlıkta önemlidir. Beyin, iskelet kasları ve kalp kasında çok az miktarda glukoneogenez meydana gelir.
 - Zaten **karaciğer ve böbrekteki glukoneogenezin amacı** kandaki glukoz seviyesini sabit tutmak ve **eritrositler ile beyin ve kas hücrelerinin** metabolik ihtiyaçlarını karşılamaktır.



Glukojenik amino asitler

TABLE 14-4
by Site of Entry

Glucogenic Amino Acids, Grouped

Pyruvate

Alanine
Cysteine
Glycine
Serine
Threonine
Tryptophan*

α -Ketoglutarate

Arginine
Glutamate
Glutamine
Histidine
Proline

Succinyl-CoA

Isoleucine*
Methionine
Threonine
Valine

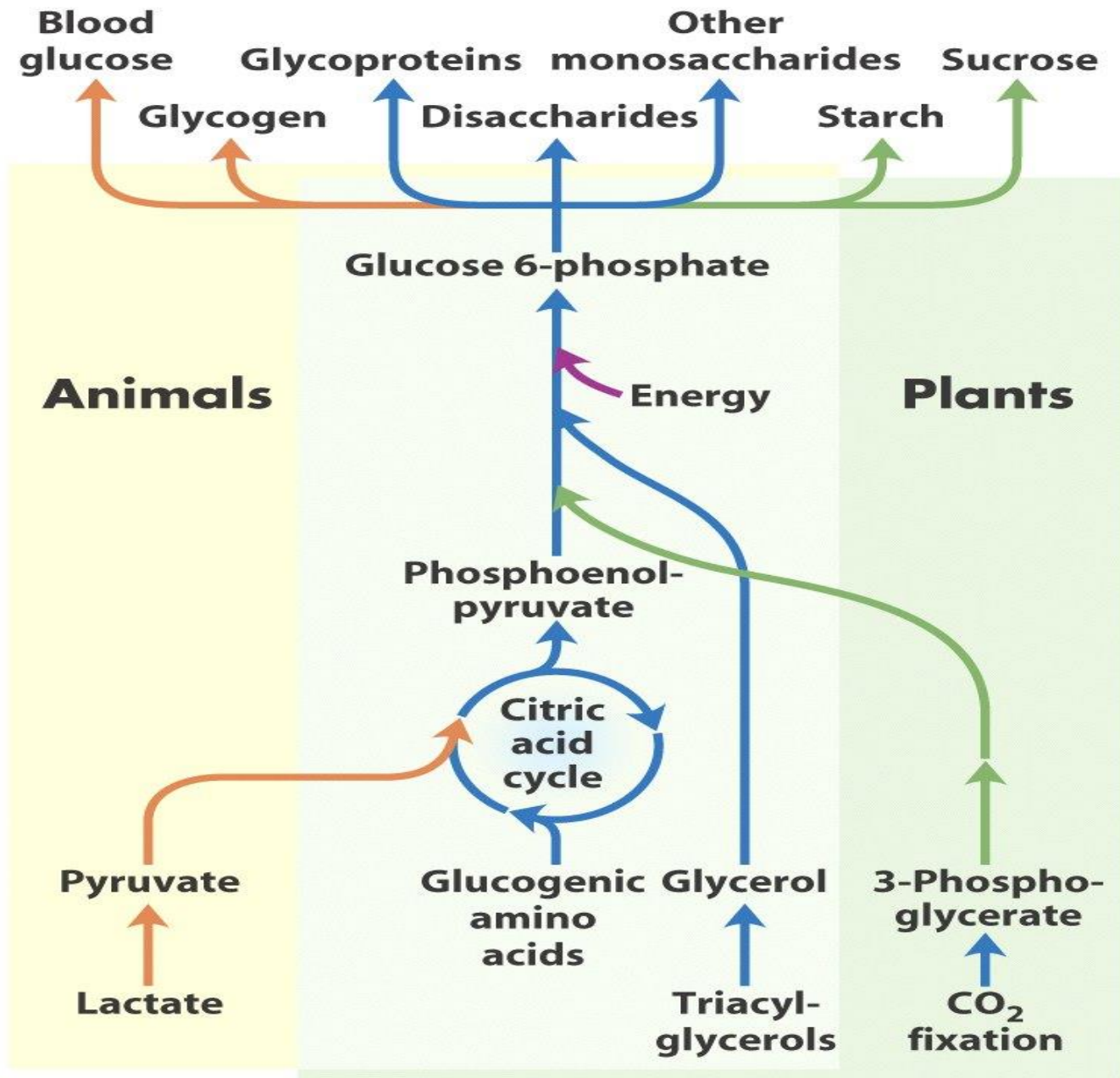
Fumarate

Phenylalanine*
Tyrosine*

Oxaloacetate

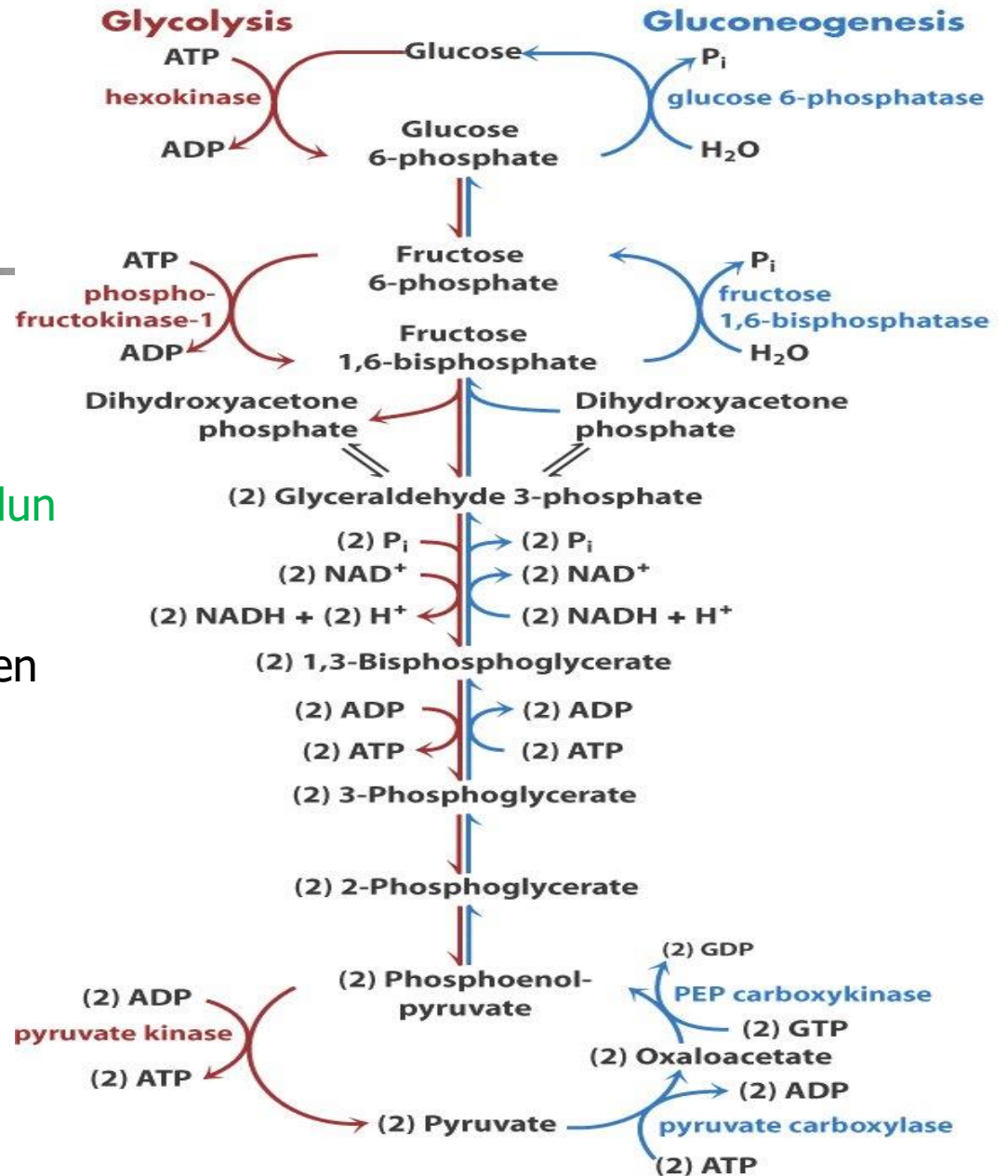
Asparagine
Aspartate

Note: All these amino acids are precursors of blood glucose or liver glycogen, because they can be converted to pyruvate or citric acid cycle intermediates. Of the 20 common amino acids, only leucine and lysine are unable to furnish carbon for net glucose synthesis. *These amino acids are also ketogenic (see Fig. 18-21).





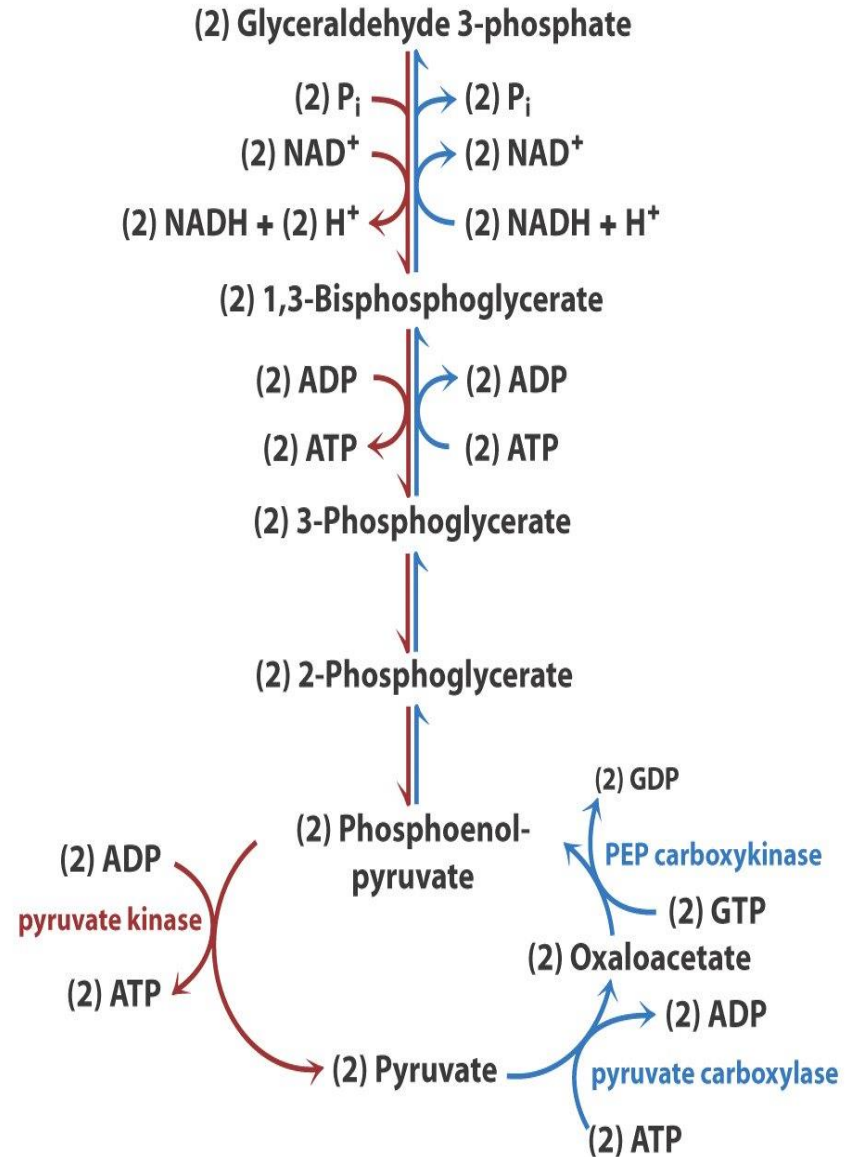
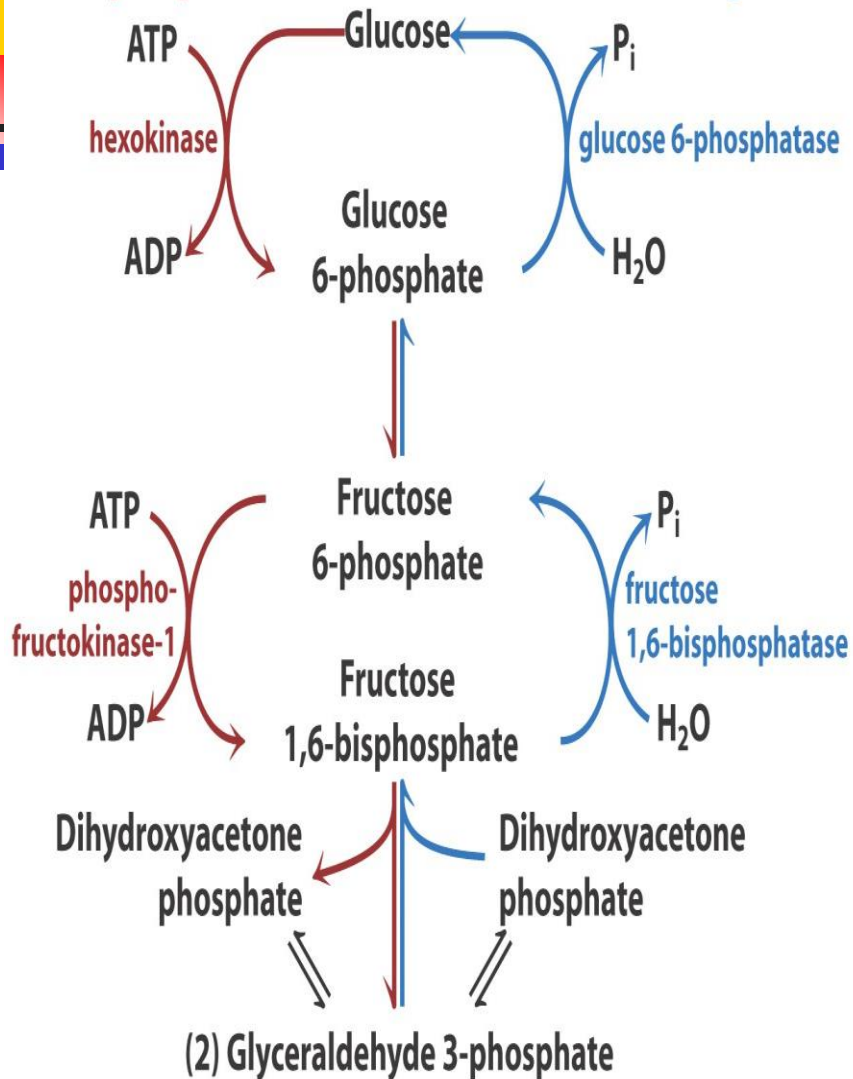
Glukoneogenez yolu, **pirüvatın** **glukoza** çevrilmesi reaksiyonlarından ibarettir. Bu yolun reaksiyonlarından 7'si, glikoliz reaksiyonlarının dönüşümüdür. Glukoneogenez yolunun glikolizden farklı 4 enziminden **pirüvat** **karboksilaz** mitokondride, **PEP** **karboksikinaz** hem mitokondride hem de sitoplazmada, **glukoz 6-fosfataz** endoplazmik retikulum membranında ve fruktoz-1,6-bifosfataz sitozolde yer alır.

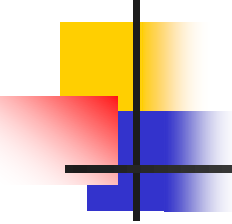


Glikoliz ve glukoneogenez reaksiyonları

Glycolysis

Gluconeogenesis





Glukoneogenezde, glikolizin bu dönüşümsüz reaksiyonları dört farklı enzim tarafından katalizlenen reaksiyonların oluşturdukları üç basamakta tersine işleyebilir.

1. Pirüvattan Fosfoenolpirüvat oluşumu:

Pirüvat öncelikle sitozolden mitokondriye taşınır veya mitokondride alaninin transaminasyonundan oluşturulur. Sonra pirüvat biotin içeren bir mitokondri enzimi olan pirüvat karboksilazla oksaloasetata dönüştürülür.



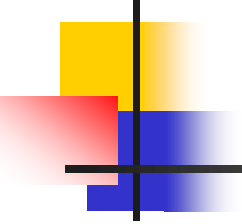
Bu tepkime sitrik asit çevrimine ara ürün verir.

İkinci basamakta, oksaloasetat mitokondri malat dehidrogenazıyla malata indirgenir.



Malat mitokondri iç zarındaki malat- α -ketoglutarat taşıyıcısıyla mitokondriyi terkeder ve sitozolde tekrar oksaloasetata yükseltgenirken NADH oluşturur.





Oksaloasetat sonra, fosfoenolpirüvat karboksi kinazla fosfoenolpirüvat (PEP)'a çevrilir. Bu Mg^{+2} 'a bağımlı tepkime fosfat vericisi olarak da GTP'ye ihtiyaç duyar.



Toplu tepkime şöyle yazılır.



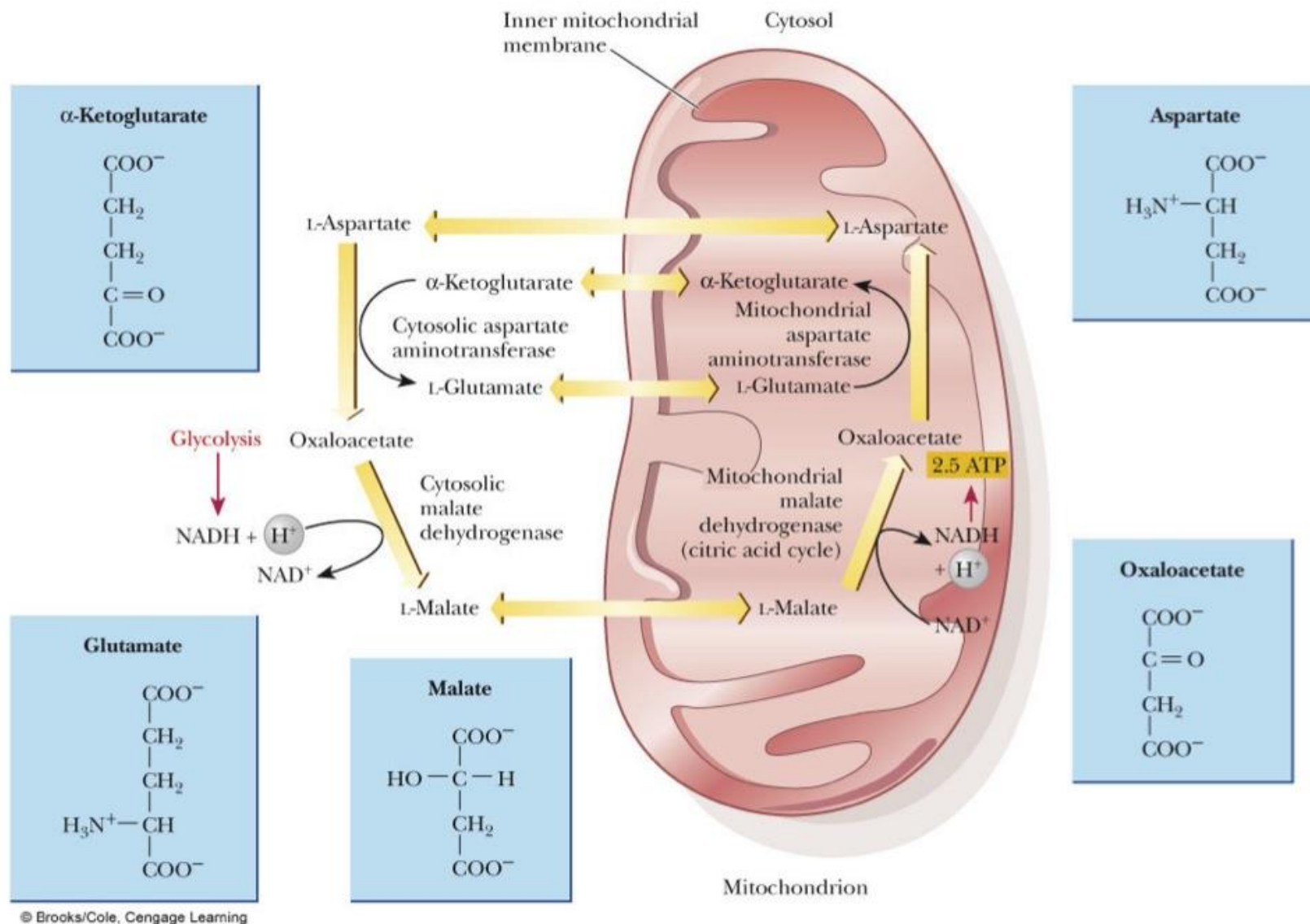
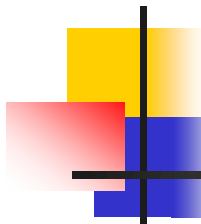
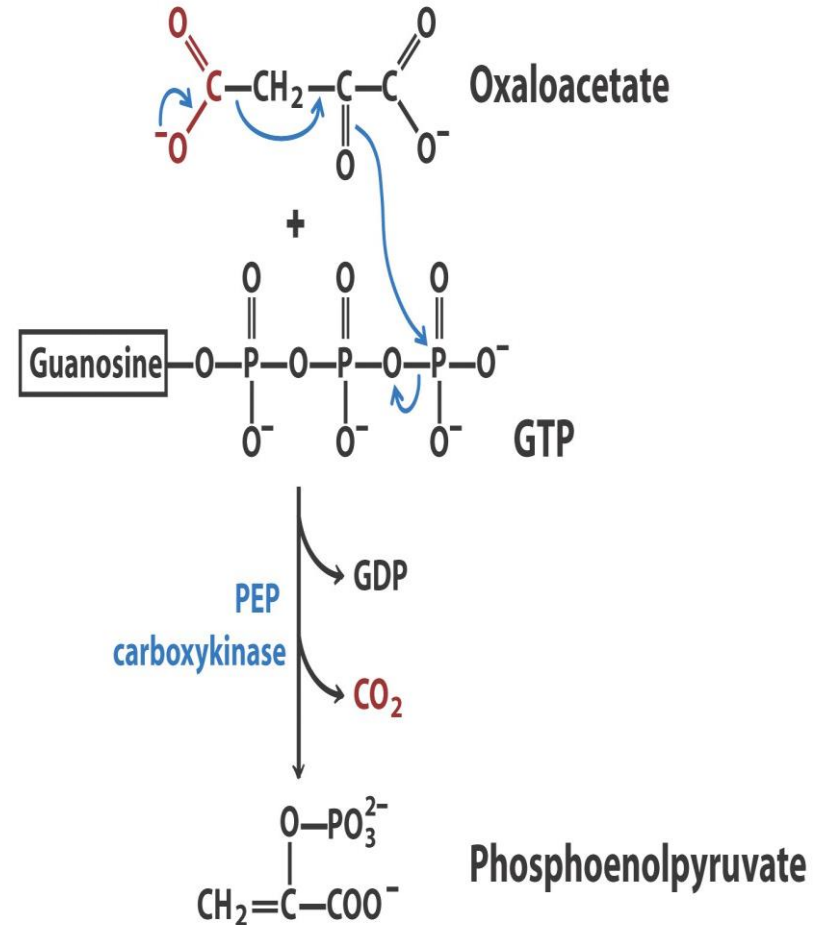
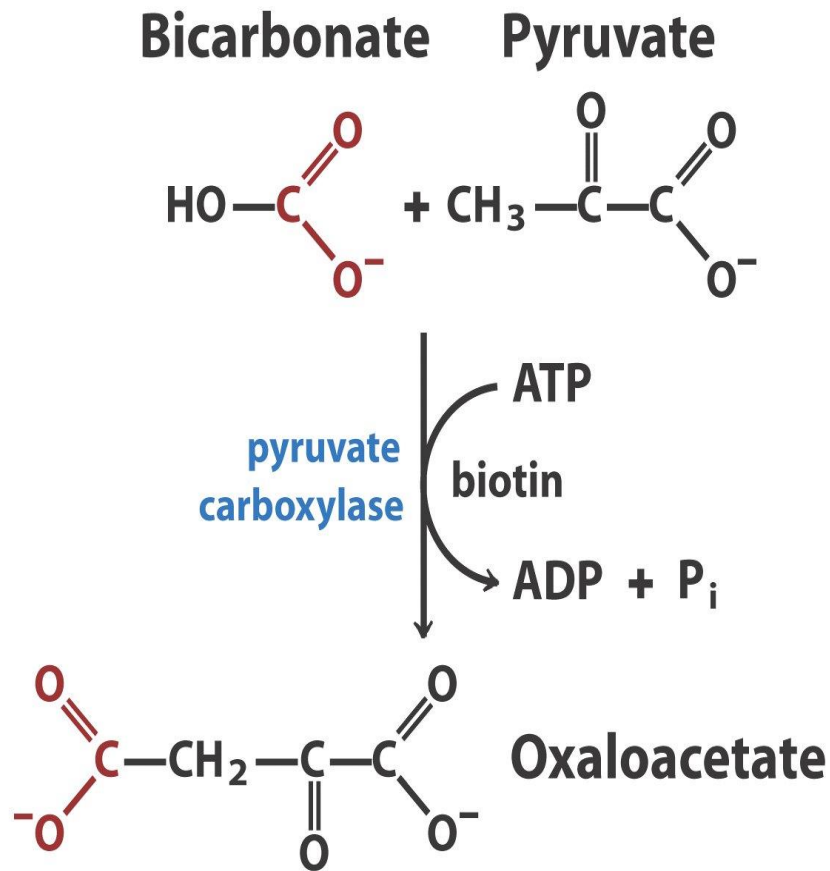
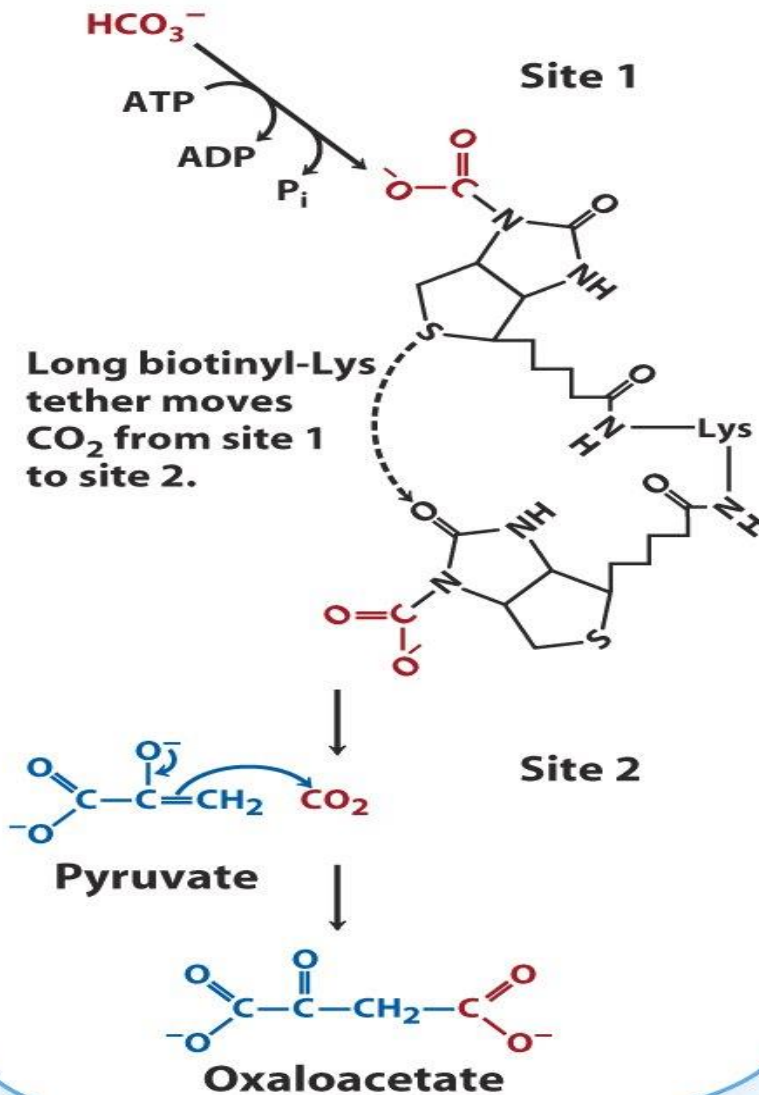


Fig. 20-24, p. 599

Pirüvattan fosfoenol pirüvat sentezi



Pyruvate carboxylase



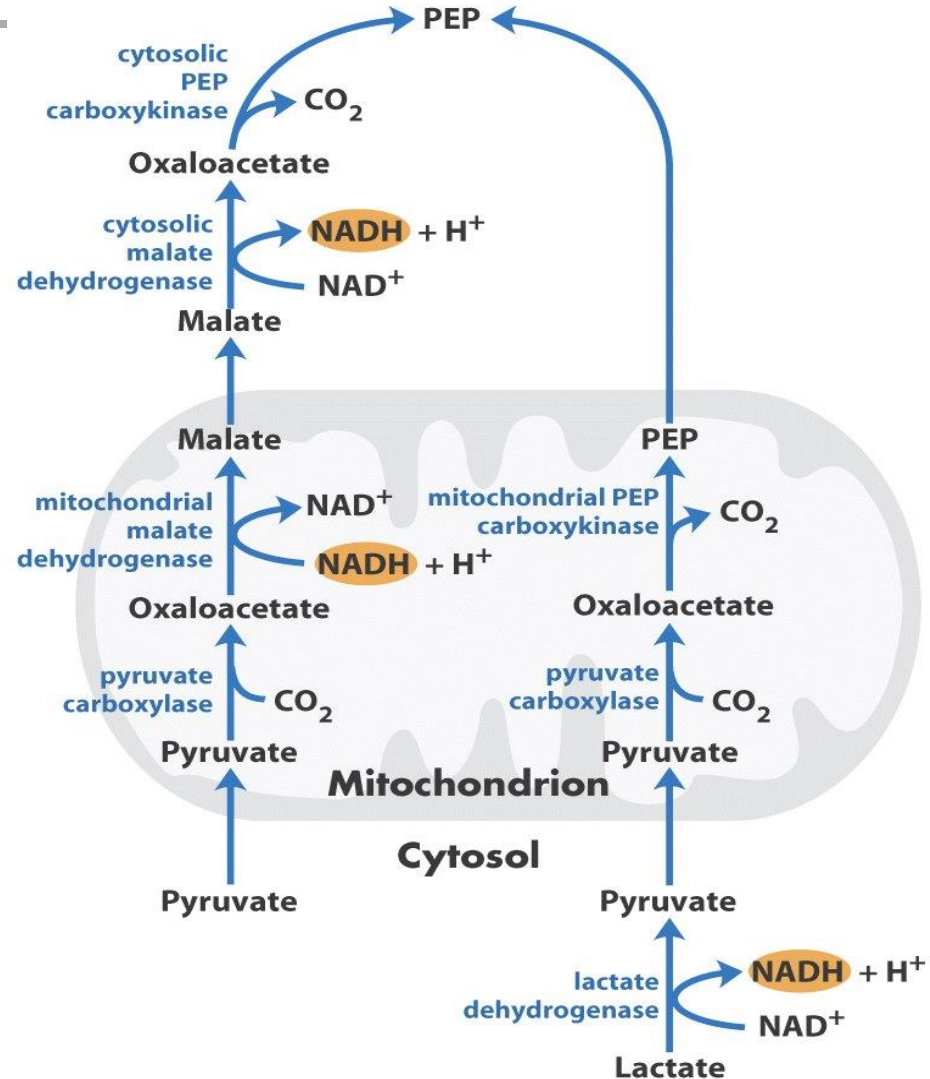
Pirüvattan fosfoenol pirüvata alternatif yollar

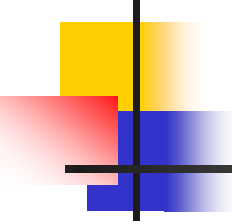
Baskın olan yol glukojenik öncüle (laktat veya pirüvat) bağımlı olarak belirlenir.

Sağdaki yol (soldaki yola göre bir basamak daha kısadır) laktat öncül olduğunda baskındır.

Çünkü sitosolik NADH laktat dehidrogenaz tepkimesinde oluşmaktadır ve mitokondri dışında mekik oluşturmaya gerekmemektedir.

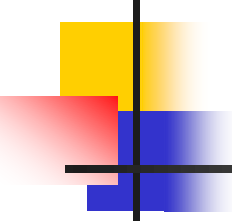
Bu iki yolun göreceli önemi glukoneogenezde NADH için sitosolik gereksinime ve laktatın kullanılabilirliğine bağlıdır.





2.Fruktoz 1,6-bifosfatın fruktoz 6-fosfata dönüşümü:

- Glukoneogenezde yer almayan ikinci glikoliz tepkimesi fruktoz 6-fosfatın fosfofrukto kinaz-1'le fosforillenmesidir (basamak 3).
- Bu tepkime çok ekzotermik olması nedeniyle, hücrede geri dönüşümsüzdür.
- Bu nedenle fruktoz 1,6-bifosfattan fruktoz 6- fosfat oluşumu farklı bir enzim tarafından gerçekleştirilir.
- Fruktoz 1,6-bifosfataz enzimi C-1 fosfatın geri dönüşümsüz hidrolizini katalizler.
- $\text{Fruktoz 1,6-bifosfat} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Fruktoz 6-fosfat} + \text{Pi}$ $\Delta G^\circ = -16,3 \text{ kJ/mol}$
- Kofaktör: Mg^{+2}



3. Glukoz 6-fosfatın glukoza dönüşümü:

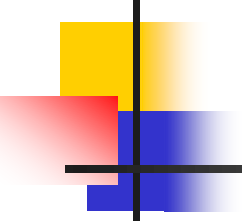
- Glukoz 6-fosfatın defosforillenmesiyle glukoz oluşur.
- **Reaksiyonun enzimi glukoz 6-fosfataz dır.**
- Glukoz 6-fosfat $\text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Glukoz} + \text{Pi}$ $\Delta G^\circ = -13,8 \text{ kJ/mol}$
- Kofaktör: Mg^{+2}
- Bu enzim glukoneogenezin görülmediği beyin ve kas hücrelerinde bulunmaz.
- Bunun yerine karaciğer veya böbrekte glukoneogenezle üretilen veya besinlerle alınan glukoz kan dolaşımıyla beyin ve kasa götürülür.

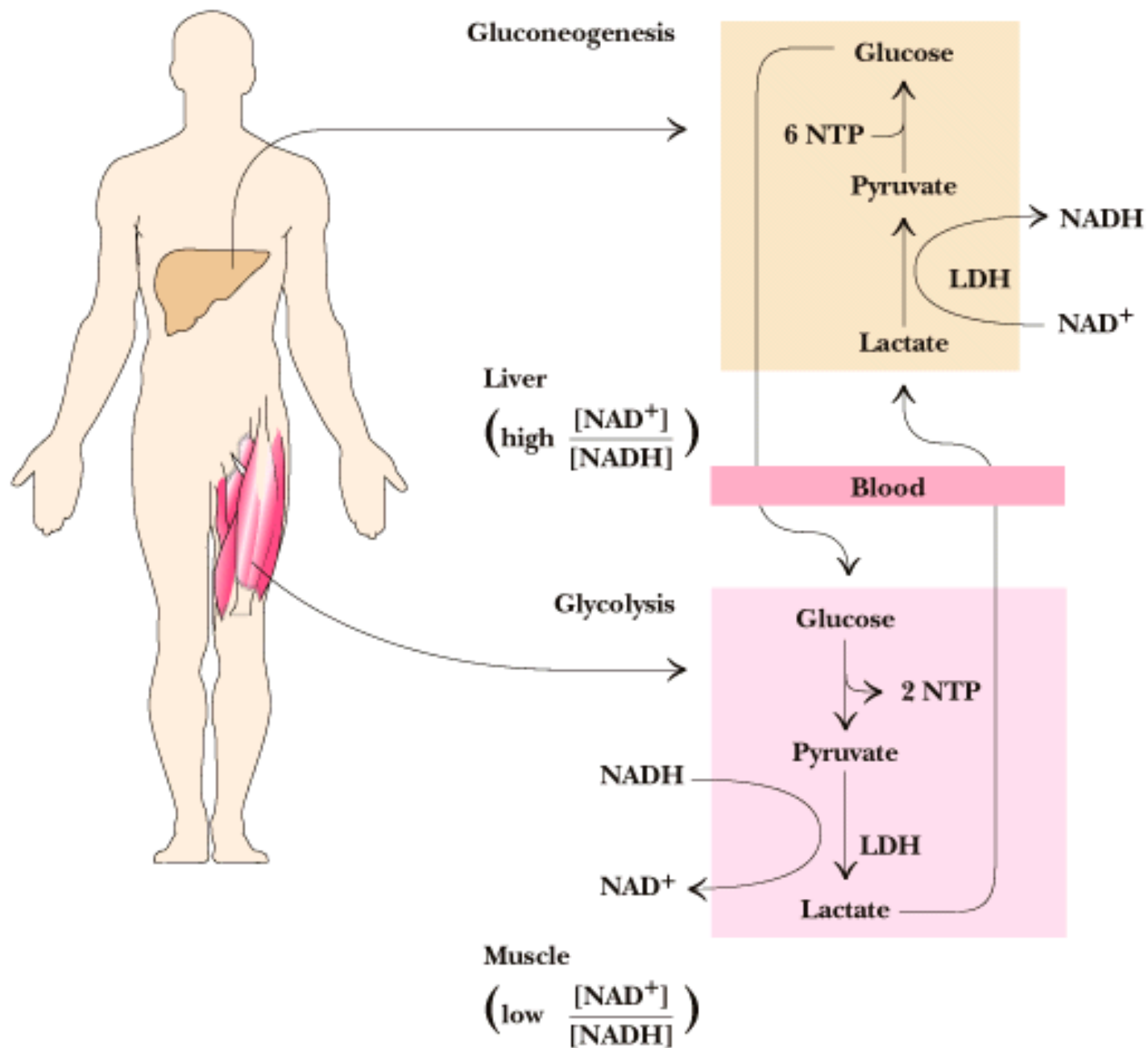
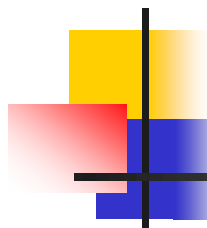
Glukoneonevez tepkimeleri

TABLE 14-3 Sequential Reactions in Gluconeogenesis Starting from Pyruvate

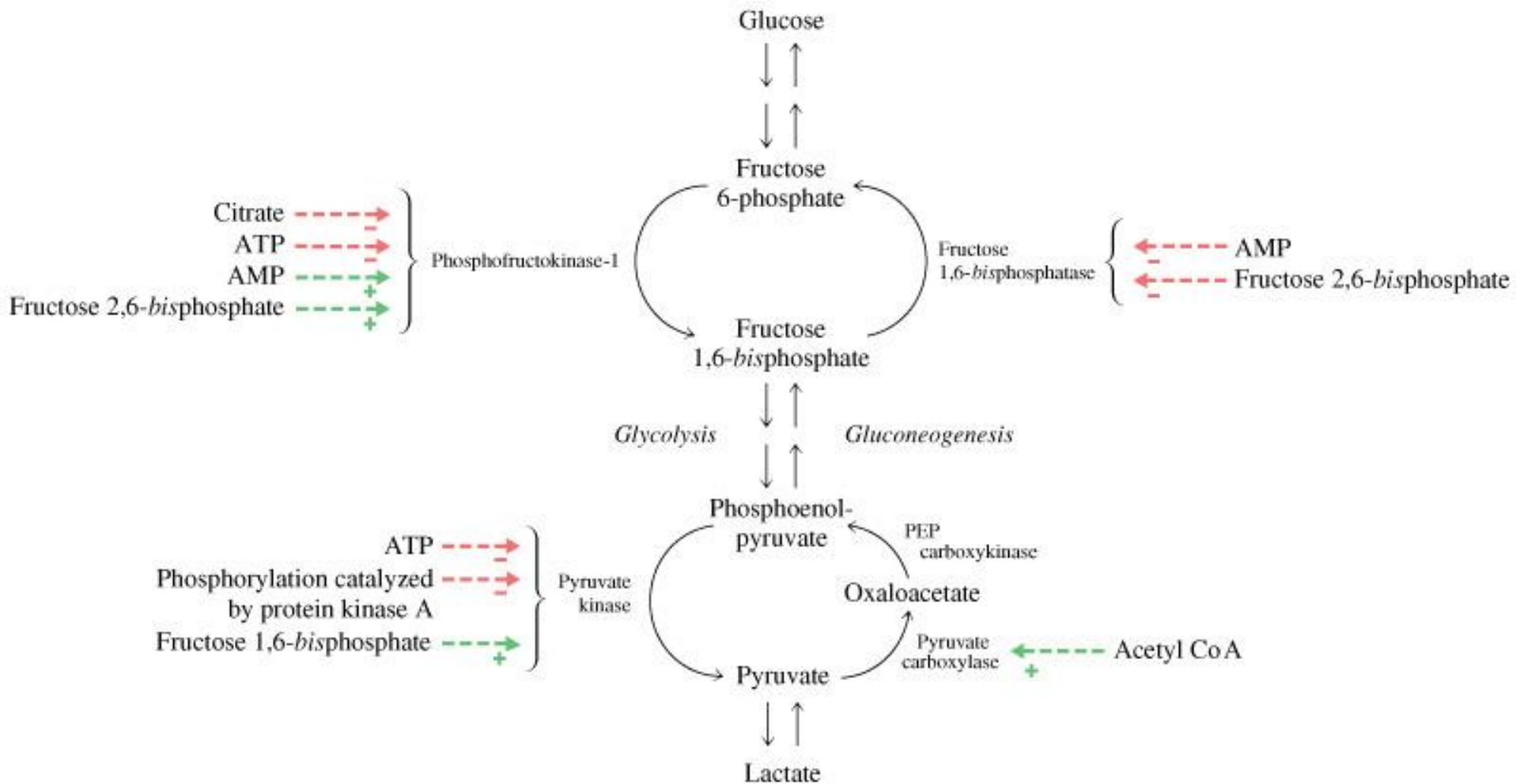
Pyruvate + HCO_3^- + ATP $\longrightarrow$ oxaloacetate + ADP + P_i	×2
Oxaloacetate + GTP $\rightleftharpoons$ phosphoenolpyruvate + CO_2 + GDP	×2
Phosphoenolpyruvate + H_2O $\rightleftharpoons$ 2-phosphoglycerate	×2
2-Phosphoglycerate $\rightleftharpoons$ 3-phosphoglycerate	×2
3-Phosphoglycerate + ATP $\rightleftharpoons$ 1,3-bisphosphoglycerate + ADP	×2
1,3-Bisphosphoglycerate + NADH + H^+ $\rightleftharpoons$ glyceraldehyde 3-phosphate + NAD^+ + P_i	×2
Glyceraldehyde 3-phosphate $\rightleftharpoons$ dihydroxyacetone phosphate	
Glyceraldehyde 3-phosphate + dihydroxyacetone phosphate $\rightleftharpoons$ fructose 1,6-bisphosphate	
Fructose 1,6-bisphosphate $\longrightarrow$ fructose 6-phosphate + P_i	
Fructose 6-phosphate $\rightleftharpoons$ glucose 6-phosphate	
Glucose 6-phosphate + H_2O $\longrightarrow$ glucose + P_i	
Sum: 2 Pyruvate + 4ATP + 2GTP + 2NADH + 2 H^+ + 4 H_2O $\longrightarrow$ glucose + 4ADP + 2GDP + 6 P_i + 2 NAD^+	

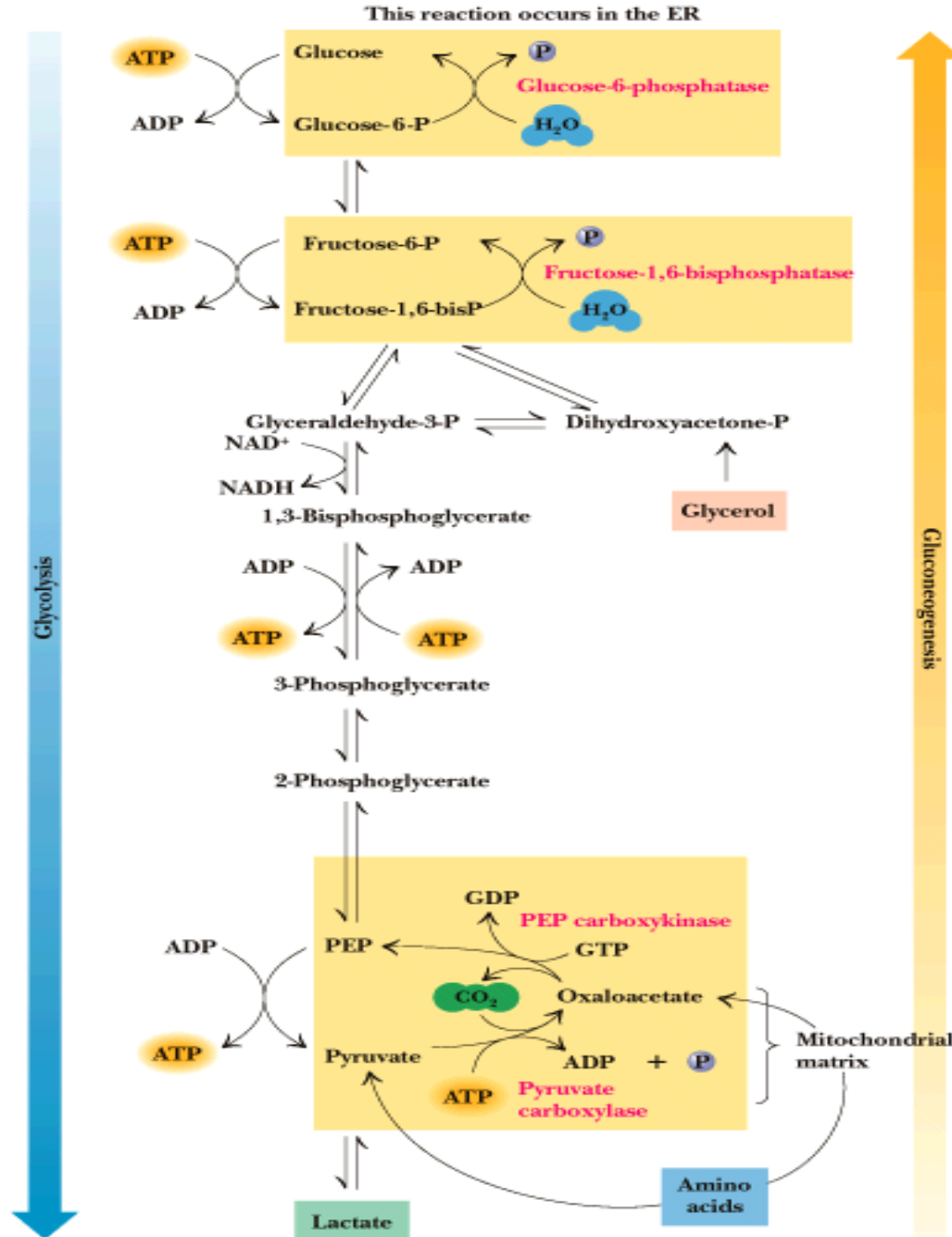
Note: The bypass reactions are in red; all other reactions are reversible steps of glycolysis. The figures at the right indicate that the reaction is to be counted twice, because two three-carbon precursors are required to make a molecule of glucose. The reactions required to replace the cytosolic NADH consumed in the glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase reaction (the conversion of lactate to pyruvate in the cytosol or the transport of reducing equivalents from mitochondria to the cytosol in the form of malate) are not considered in this summary. Biochemical equations are not necessarily balanced for H and charge (p. 506).

- 
- Pirüvattan oluşan kan glukozuna giden tepkimelerin toplamı şöyle yazılabilir:
 - $2 \text{ pirüvat} + 4 \text{ ATP} + 2 \text{ GTP} + 2 \text{ NADH} + 4 \text{ H}_2\text{O} \rightarrow \text{Glukoz} + 4 \text{ ADP} + 2 \text{ GDP} + 6 \text{ Pi} + 2 \text{ NAD}^+ + 2 \text{ H}^+$
 - Glukozun glikolizle pirüvata dönüşmesinin tam tersi değildir:
 - $\text{Glukoz} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ Pi} + 2 \text{ NAD}^+ \rightarrow 2 \text{ Pirüvat} + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ NADH} + 2 \text{ H}^+ + \text{H}_2\text{O}$
 - Glukoneogenez pahalı bir süreçtir. Bu yüksek enerji bedelinin çoğu glukoneogenezin geridönüşümünün engellenmesi için gereklidir.

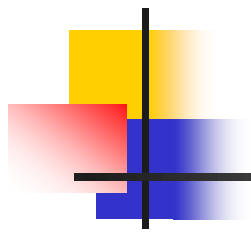


Glukoneoneoz ve Glikolizin düzenlenmesi

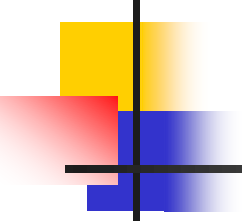




Comparison of glycolysis and gluconeogenesis pathways

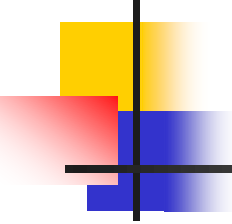


<http://www.wiley.com/college/boyer/0470003790/animations/gluconeogenesis/gluconeogenesis.swf>



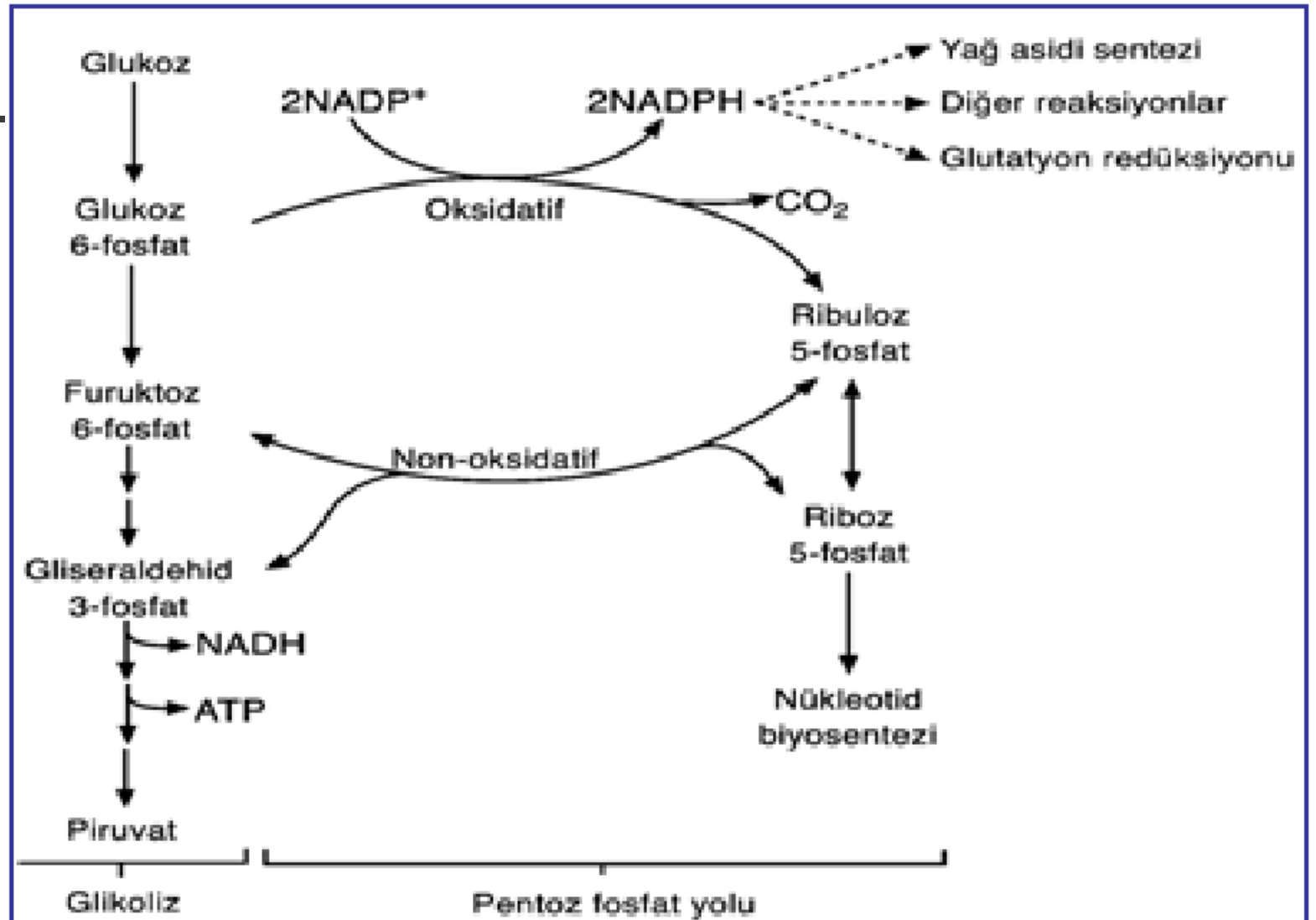
PENTOZ FOSFAT YOLU

- ☺ Fosfoglukonat yolu olarak da adlandırılan pentoz fosfat yolu **NADPH** ve **riboz 5-fosfat** üretir.
- ☺ **NADPH'nin rolü**, özellikle aktif olarak yağ asidi ve steroid sentezleyen dokularda, adrenal korteks, karaciğer ve yağ dokusu gibi dokularda baskındır.
- ☺ Bu dokular NADPH'ı sentetik işlemlerdeki ara maddelerin çift bağlarını ve karbonil gruplarını indirgemek için kullanılır. Ayrıca oksidatif hasara karşı korunmada (Örn: Glutatyonun indirgenmesi) kullanılır.
- ☺ **Pentoz fosfat yolunun ikinci işlevi**, nükleik asit biyosentezi için gerekli olan özellikle D-riboz gibi pentozları üretmektir.



Pentoz fosfat yolu iki aşamada gerçekleşir.

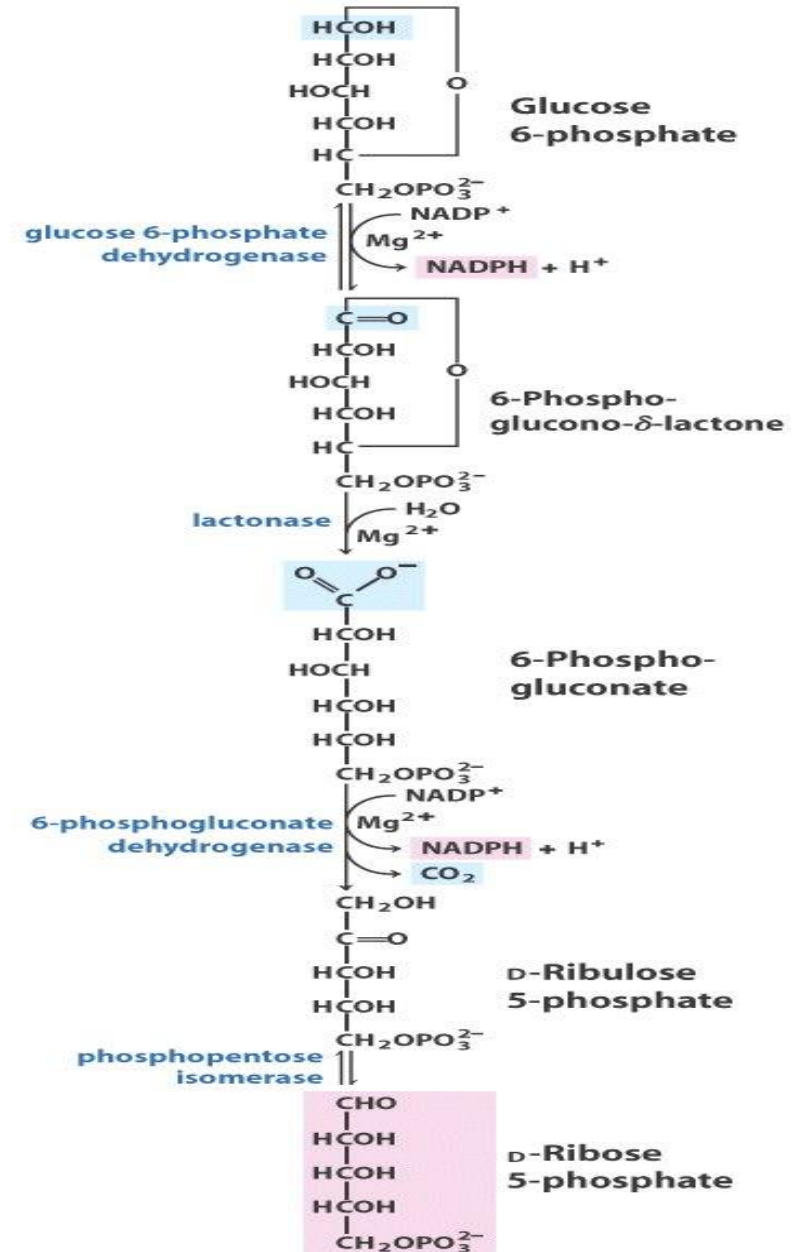
- **1- İrreverzibl Yol (Oksidatif):** Glukoz 6-fosfatın bir karbonu CO_2 halinde serbestleşir; NADPH oluşur ve ribuloz 5-fosfat üretilir. Ribuloz 5-fosfat, nükleotid biyosentezi için riboz 5-fosfatı sağlar veya yolun oksidatif olmayan bölümüne giren pentoz fosfatları üretir.
- **2- Reverzibl Yol (Nonoksidatif):** Ribuloz 5-fosfattan üretilen pentoz fosfatlar, glikolitik ara maddeler olan fruktoz 6-fosfat ve gliseraldehid 3-fosfata çevrilirler.



Pentoz fosfat yolunun oksidatif tepkimeleri:

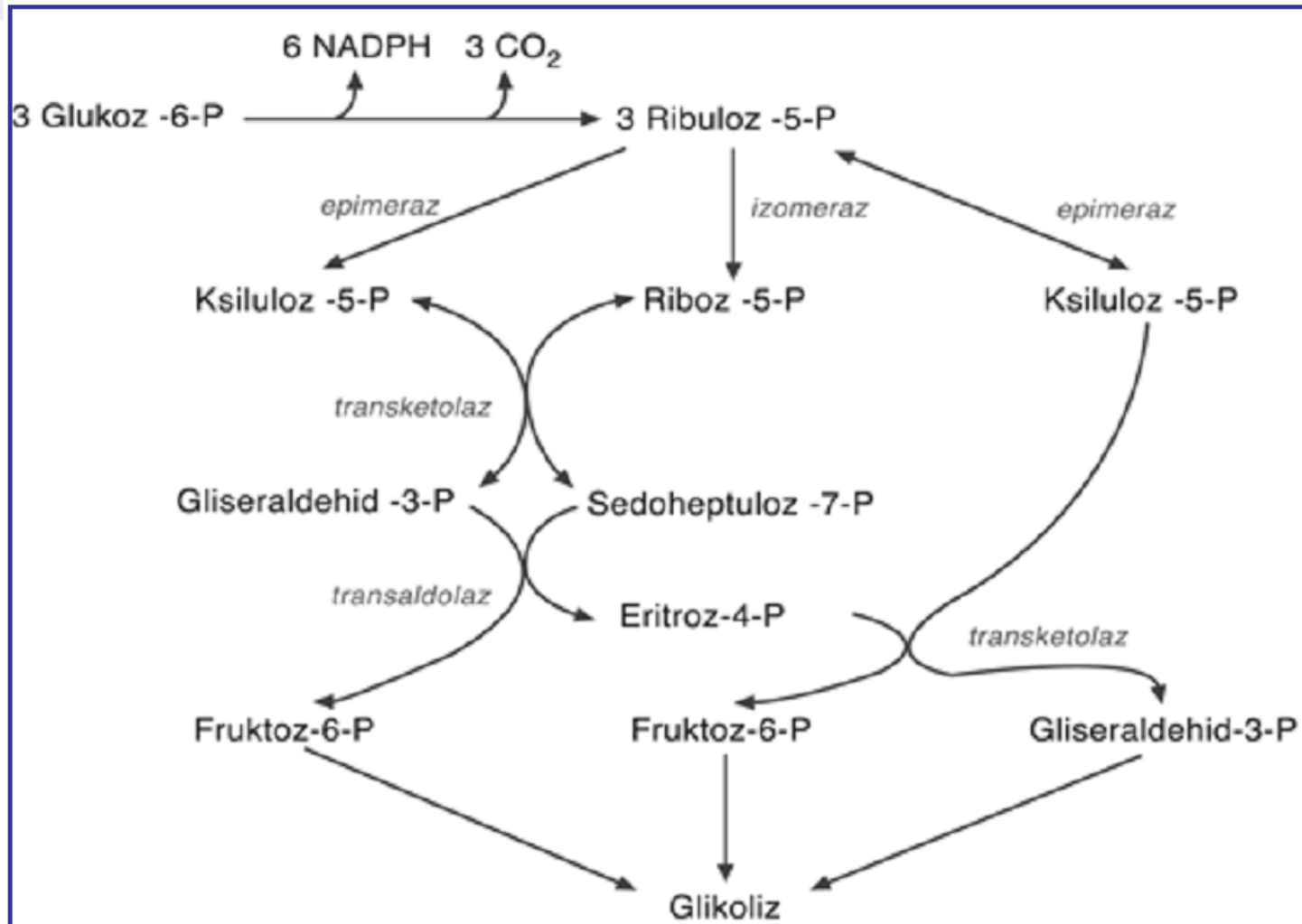
Son ürünler D-riboz 5-fosfat ve NADPH'dır.

Tüm tepkime şöyledir:



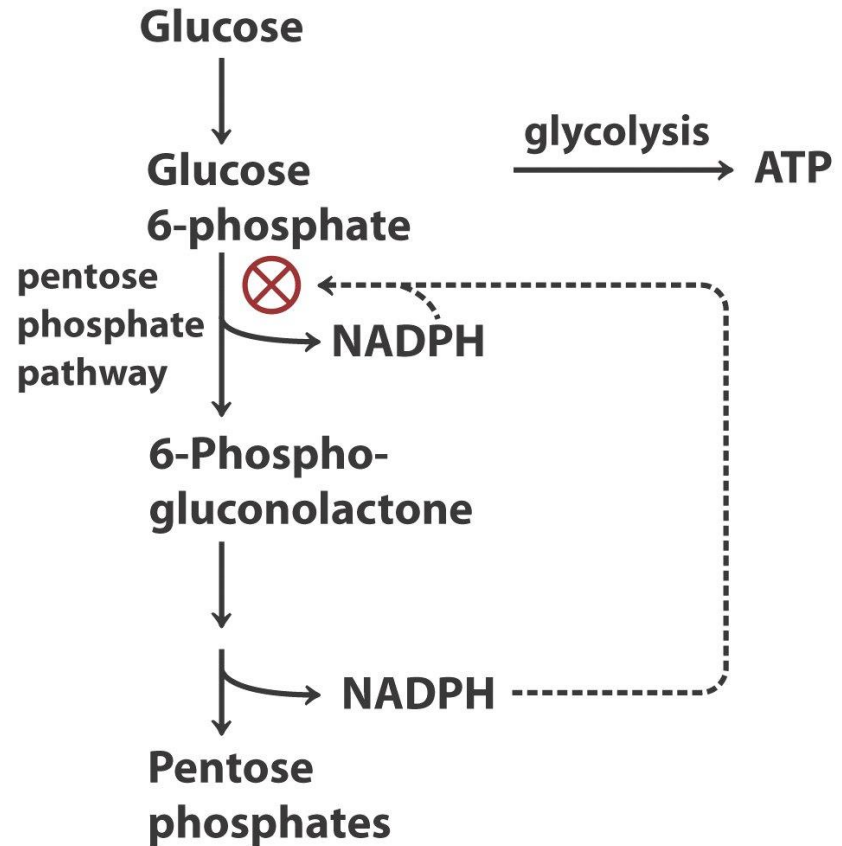
Yolun bu bölümünde 3–7 karbonlu Şekerler üretilir

Yolun bu bölümünde 3–7 karbonlu Şekerler üretilir

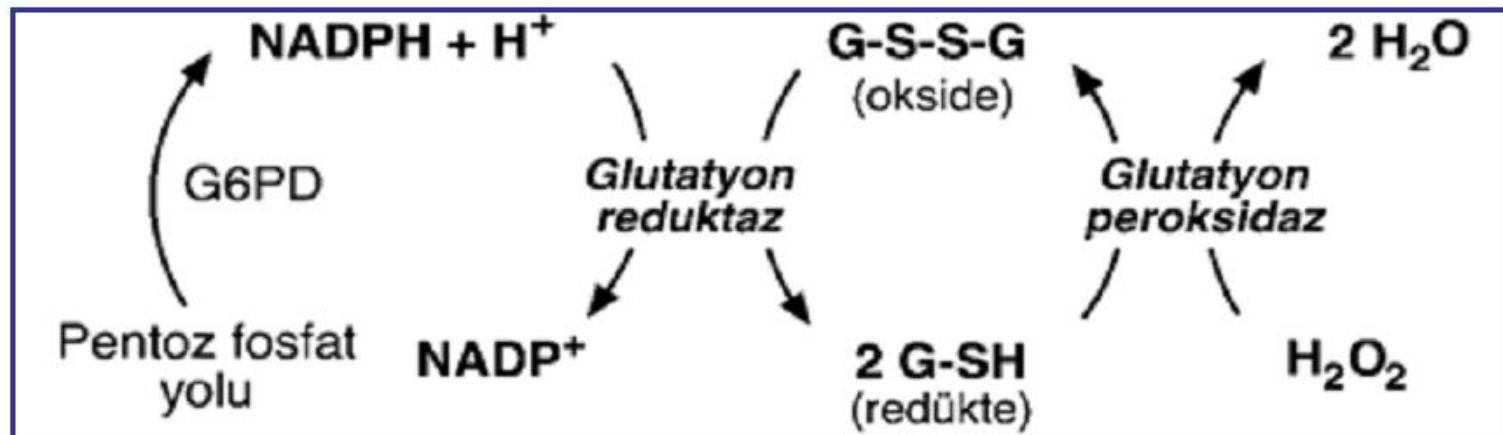
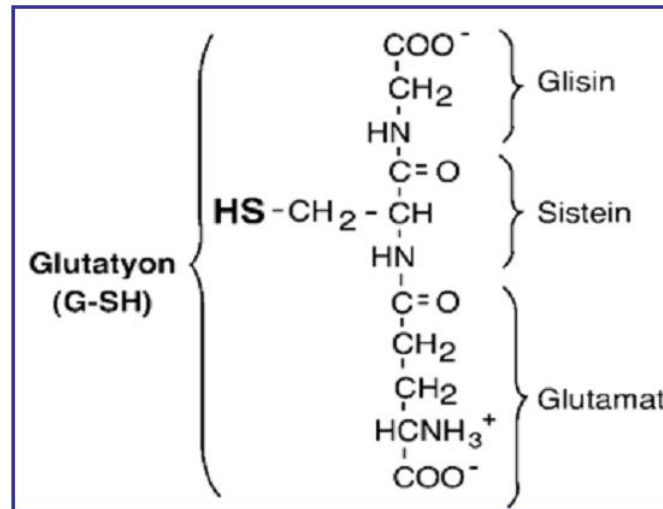


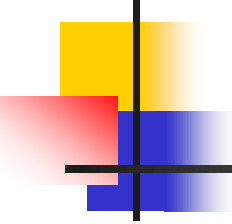
Pentoz fosfat yolunun düzenlenmesi

Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz enzimi inhibe edildiğinde pentoz fosfat yolu sentezi durur. Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz klinik yönden de çok önemli bir enzimdir. Eksikliğinde eritrositlerin hemoliz olduğu bir genetik anemi hastalığı görülür.



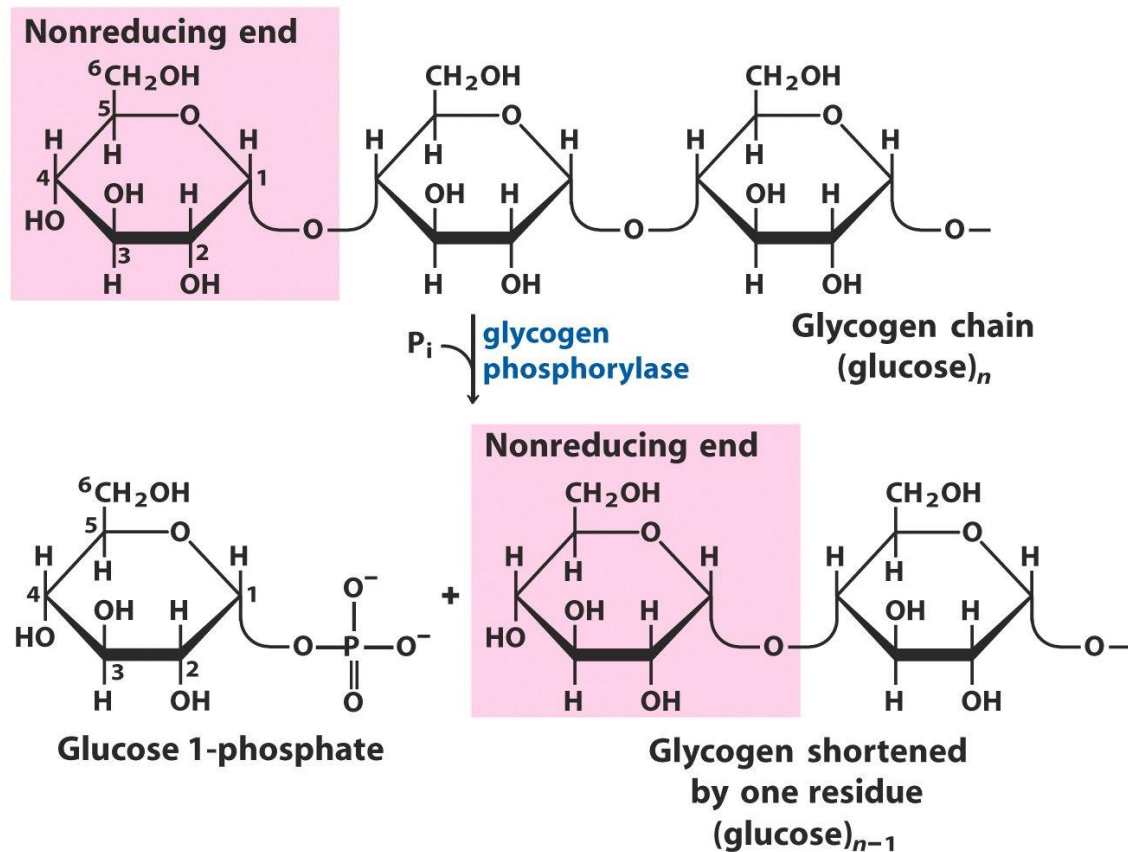
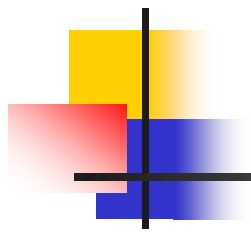
Glutatyon, hidrojen peroksiti (H_2O_2) indirgeyerek hücreleri oksidatif hasara karşı korur



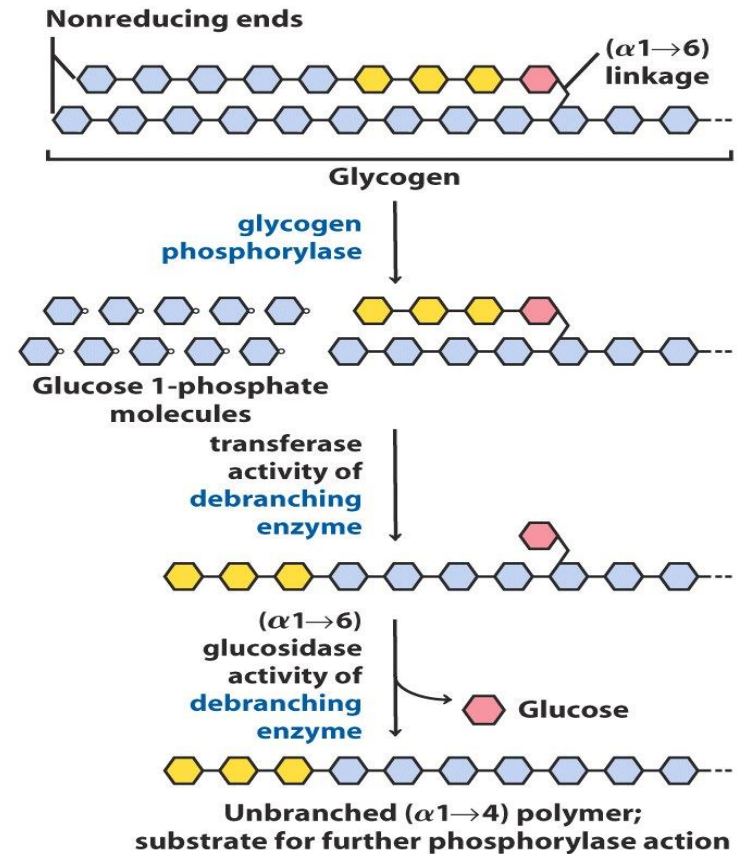


Glikojen metabolizması

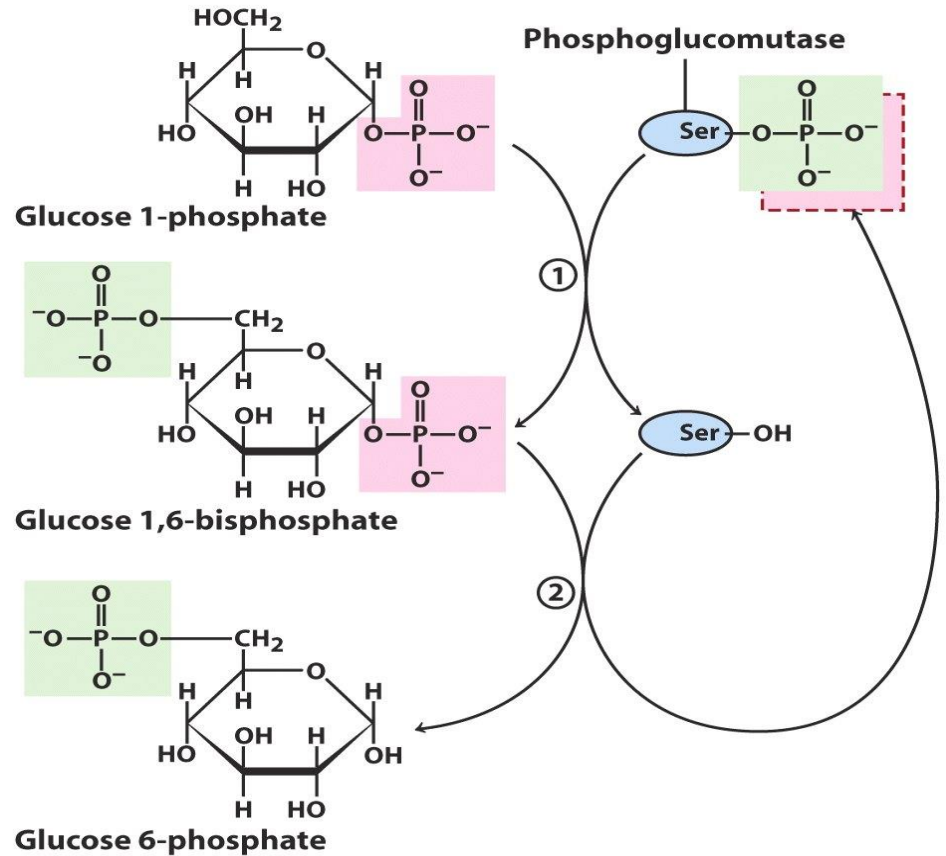
- Glikojen, başlıca karaciğer ve kaslarda depolanmıştır. İstirahat halinde kas kütlesinin % 1-2'sini ve yemek sonrası karaciğer kütlesinin % 6-8'ini oluşturur.
- Glikojen varlığı, yemekler arasında veya kas aktivitesi esnasında kullanılabilecek glukoz sağlamada çok önemlidir.
- **Glikojen yıkımı (Glikojenoliz):**
- Glikojen, **glikojen fosforilaz** enzimi tarafından **glukoz 1-fosfat** halinde parçalanır.
- **Koenzimi piridoksal fosfat** olan bu enzim, glikojen molekülünün indirgen olmayan ucundan $\alpha(1 \rightarrow 4)$ glikozit bağlarının sırasıyla koparılmasını sağlar.



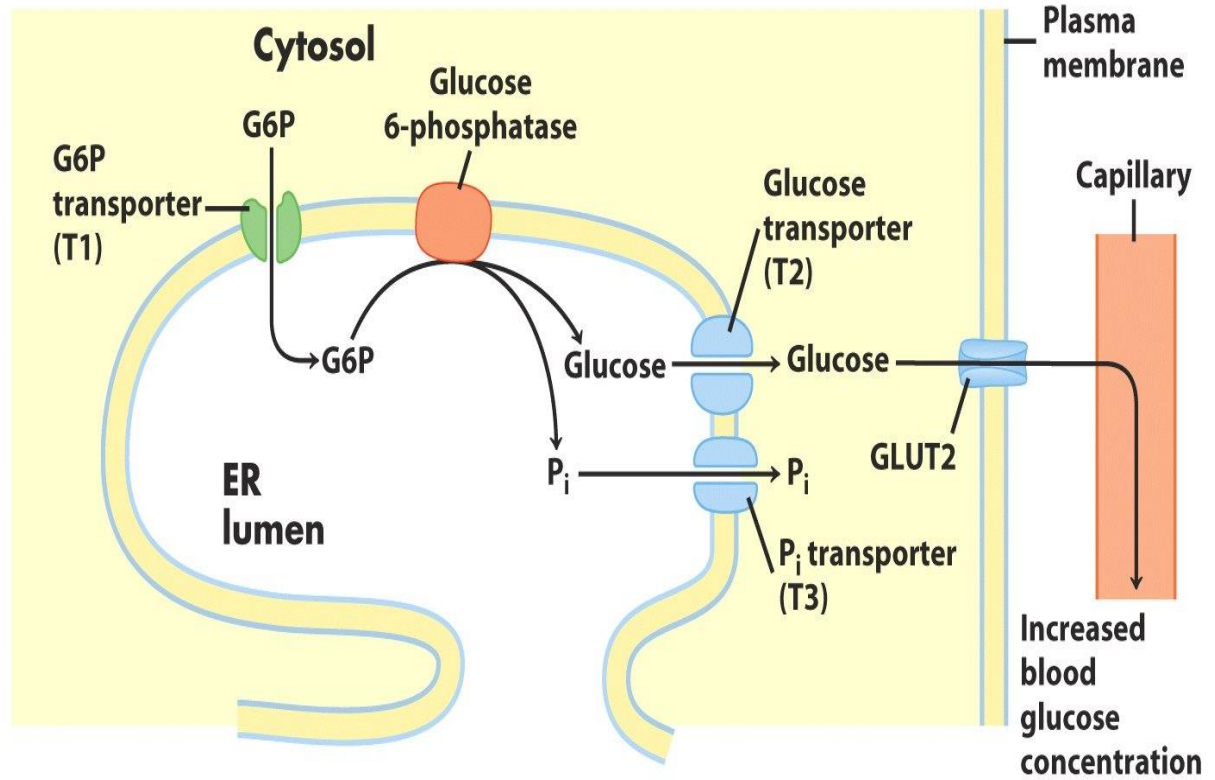
Fosforilaz enzimi katalizörlüğünde glikojen sınırlı olarak parçalanabilir. Çünkü dallanma noktalarındaki $\alpha(1 \rightarrow 6)$ glikozit bağları bu enzimin substratı değildir. Dallanma noktasına dört birim kalana kadar **fosforilaz** parçalanmayı durdurur.



Glikojenin fosforilitik parçalanmasıyla oluşan **glukoz 1-fosfat**, **fosfoglukomutaz** enzimi katalizörlüğünde **glukoz 6-fosfata** çevrilir.



Karaciğerin esas görevi kanda **sabit bir glukoz seviyesi sağlamaktır**. Bu amaçla, **kas faaliyeti esnasında ve yemek aralarında kana glukoz verilir**. Glukoz 6-fosfat hücre dışına **difüzlenemez**, bundan dolayı **fosforil grubu hidroliz olur**. Enzim **glukoz 6-fosfataz** dir.

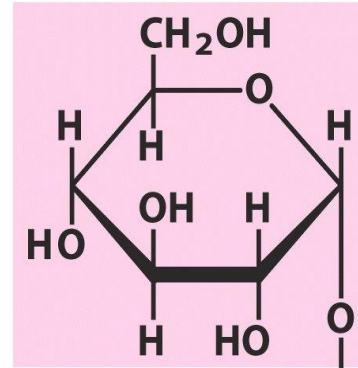


Glikojen sentezi (Glikojenez)

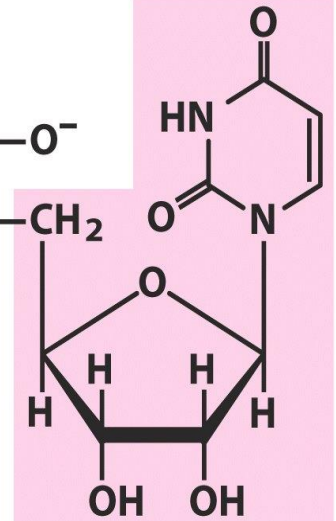
1957 yılında Luis Leloir ve arkadaşları glukozun glikojene, üridin difosfat glukoz (UDP-glukoz)'un parçalanması sonucu takıldığını göstermiştir. Yani sentez reaksiyonu yıkımın dönüşümü değildir.

Sentez: $\text{Glikojen}_{(n \text{ birim})} + \text{UDP-glukoz} \rightarrow \text{Glikojen}_{(n+1)} + \text{UDP}$
Yıkım: $\text{Glikojen}_{(n \text{ birim})} + \text{Pi} \rightarrow \text{Glikojen}_{(n-1)} + \text{Glukoz 1-fosfat}$

D-Glucosyl group

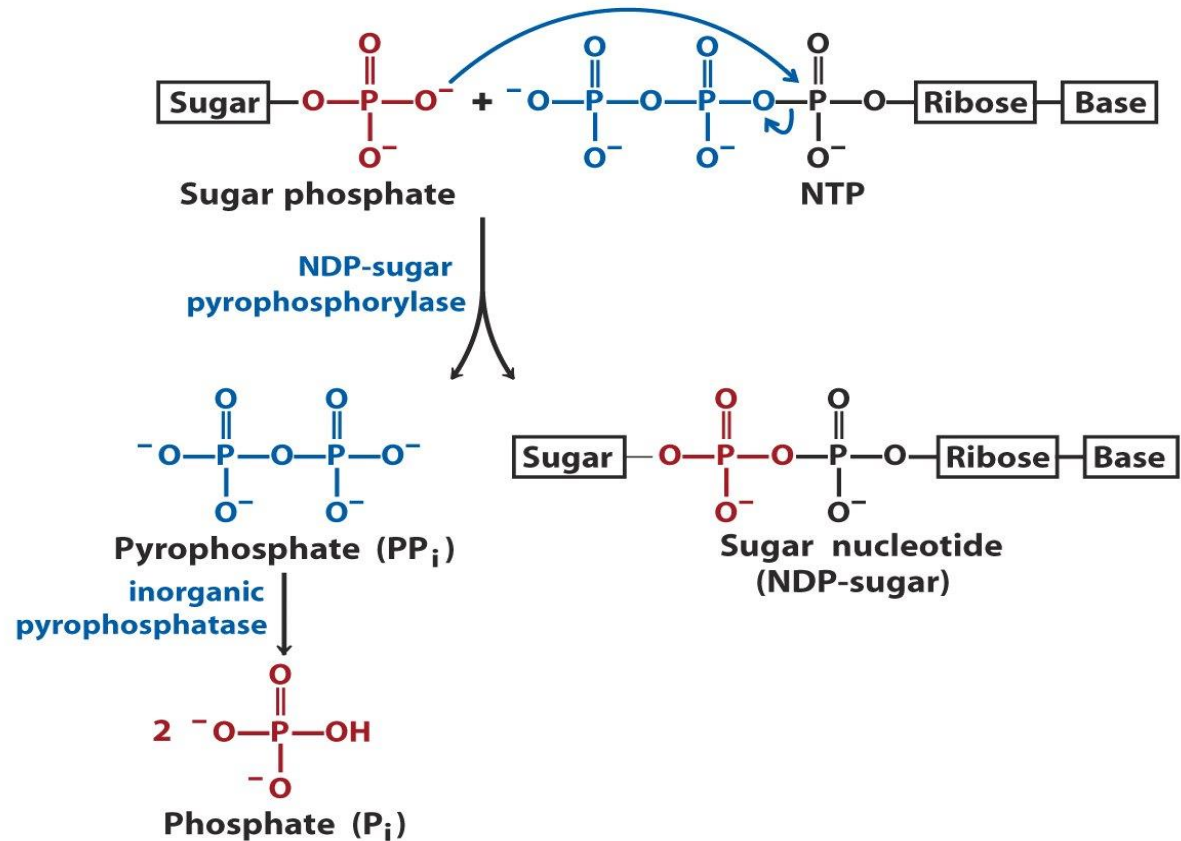


Uridine

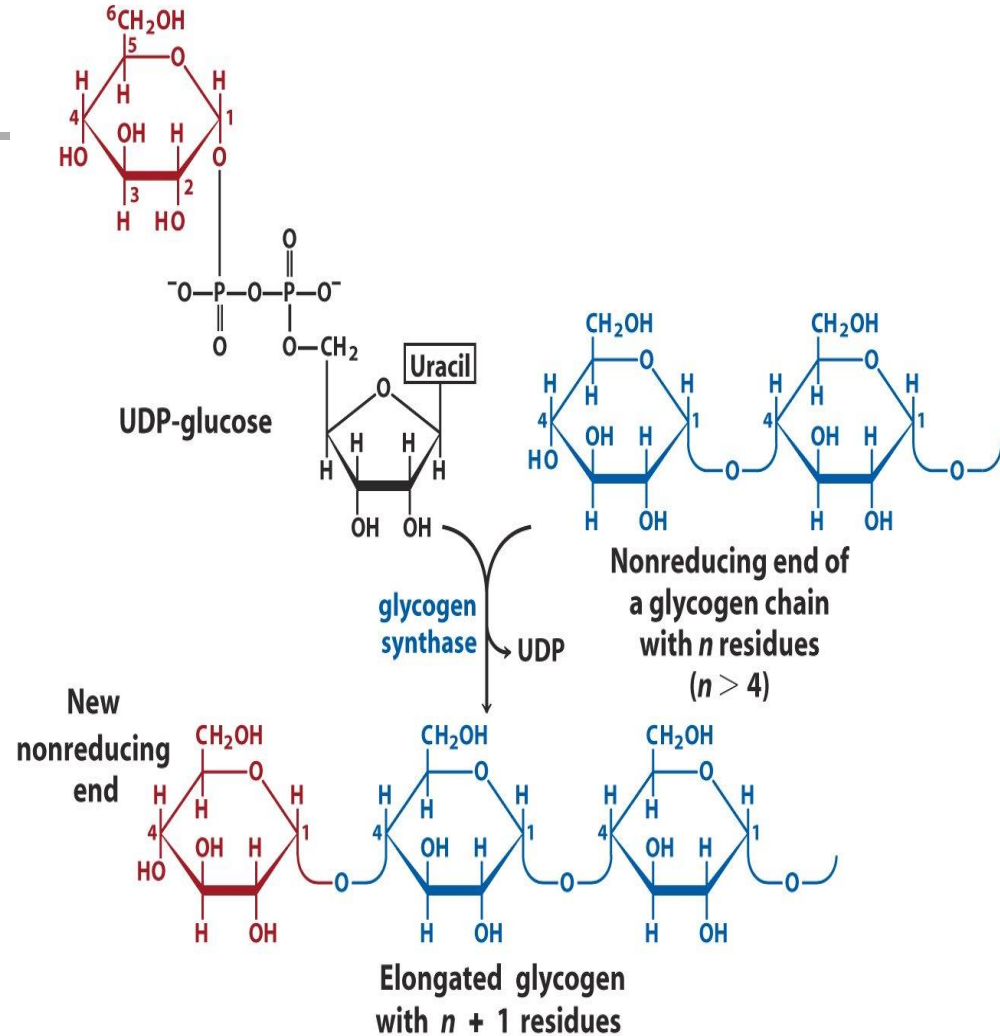


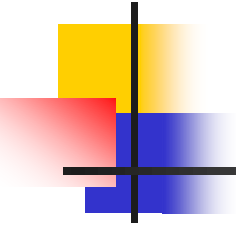
UDP-glucose
(a sugar nucleotide)

UDP-glukoz, glukoz 1-fosfat ve üridin trifosfat (UTP)'dan UDP-glukoz pirofosforilaz enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyon sonucu sentezlenir.

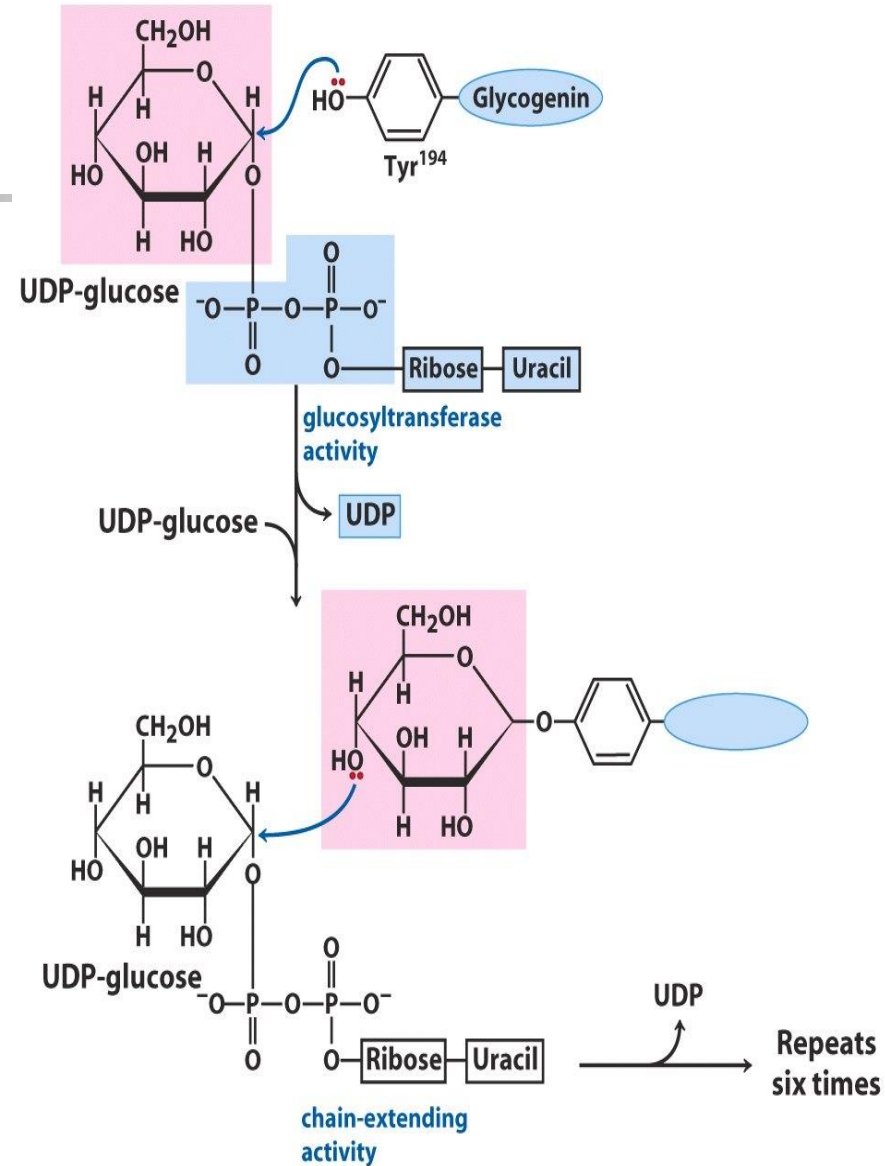


- Yeni **glukoz birimleri** glikojenin indirgen olmayan ucuna eklenir.
- Aktifleşmiş glukozil birimi glikojenin C-4 karbonundaki hidroksile aktarılarak bir **$\alpha(1 \rightarrow 4)$ glikozit bağı** oluşur.
- Bu reaksiyon **glikojen sentaz** enzimi tarafından katalizlenir. Bu enzimin **glukoz birimlerini** ilave edebilmesi için zincirin en az dört rezidü uzunluğunda olması gerekir.

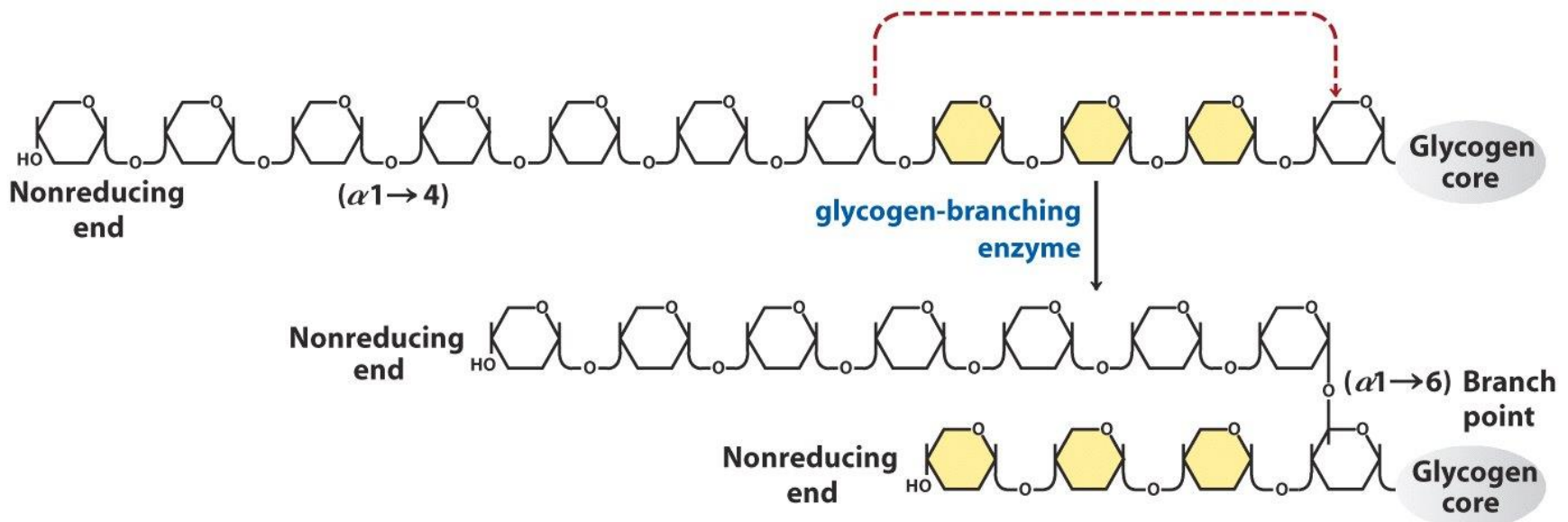


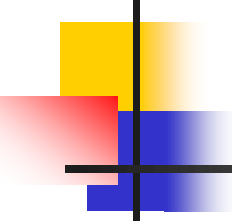


- Yani **enzim bir primere ihtiyaç duyar**. Bu ise 37 kdal molekül kütleğinde glikojenin proteini aracılığıyla oluşturulur.
- Bu proteinin tirozin rezidüsünün –OH grubuna UDP-glukozdan glukoz aktarılır.
- Bu transferi glikojen başlatıcı sentaz enzimi gerçekleştirir.
- Daha sonra, **glikojenin**, glukozun 4-OH ucuna **UDP-glukozdan glukoz transfer** ederek sekiz rezidürlük bir oligosakkarit zinciri oluşturur. Bu safhada glikojenin sıkıca bağlı olan glikojen sentaz devreye girer ve zinciri uzatır.



Glikojen yapısındaki **dallanmalar** dallanma enzimi olarak bilinen **glukozil 4 → 6 transferaz** tarafından gerçekleştirilir. Bu enzim, **5-8 glukoz rezidüsü** uzunluğundaki bir zinciri glikojen zincirinin indirgen olmayan ucundan koparıp **(1 → 4 bağı**nı parçalayarak), aynı zincirin daha iç tarafına **(1 → 6 bağıyla** takar.





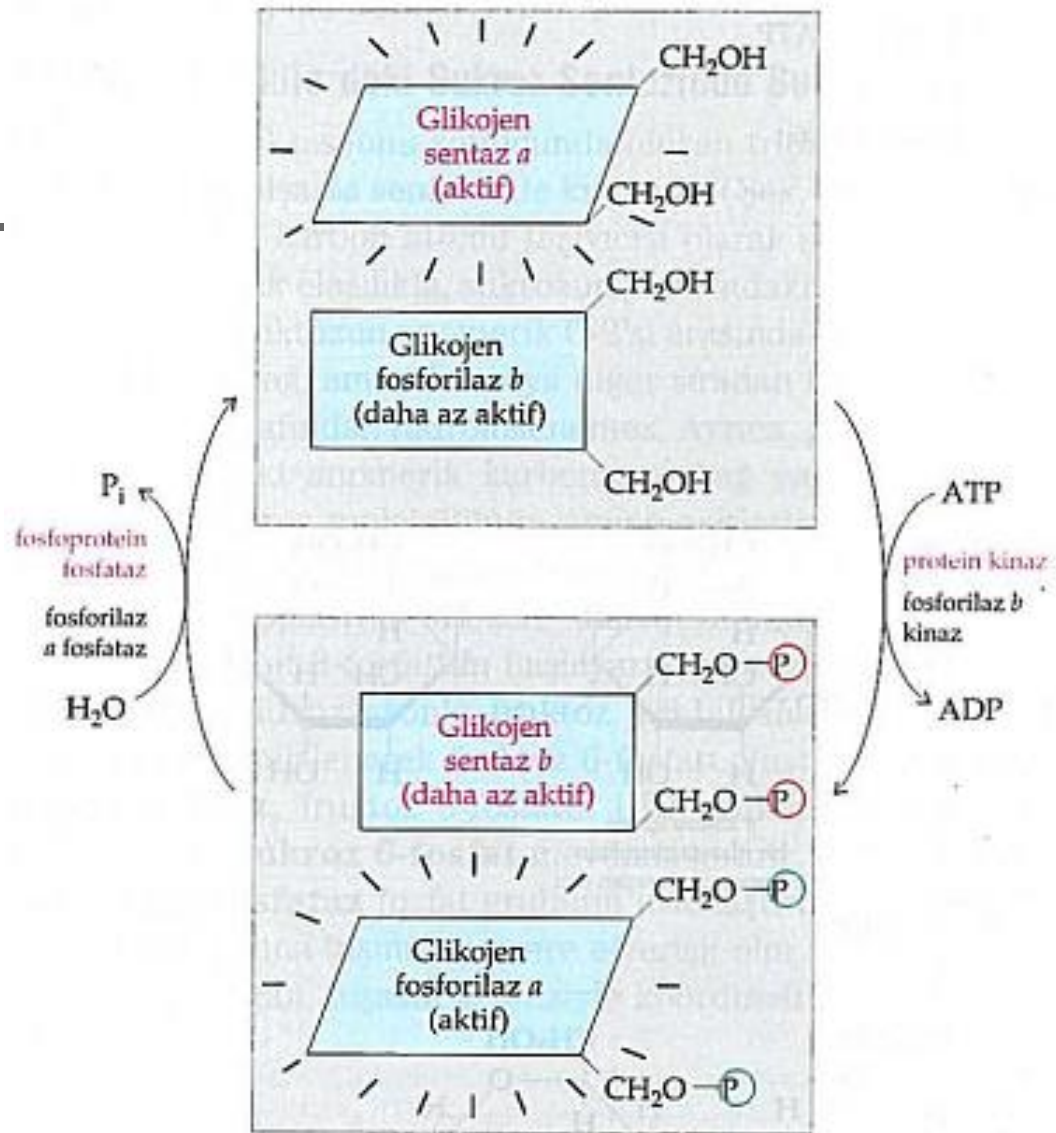
Glikojen metabolizmasının düzenlenmesi

Glikojenez ve glikojenoliz birbirinden farklı iki metabolik yoldur ve hiçbir zaman beraberce cereyan etmezler. Yani glikojenez işlerken glikojenoliz durur, glikojenoliz çalışırken glikojenez durur.

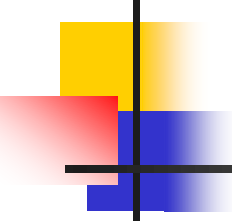
Bu olay, iki önemli enzimin glikojenezde

glikojen sentaz , glikojenolizde ise **glikojen fosforilaz** aktivitelerinin beraberce ancak birbirinin tersi olacak bir biçimde kontrolü ile gerçekleşir.

Glikojen sentezi
özendirilmiştir

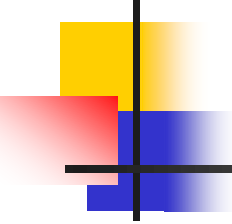


Glikojen yıkımı
özendirilmiştir



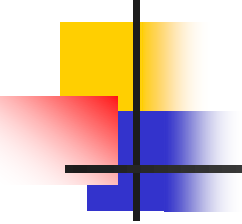
Glikojen Fosforilaz

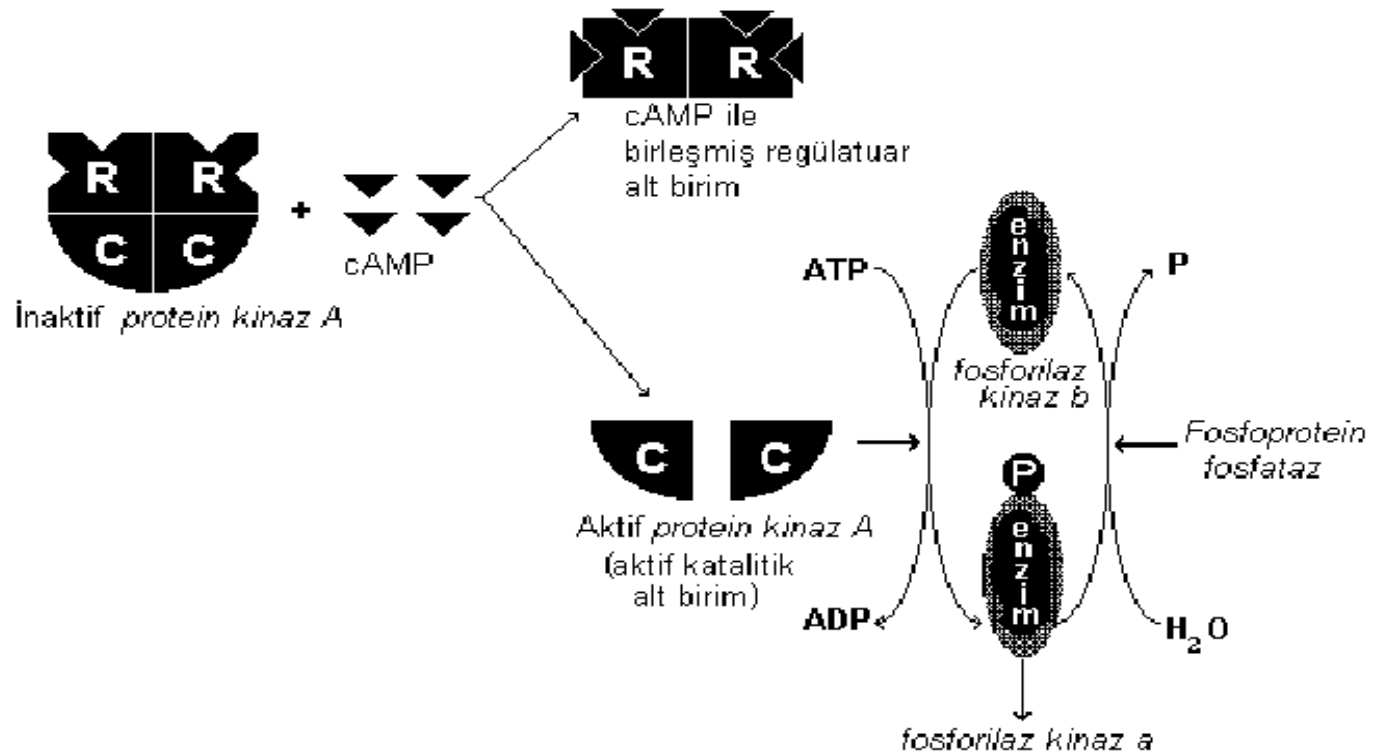
- Bu kontrol kovalent modifikasyon ve
- allosterik kontrol (glukoz, G6P, ATP, ADP, AMP ve UDP) şeklinde sağlanır.
- **Fosforilaz** kovalent bir bağla yapısındaki **serin** amino asidine bir fosfat grubu bağlandığı zaman (fosforile edildiği zaman) aktive olur (***fosforilaz a***).
- Defosforilasyonla aktivasyon kaybolur (***fosforilaz b***).

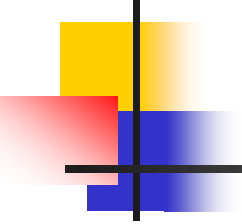


glikojen sentaz

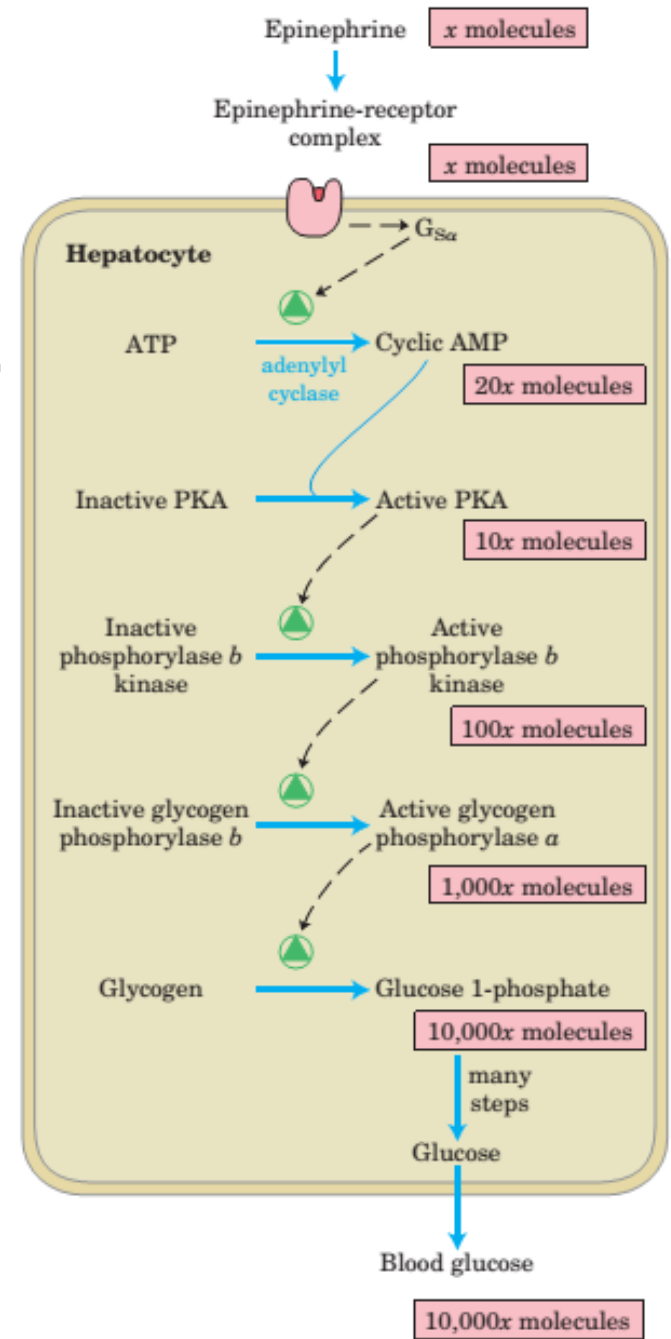
- Öte yandan aynı şekilde fosforile edilen *glikojen sentaz* inaktiftir (*glikojen sentaz b*, ancak yüksek *glukoz-6-fosfat* konsantrasyonunda aktiftir ve bu nedenle ***D (dependent) form glikojen sentaz*** olarak da isimlendirilmiştir.
- Defosforile *glikojen sentaz* ise aktiftir (*glikojen sentaz a*), *glukoz-6-fosfata* bağımlı değildir ve glukoz-6-fosfatın varlığında veya yokluğunda aktiftir, bu nedenle ***I (independent) form glikojen sentaz*** ismini alır.

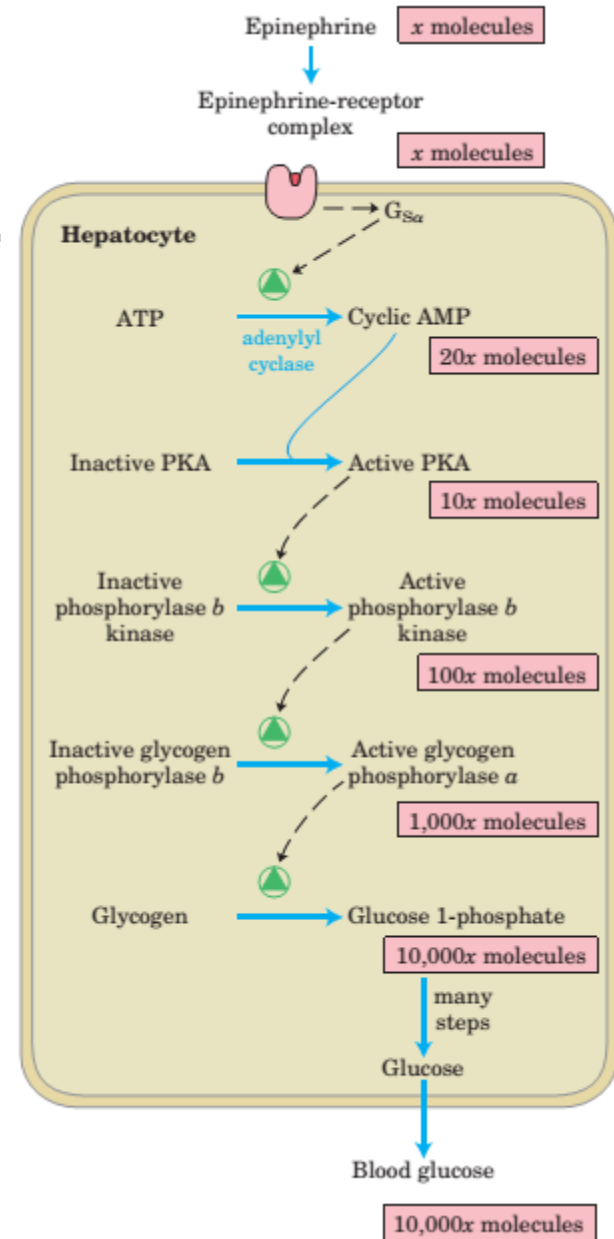
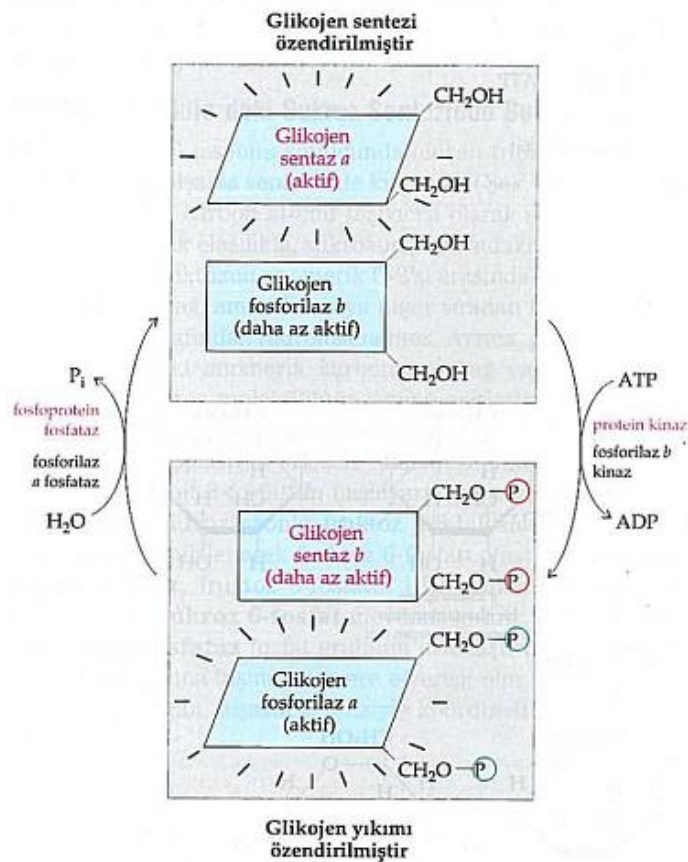
- 
-
- Enzim proteininin fosforilasyonu **protein kinaz** la defosforilasyonu ise **protein fosfataz-1** le sağlanır.
 - cAMP, cAMP bağımlı **protein kinazı** (*protein kinaz A*) aktive eder.
 - cAMP bağımlı *protein kinaz* molekülü birbirine yapışık dimerik R (regülatuar) ve dimerik C alt birimlerinden oluşmuştur.
 - cAMP aktivasyon etkisini R ve C ünitelerini birbirinden uzaklaştırarak gerçekleştirir.

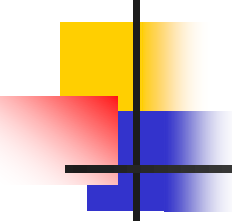


- 
-
- Glukagon ve epinefrin hücre içi cAMP derişimini artırır, insülin azaltır
 - Ve böylece, glukagon ve epinefrinin **glikojenezi (yapım)** **yavaşlatırken** glikojenolizi (Yıkım) hızlandırdığı,
 - insülinin ise tam tersine **glikojenezi hızlandırırken** glikojenolizi yavaşlattığı anlaşılmış olur.

- **Glikojen Fosforilaz** ve **glikojen sentaz** da görülen aktivasyon değişiklikleri **cAMP** ile başlatılan bir seri reaksiyonla gerçekleşir.
- cAMP, enzimleri fosforile ederek aktivasyon değişikliğine yol açan **protein kinaz A** yı aktive eder. Aktif **protein kinaz A**, ATP harcayarak **fosforilaz kinazı** aktifleştirir.
- **Fosforilaz kinaz** da inaktif **fosforilaz b** yi aktif **fosforilaz a** ya çevirir.



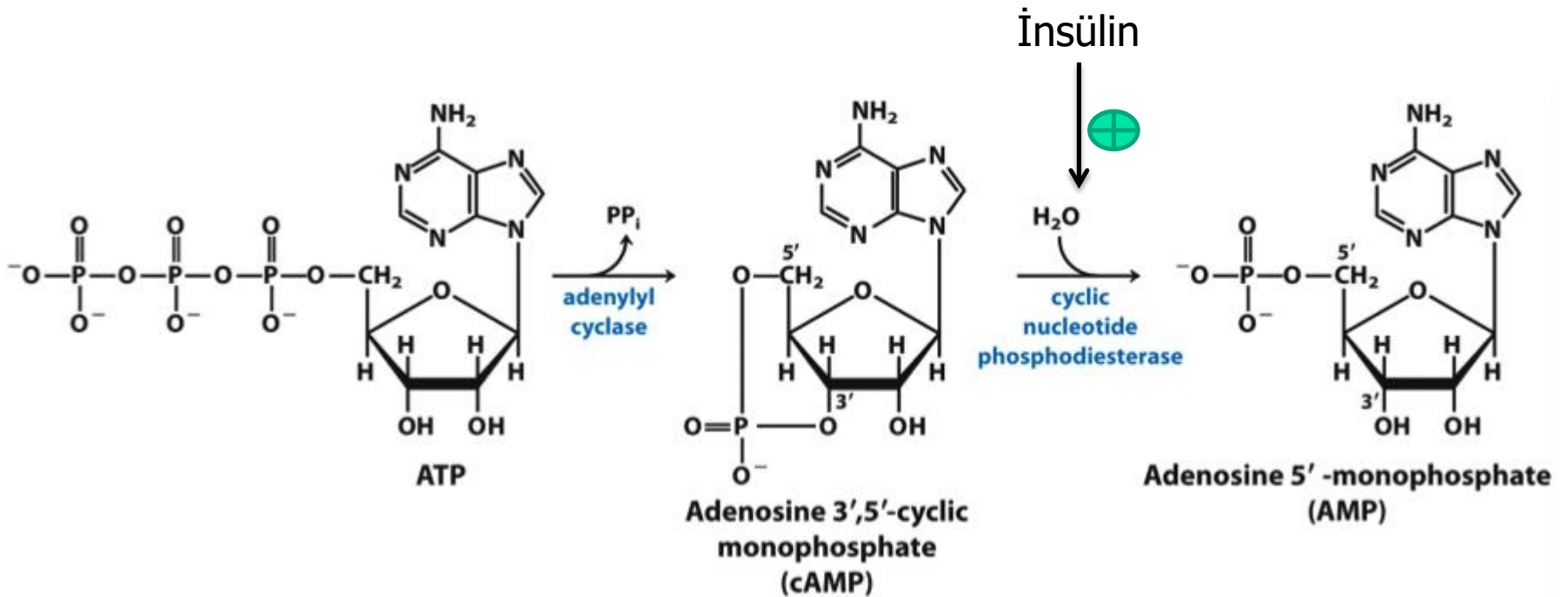


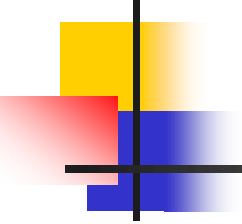


İnsülin

- Özetle cAMP *glikojen sentaz'* i inaktif konumda tutar. cAMP, *fosfodiesteraz* ile parçalanır.
- **İnsülin**, *fosfodiesterazı* aktive eden bir hormondur . O halde insülin etkisi ile cAMP aktivitesinde azalma olurken **glikojen sentezi artar**, glikojen yıkımı ise azalır.

cAMP nin parçalanması





Kaynaklar

- <http://oregonstate.edu/instruct/bb350/textmaterials/ch20.html>
- <http://cyhshonorsbio.wikispaces.com/Cellular+Respiration>
- <http://www.e-tus.com/images/stories/biyokimya.pdf>
- <https://www.studyblue.com/notes/note/n/2-section-6-atp-synthesis-and-atp-synthase-part-4/deck/6896187>
- Lehninger