

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

1.1 SİNDİRİM VE EMİLİM

- Memelilerin sindirim sistemleri türler arasında bazı farklılıklar gösterir.
- Sindirim organları yapı ve fonksiyon itibarı ile düşünüldüğünde ruminantlar ile tek mideliler (monogastrikler) farklı değerlendirmeye tabi tutulurlar.
- İnsan ve domuzlarda, tükrükteki pityalin(α -amilaz) etkisi ile karbonhidrat sindirimi ağızda başlar. Diğer türlerde bu enzimin olmadığı, bazılarında da olmasına rağmen aktif bulunmadığı bilinir.
- Monogastriklerde midedeki HCl'in karbonhidrat sindirimine katkısı olduğu farzedilir ve karbonhidratların büyük oranda sindirildiği yer ince barsaklardır.

1.1.a.Polisakkaritlerin Sindirimi

- Polisakkaritler oligo,di ve monosakkaritlere kadar yıkımlanarak sindirime tabi tutulur.
- Doğada en yaygın bulunan polisakkaritlerin başında *nişasta*(amiloz+amilopektin) gelir,bunun haricinde bitkisel hücre duvarı yapısında bulunan *sellüloz* da diğer bir büyük karbonhidrat ünitesidir.
- Nişasta bütün canlı türlerinde sindirilebilirken sellüloz sindirimi monogastriklerde yoktur.Ruminantlarda ise sellüloz rumen florası tarafından sindirilir.

- Çok kısa özetlenecek olursa karbonhidratların sindirimi insan ve domuzda pityalinle ağızda başlar,midede hidroklorik asit etkisiyle kısmen devam eder,tam sindirim ince barsaklarda tamamlanır.

1.1.b.Disakkaritlerin Sindirimi

Disakkaritlerin sindirimi ince barsakta bulunan ve genel olarak *disakkaraz* olarak isimlendirilen enzimlerce gerçekleştirilir.

- Maltaz→Nişastanın hidrolizi sonucu açığa çıkan *maltozu* tamamen glikoz ünitelerine dönüştürür.
- Sakkaraz→Çay şekeri olarak bilinen *sakkarozu* glikoz ve fruktoz ünitelerine dönüştürür.
- Laktaz →Süt şekeri olarak bilinen *laktozu* glikoz ve galaktoz ünitelerine dönüştürür.

Laktoz Intolerans:

İnsanlarda kalıtsal olarak *laktaz* noksanlığı tesbit edilmiştir.Çocuklarda ve özellikle zencilerde daha belirgin olan bu kalıtsal noksanlıkta laktoz sindirimi gerçekleştirilemez ve buna bağlı olarak süt içmeyi takiben ishal,karın ağrısı,kramp ve gaz gibi belirtiler ortaya çıkar.

Bir başka ifadeyle;

Laktoz İntolerans; Laktaz enzimi yokluğu ya da yetersizliği nedeniyle laktozun sindirilememesi ve bağırsaklarda gaz birikimi, sancı, yumuşak dışkı gibi belirtilerle karakterize sindirim bozukluğudur.

Nedenleri:

1. Genetik
2. B vitamini eksikliği
3. Uzun süre süt tüketilmemesi
4. Uzun süreli antibiyotik tedavileri
5. Bağırsaklarda patolojik bozukluk
6. Bağırsak operasyonları



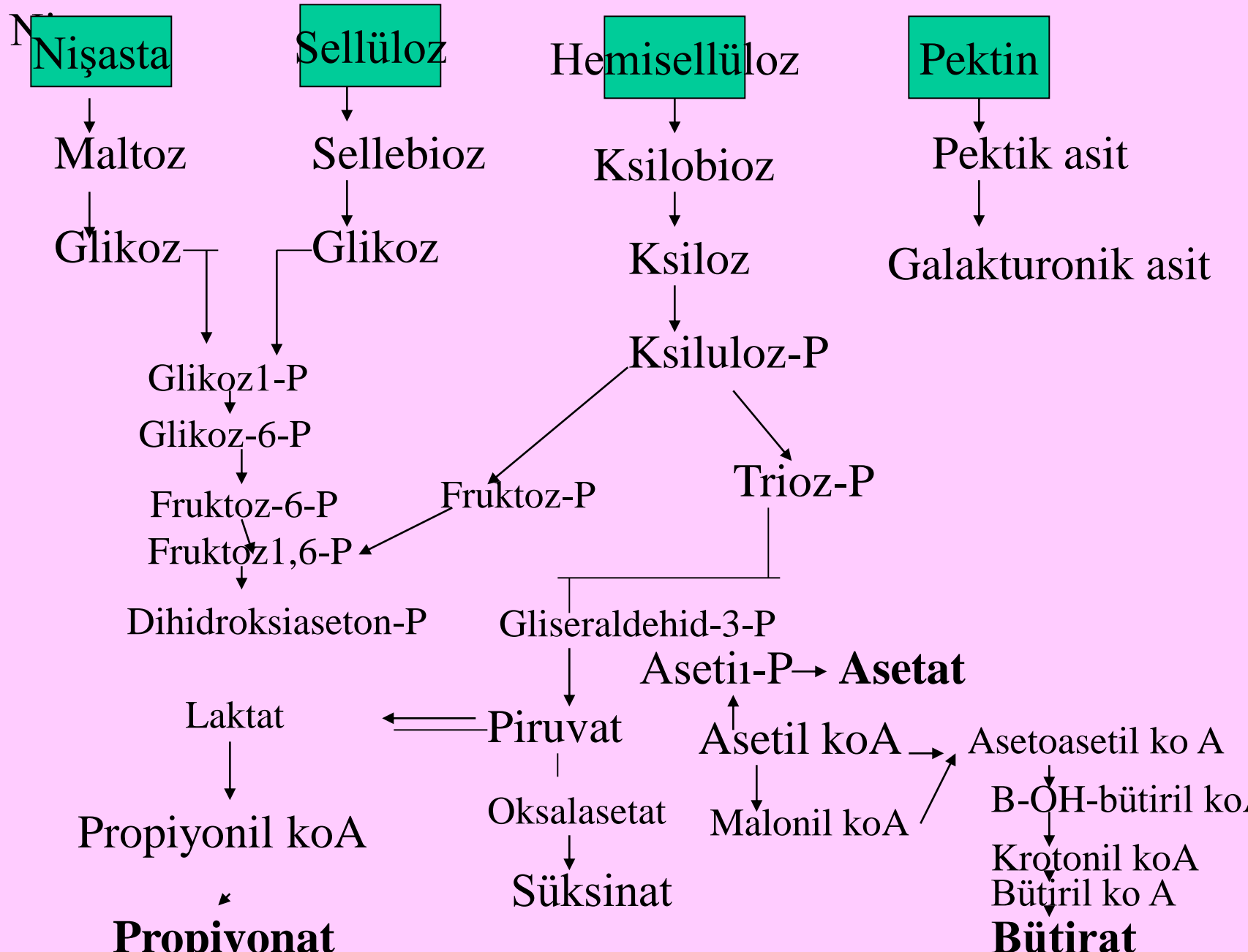
No, thanks.
I can't
drink milk.

YOGURT



Ruminantlarda Karbonhidrat Sindirimi:

- Ruminantlardaki karbonhidrat sindiriminin temelinde *rumen florası* yer alır.
- Ruminantlardaki ön mideler hariç(rumen,retikulum ve omasum) 4.mide olarak bilinen **abomasum**, monogastriklerdeki midenin karşılığıdır ve gerekli salgılar için bez hücrelerine sahiptir.
- Ruminantlarda sindirim sistemine giren suda çözünür ve çözünmez karbonhidatların(örneğin selüloz) floral sindirimi neticesinde büyük oranda uçucu yağ asitleri(U.Y.A)olan *aseto* *asetik* *asit*(asetoasetat),*propiyonik asit*(propiyonat) ve *bütirik* *asit*(bütirat) az miktarlarda da *laktik asit*,*karbondioksit*,ve *metan gazı* şekillenir.



•Sindirimi takiben karbonhidratlar tek midelilerde ince barsaklardan *monosakkaritler* halinde emilirken,ruminantlarda *U.Y.A.*leri halinde rumen epitellerinden emilir. Ruminantlar enerji ihtiyaçlarının yaklaşık %70'ini *U.Y.A.*'lerinden sağlar.

•Rumende mikrobiyal sindirimin devamı için uygun rumen pH'sının korunması gereklidir.pH dūşmesinin doğal olarak önlenmesi, günlük olarak büyük hacimlerde *tükruk salgısı* ile mümkün olmaktadır.*U.Y.A.*'lerinin *hızla emilmesi* de pH'nın korunmasında önemlidir.

Monogastriklerde Karbonhidrat Sindirimi

İnsan ve diğer monogastrik türlerde karbonhidratlar enzimatik yolla *monosakkaritlere* hidrolize edilir.(Bütün türlerin kalın barsaklarında ,bakteriyel faaliyetlere bağlı olarak U.Y.A.'leri şekillenmektedir)

Sindirimi takiben monosakkaritler ince barsak mukozal hücrelerince emilerek kan dolaşımına verilirler.

- Monosakkaritler içerisinde en hızlı emileni *galaktoz*dur.Bunu sırasıyla *glikoz* ve *fruktoz* izler.Emilim hızındaki bu farklılık,barsak mukozasının emilimde seçici bir özelliğe sahip olduğunu akla getirmektedir.
- Karbonhidrat emilimi büyük oranda *aktif transport*, az oranda da *pasif transportla* olmaktadır.Aktif emilimde *Na, K, Mg* gibi elementler ile *tiyamin,pridoksal* gibi vitaminler rol oynar.
- Emilen monosakkaritlerin büyük çoğunluğu *vena porta*,az bir kısmı da *lenf* yoluyla kan dolaşımına verilir.
- Emilimi takiben kan şekerinin yükselmesine *emilim hiperglisemisi* denir.

Kan Şekeri Düzeylerinin Regülasyonu

- Her canlı türünde kan şeker düzeyleri fizyolojik olarak belirli sınırlar içerisinde tutulur.
- Kan şeker düzeylerinin bu sınırların üstüne çıkmasına *hiperglisemi*, altına düşmesine ise *hipoglisemi* adı verilir.
- Kan şeker düzeylerinin belirli sınırlar içerisinde tutulması için en önemli sistem *hormonal regülasyon*dur.
- Temel olarak kan glikoz seviyelerinin ayarlanmasında rol alan hormonlar *insülin* ve *glukagon* hormonlarıdır.

- Bunların haricinde diğer birçok hormon da direkt veya indirekt yolla kan Şeker düzeyini etkiler.Örneğin korku,stres ve benzeri durumlarda adrenal medulladan salınan *adrenalin*,glukagon benzeri etki yaparak kan Őekerini yükseltir. (*Glikogenoliz*)
- Adrenal korteks hormonlarından *kortigosteroidler* ve hipofiziyel *adrenokortikotropin*(ACTH) de *glikoneogenetik* yolla kan Şekerinin yükselmesine neden olur.
- *Karaciğer ,barsak ve böbrekler* de kan Şeker düzeyinin sabit tutulmasına iliŐkin sistemlere sahiptir.

İnsülin

İnsülin pankreasın β -hücrelerinden salgınır.Kan şekerinin yükselmesi insülin salgınımını uyarır.

Bu hormonun etkisi ile ;

- Glikozun hücre içine girişı artar,
- Dokularda glikojen sentezi artar,
- Karaciğerde glikoz sentezi inhibe edilir,
- Yağ depolarında yağ asidi ve trigliserid sentezi ile depolanması artar.

Glukagon

Pankreasın α -hücrelerinden salınır.Kan şekerinin düşmesi glukagon salınımını uyarır.Bu hormonun etkisi insülinle tamamen zıttır.

Bu hormonun etkisi ile;

- Glikojen sentezi inhibe edilir,
- Glikojenin hidrolizi ve kana glikoz verilmesi hızlanır,
- Yağ asidi sentezi inhibe edilir,
- Glikoneogenetik yoldan glikoz sentezi hızlanır.

Epinefrin ve Norepinefrin

Adrenal medulladan salınan hormonlar *cAMP* aracılığı ile trigliserid ve glikojen hidrolizini artırırılar.Epinefrin ayrıca insülin salınımını bloke ederken glukagon salınımını ise stimüle eder.Böylece epinefrinin etkisi ile kan şekeri yükselir.

Glikokortikoidler

Glikoneogenezis yoluyla kan şekerinin yükselmesini sağlayarak,günün değişen saatleri içerisinde beyin hücrelerinin glikozdan mahrum kalmasının önlenmesinde önemli rol oynarlar.

Ruminantlarda sindirim sistemlerinden monosakkarit emilimlerinin önemsiz düzeyde az olmasından dolayı plazma glikoz düzeylerinin hemen hemen tamamı *glikoneogenetik* yoldan tedarik edilmektedir.

Glikoz Metabolizması

Hücrelere alınan glikoz ,organizmanın durumu ve stimulasyonlara göre değişik metabolizma yollarına girer;

- Glikozdan glikojen sentezlenmesi.....Glikogenezis
- Glikojenden glikoz moleküllerinin ayrılması.....Glikogenoliz
- Karbonhidrat olmayan moleküllerden karbonhidrat sentezlenmesi.....Glikoneogenezis
- Glikozun enerji üretimi için yıkımlanması.....Glikolizis

Glikolizis haricinde glikoz kullanım yollarından biri de glikozun direkt oksidasyonudur. Glikozun 3 farklı yoldan direkt oksidasyonu vardır.

Glikozun 1.karbondan oksidasyonu ile glikonik asit, 6. karbondan oksidasyonu ile glikuronik asit, 1. ve 6. Karbonlardan birarada oksidasyonu ile de glikarik asit şekillenir.

Memelilerdeki bu glikoz kullanım yollarından farklı olarak bazı bakteri ve mayalarda, **alkolik fermentasyon** adı verilen yolla glikoz, etil alkol ve karbondioksite kadar parçalanır.

Glikozun hücrelere girişi ve fosforilasyonu

Glikozun hücrelere girişinde özel transport proteinler rol alır. Hücrelerde iki tip transport protein bulunur: İnsüline bağımlı ve bağımsız. Karaciğer, beyin hücreleri ve eritrositlerde bulunan insüline bağımsız glikoz transport proteinleri, konsantrasyon farklılığına göre glikozun hücrelere alınmasında rol alırlar. Ancak insülin bu gibi durumlarda indirekt etki ile glikoz girişini artırır. Hücre içi glikoz metabolizmasındaki bazı enzimler örneğın glikojen sentetaz aktivitesindeki artış neticesinde sitoplazmadaki serbest glikozun kullanılması, hücre içi glikoz konsantrasyonunu düşük tutacağından glikozun girişinde süreklilik sağlanır. Karaciğer, eritrosit ve beyin hücrelerinin haricinde kas hücreleri ve adipositlerde de insüline bağımlı transport proteinler bulunur.

Hücre içi ve dışı glikoz konsantrasyonlarının eşitlenmesi durumlarında hücrelere glikoz girişi durur. Hücreye giren serbest glikoza fosforilasyonla bir fosfat bağlanarak glikoz-6-fosfat (G-6-P) oluşturulur. Bu fosforilasyon hem hücre içi serbest glikos konsantrasyonunun düşük tutularak girişin devam etmesinde, hem glikozun metabolik yollara girebilmesinde ve hem de glikozun membranı geçerek hücre dışına çıkmasının engellenmesinde önemlidir.

Glikozun fosforilasyonu hekzokinaz ve glikokinaz enzimlerince katalize edilir

Hekzokinaz

- Sadece glikozu değil diğer monosakkaritleri de substrat olarak kabul eden bir enzimdir.
- Karaciğer h ve iskelet k.da bulunur.
- Km değeri düşük
- Ürün tarafından inhibe edilebilir

Glikokinaz

- Sadece glikoza karşı spesifiktir.
- Karaciğer hücrelerinde bulunur.
- Km değeri yüksektir. Enzimin uyarılma eşiği yüksektir.
- Ürün tarafından inhibe edilemez.

Hücreye alınan glikozun fosforilasyonunu takiben şelillenen glikoz 6-fosfat molekülleri bir çok metabolik yolda kullanılırlar.

Glikogenezis (glikojen sentezi), **glikolizis** ve **pentoz fosfat geçidi** olarak bilinen metabolik yollar glikozun uğradığı metabolizma yollarından en yaygın olarak bilinenleridir

Glikojenezis

Hücrelere giren glikozlardan glikojen sentezlenmesi.

Glikoz 4 basamaklı reaksiyon dizisini takip ederek sentezlenir.

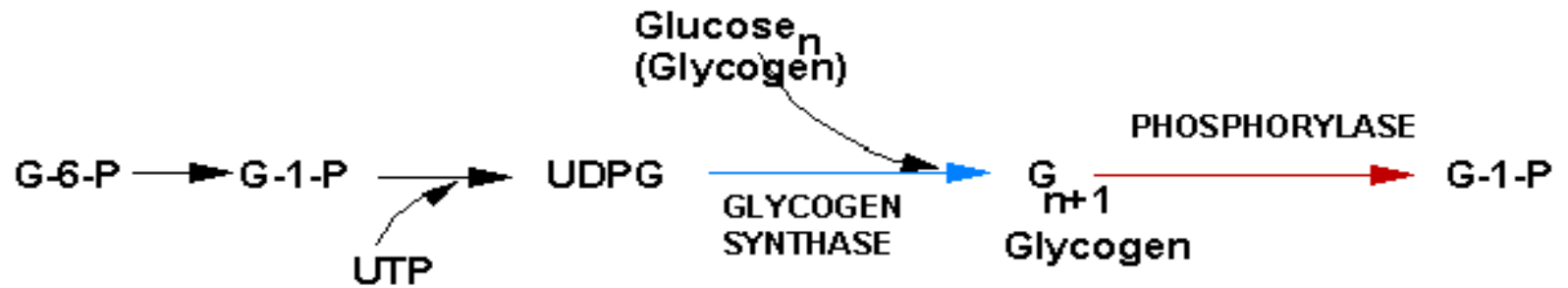
1.Hücreye giren glikoz fosforile edilerek glikoz-6-fosfat'a çevrilir.

2. Glikoz-6-fosfat (G-6-P) $\xrightarrow{\text{fosfoglikomutaz}}$ Glikoz-1-fosfat

3. Glikoz-1-fosfat $\xrightarrow{\text{nükleotitşekerpirofosforilaz}}$ UDP-glikoz+ P_{pi}

4. Glikojen + UDP-glikoz $\xrightarrow{\text{glikojensentetaz}}$ glikojen-glikoz+ UDP

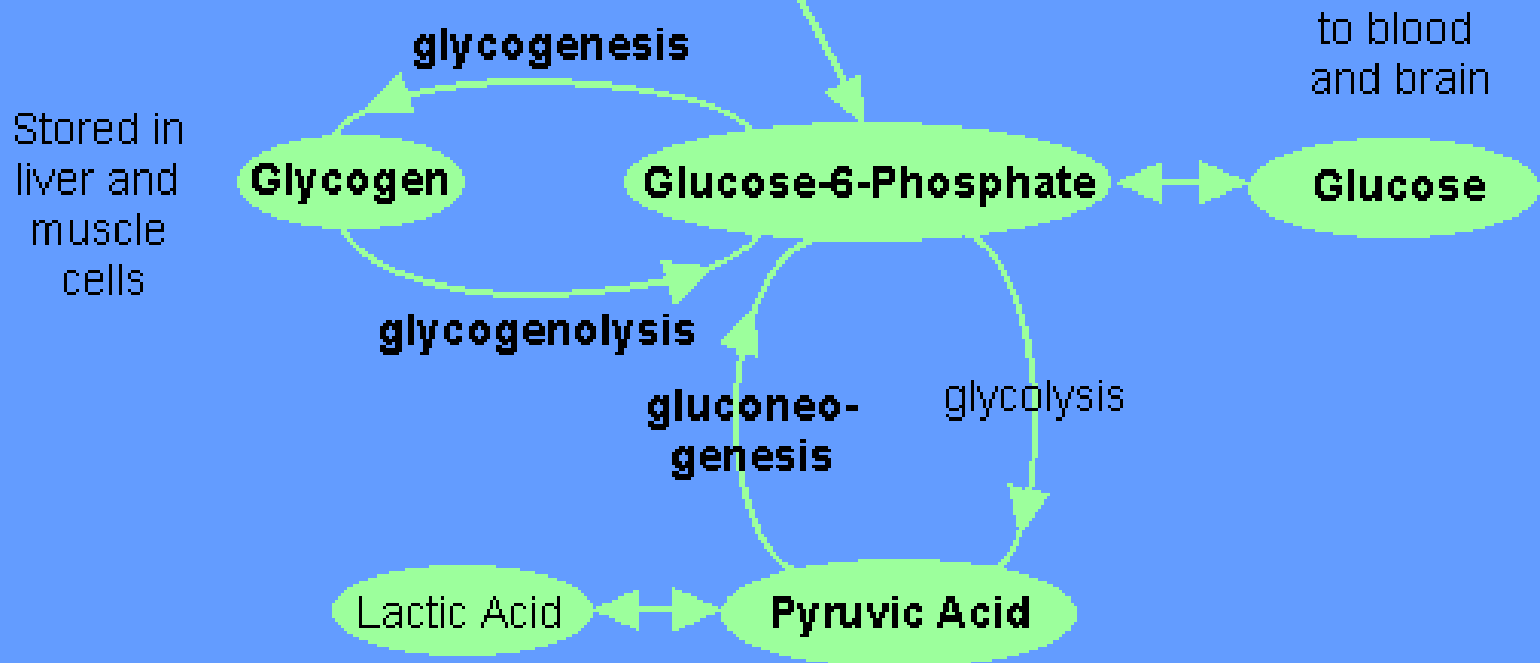
Insulin effect on glycogenesis



Carbohydrate Summary

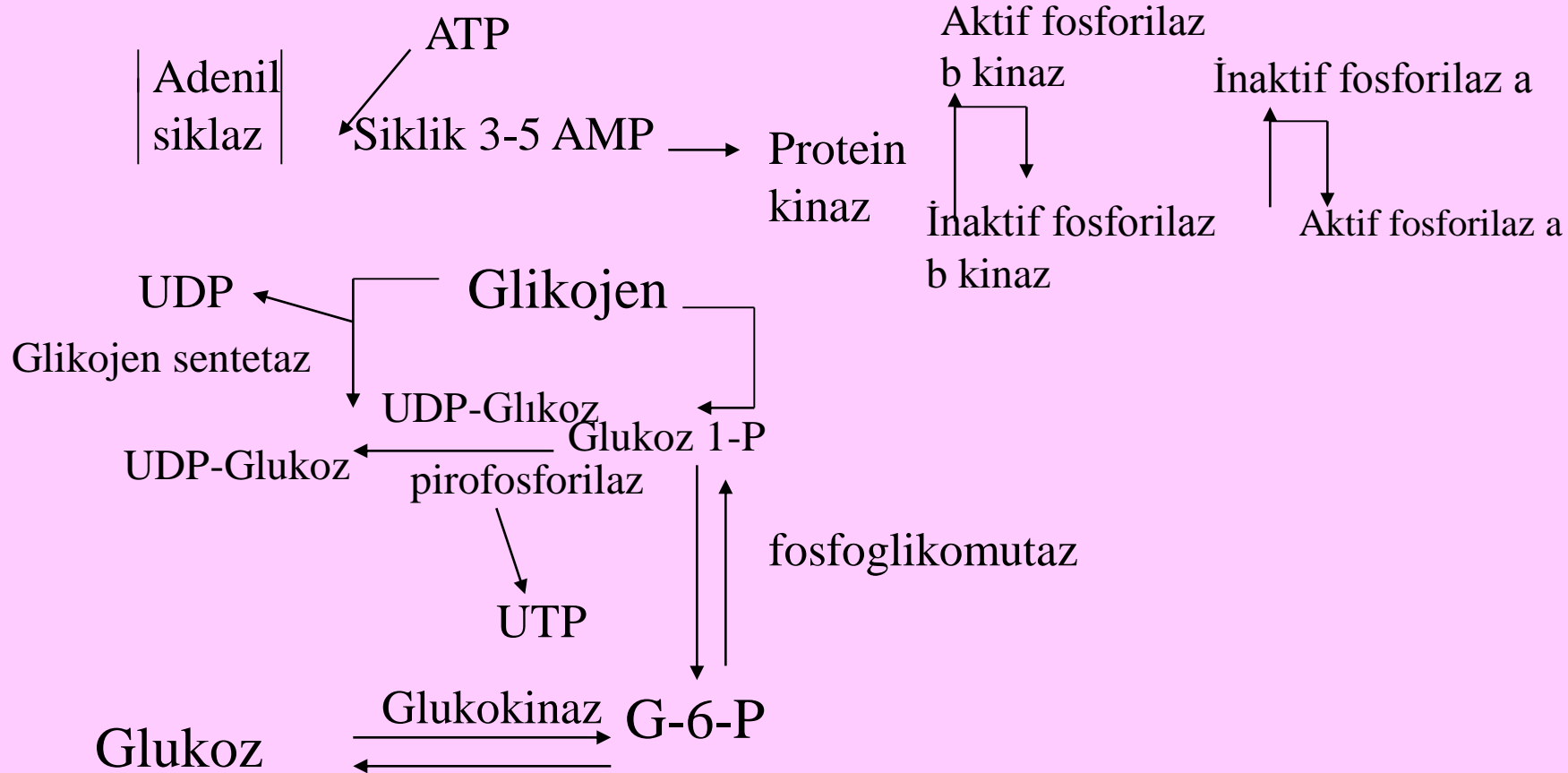
Carbohydrates

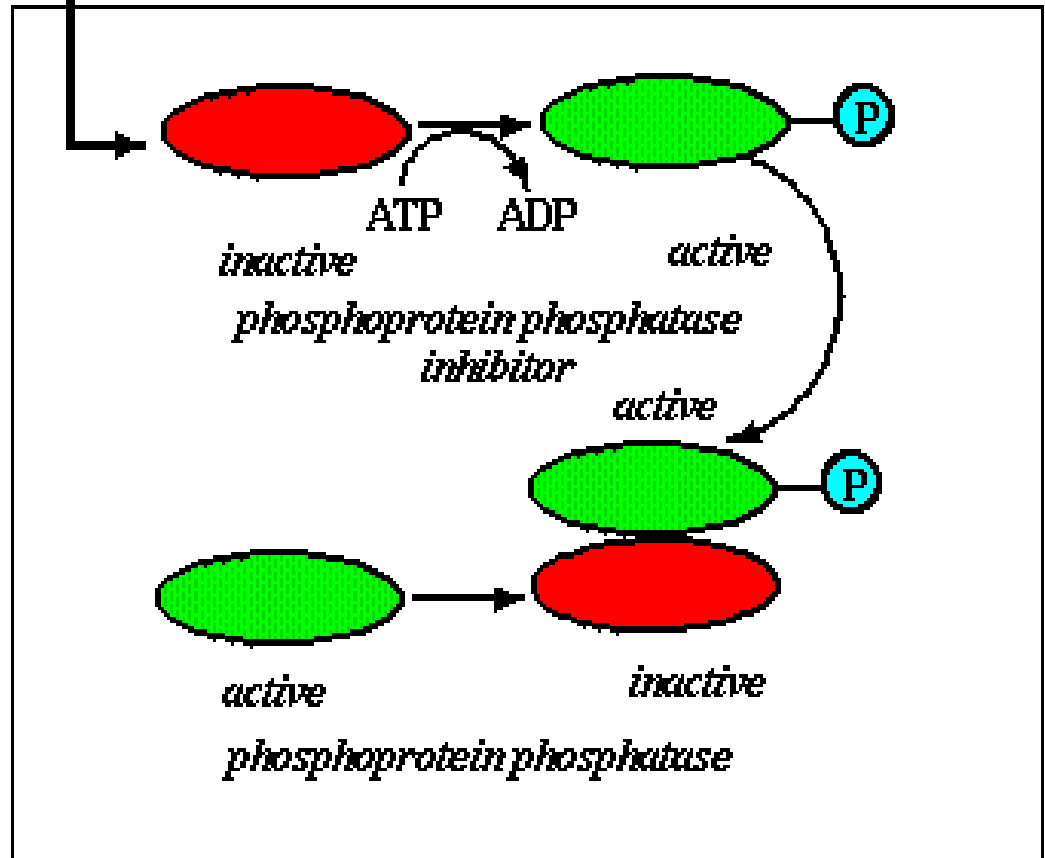
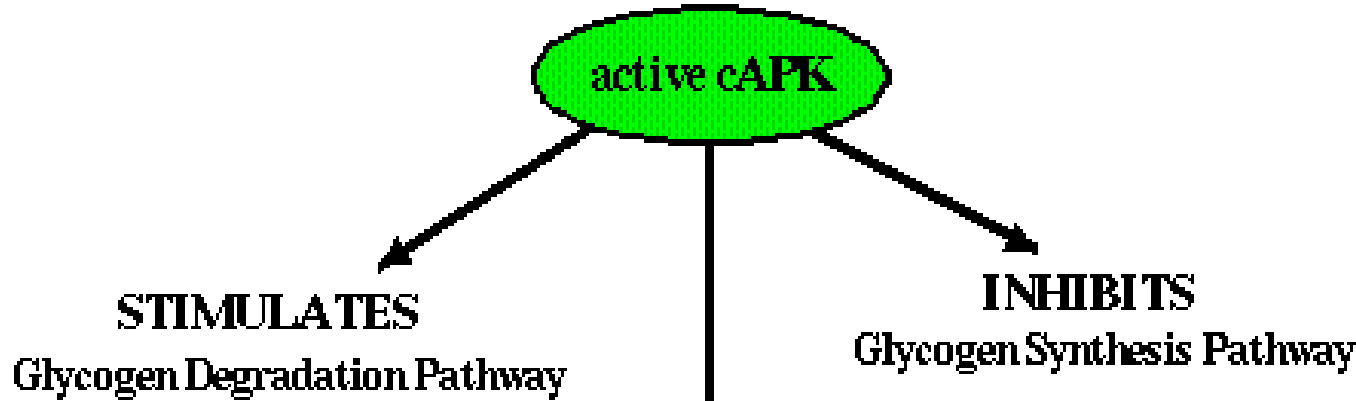
glucose, fructose,
galactose



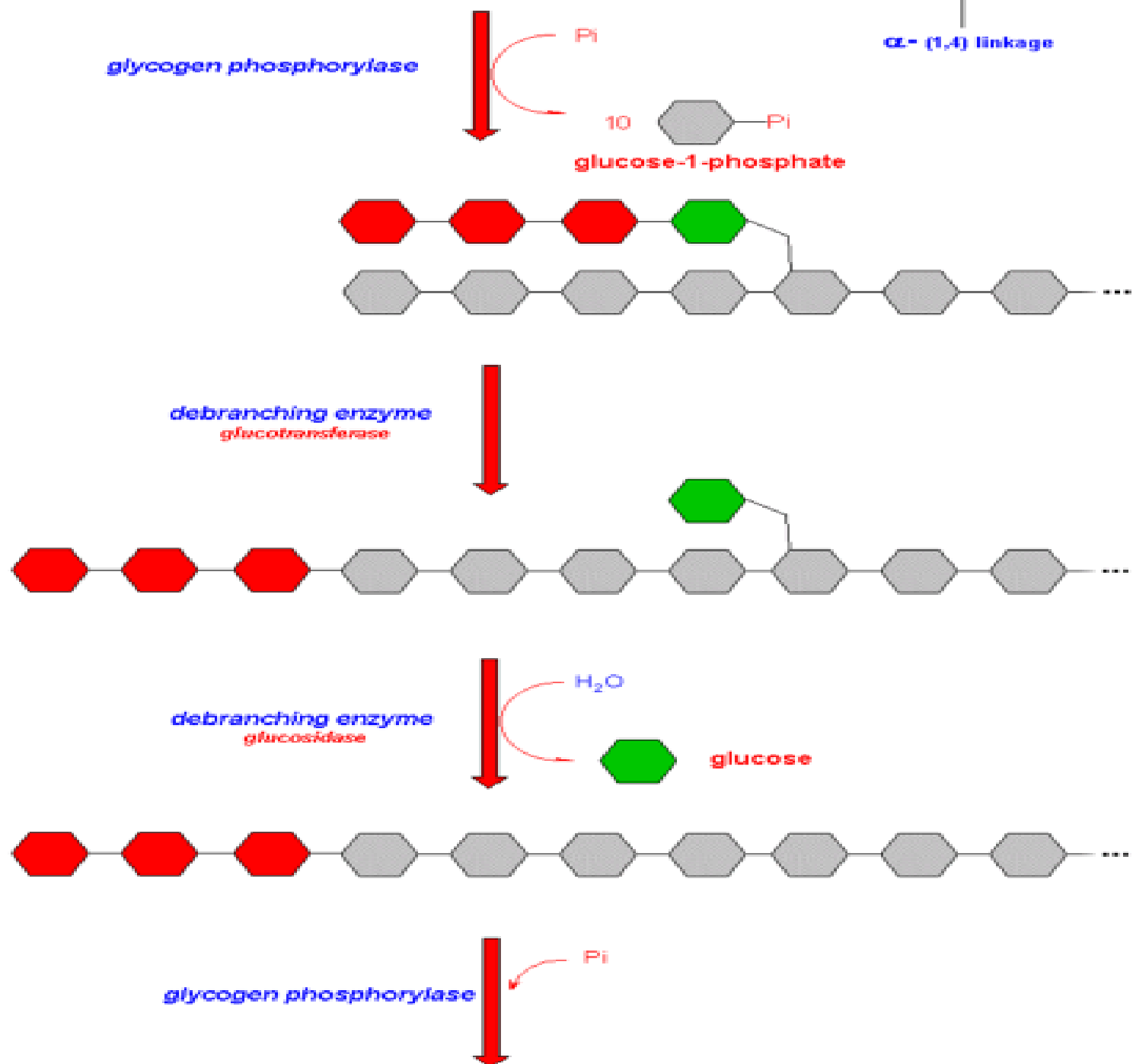
Glikogenoliz

Glikojenden glikoz moleküllerinin kopartılarak serbest hale geçmesi





* **P** covalently bonded phosphoryl group



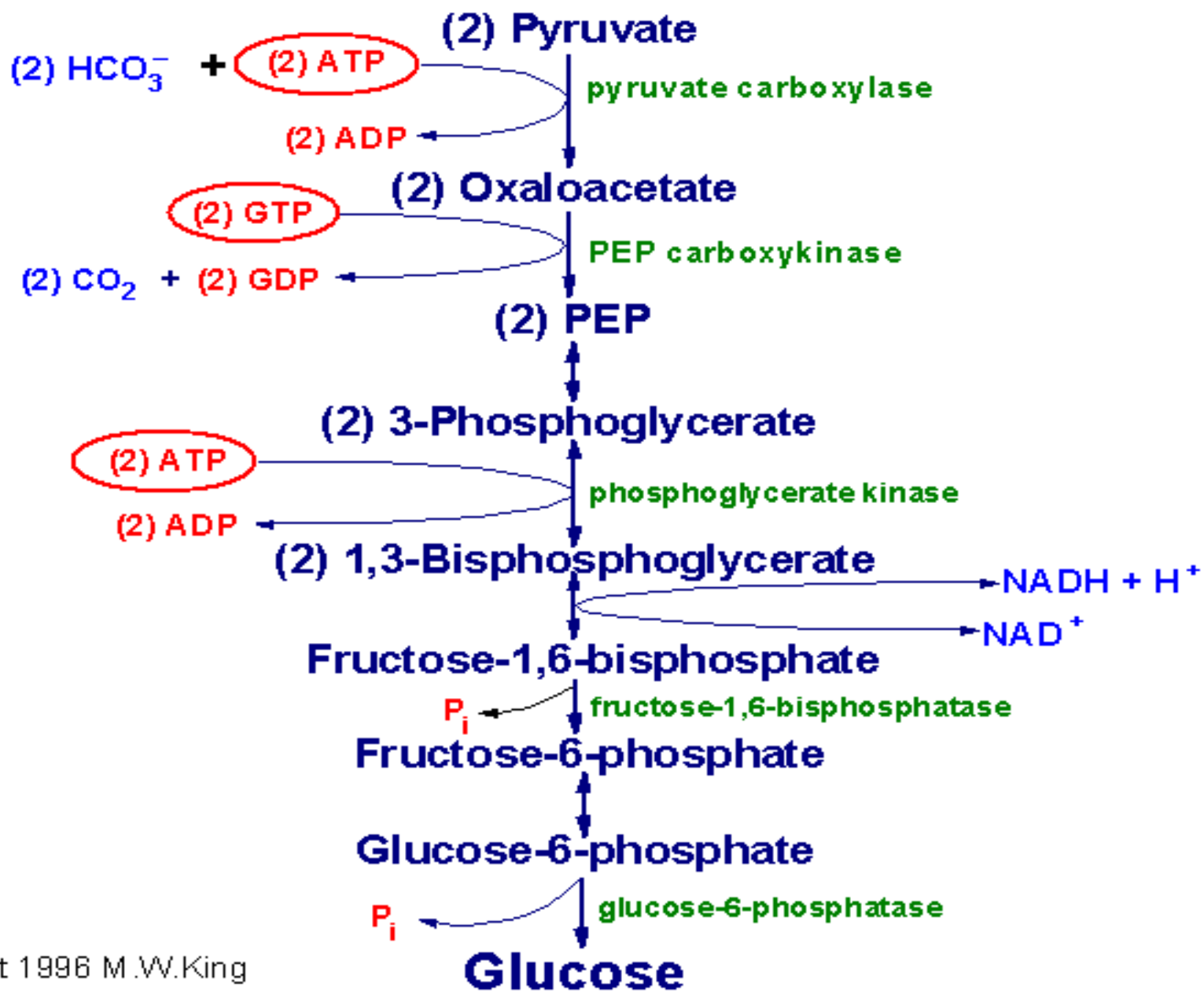
Glikoneogenezis

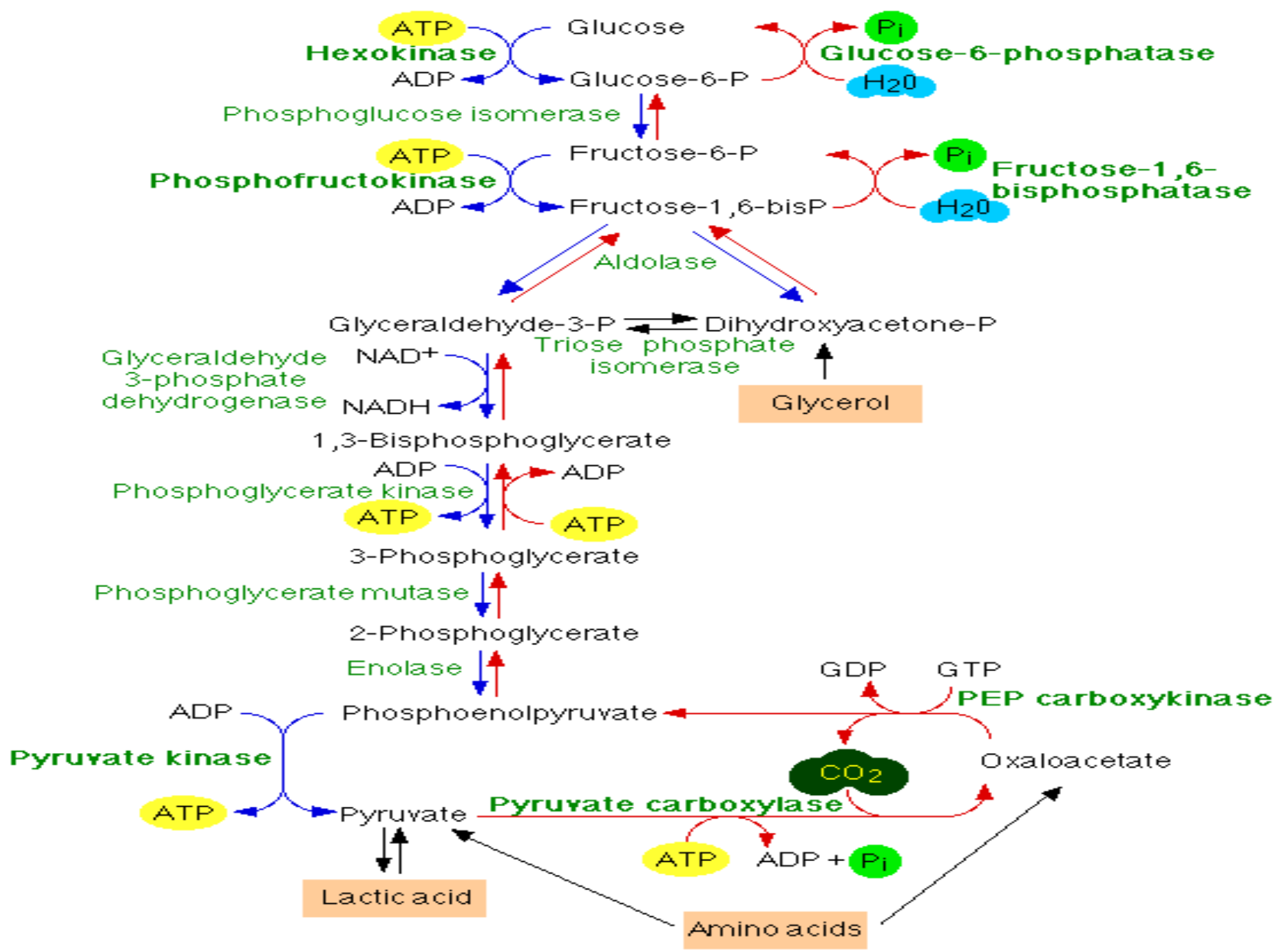
Sindirim ve emilimi takiben hücrelerde glikojen sentezinin yükselmiş olmasına karşılık, hipergliseminin kaybolmasını takip eden saatlerde glikogenoliz yoluyla kana glikoz verilmeye başlanır. Beyin hücreleri hariç diğer hücrelerin yağ asitlerinin enerjilerinden istifade edebilmelerine karşılık glikoz beynin kritik yakıt molekülüdür. Bu yüzden karaciğer hücreleri, enerji ihtiyacını yağ asitlerinin oksidasyonlarından karşılarken depoladığı glikozu da kan dolaşımına verir. Bunun yeterli olmadığı durumlarda da karbonhidrat harici moleküllerden glikoz sentezi yapılır (glikoneogenezis)

Ruminantlarda karbonhidrat sindiriminin farklı olması ve emilim ürünlerinin büyük oranda UYA olmasından, ruminantlarda UYA'lerinden glikoz sentezi yani **glikoneogenezis önemli yer tutar.**

yetersiz karbonhidrat alımlarında veya enerji ihtiyacının arttığı durumlarda glikoneogenetik mekanizma çok yükselir

Kaslarda seri kontraksiyonlar süresince anaerobik glikolizis neticesinde biriken ve dolaşımla karaciğere gelen **laktik asit** glikoneogenetik mekanizmada (glikoz sentezinde) önemli prokürsördür. Hepatik hücrelerde laktik asit, laktat dehidrogenaz (LDH) katalizörlüğünde piruvat'a çevrilir. Piruvattan da fosfoenol piruvat şekillenir ancak, bu reaksiyon glikolizisteki fosfoenol piruvattan piruvat oluşumunda farklı bir yön gösterir ve okzalasetat üzerinden fosfoenol piruvat sentezi yapılır.





Glikoneogenesis, her ne kadar pirüvat üzerinden glikoz sentezlense ve glikolizisin tersine işleyen reaksiyonlar dizisi olarak görülsede bazı yönleri ile farklılıklar gösterir ve termodinamik dengeleri farklıdır.

1: piruvattan fosfoenol piruvatın direkt olarak sentezlenmemesidir.

2- 1,6 difosfofruktozdan 6- fosfofruktoz elde edilirken fosfat bağındaki enerji ATP sentezinde kullanılmayıp, fosfat grubunun direkt hidrolizle fruktozdan ayrılmasıdır.

3-Glikoliziste birinci enzimin hekzokinaz olmasına karşın glikoneogenesisin son enzimi glikoz-6-fosfataz'dır ve glikoz-6- fosfattan fosfat grubunun hidrolizini katalize eder.

Glikozun
pentoz

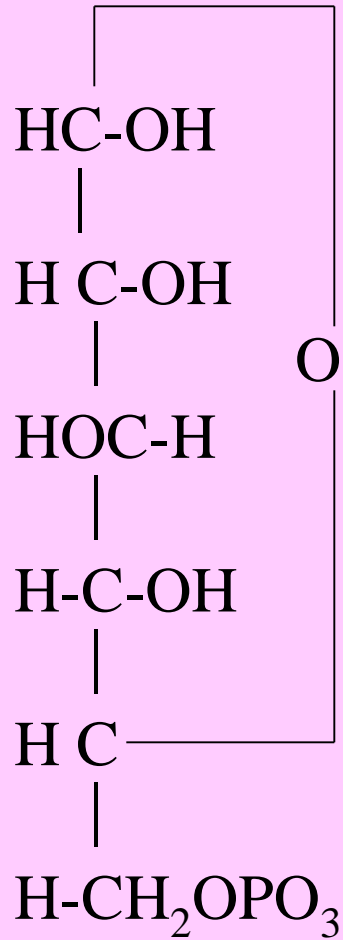
direkt
fosfat

oksidasyonu
yolu

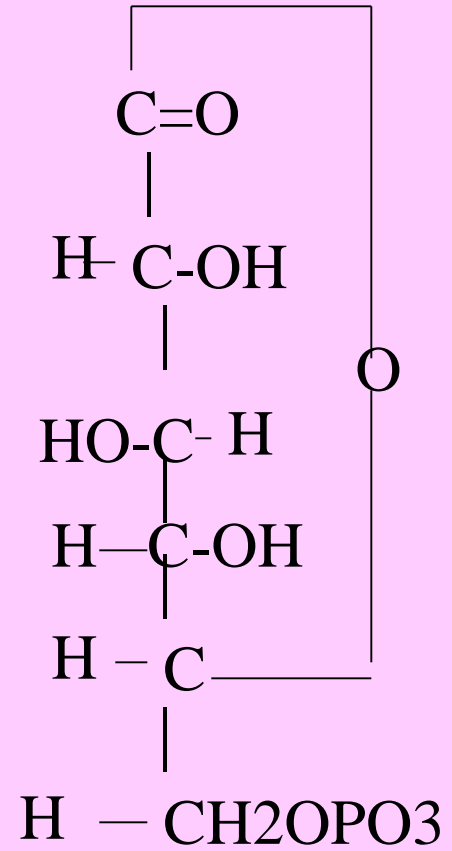
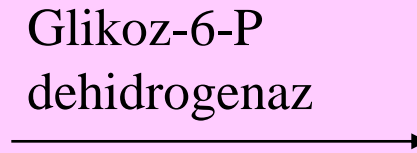
Nükleik asit sentezinde gerekli 5C'lu pentoz şekerler ile yağ asidi sentezi ve serbest radikallerin (H₂O₂ gibi) detoksifikasyonunda görevli enzim sistemlerinin çalışmasında gerekli olan **NADPH+H'**lar bu yolla **temin edilir.**

Pentoz fosfat yolu, glikoz-6-fosfatın pentoz-5-fosfata oksidasyonu ile NADPH+H temin edilmesi olarak tarif edilebildiği gibi, oksidatif fosfoglukonat ya da heksozmonofosfat yolu olarak da isimlendirilir.

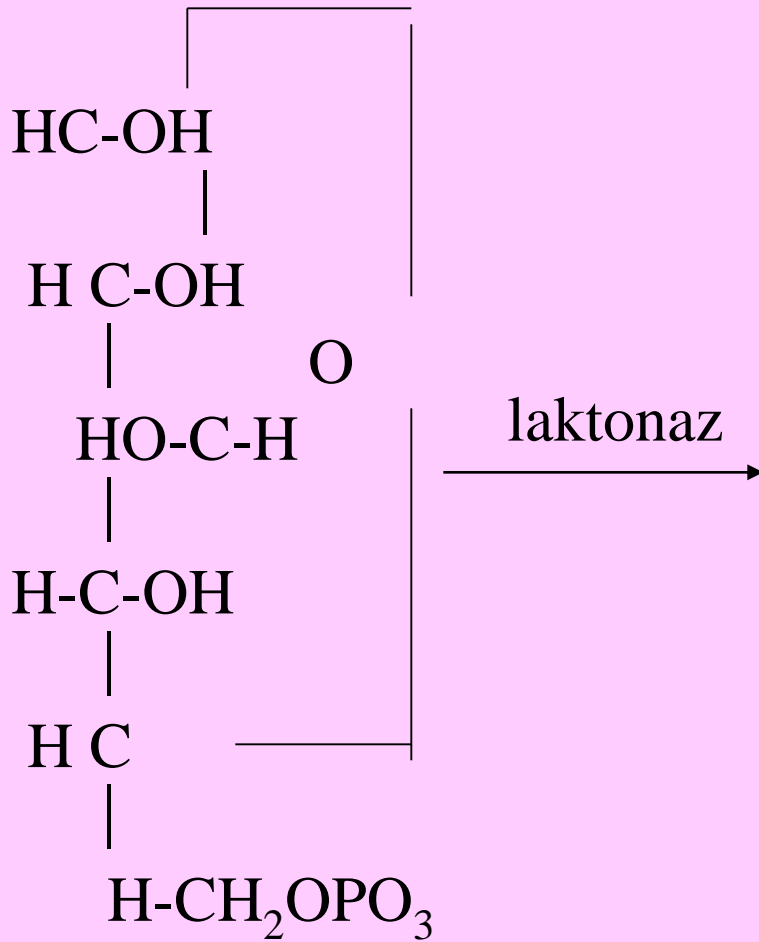
Bu yolun ürünlerinden pentoz şeker ve onun türevleri de, DNA, RNA, NAD, FAD ve CoA gibi biyolojik öneme sahip moleküllerin komponenti olarak önemlidirler.



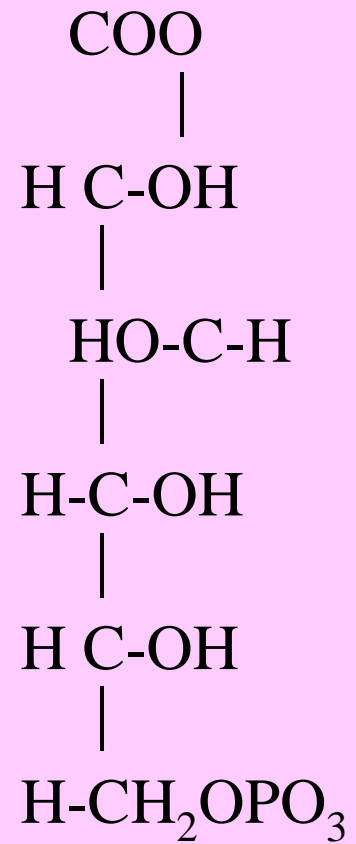
Glikoz-6-fosfat



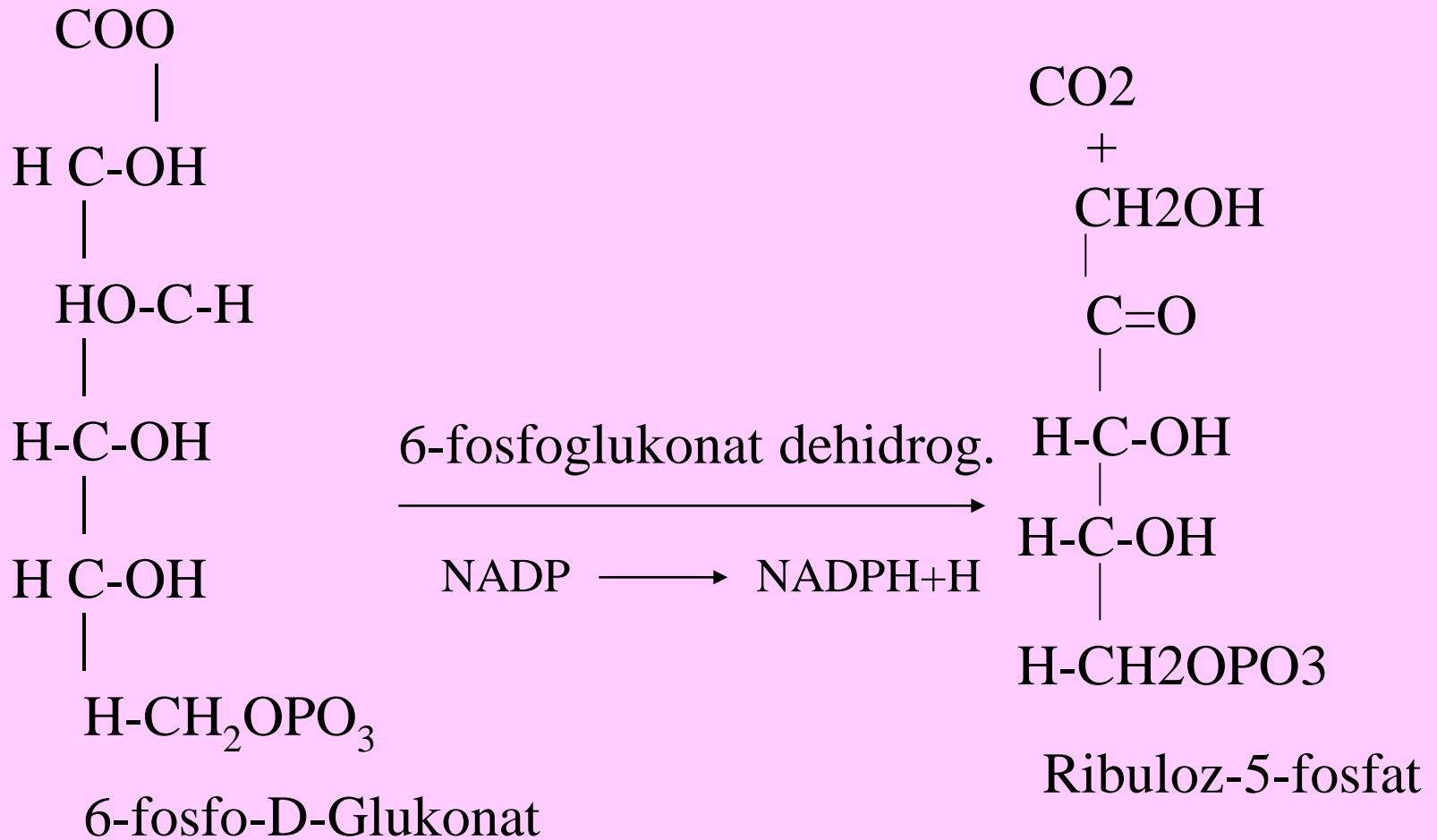
6-Fosfo-D-Glukonolakton



6-fosfo-D glukonolakton



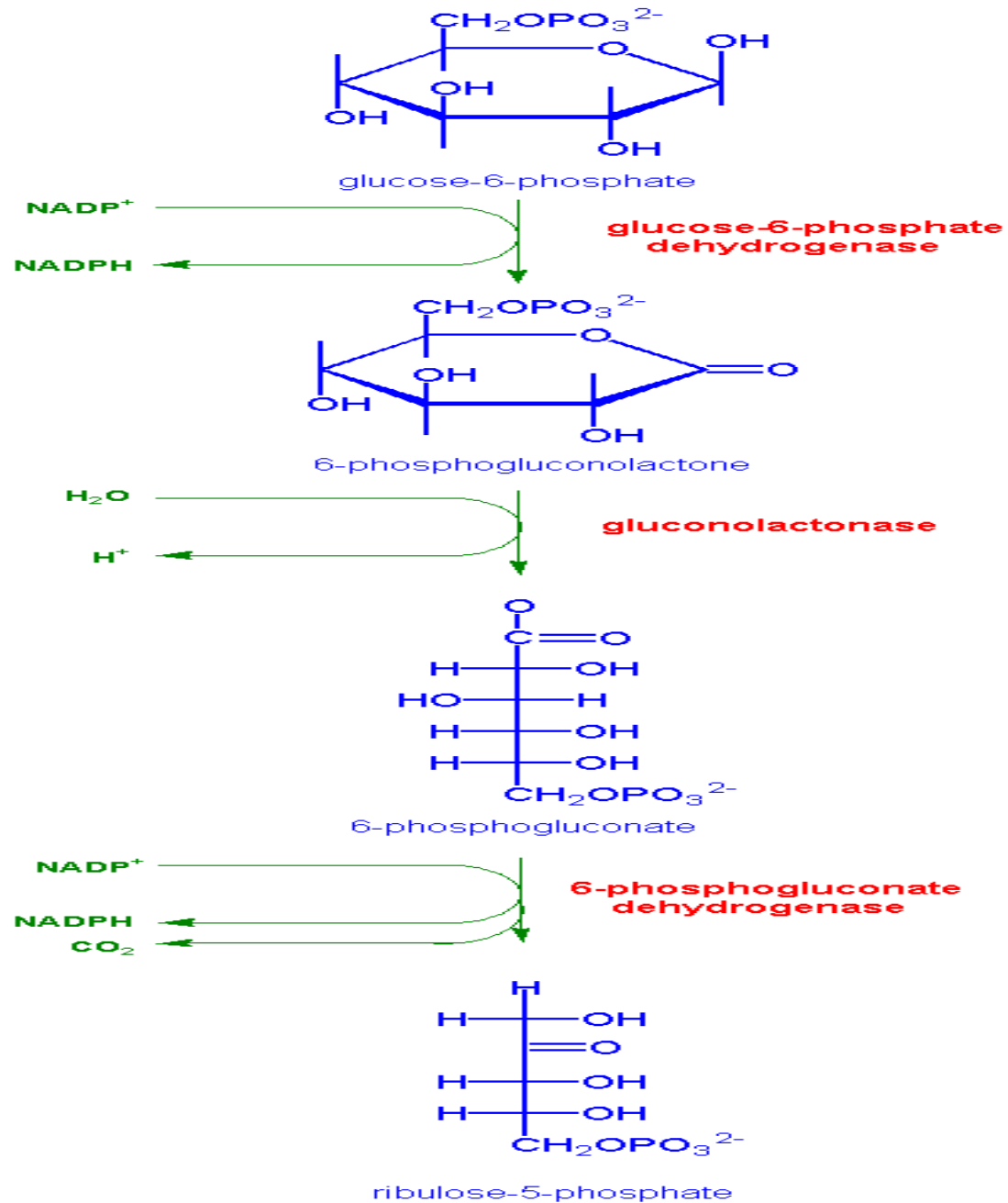
6-Fosfo-D-Glukonat

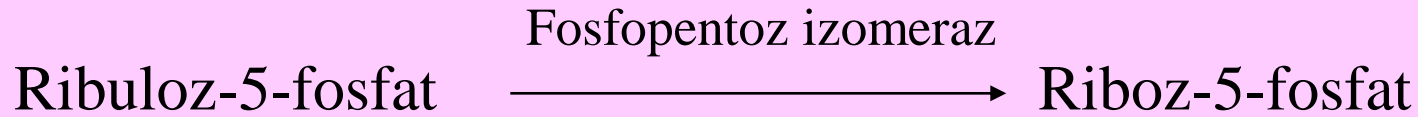


Oksidatif dekarboksilasyon basamağı

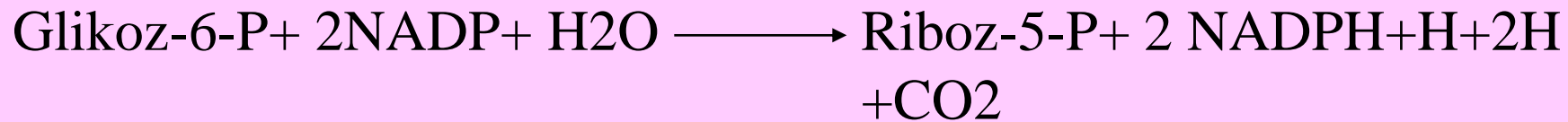
-Bu reaksiyonda ikinci redükte NADPH+H molekülü elde edilir

Oxidative Stage of Pentose Phosphate Pathway





Pentoz fosfat yolunun tamamlanması neticesinde 1 glikozdan 2 NADPH ve 1 pentoz-5-fosfat molekülü elde edilir.



Hücrelerin NADPH ve pentoz fosfata olan ihtiyacına göre reaksiyonlar farklı yön alabilmektedir.

1. Hücrelerin pentoz fosfata olan ihtiyacı NADPH'tan fazla olduğunda;

Glikoz-6-fosfat, pentoz fosfat yoluna girmeyip glikolizis reaksiyonlarıyla fruktoz-6-fosfat ve gliseraldehid-3-P'ın oluşumunda kullanılır.

İki fruktoz-6-fosfat ve bir gliseraldehid-3-P'tan 3 pentoz-5-P elde edilir.

Transaldolaz ve transketolaz reaksiyonları

Bu reaksiyonlar çift yönlü olup 3,4,5,6 ve 7 C'lu şekerlerin nonoksidatif olarak birbirine dönüşümleri şeklinde cereyan eder.

1-İki pentoz şekerden transketolaz katalizörlüğünde bir trioz ve bir de 7C'lu şeker sentezlenir.



2- 7 ve 3 C'lu şekerlerden transaldolaz katalizörlüğünde 4 ve 6 C'lu İki monosakkarit şekillenir.



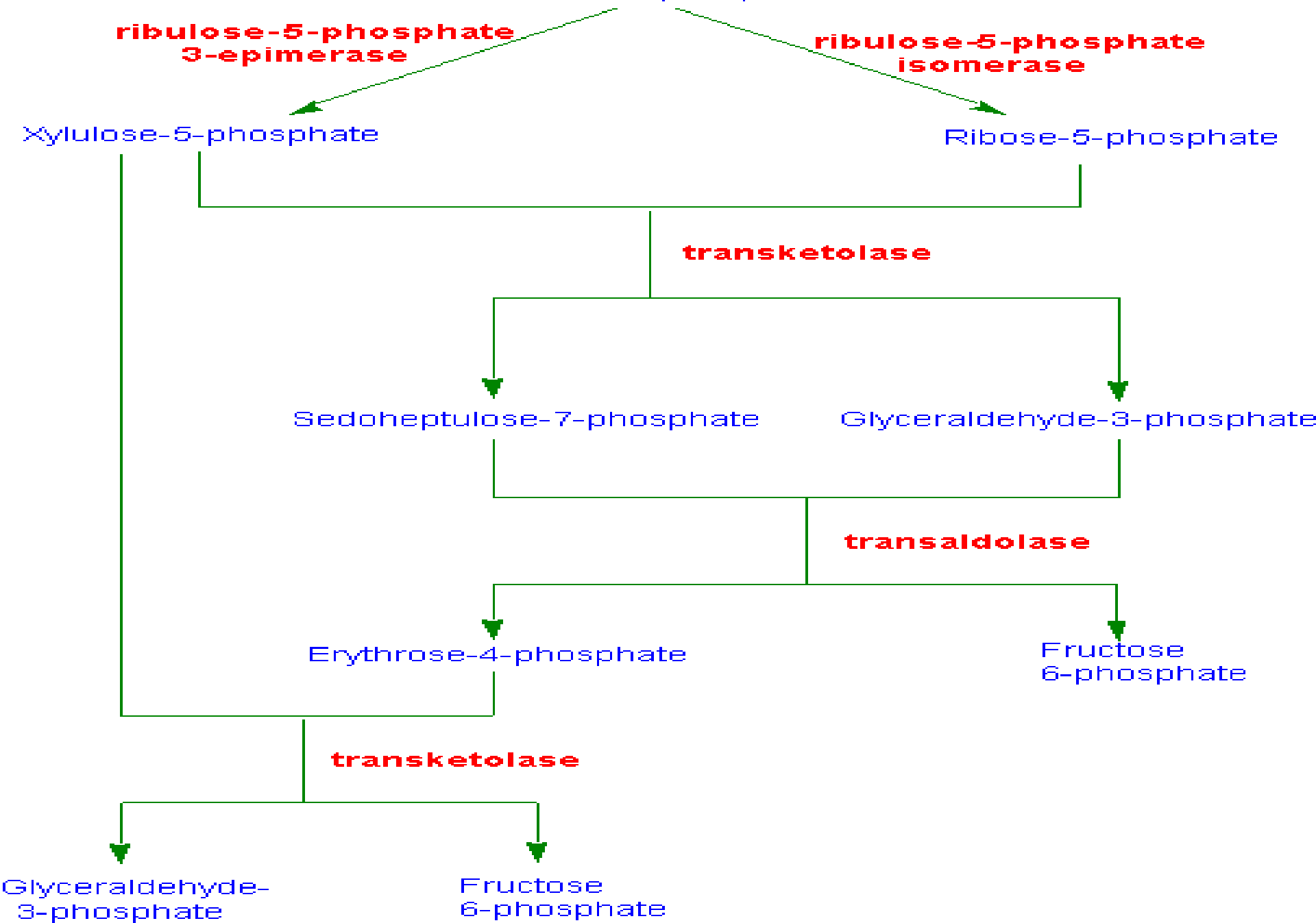
3- 4 C'lu şekerle bir pentoz şeker daha transketolaz katalizörlüğünde Reaksiyona girerek 3C'lu ve 6C'lu iki monosakkarit oluşur.



Böylece reaksiyonların sonunda 3 pentoz şekerden 2 heksoz ve bir trioiz elde edilir.



Bu reaksiyonlarda transketolaz 2, transaldolaz ise 3 C'luk üniteyi transfer eder. Reaksiyonda iki veya üç karbonluk üniteyi veren şeker daima ketoz, bu üniteleri kabul eden şeker ise aldehid formundadır.



Pentoz fosfat yolunun birinci enzimi olan glikoz-6-fosfat dehidrogenaz enziminin eritrositlerdeki önemi çok büyüktür. Eritrositlerin toksik radikaller etkisiyle hemolize duyarlı hale gelmesi veya methemoglobin oluşumunun engellenmesinde NADPH'ların rolü çok büyüktür. GSH-Px enziminin katalizörlüğünde toksik radikaller redüklenmekte, bu işlemde gerekli elektronlar 2GSH'tan tedarik edilmektedir. Kısaca koenzim olarak elektron veren GSH'lar da oksitlenerek GSSG'ye dönmektedirler. Oksitlenen GSSG'lerin redüklenebilmesi NADPH'lara bağımlıdır. GSSG'nin GSH'a dönüşümünü katalize eden GSH-redüktaz enzimi koenzim olarak NADPH'ları kullanmakta, bu moleküllerin noksanlığında ise GSH düzeyindeki düşüklük, hücreleri toksik radikallerin etkisine maruz bırakmaktadır.

Kalıtsal olarak glikoz-6-P dehidrogenaz noksanlıklarında hücrelerin hemolize duyarlılığı artmakta, bazı ilaçların kullanımını ile de hemolitik anemi şekillenmektedir. Kimi zamanlar bu ileri şekildeki anemiler ölüme neden olabilmektedir.

Glikolizis

Glikozun enerji temini (ATP sentezi) için pirüvik asit üzerinden yıkımlanması olayıdır.

- Anaerob ve aerob olmak üzere iki farklı yoldan oluşur.
- Her iki yoldan da **pirüvik asit (pirüvat) ortak ara** ürünüdür.

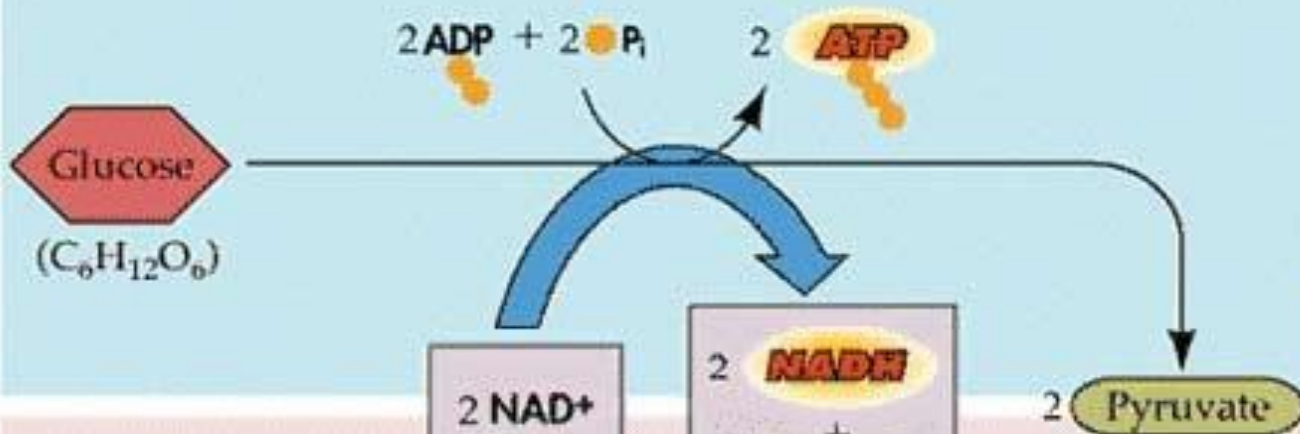
Organizmanın durumuna göre pirüvik asit, ya anaerobik yola girerek laktik aside çevrilir ve reaksiyon biter veya aerobik yolda mitokondriyonlara girerek asetil ko-A'ya çevrilir ve reaksiyonlar asetil CoA üzerinden devam eder.

Glikolizisin aerobik veya anaerobik yolu takip edeceği, piruvat şekilleninceye kadar olan reaksiyonlardan elde edilen **NADPH+H'lerin** kullanılıp kullanılmamasına göre belirlenir.

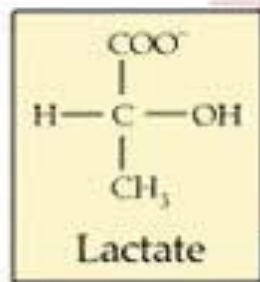
NADPH+H'lar oksidatif fosforilasyonda ATP sentezi için kullanılmışlar, yani sitoplazmadan mitokondrilere transfer edilmişlerse reaksiyon aerobik yolda ilerler.

NADPH+H'ların sitoplazmada kalması halinde ise anaerobik yol izlenir. Laktat dehidrogenaz katalizörlüğünde bu redükte yapılardan alınan H'ler piruvata transfer edilerek laktik asit sentezlenir.

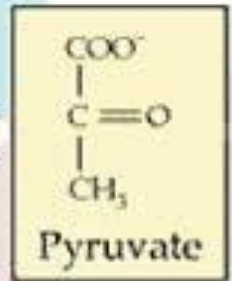
Glycolysis



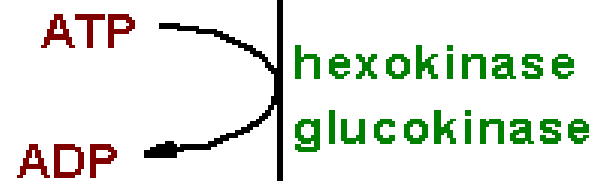
Fermentation reactions



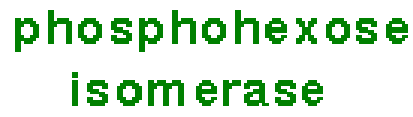
2 Lactate



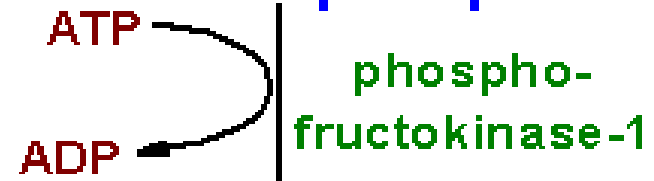
Glucose



Glucose-6-phosphate



Fructose-6-phosphate

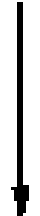


Fructose-1,6-bisphosphate



Glyceraldehyde-3-phosphate

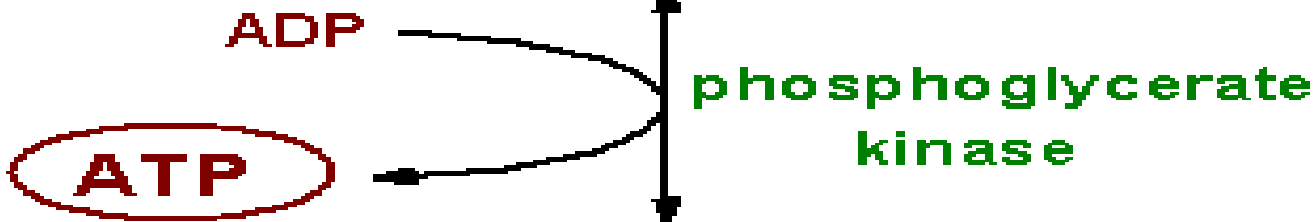
Dihydroxyacetone phosphate



Glyceraldehyde-3-phosphate



1,3-bisphosphoglycerate



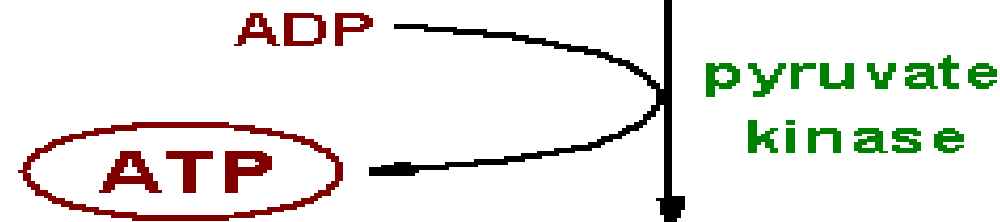
3-phosphoglycerate

phosphoglycerate mutase

2-phosphoglycerate

enolase

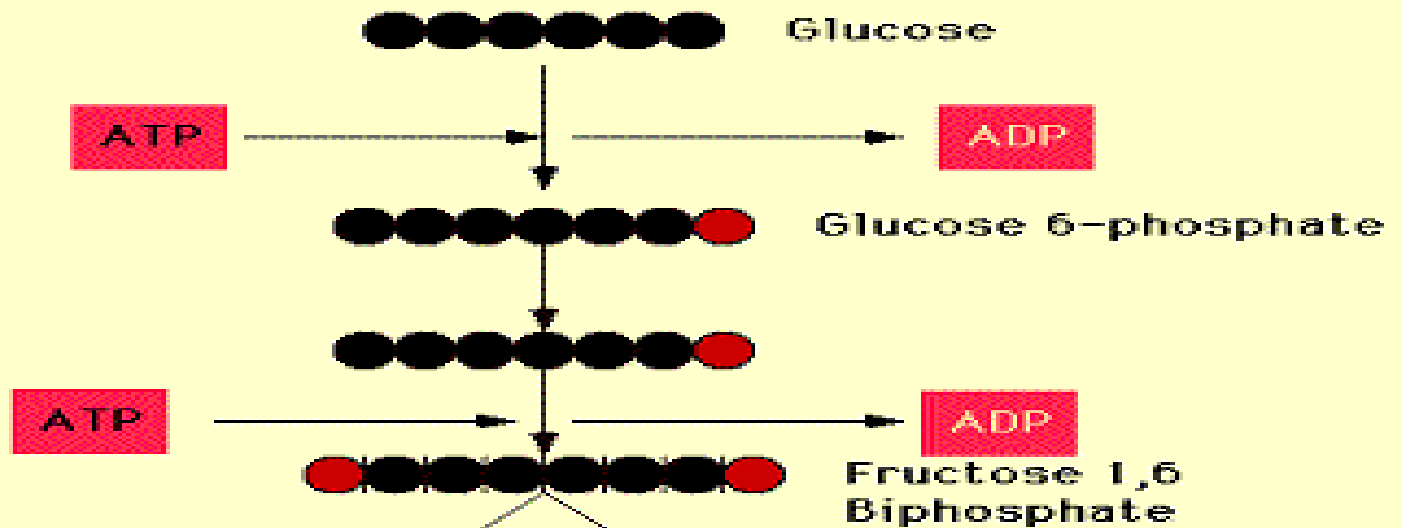
Phosphoenolpyruvate



Pyruvate

Glycolysis

STEP 1.

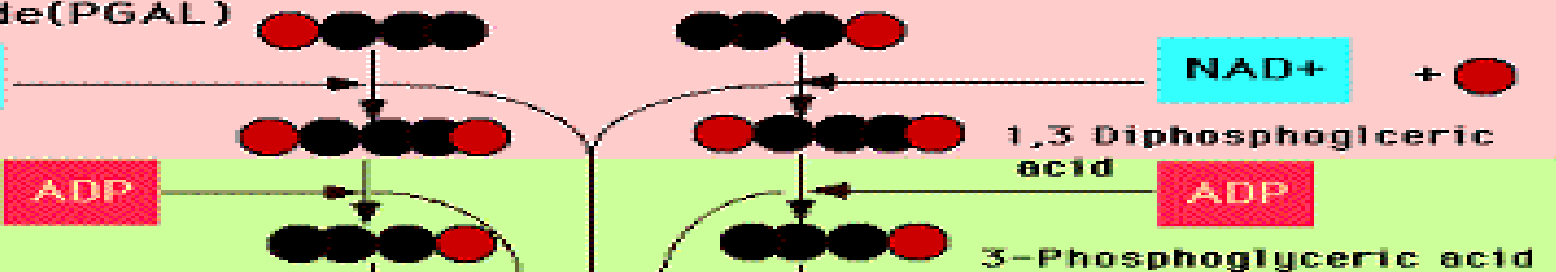


Phosphoglycer aldehyde (PGAL)

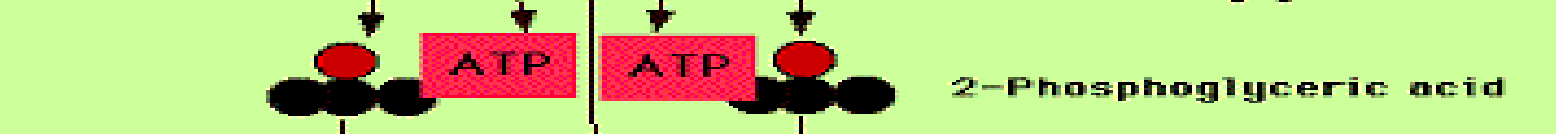
STEP 2

NAD⁺
+ ●

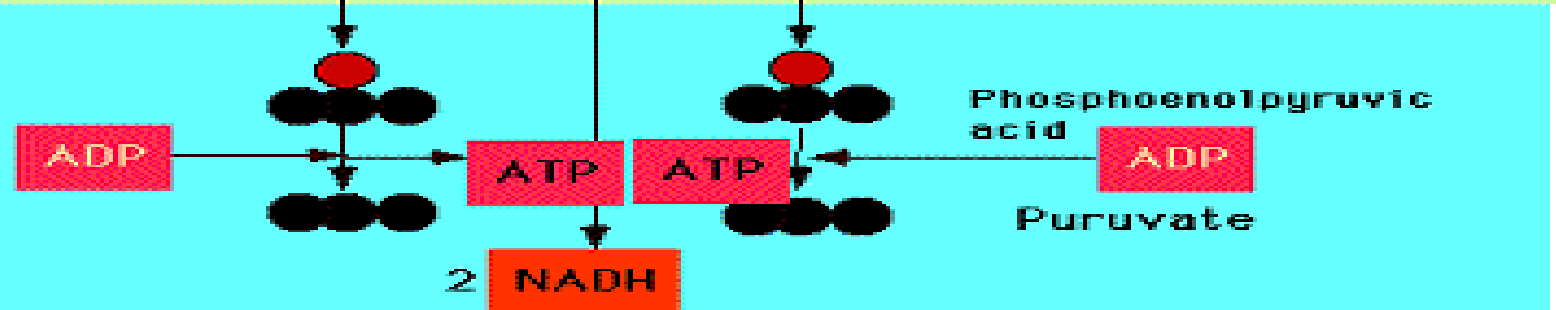
NAD⁺ + ●



STEP 3



STEP 4



Glycolysis

Glucose

CYTOSOL

Pyruvic acid

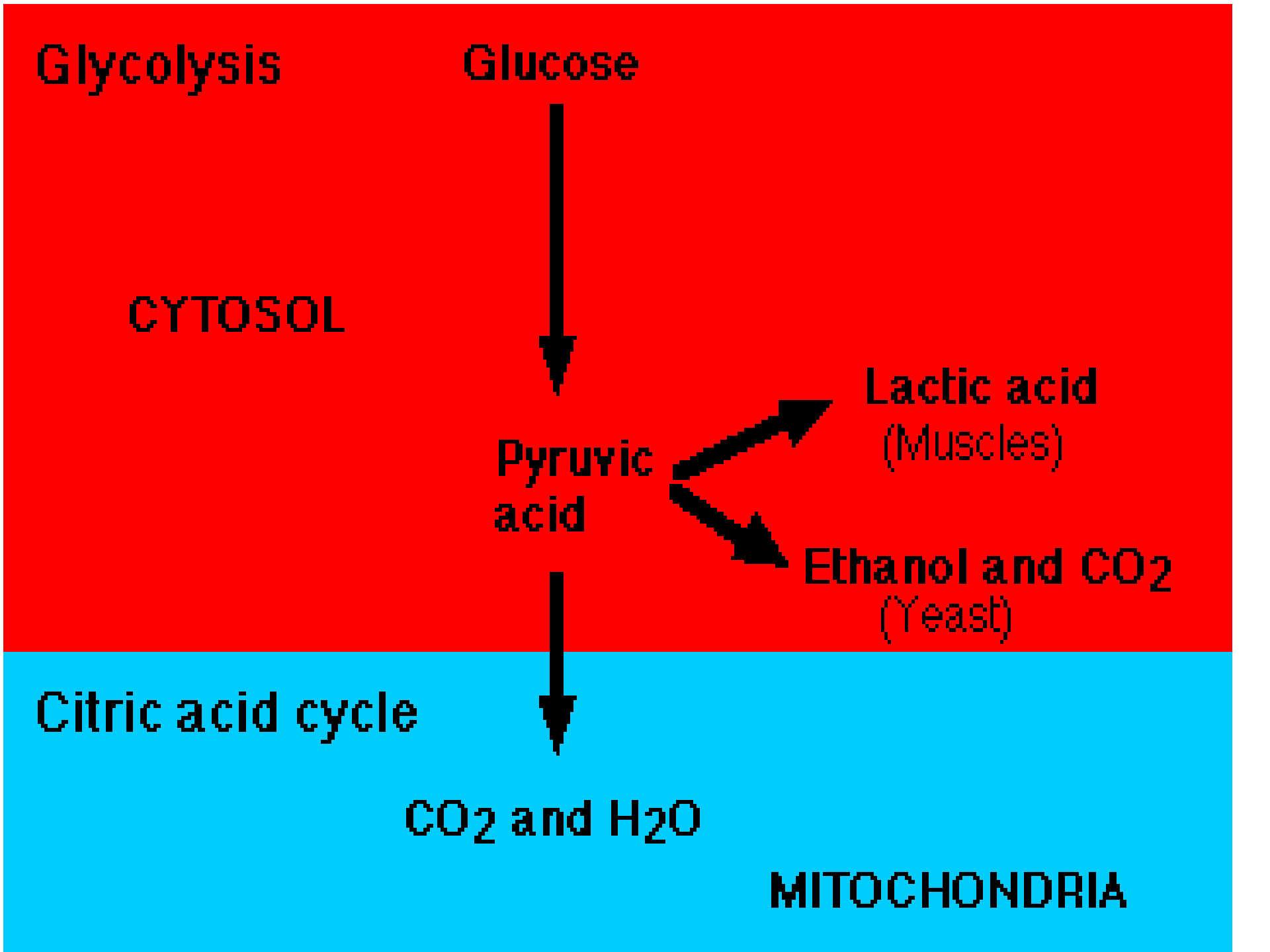
**Lactic acid
(Muscles)**

**Ethanol and CO₂
(Yeast)**

Citric acid cycle

CO₂ and H₂O

MITOCHONDRIA



Piruvatın kullanım yolları

Pirüvik asit anaerobik ve aerobik glikolizis reaksiyonlarının dönüm noktasıdır.

Anaerobik glikolizis adı verilen metabolizma yolu izlendiğinde LDH enzimi katalizörlüğünde piruvat laktik aside çevrilirken, aerobik glikoliziste ise mitokondriye transfer edilerek asetil koenzim A sentezinde kullanılır. Piruvat sentezine kadar olan reaksiyonlar aerobik ve anaerobik glikolizis'te ortaktır.

Glikolizisin anaerobik olarak devam etmesi durumunda piruvat, laktat dehidrogenaz katalizörlüğünde laktik asit (laktat)'a çevrilir ve glikolizis sona erer.

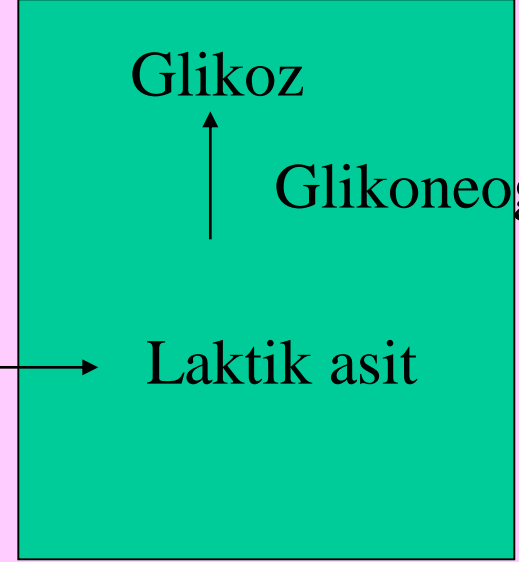
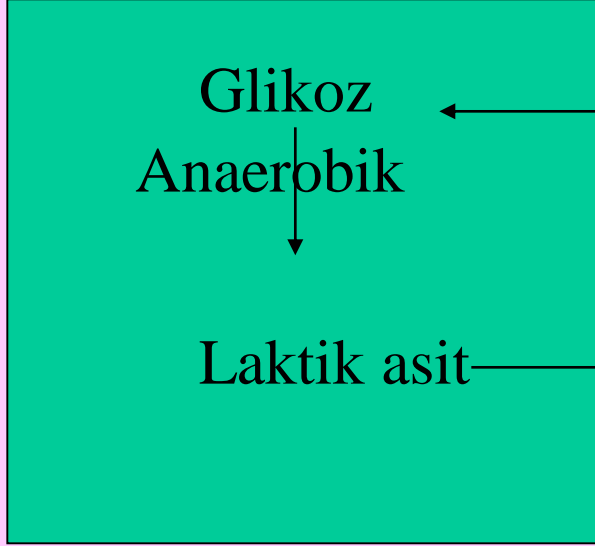
Bu durumda, anaerobik glikoliziste net enerji olarak 2 ATP elde edilmiş olur.

Anaerobik glikolizis, özellikle kas hücrelerinde yeterli oksijen bulunamadığında, veya ani enerji temini amacıyla tercih edilen bir yoldur. Bu yolda şekillenen laktat, kas hücrelerinde kullanılmadığından kan dolaşımıyla karaciğere gelir ve burada glikoneogenetik yolla glikoz sentezinde kullanılır. Daha sonra sentezlenmiş olan glikoz molekülleri tekrar kan dolaşımına verilerek diğer hücrelerin kullanımına sunulur. Bu glikoz-laktat-glikoz şeklindeki döngüye **kori (cori) dolaşımı** adı verilir.

İskelet kası

Kan dolaşımı

karaciğer



Glikoz
Anaerobik

Laktik asit

Glikoz

Laktik asit

Glikoz

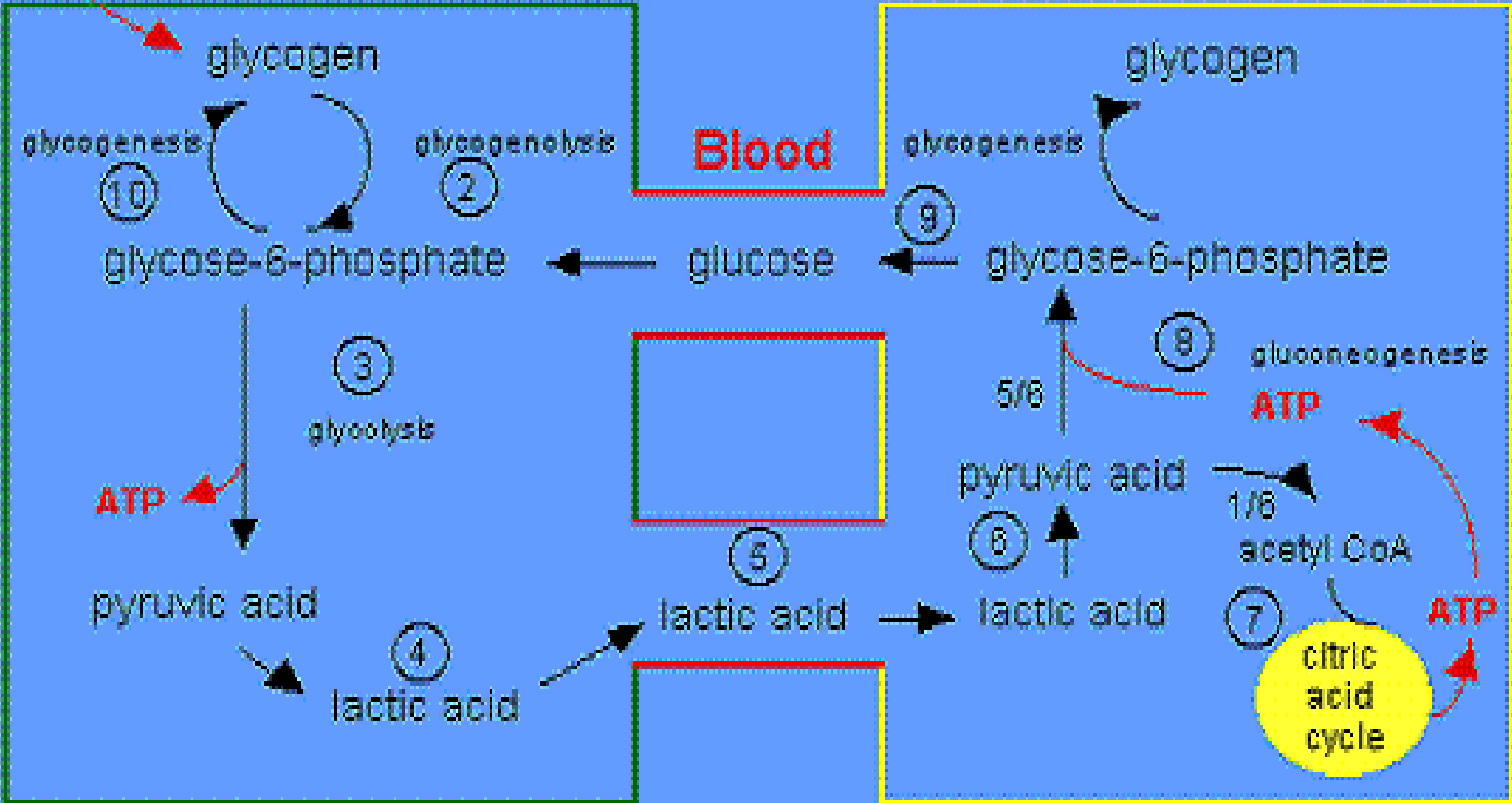
Laktik asit

Glikoneo
genesis

Cori Cycle

Muscle Cell

Liver Cell

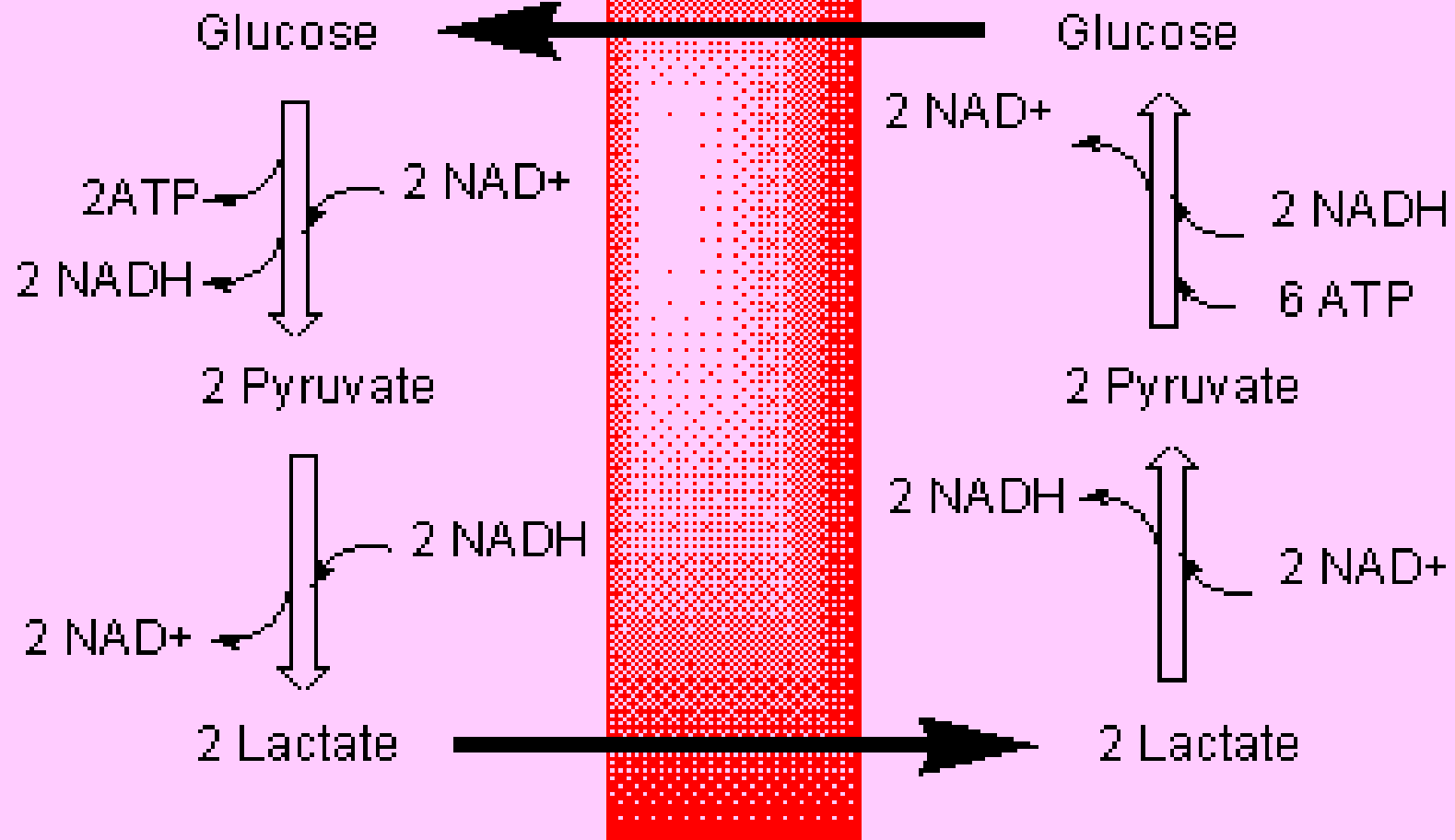


MUSCLE

CORI CYCLE

LIVER

BLOOD



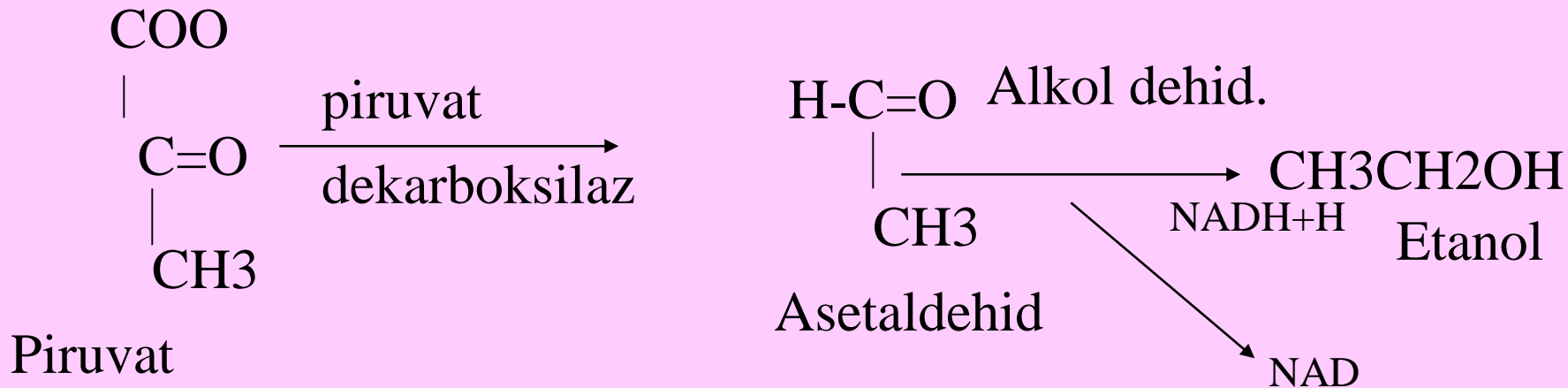
Reaksiyonun aerobik veya anaerobik yola gireceğinin esas göstergesi glikoliziste şekillenen $\text{NADH}+\text{H}'$ 'dir. Bu moleküller mitokondriye girerek oksidatif fosforilasyona katılırlarsa glikolizis aerobik yolda ilerler ve piruvatlar da mitokondriye girerek asetil CoA'lara çevrilirler. Aksi halde, $\text{NADH}+\text{H}'$ 'ların kullanılmayıp sitoplazmada kalmaları durumlarında LDH enziminin koenzimi olarak reaksiyona katılırlar ve piruvattan laktik asit şekillenir.

Aerobik glikolizis'in işleme durumu piruvat mitokondrilere transfer edilerek asetil koenzim A'ya çevrilir. Bu reaksiyonu piruvat dehidrogenaz enzim kompleksi katalize eder.

Piruvat'tan asetil CoA sentezinde bir CO_2 açığa çıkar ve bir de $\text{NADH}+\text{H}$ molekülü elde edilir.

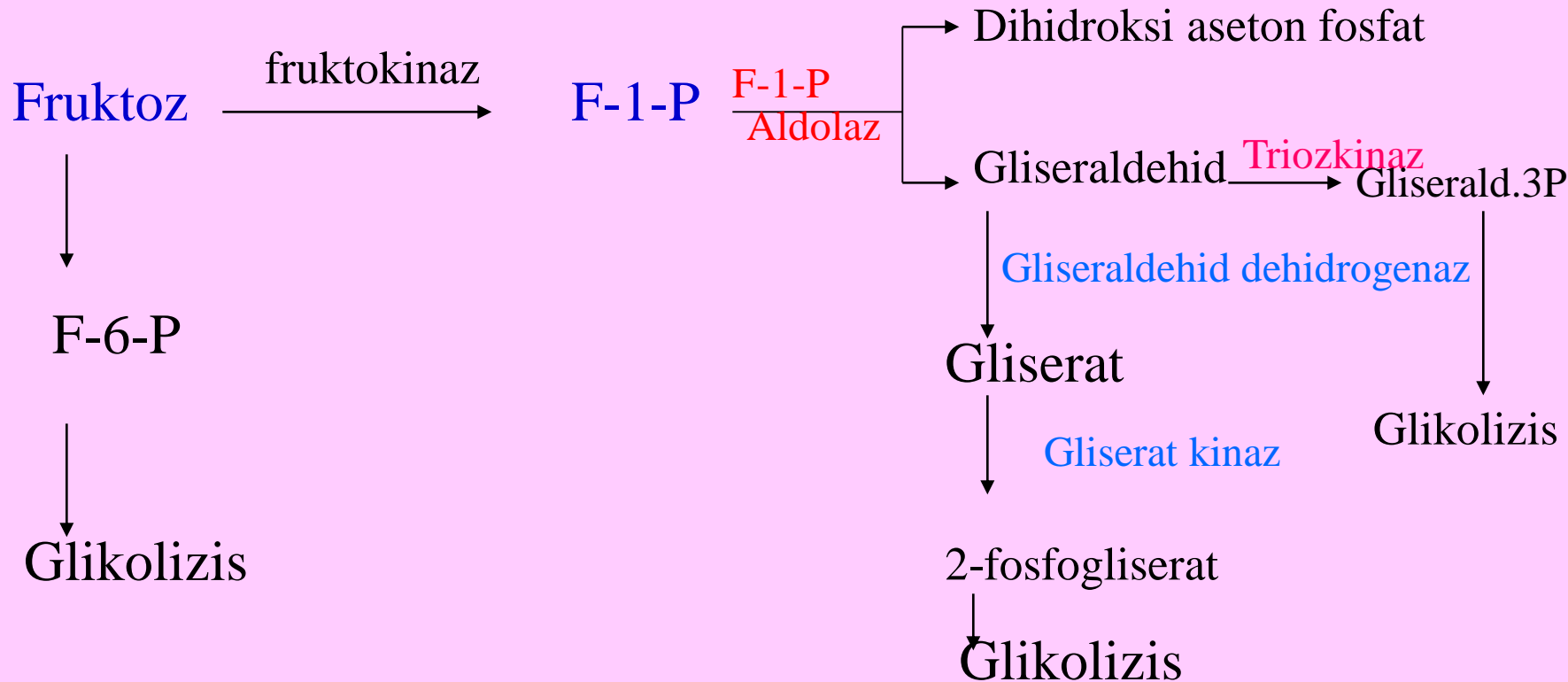
Alkolik Fermentasyon

Bakteri türleri ve mayalarda glikozdan CO₂ ve etanol sentezine verilen isimdir. Glikozdan piruvata kadar olan yıkılımın memelilerle benzer olmasına rağmen, piruvatın kullanımını memelilerden farklıdır. Mikroorganizmalardaki bu metabolizma yoluna alkolik fermentasyon adı verilir.

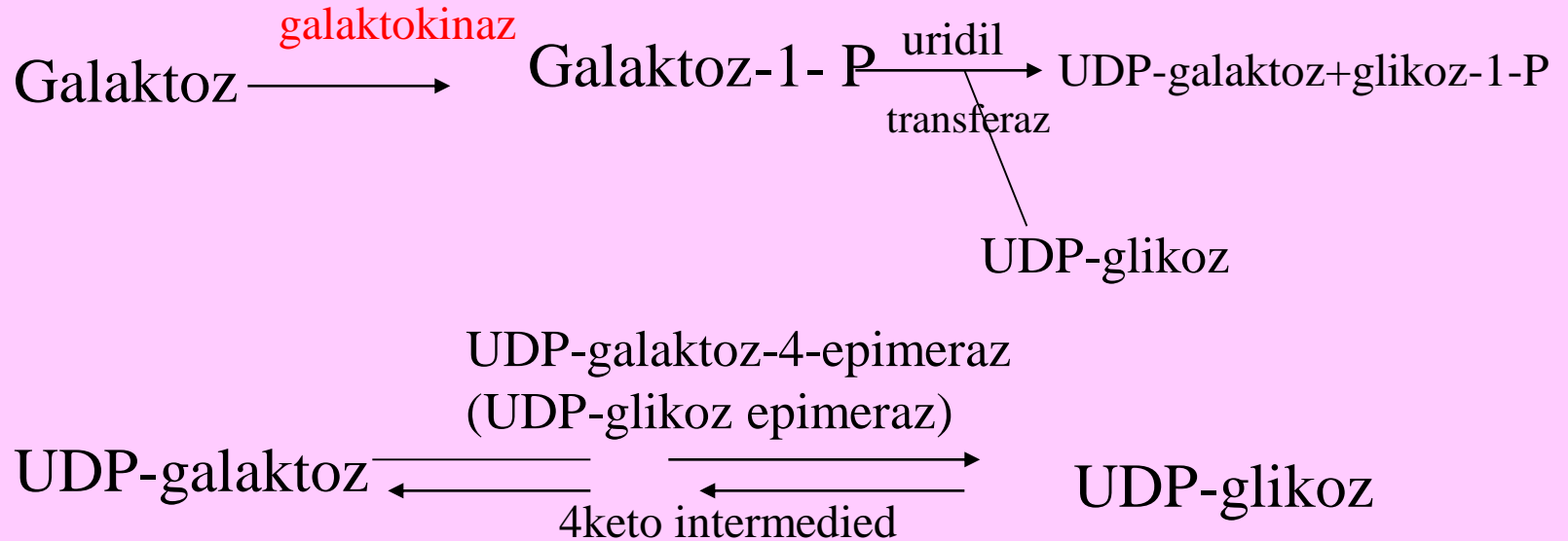


Diğer Monosakkaritler ve Ruminantlarda UYA'leri Metabolizması

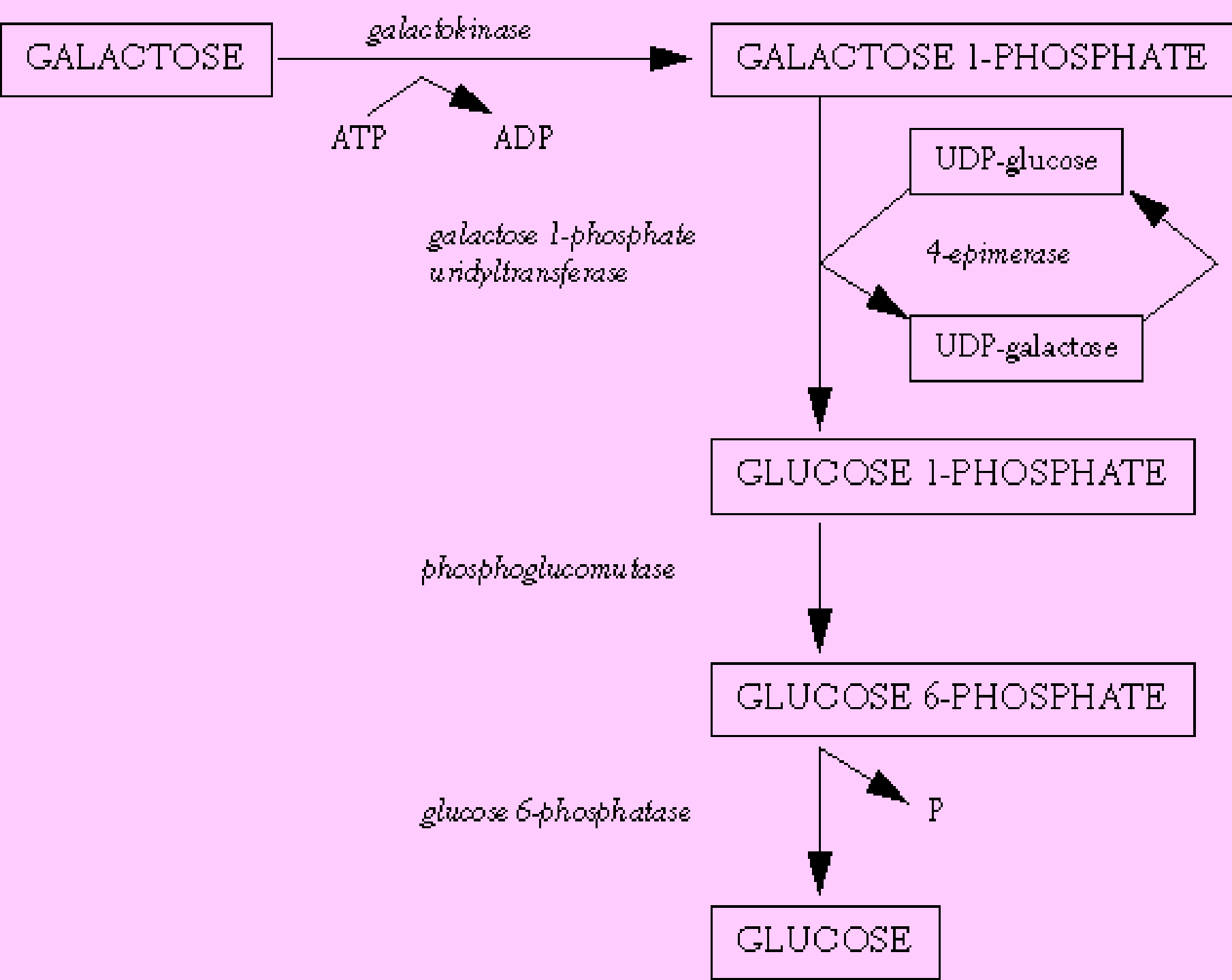
- Fruktoz Metabolizması

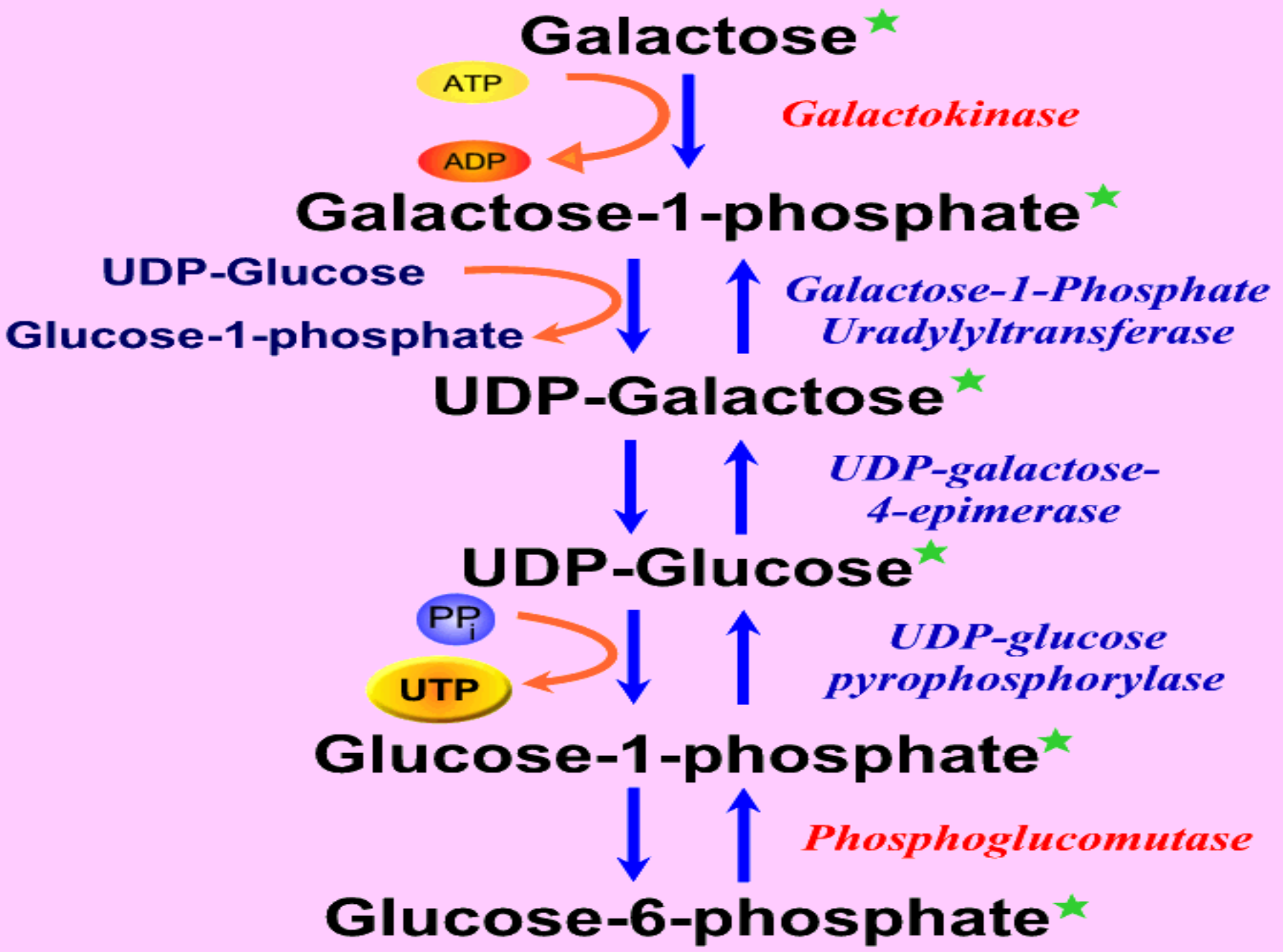


Galaktoz metabolizması

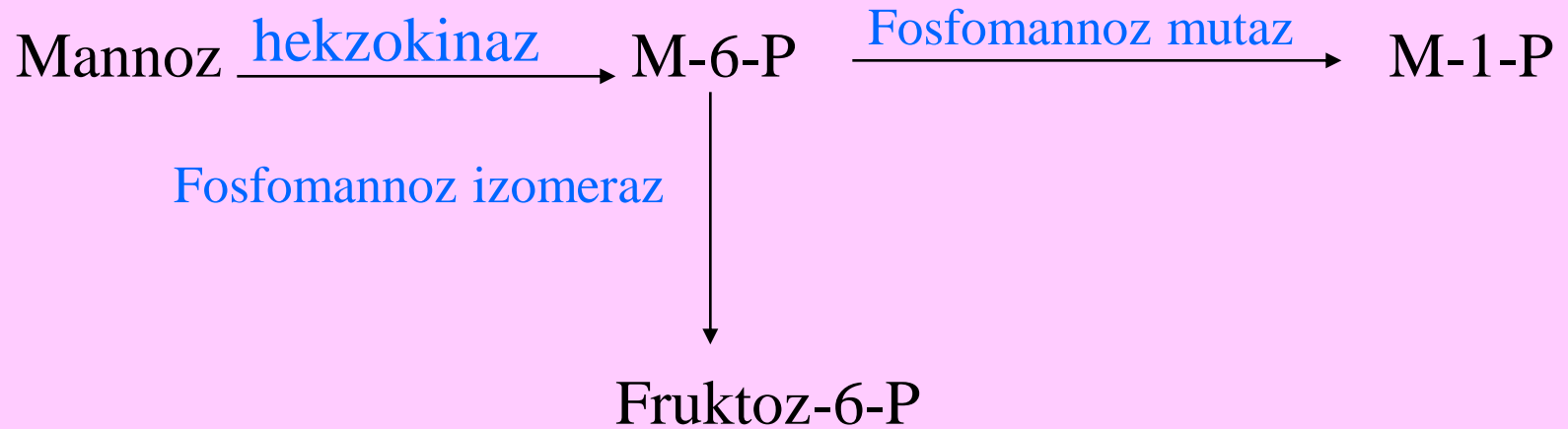


Uridil transferaz enziminin kalıtsal yokluğuna bağlı olarak galaktozemi şekillenir, galaktozun toksik belirtileri ortaya çıkar.





Mannoz metabolizması



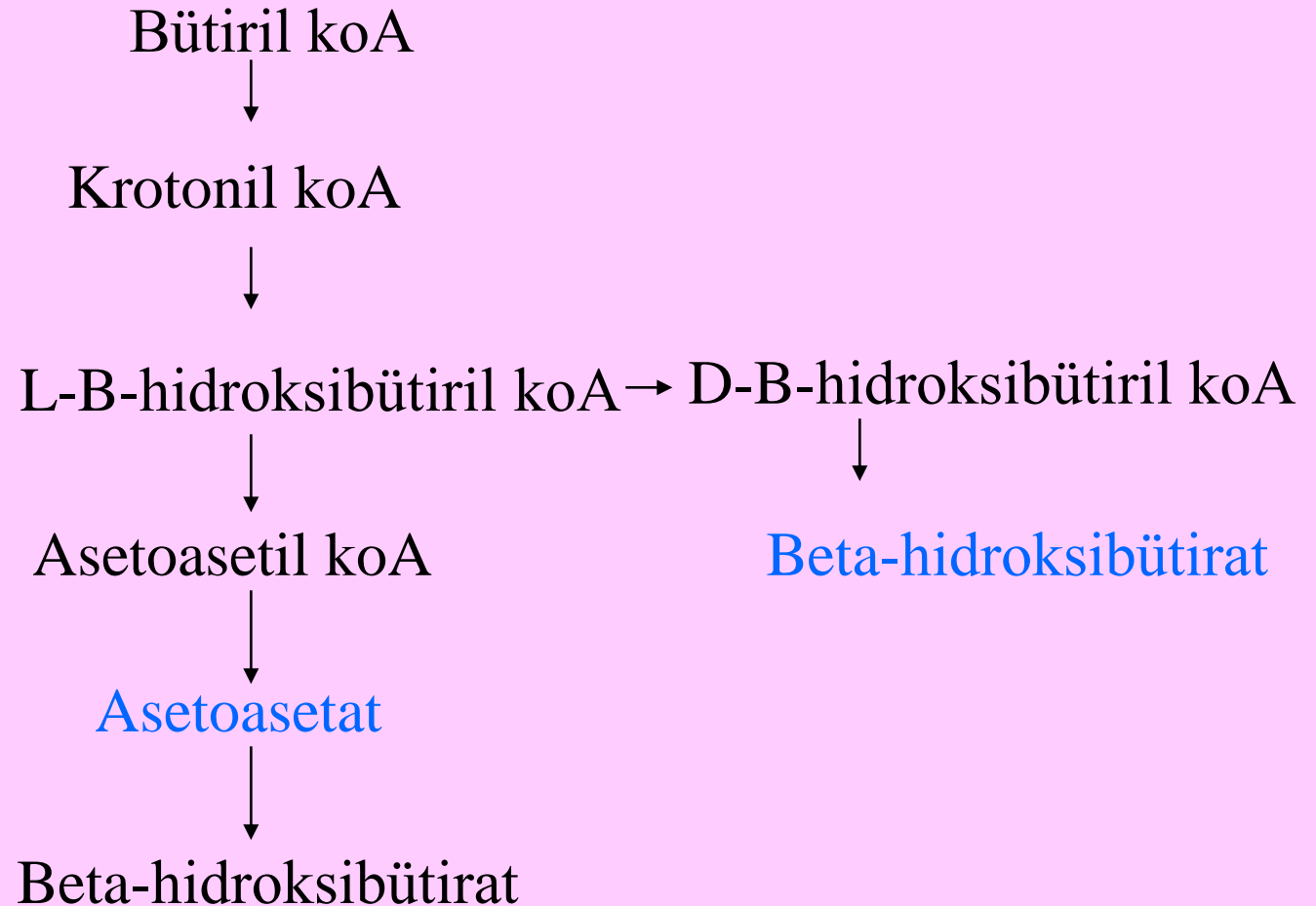
UYA'leri metabolizması

Asetat

Piruvat ve asetil CoA üerinden sentezlenip rumenden emilerek dolaşıma verilir.

Bu molekül dolaşımdan başlıca kas ve yağ dokusu tarafından alınarak, kaslarda oksidasyonla enerji temini, adipoz dokuda da lipid sentezinde kullanılır.

Bütirat



Propiyanat

Rumende laktat ve süksinattan, propiyonil CoA üzerinden sentezlenen **Propiyanat**, ruminantlarda temel **glikoz** kaynağıdır.

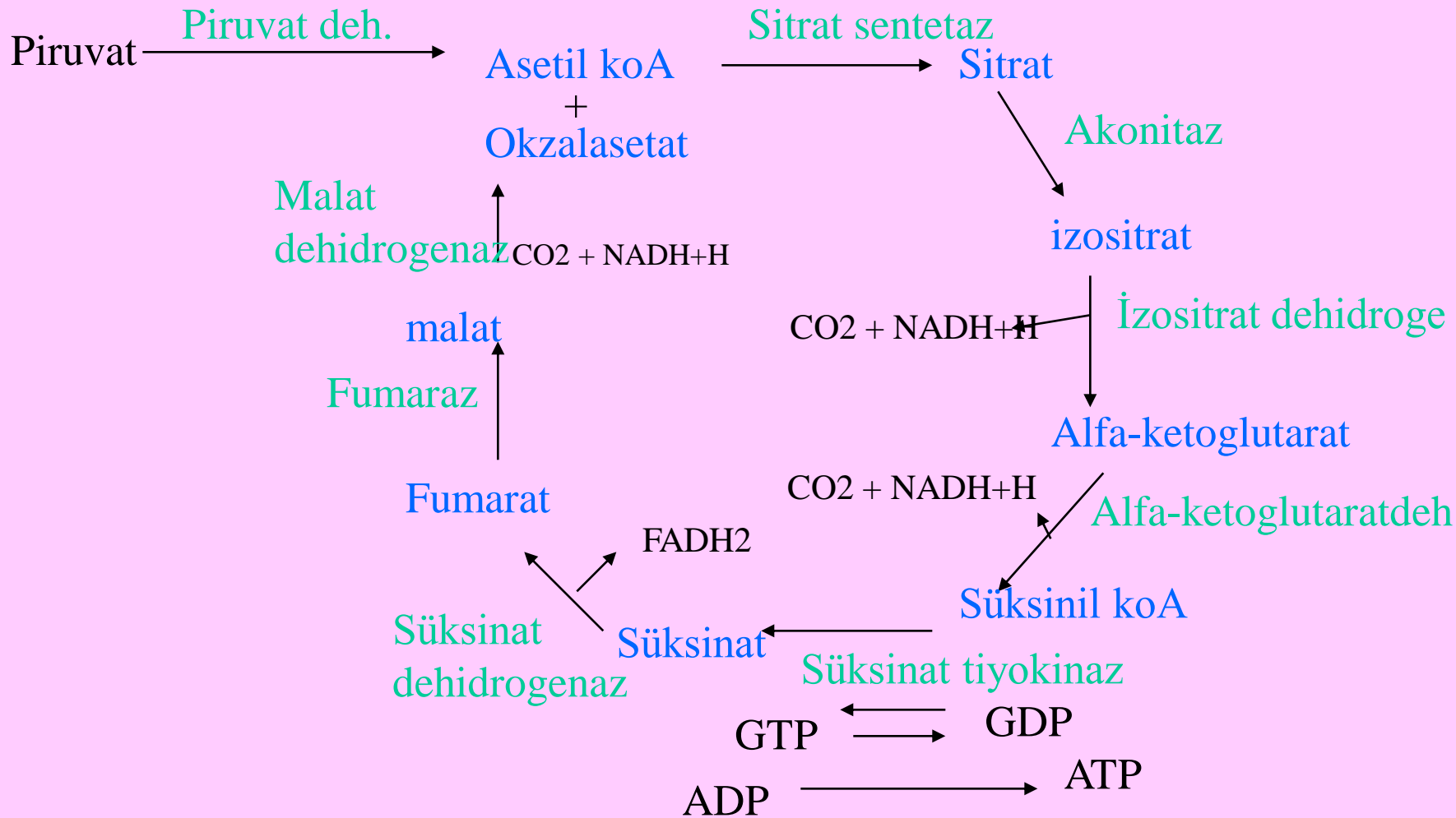
Dolaşıma geçen propiyanat temel olarak hepatositler tarafından alınarak **glikoneogeneziste** kullanılır.

Rumen epitellerinde çok az miktarlarda oksidasyonda ve laktat sentezinde kullanılır. Propiyanatın glikoneogenetik metabolizması süksinat üzerinden TCA'ya giriş ve TCA ara ürünleri üzerinden gerçekleşir.

Laktoz sentezi



Trikarboksilik (Sitrik Asit) Asit Döngüsü



Glikolizisten itibaren TCA'nın sonuna kadar olan reaksiyonlar incelendiğinde; substrat seviyeli fosforilasyonlardan, glikoliziste net 2 ATP'ye ilaveten (*sentezlenen toplam 4ATP'den 2'si harcadığından*), TCA döngüsünde GTP üzerinden 2 ATP daha sentezlendiğini görürüz.

Anaerobik glikoliziste net enerji gelirinin 2 ATP olmasına karşın, aerobik glikoliziste 36 veya 38 ATP sentezlendiği bilgisi ile bu reaksiyonlar neticesinde substrat seviyeli fosforilasyonla sentezlenen ATP miktarına baktığımızda arada büyük bir farkın olduğunu görürüz.

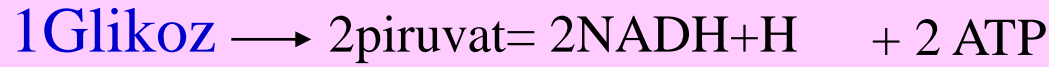
Dolayısı ile 2 farklı ATP sentezinden söz etmek mümkündür

- Substrat seviyeli fosforilasyon
- Oksidatif fosforilasyon

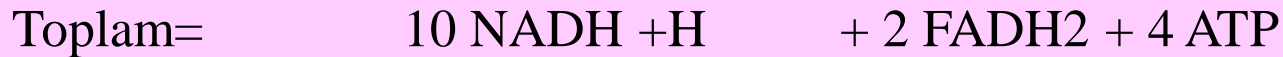
Oksidatif fosforilasyonda, glikolizis ve TCA döngüsü reaksiyonları süresince elde edilen ‘yüksek elektron transfer potansiyeli’ne sahip moleküllerin elektronları, bu sistem enzimlerince moleküler oksijene transfer edilir. Ve bu aşamada doğan potansiyel de sistemde bulunan ATP sentetazlar tarafından ATP sentezinde kullanılır.

Yüksek elektron transfer potansiyeline sahip bu moleküller; $\text{NADH}+\text{H}$ ve FADH_2 'dir. Oksidatif fosforilasyonda bir $\text{NADH}+\text{H}$ 'tan 3, bir FADH_2 'tan da 2 ATP sentezlenir.

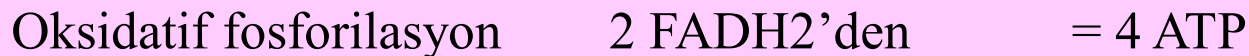
Sitoplazmada;



Mitokondri



Oksidatif fosforilasyonda her bir NADH+H'tan 3, FADH₂'tan da 2 ATP sentezlendiğine göre;



Anaerobik glikoliziste net olarak iskelet kası hücrelerinde 36, kalp kası ve karaciğer gibi hücrelerde de 38 ATP sentezlenir.

38 ATP sentezlenmesi gerekirken iskelet kaslarındaki 2 ATP kaybı, sitoplazmada elde edilmiş olan $\text{NADH}+\text{H}'$ ların mitokondrilere taşınmasıyla ilişkili olarak ortaya çıkar.

Mitokondri iç membranı, birçok maddeye olduğu gibi $\text{NADH}+\text{H}'$ lara karşı da geçirgen değildir. Dolayısıyla glikolizis süresince elde edilen sitoplazmik $\text{NADH}+\text{H}'$ ların mitokondrilere taşınmasında özel taşıyıcı sistemler rol alır ve bu sisteme **mekik sistemi** adı verilir. Bu mekik sistemi, iskelet kaslarında, kalp ve karaciğerde farklıdır ve bu sebepten her bir stoplazmik $\text{NADH}+\text{H}'$ ın mitokondriye transferinde 1 ATP kaybı şekillenir.

Mekik sistemi kalp, karaciğer ve böbrekte

Malat-Aspartat mekik sistemi ile stoplazmik elektronlar mitokondriyal NAD'ye aktarılır. Stoplazmada okzalasetat elektronları alarak malata dönüşür, malat da mitokondriye girerek elektronları verir ve tekrar oksaloasetata çevrilir. Okzalasetatın mitokondriden çıkabilmesi için transaminasyonla aspartata dönüşmesi lazımdır.

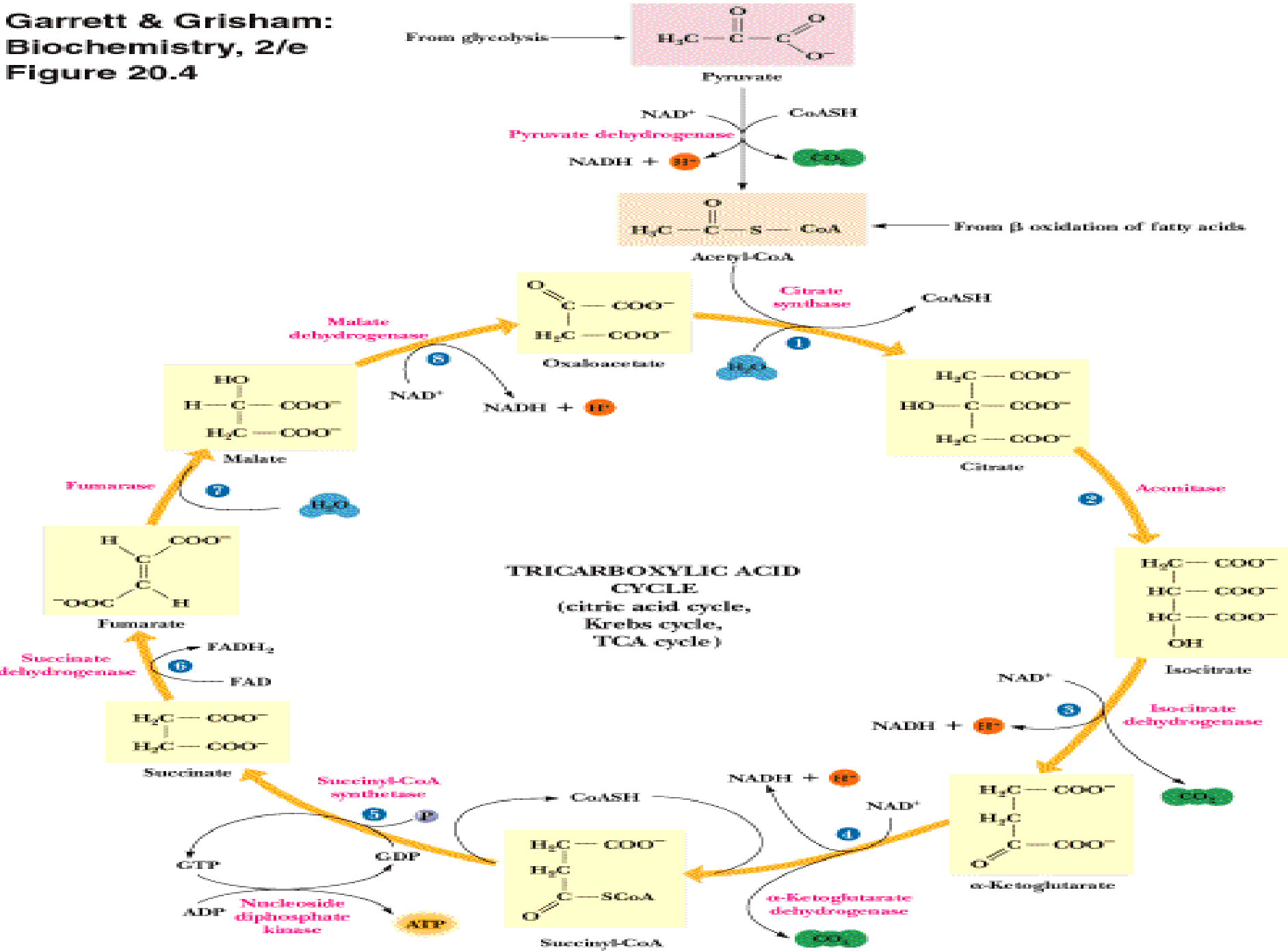
İskelet kaslarında

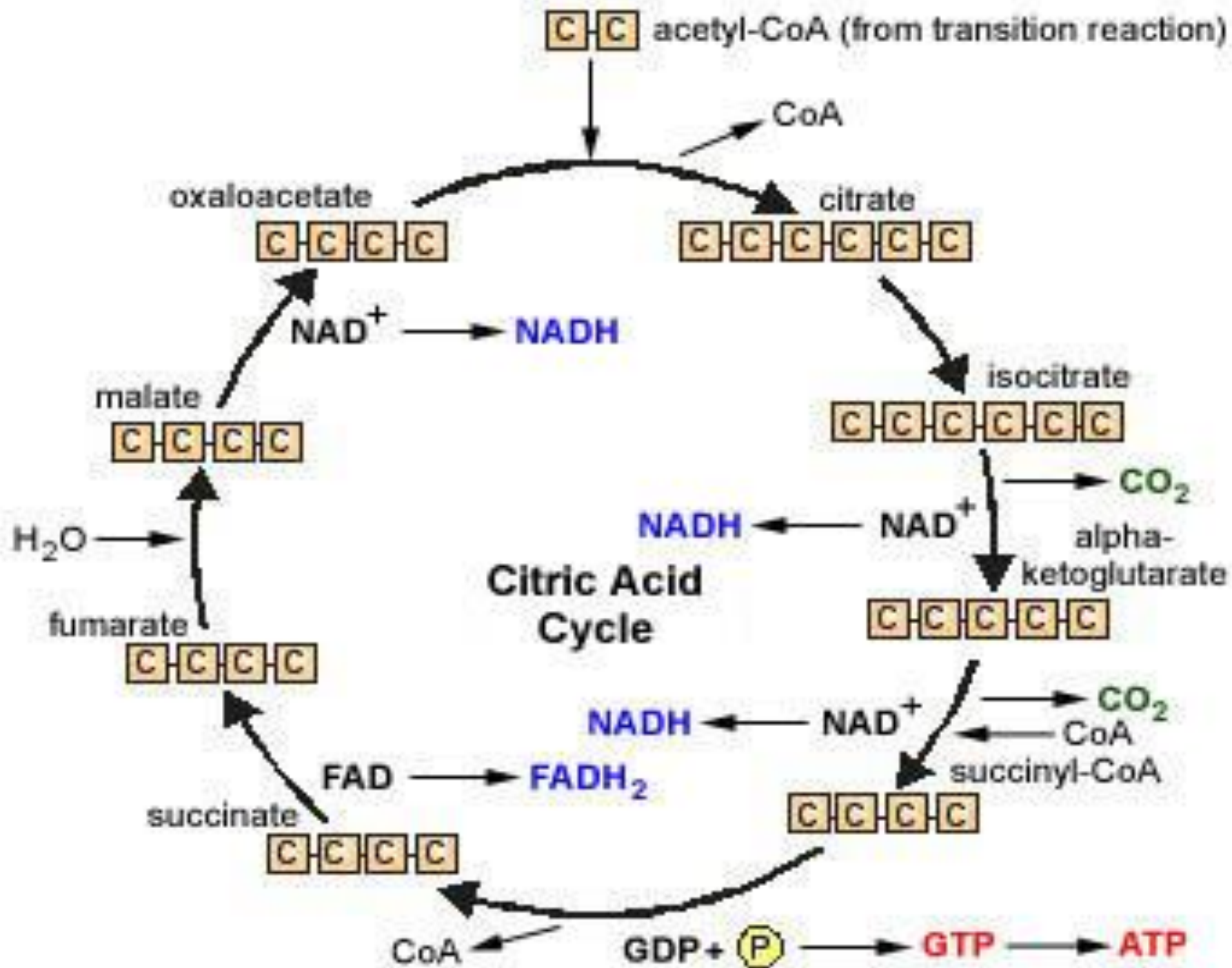
Dihidroksiaseton fosfogliserol-3 fosfat mekik sistemi vardır.

Bu sistemde elektronlar mitokondriyel FAD'ye transfer edildiği için kaslarda, kalp ve karaciğere nazaran iki ATP noksan sentezlenir.

Dihidroksi aseton fosfat sitoplazmik NADH'ın elektronlarını alarak gliserol-3-P'a çevrilir.

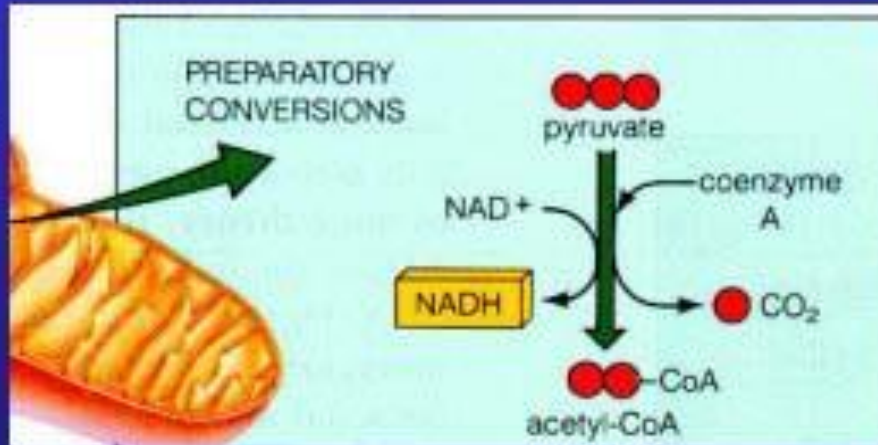
**Garrett & Grisham:
Biochemistry, 2/e
Figure 20.4**



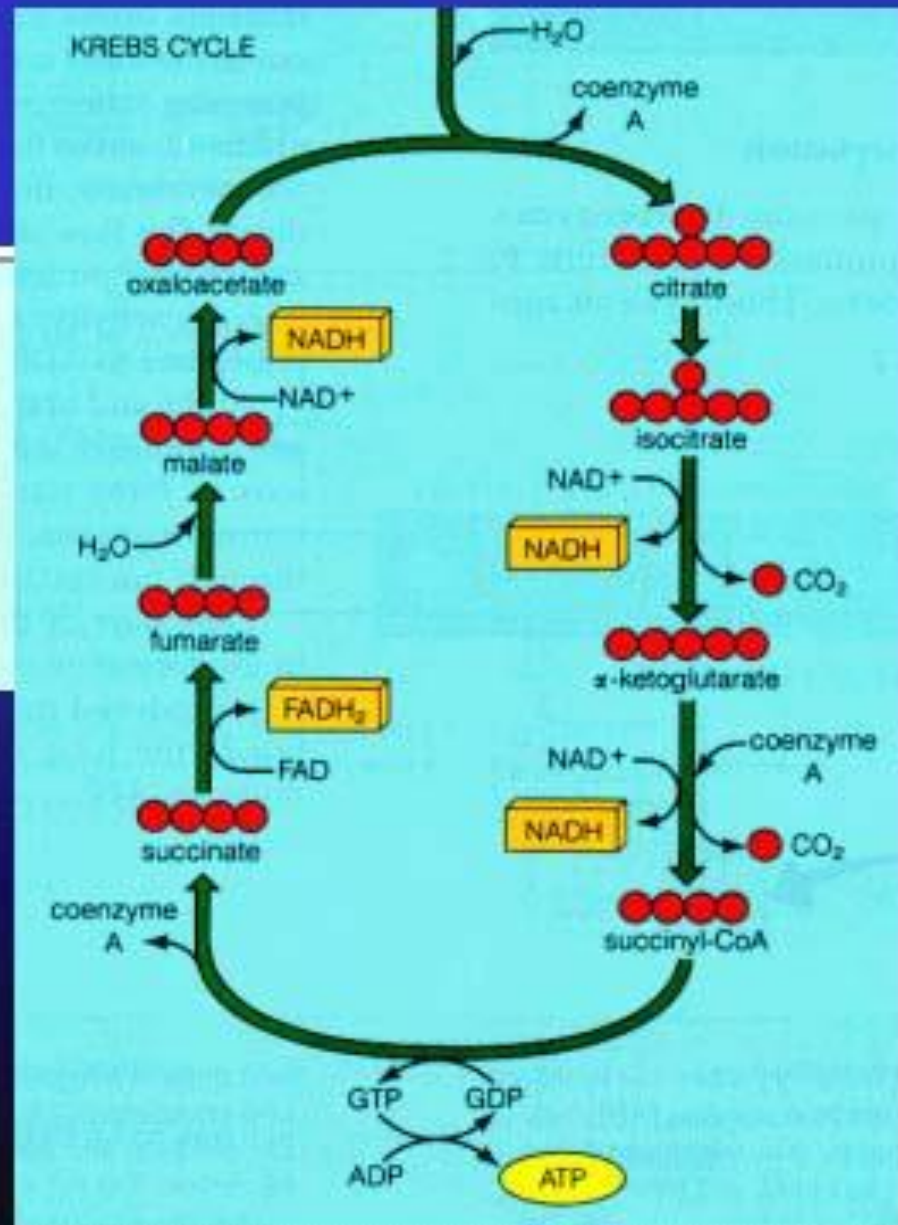


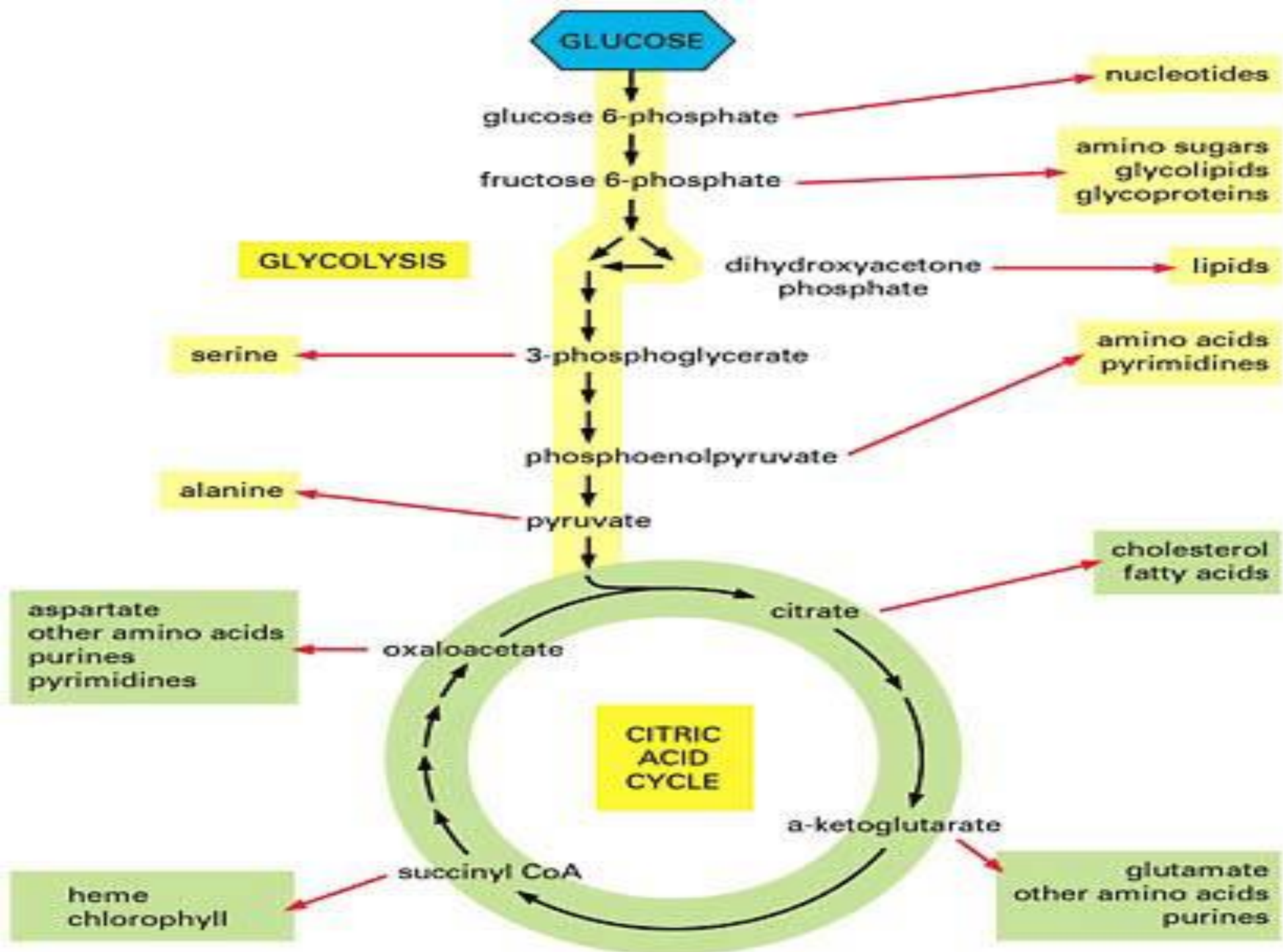


Krebs cycle



6CO₂
2ATP
8NADH
2FADH₂



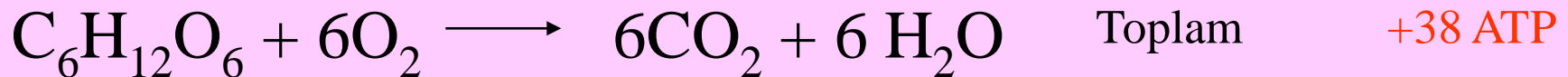


Glikoz Oksidasyonunun Enerji Bilançosu

Reaksiyon

Üretilen ATP

Glikoz	→	G-6-P	ATP	→	ADP.....	-1 ATP
F-6-P	→	F-1,6-diP	ATP	→	ADP.....	-1 ATP
Gliseraldehit-3-P	→	1,3-DPG	2NAD	→	2NADH+H...	+6 ATP
1,3-DPG	→	3-fosfogliserat	2 ADP	→	2 ATP.....	+2 ATP
Fosfoenolpirüvat	→	pirüvik asit	2 ADP	→	2 ATP.....	+ 2 ATP
Pirüvik asit	→	Asetil KoA	2NAD	→	2NADH+H...	+6 ATP
İzositrik asit	→	Oksal süksinik asit	2NAD	→	2NADH+H...	+6 ATP
Alfa-ketoglutarik asit	→	süksinil KoA	2NAD	→	2NADH+H..	+6 ATP
Süksinil KoA	→	Süksinik asit	2 GDP	→	2GTP.....	+2 ATP
Süksinik asit	→	Fumarik asit	2 FAD	→	2FADH+H...	+4 ATP
Malik asit	→	Oksal asetik asit	2 NAD	→	2 NADH+H..	+6 ATP



Oksidatif

Fosforilasyon

ADP'nin fosforilasyonu yani ATP sentezi. Organizmada büyük moleküllerin katabolize edilmesinden şekillenen, yüksek elektron transferine sahip redükte moleküllerin oksidasyonundan doğan potansiyele **oksidatif fosforilasyon** adı verilir.

NADH ve FADH₂ gibi yüksek elektron transfer potansiyeline sahip bu redükte moleküllerin, sistem enzimlerince oksitlenmesi ile ADP'nin fosforilasyonu eşleştigiinden dolayı bu işleme oksidatif fosforilasyon adı verilir.

Mitokondri iç membranında toplanmış olan elektron transport sistemi, elektron transfer potansiyeline sahip moleküllerin elektronlarını oksijene transfer ederken açığa çıkan potansiyel enerji, membran üzerindeki belirli bölgelerde fosfat bağı sentezinde kullanılır. Bu sistem bir seri elektron taşıyıcılarından ve ATP sentezleyen enzimlerden teşekkül etmiştir.

Mitokondri iç membranına toplanmış olan bu sistem elemanlarını fonksiyon sırasıyla aşağıdaki şekilde sayabiliriz:

I. NADH-Q redüktaz kompleksi (NAD-dehidrogenaz

A- FMN

B- Fe-S

II. Koenzim-Q= Ubiquinone

III. Sitokromlar

A-QH₂-sitokrom c redüktaz kompleksi:

A.1-Sitokrom b

A.2-Sitokrom c₁

A.3-Fe-S proteini

B- Sitokrom C

C- Sitokrom c oksidaz kompleksi:

C.1-Sitokrom a

C.2-Sitokrom a₃

NADH-dehidrogenaz kompleksi

NADH- dehidrogenaz, protonların membranlar arası sahaya pompalandığı (transfer edildiği ilk komplekstir.

FMN

Elektron transfer potansiyeline sahip moleküllerden (NADH+H) elektronlar ilk önce FMN tarafından alınır. Böylece NADH+H, NAD'ye oksitlenirken FMN'den de FMNH₂ şekillenir.

Daha sonra elektronlar 2. Prostetik grup olan Fe-S kompleksine transfer edilir, bu esnada protonlarda dışarı pompalanır. FeS kompleksi tek elektron taşıdığından FMNH₂, iki elektronu birden aktaramaz.

Elektronun alınmasıyla bu kompleksteki Fe atomu ferri formdan (Fe⁺³) atomu ferro (Fe⁺²) forma dönüşür. Aldığı elektronu kendisinden sonra gelen üniteye (Q) verdiği için de tekrar ferri (Fe⁺³) forma okside olur.

Demir

Sülfür

Kompleksi

peptit zincirindeki sülfürlü amino asitlerin S atomları ile Fe arasında bağ meydana gelmesi sonucunda şekillenmiştir.

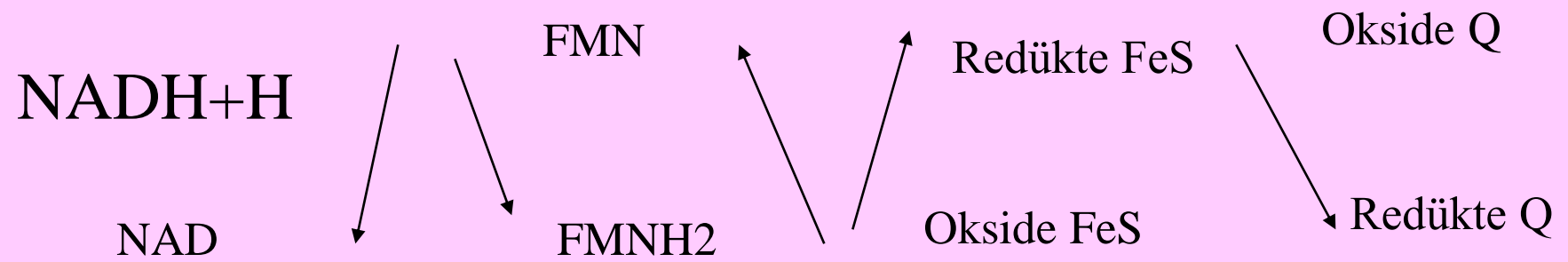
Üç çeşit Fe-S kompleksi vardır.

Fe-S,

Fe₂S₂,

Fe₄S₄

Bir sonraki basamakta elektronlar, NADH-dehidrogenaz enziminden koenzim-Q'ya transfer edilir, ve koenzim Q redüklenir



NADH- dehidrogenaz kompleksi

Koenzim Q

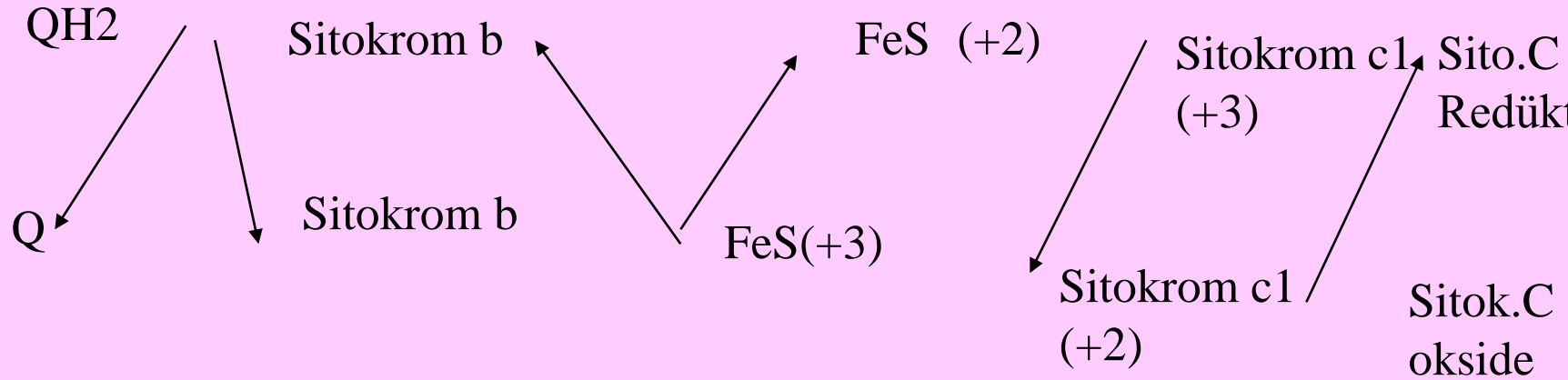
NADH-dehidrogenaz ile sitokromlar arasında elektron taşıyan hareketli bir sistemdir

Fe-S den elektron alır, protonlar ise matriksten gelir. Elektronlarını bir sonraki enzime transfer ederken matriksten alınan protonlar da membranın stoplazmik tarafına pompalanır.

Koenzim Q'dan sonra yapıların tamamı sitokromlardır.

Koenzim Q elektronlarını bir sonraki kompleksin ilk alt ünitesi olan sitokrom b'ye vererek bunun redüklenmesini sağlar ve kendisi de okside olur

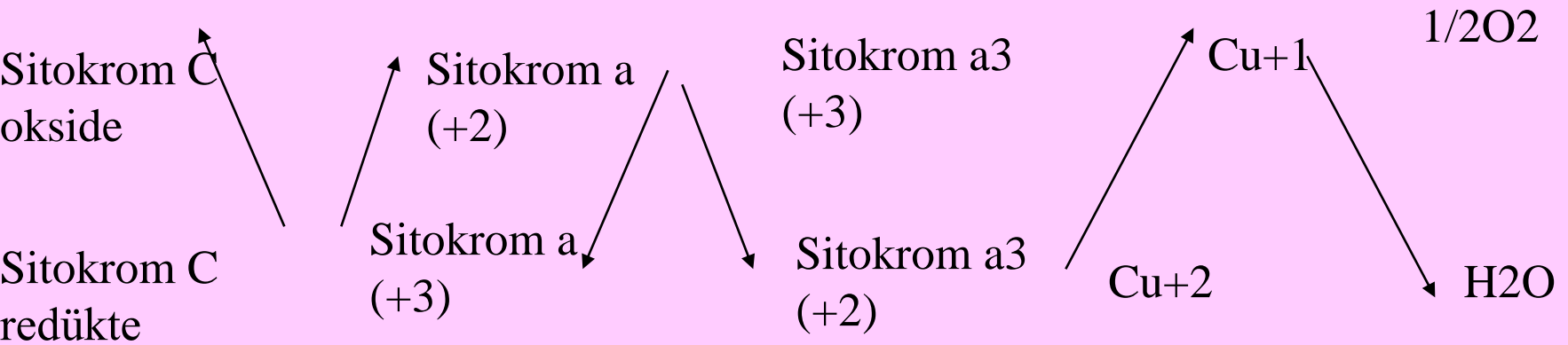
Sitokromlar



QH2-sitokrom C redüktaz

Bu kompleks proton pompalayan ikinci komplekstir, matriksten aldıkları protonları membranlar arası bölgeye transfer eder. Böylece membran potansiyeli şekillenmeside rol alır.

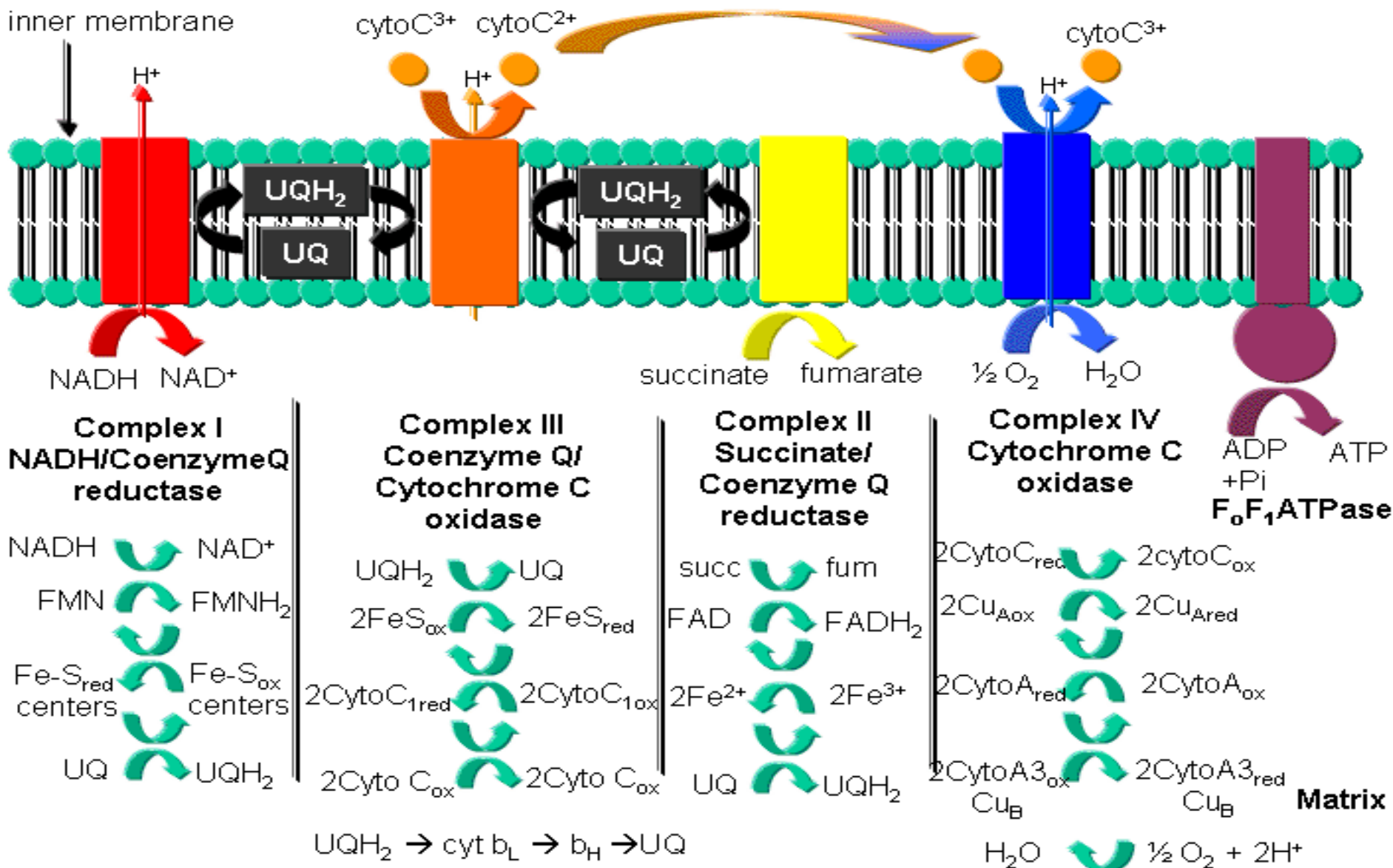
Sitokrom c oksidaz kompleksi

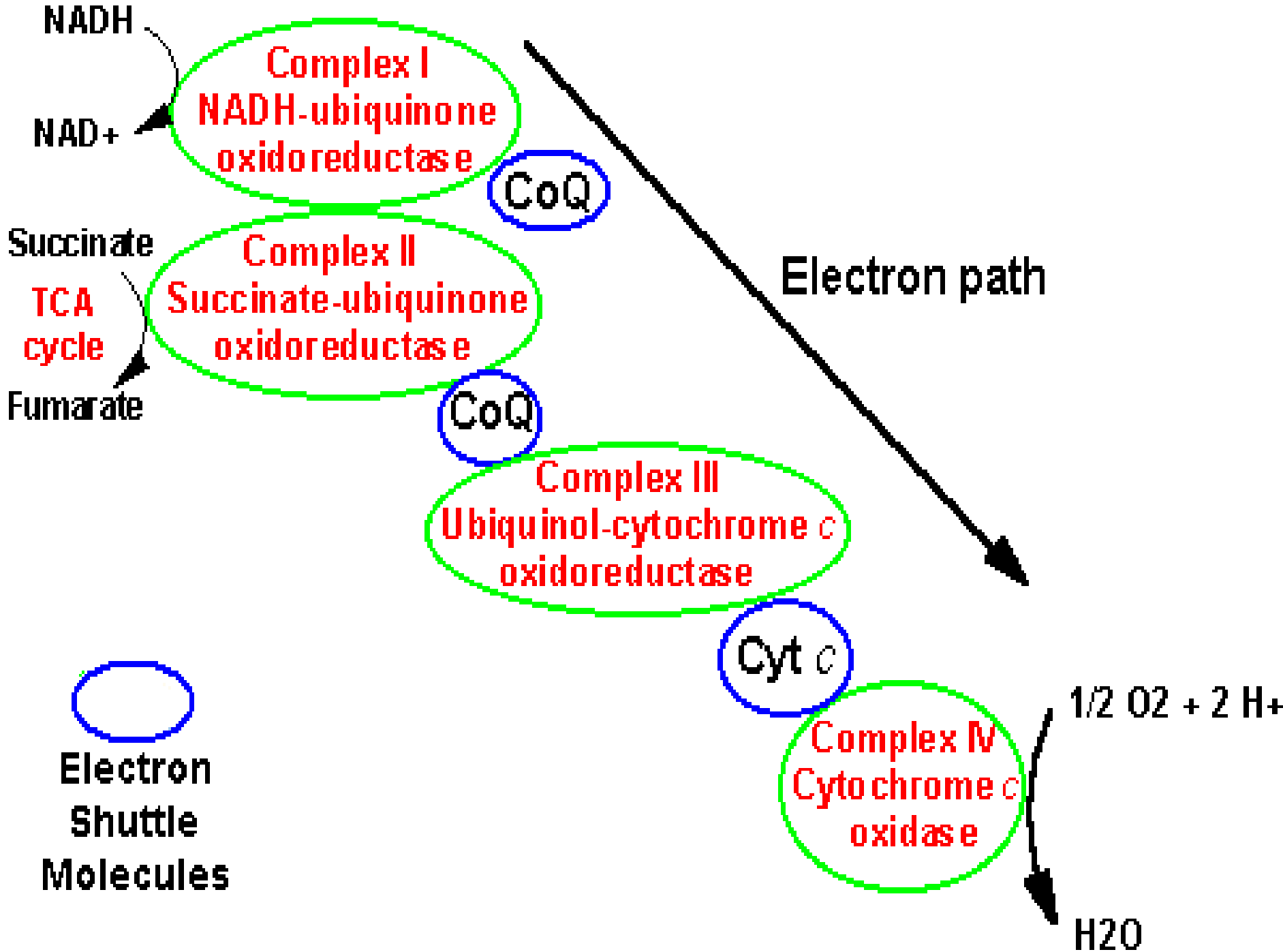


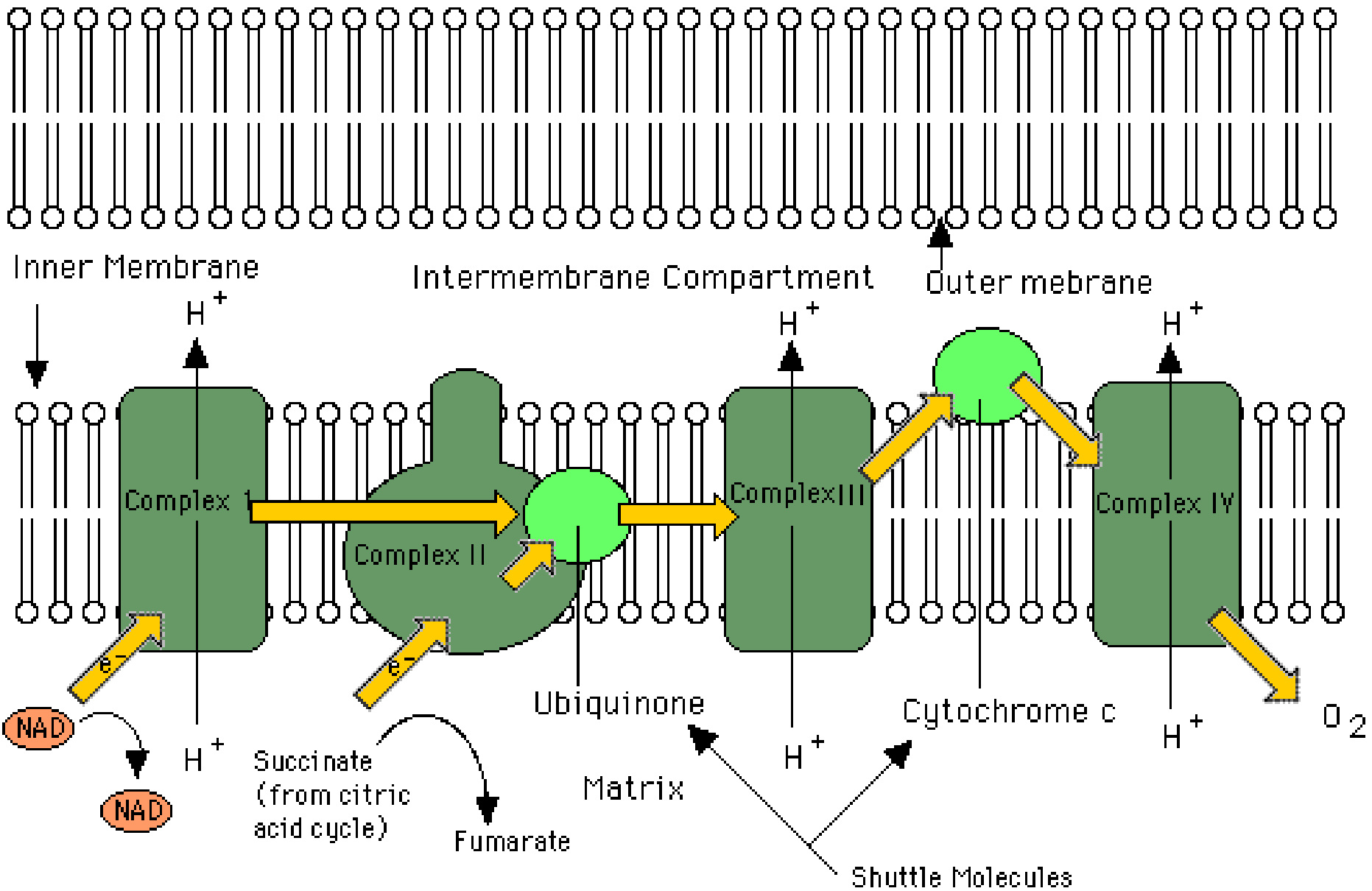
MITOCHONDRIAL ELECTRON TRANSPORT

Mobile Electron Carriers: NADH, UQH₂, cyto C²⁺

Intermembrane space







- Complex I = NADH-ubiquinone oxidoreductase
- Complex II = Succinate-ubiquinone oxidoreductase
- Complex III = ubiquinone-cytochrome c oxidoreductase
- Complex IV = cytochrome c- O_2 oxidoreductase