

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI (Oksidatif Fosforilasyon)

Doç.Dr. Emine DIRAMAN

Glikolizis ile yüksek hızda glukozu kullanan hücrelerin anaerobik süspansiyonuna O_2 ilave edilirse glukoz kullanım hızı son derece yavaşlar, ATP üretimi artar. Çünkü O_2 'li koşullarda hücre laktik asit biriktirmeden glukozu CO_2 ve H_2O 'ya kadar yıkabilir. **Böylece, O_2 alınması ile laktat birikiminin ve glukozun fazla kullanılmasının engellenmesi olayına **pasteur etkisi** denir. Bu etki ile glukoz kullanım hızı azalırken ATP üretimi artar.**

O_2 yeterli hale geldiğinde, ADP'nin fosforilasyonu artar ve hücrelerde ATP/ADP oranı yükselir. Bu yükselen ATP/ADP oranı da allosterik olarak düzenleyen fosfofruktokinaz enzimini inhibe ederek glikolitik yolun teşvik edilmesine neden olur. Bu olay da Pasteur etkisidir.

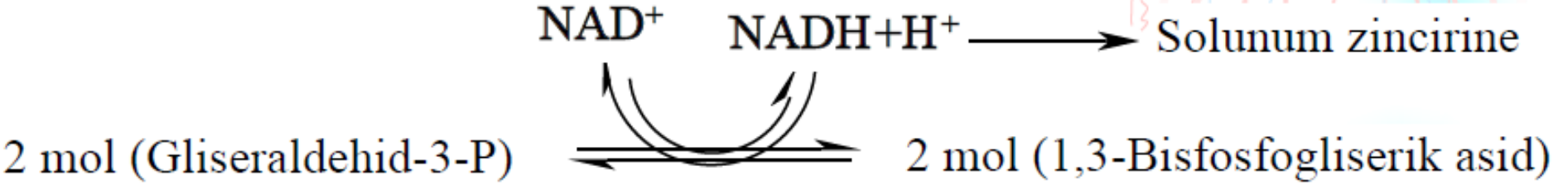
Aerobik glikoliz sırasında sitosolde oluşan (NADH+H⁺)'lardaki proton ve elektronların mitokondrideki solunum zincirine iletilmesi

İç zardaki geçit mekanizmaları, mitokondri matriksi ile Sitozoldeki madde alışverişini gerçekleştiren mekanizmalardır. Mitokondr iç zarı seçici geçirgendir, geçiş bu shutle'larla sağlanır.

1. Gliserolfosfat-dihidroksiaseton mekik sistemi: Beyin ve iskelet kaslarında ekstramitokondrial NADH+H⁺'ların geçişi bu mekik sistemiyle sağlanır(**FAD⁺ üzerinden**).

2. Malat - aspartat mekik sistemi: Kalp,Kc, böbrek hücrelerinde ekstramitokondrial NADH+H⁺'ların geçişi de bu mekanizma ile gerçekleştirilir(**NAD⁺üzerinden**).

Mekik sistemleri

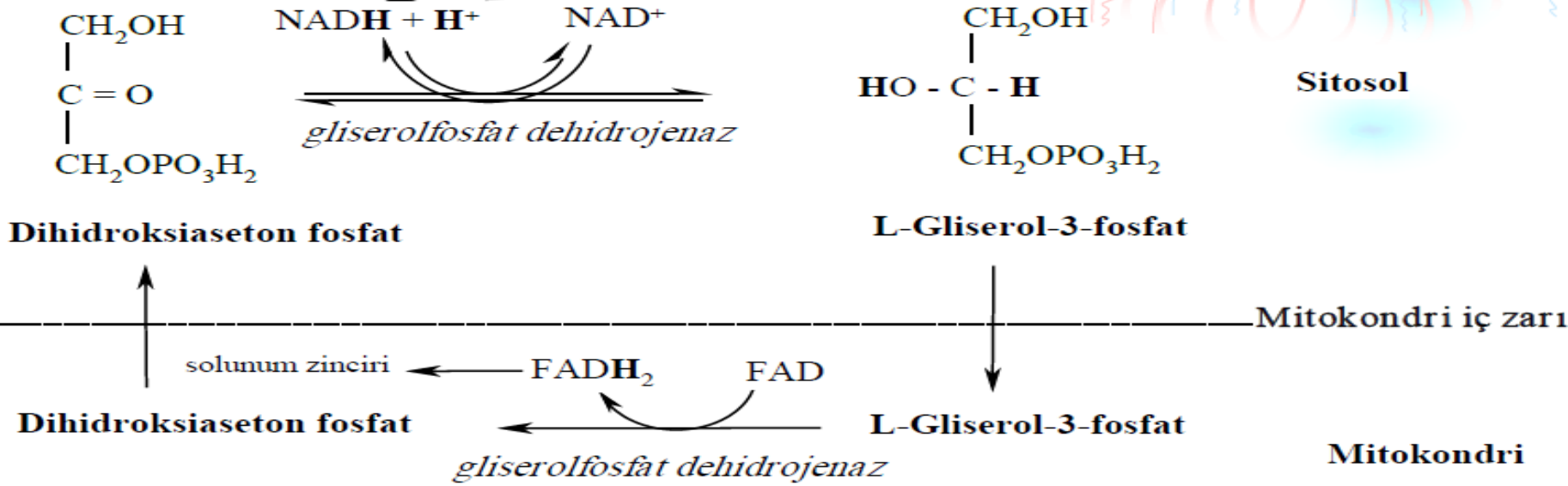
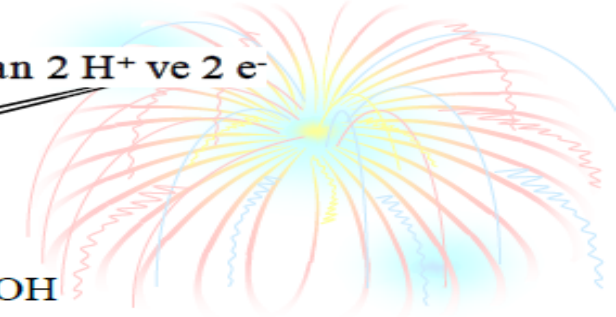


Mitokondri iç zarı NAD^+ ve NADH için geçirgen değildir. Glikoliz sitosolde cereyan eder, solunum zinciri ise mitokondride, NADH 'ın indirgen eşdeğerleri solunum zincirine dolaylı yoldan iletilir bunlara **shuttle=mekik** sistemleri adı verilir.

Gliserolfosfat-dihidroksiaseton fosfat mekik sistemi

Kalp ve karaciğer dışındaki dokularda (iskelet kası, sinir hücresi v.s.), aerobik glikoliz sırasında, sitosolde oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'in proton ve elektronları (NADH 'in indirgen eşdeğerleri) mitokondri içindeki solunum zincirine **FAD'li bir dehidrojenaz** tarafından iletildiği için, bu dokularda **2 mol ATP** kazanılır.

Glikolizde gliseraldehid-3-P'in yükseltgenmesi sırasında alınan 2 H⁺ ve 2 e⁻



Bu mekik sisteminde, sitozolde **gliserolfosfat dehidrojenaz** enziminin aktivitesiyle NAD⁺'lere bir çift e⁻ yüklenir. Bu shuttle ile ekstramitokondrial NADH₂'de ki bir çift e⁻ un alınması esas amaçtır.

DHAP kendine özgü özel sistemle matriksten sitozole geçer, 3P Gliserolde kendine özgü geçiş sistemiyle matrikse geçer. Mitokondri dışından alınan bir çift e⁻ mitokondri içinde ancak FAD₂'ye aktarılır. FAD⁺'den ETS'de 2ATP elde edilir.

Malat (malik asid)-aspartat (aspartik asid) mekik sistemi

- Karaciğer ve kalpte aerobik glikolizde oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'in proton ve elektronları (NADH 'in indirgen eşdeğerleri) mitokondri içindeki solunum zincirine **NAD^+ 'li bir dehidrojenaz** tarafından iletildiği için, bu dokularda **3 mol ATP** kazanılır.



Gliserol P Shutle ve Malat-Aspartat Shutle'larından enerji eldesi birbirinden farklıdır.

Gliserol P Shutle'nda 3P gliserol'den ancak 2 ATP sentezleyebilen enzim işlev gördüğü için burada e⁻'lar FAD⁺'ye aktarılır.

Malat-Aspartat Shutle'nda e⁻'ların enerji düzeyinde değişme olmadan geçisi gerçekleşir.

Bu Shutle'lar sürekli olarak döngü halindedirler. Hücrelerde organik yakıt absorbisyonu devam ettiği sürece bu shute'ler aktive edilir.

Mitokondri iç zarında sadece bu shutle'lar yoktur. Aerobik bakterilerde, sitozolik ADP'den ATP oluşturmak için ETS mekanizmasını taşırlar.

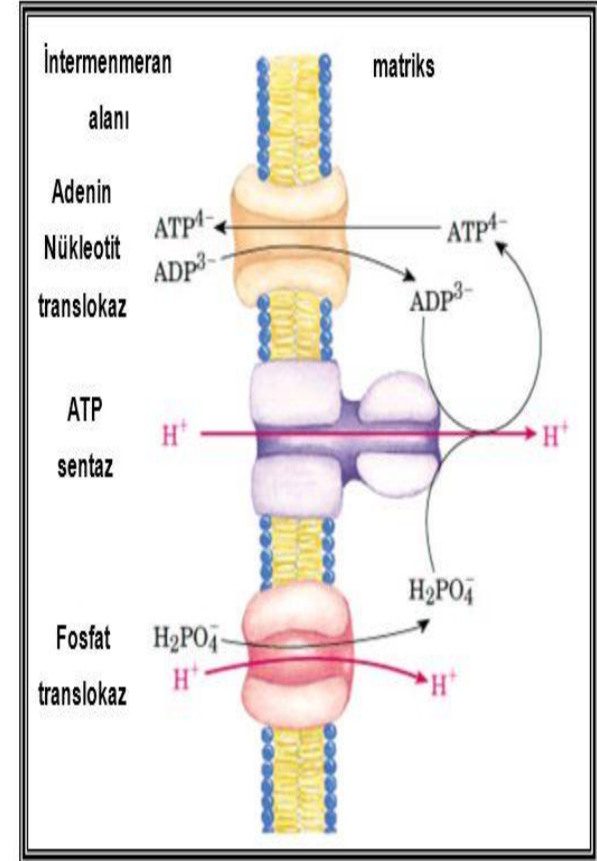
Bakterilerin sitoplazmik zarında hareketi sağlayan proton pompaları vardır. Bakterilerin kamçıları, Bakteri zarındaki proton pompaları sayesinde rotasyon hareketi yapar. Bu pompalar, proton tarafından aktive Edilir enerji elde edilir.

• MİTOKONDİRİ İÇİ ZARINDAKİ ÖZGÜL SİSTEMLER

Mitokondri içi zarı H^+ , OH^- , K gibi küçük iyonlara geçirgen değildir. Aynı zamanda büyük diğer iyonlara da geçirgen değildir. Fakat iç zara yerleşmiş olan özel taşıyıcı sistemle ADP , P_i , ATP alışverişi sağlamaktadır. İç zarda iki özgül transport sistemi birlikte çalışır: bunlar:

Oksidatif fosforillenmenin zar transport sistemi :

- Adenin nükleotit translokaz .
- Fosfat translokaz .



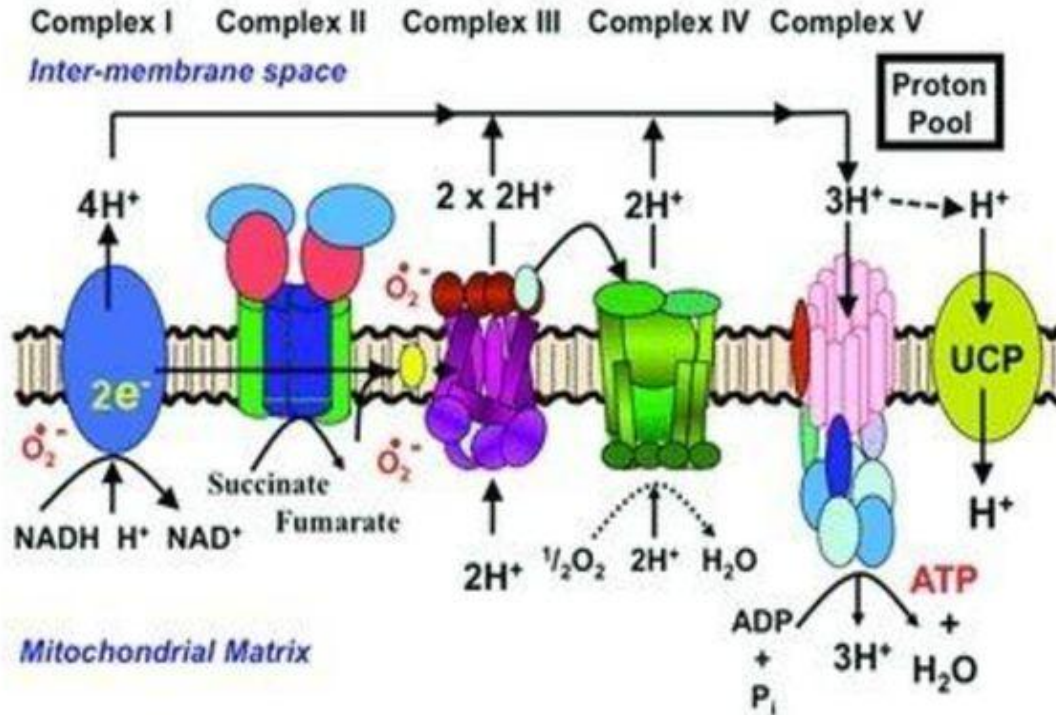
MİTOKONDRI

İç membranda üç tip protein bulunur:

a) Elektron transport zincirinin oksidasyon reaksiyonlarını gerçekleştiren proteinler (enzimler, sitokromlar)

b) Matrikste ATP yapımını gerçekleştiren ATP sentetaz

c) Metabolitlerin matrikse giriş çıkışını düzenleyen Permeaz adı verilen transport proteinleri.



İç membran mitokondri içini iki bölmeye ayırır:

1. İç ve dış membran arasındaki dar alan "**membranlar arası bölge**".
2. "mitokondriye ait **matriks**".

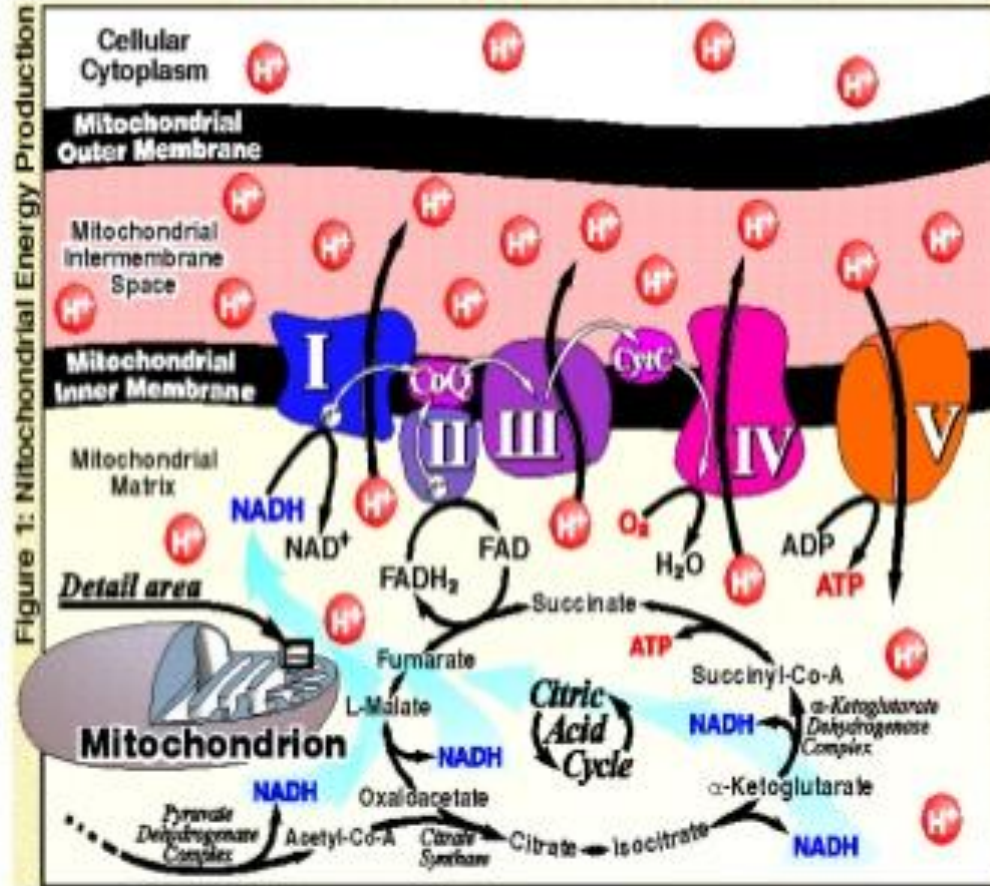
Solunumun bazı metabolik aşamaları enzimler bakımından oldukça zengin olan matrikste gerçekleşir.

Solunumda ATP üreten diğer proteinler ise iç membranda yerleşmiştir.

Kristallar iç zarda büyük bir alan oluşturarak solunum verimini artırır.

Bu durum;

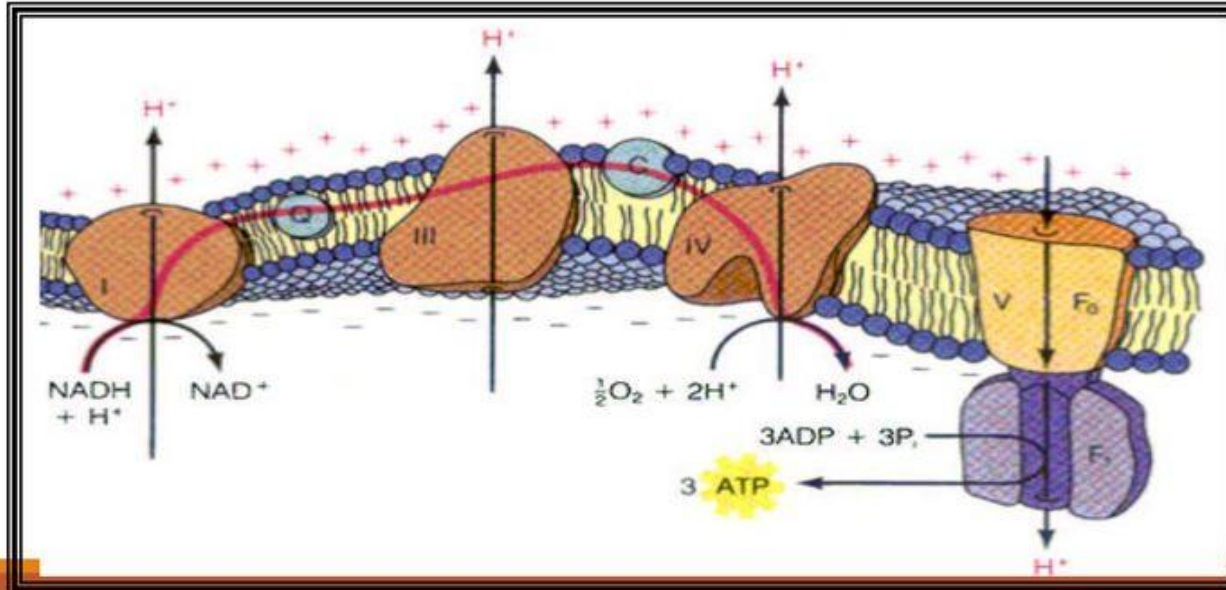
YAPI ve İŞLEV ARASINDAKİ BERABERLİĞE (KORELASYONA) BİR ÖRNEKTİR



Oksidatif fosforillenmede

3 tip elektron transferi gözlenir

1. Elektronların doğrudan transferi
2. Hidrojen atomu olarak transfer ($\text{H}^\bullet + \text{e}^-$).
3. Hidrid iyonu olarak transfer ($:\text{H}^-$)



ANT SİSTEM (Adenin Nükleotit Translokaz sistem):

Bu sistem dış yüzeydeki özgül bölgeye ADP bağlayanbilen ve iç zar boyunca boydan boya uzanan özgül proteinlerden oluşmuştur. Translokaz molekülü konformasyonel değişimi ile ADP molekülü sitozolden matrikse pompalanırken ATP molekülü mitokondri matriksinden sitozole pompalanır.

Bu sistem sadece ADP ve ATP'ye özgüdür. AMP ve diğer nükleozit monofosfatlar için uygun değildir. ANT sistem ATRACTHYLOSİDE adı verilen bir madde ile inhibe edilebilir. (Bu sistem inhibe edilirse canlının hayatı tehlikeye girer).

PTS SİSTEM(Fosfat Translokaz Sistem)

Bu sistem sadece P için özgül bir sistemdir.

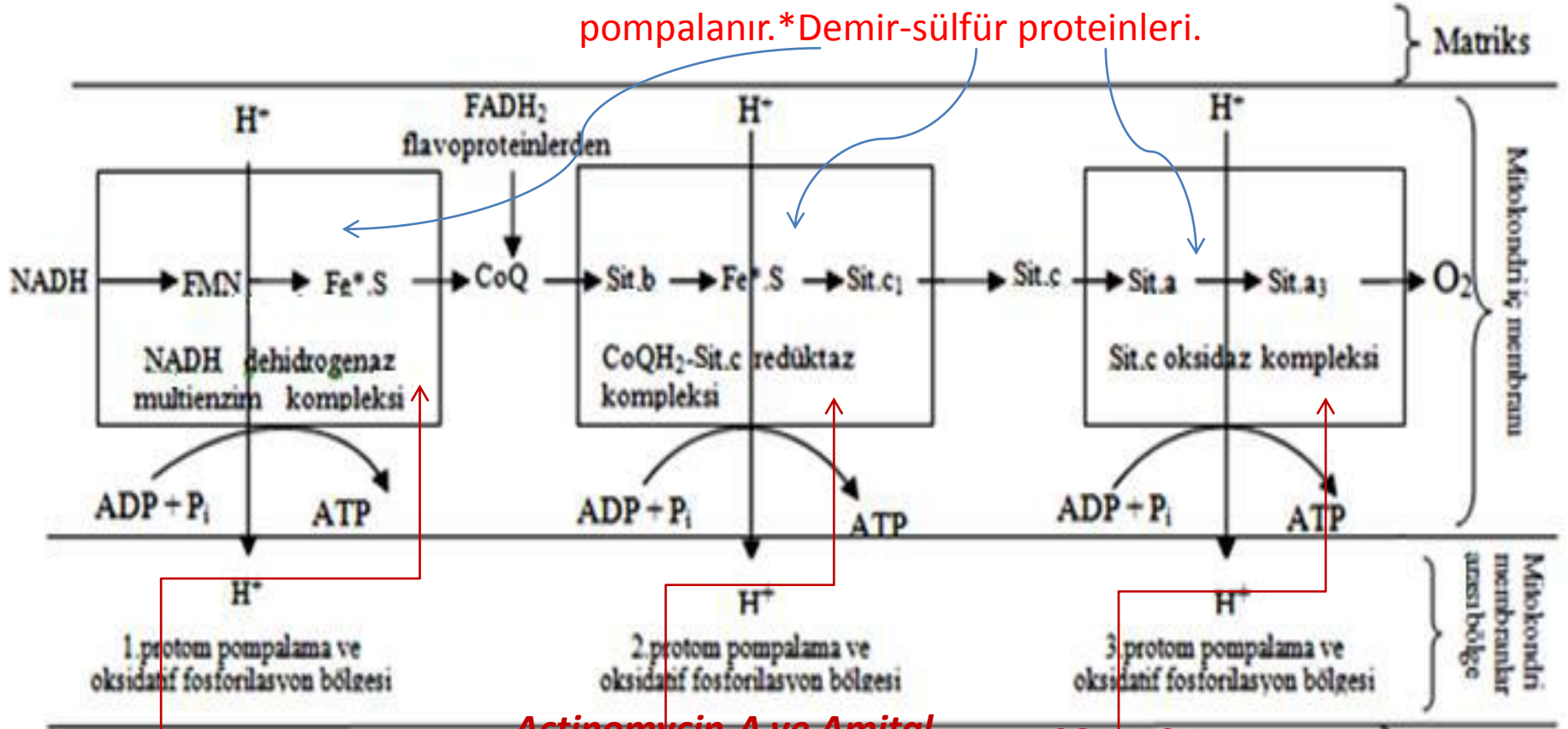
Bu iki sistem birlikte çalışır. İkisi birlikte uyumlu çalışmazsa ATP sentezi gerçekleşmez.. ATP sentezi gerçekleşse bile sitozole pompalama olmaz.

Mitokondrideki maddeler belli konsantrasyona sahiptirler ve bu konsantrasyondaki değişimler ile aktiviteler gerçekleşir. Mitokondri de pek çok maddenin geçimine izin verebilecek sistemler vardır.

ELEKTRON TAŞIMA ZİNCİRİ (SOLUNUM ZİNCİRİ)

Elektronlar NADH' tan O₂' ye flavinlerden, Fe-S protein komplekslerinden, kinonlardan ve hem gruplarından ibaret elektron taşıyıcıları tarafından aktarılır.

Protonlar çerçeve içine alınmış üç kompleks tarafından pompalanır.*Demir-sülfür proteinleri.



Rotenon inhibe eder. Bitkisel ürün olup balık zehiridir.

Actinomycin-A ve Amital inhibe eder. Antibiyotiktir. Toksikdir.

CO ve CN öldürücü bir zehirdir. CO solunum zinciri anoluğudur.

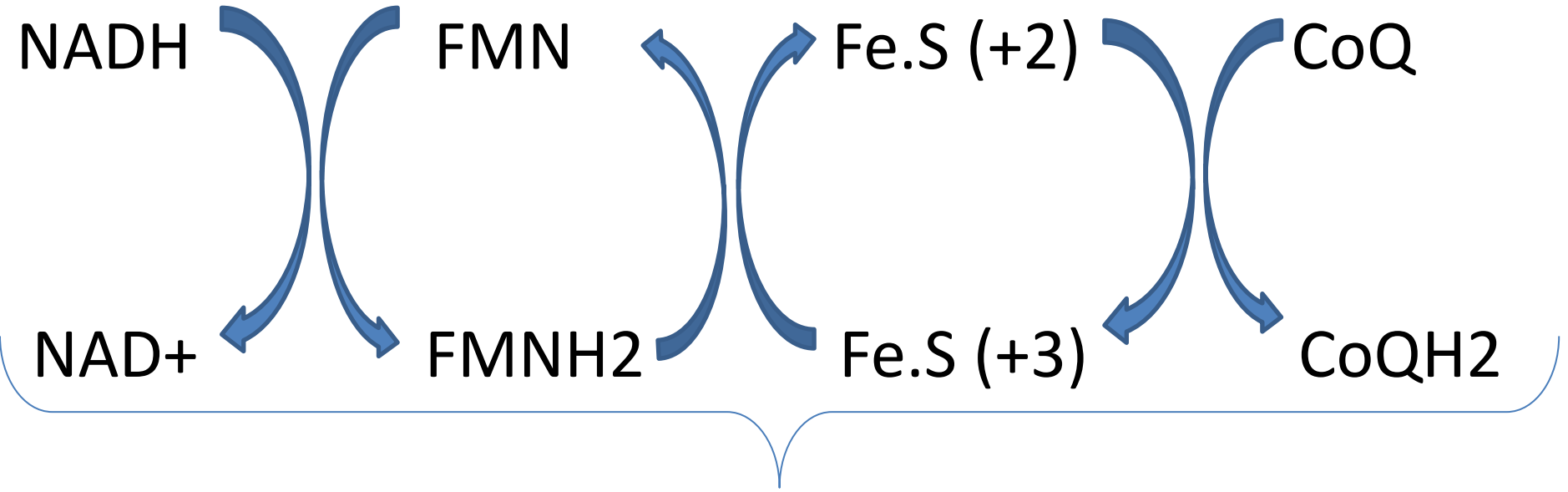
ETS Elemanları

Organik bileşiklerdeki e^- 'leri moleküler O_2 'e taşıyan 4 tip enzim vardır:

- 1. Piridin bağlı dehidrogenazlar:** NAD ve NADP'yi koenzim olarak kullanırlar.
- 2. Flavin bağlı dehidrogenazlar:** prostetik grup olarak FMN veya FAD taşırlar.
- 3. Demir sülfür proteinleri**
- 4. Sitokromlar:** Demir porfirini prostetik grup olarak taşırlar. Yapılarında proteinin yanında yağda çözücü koenzim olan ubiquinon ve koenzim Q e^- taşıyıcısı olarak görev yapar.

NADH dehidrogenaz enzimindeki Fe-S

merkezlerinden elektronlar, koenzim Q' ya transfer edilir.

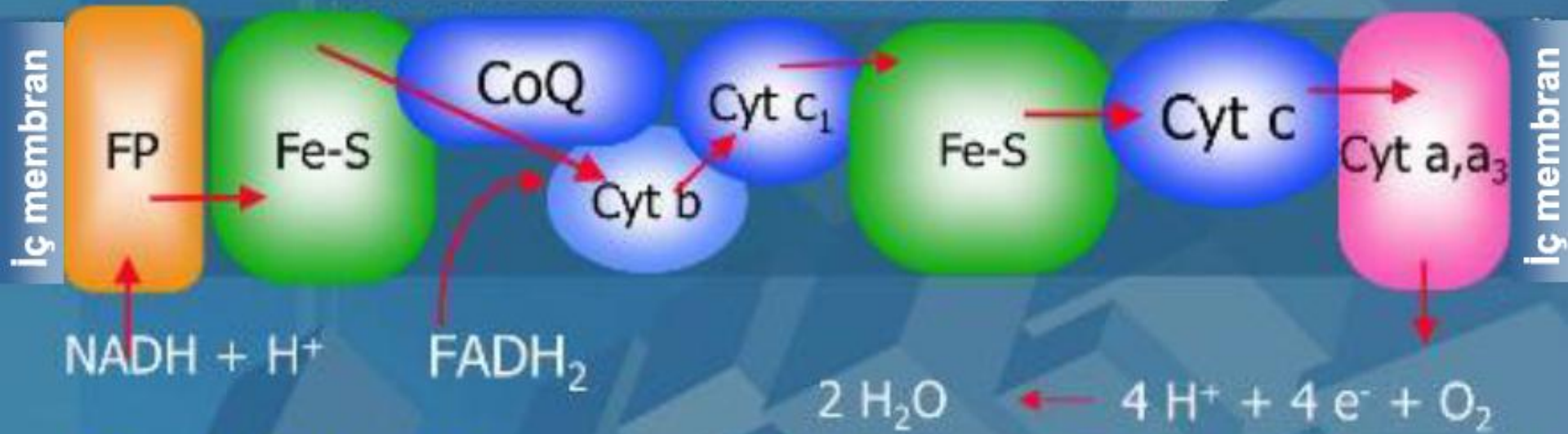


NADH dehidrogenaz enzim kompleks

CoQ, solunum zincirinde bir proteinin prostetik grubu olmayan tek elektron taşıyıcısıdır ve zincirin flavoproteinleri ile sitokromları arasında oldukça hareketli bir taşıyıcılık görevi yapabilmesine yol açar.

Elektron taşıyıcı zincir

Mitokondrinin iç membran boşluğu



FP flavoprotein
Fe-S iron-sulfur protein
CoQ coenzyme Q
Cyt cytochromes.

Burada oksijen kullanılır

Yapı olarak herbiri Fe
içeren proteinlerle ilişkili

Elektron taşıyıcı zincir

- * Olayların bu kısmı NADH'ın NAD+'ye oksidasyonundan sorumludur (FADH₂ gibi)
- * Mitokondrianın membranlarası boşlukta H⁺ birikimi ile sonuçlanır
- * H⁺ deki bu farklılık sistemin ikinci kısmını yönetir

Not - Bu aşama oksijen gerektirir

ATP sentaz ve F₁ kompleksi

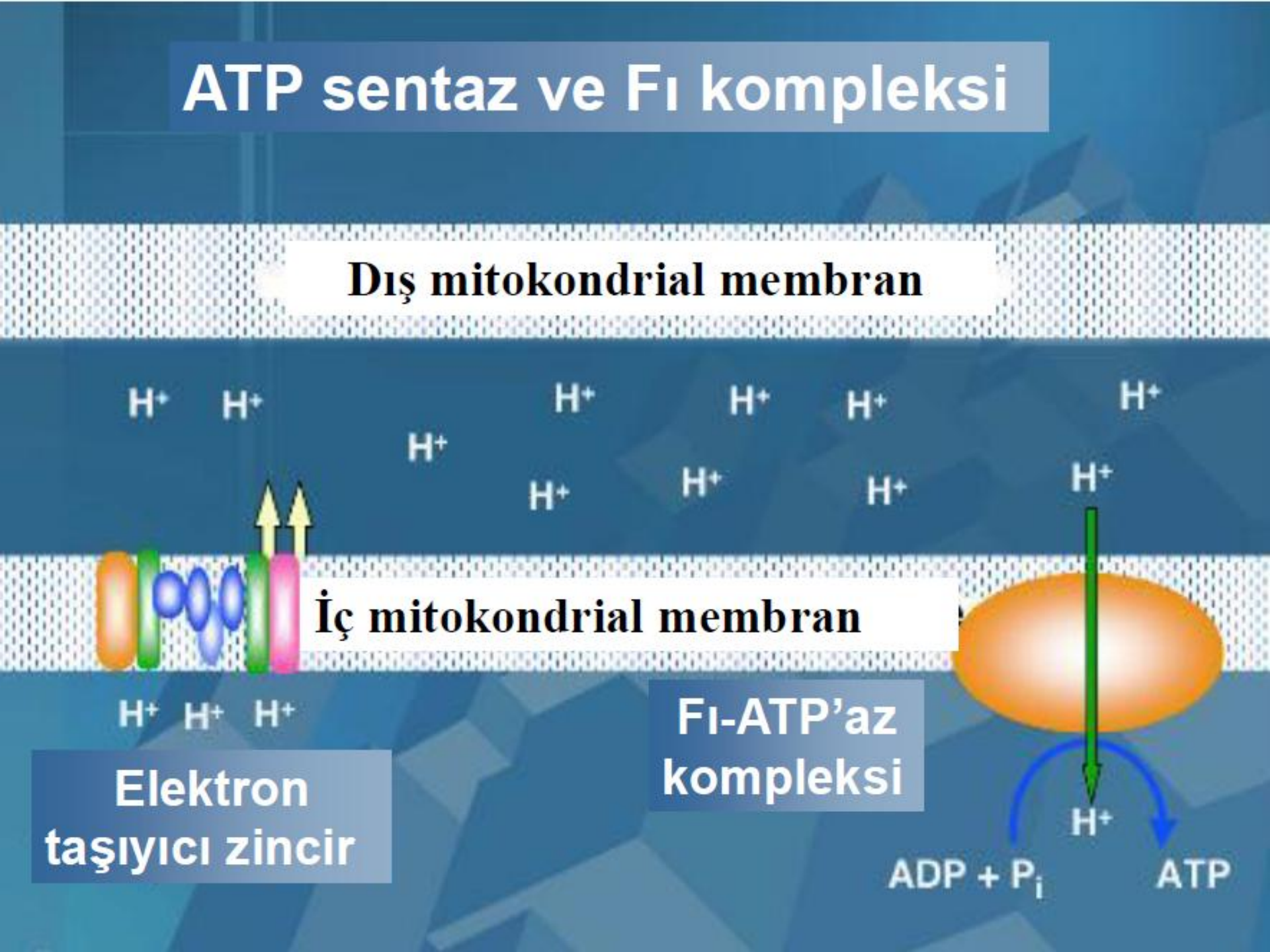
Dış mitokondrial membran

İç mitokondrial membran

Elektron taşıyıcı zincir

F₁-ATP'az kompleksi

ADP + P_i → ATP



ATP sentaz ve F₁ kompleksi

Bu aşamada, mitokondrial matriks ve membranlararası boşlukarasındaki bu H⁺ derişimi farklılığı ATP üretecek enerjiyi sağlar

Aşama şunlardan kurulur:

H⁺ taşınması H⁺ hareketi

F₁ sonucu ATP üretimi