

32. Baskı

Peter J.
KENNELLY

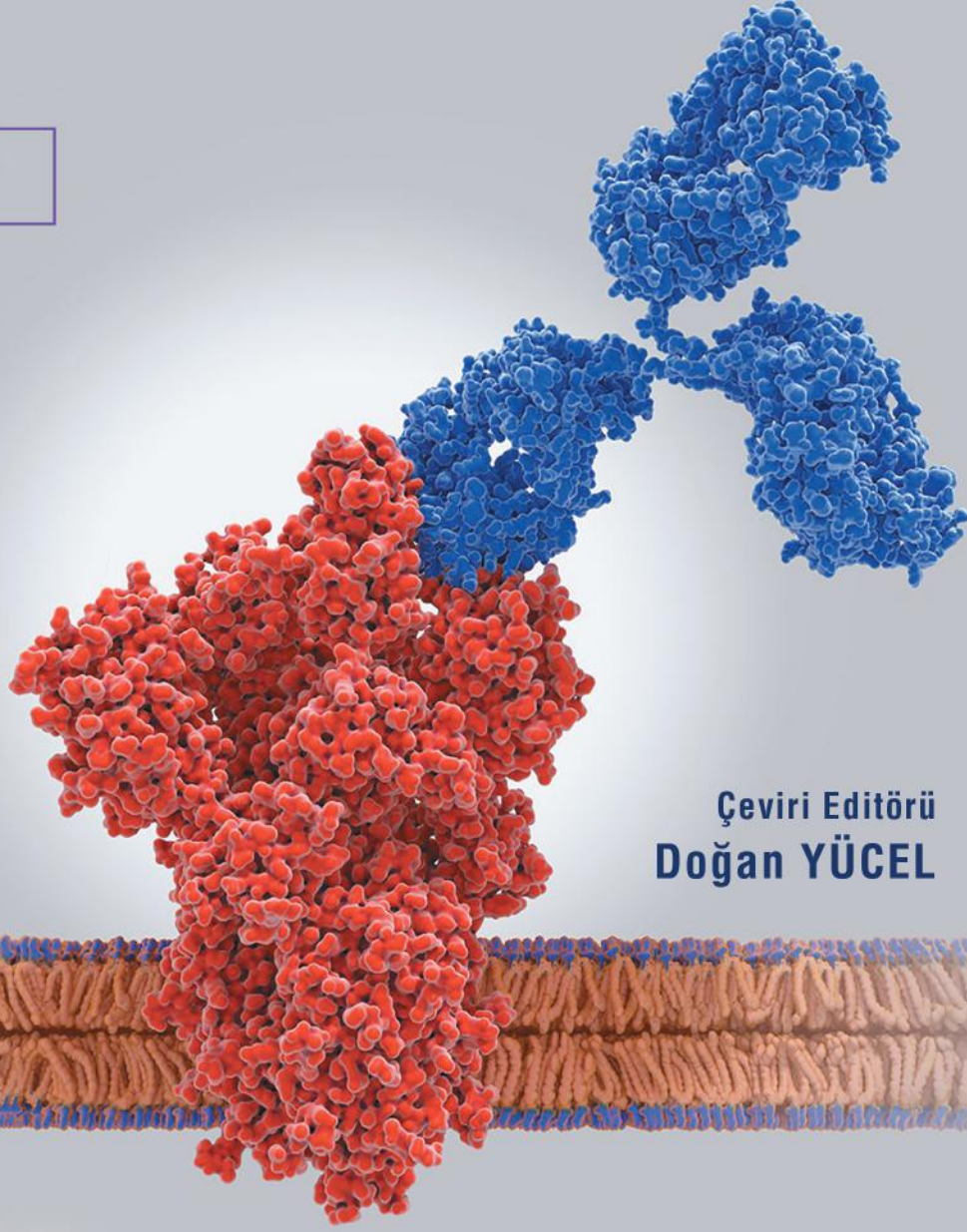
Kathleen M.
BOTHAM

Owen
McGUINNESS

Victor W.
RODWELL

P. Anthony
WEIL

Çeviri Editörü
Doğan YÜCEL



HARPER'IN RESİMLİ BİYOKİMYASI

Mc
Graw
Hill

LANGE®



GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ

bir LANGE tıbbi kitabı

Harper'ın

Resimli Biyokimyası

OTUZ İKİNCİ BASKI

Editörler

Peter J. Kennelly, PhD

*Professor
Department of Biochemistry
Virginia Tech
Blacksburg, Virginia*

Kathleen M. Botham, PhD, DSc

*Emeritus Professor of Biochemistry
Department of Comparative Biomedical Sciences
Royal Veterinary College
University of London
London, United Kingdom*

Owen P. McGuinness, PhD

*Professor
Department of Molecular Physiology & Biophysics
Vanderbilt University
School of Medicine
Nashville, Tennessee*

Victor W. Rodwell, PhD

*Professor (Emeritus) of Biochemistry
Purdue University
West Lafayette, Indiana*

P. Anthony Weil, PhD

*Professor Emeritus of Molecular Physiology & Biophysics
Vanderbilt University
Nashville, Tennessee*

Çeviri Editörü

Prof. Dr. Doğan Yücel

*Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı*

Çeviri Yardımcı Editörleri

Doç. Dr. Serkan Bolat

*Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği*

Dr. Duygu Harmancı

NHP İlaç San. ve Tic. A.Ş.

**Mc
Graw
Hill**



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

Harper'ın Resimli Biyokimyası

Türkçe Telif Hakları 2026

Türkçe 1. Baskı

ISBN: 978-625-6065-??-?

Orijinal Adı: Harper's Illustrated Biochemistry

Yayınevi: McGraw-Hill

Yazarlar: Peter J. Kennelly, PhD, Kathleen M. Botham, PhD, DSc, Owen P. McGuinness, PhD, Victor W. Rodwell, PhD, P. Anthony Weil, PhD

Çeviri Editörü: Prof. Dr. Doğan Yücel

Orijinal ISBN: 978-1-260-46994-3

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz. San. Tic. A.Ş.

Saray Mahallesi 126. Cadde No: 20 Kahramankazan / Ankara

Telefon: 0312 802 00 53-54

Sertifika No: 49599

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnönü Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com

Yazarlar

David A. Bender, PhD

Professor (Emeritus) of Nutritional Biochemistry
University College London
London, United Kingdom

Peter L. Gross, MD, MSc, FRCP(C)

Associate Professor
Department of Medicine
McMaster University
Hamilton, Ontario, Canada

January D. Haile, PhD

Associate Professor of Biochemistry and Molecular Biology
Centre College
Danville, Kentucky

Molly Jacob, MD, PhD, MNASc, FRCPath

Professor of Biochemistry
Christian Medical College
Vellore, Tamil Nadu, India

Peter A. Mayes, PhD, DSc

Emeritus Professor of Veterinary Biochemistry
Royal Veterinary College
University of London
London, United Kingdom

Robert K. Murray, MD, PhD

Emeritus Professor of Biochemistry
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Margaret L. Rand, PhD

Senior Associate Scientist
Division of Hematology/Oncology
Hospital for Sick Children, Toronto
Professor, Department of Biochemistry
University of Toronto, Toronto, Canada

Joe Varghese, MD, PhD

Professor and Head of Biochemistry
Christian Medical College
Vellore, Tamil Nadu, India

İçindekiler

Önsöz ix

Çeviri Editörünün Önsözü xi

KISIM



Proteinlerin ve Enzimlerin Yapıları ve İşlevleri 1

1 Biyokimya ve Tıp 1

Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Muhittin Abdulkadir Serdar

2 Su ve pH 6

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Murat Cihan

3 Amino Asitler ve Peptitler 15

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Ceyhan Ceran Serdar

4 Proteinler: Birincil Yapının Belirlenmesi 24

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Ceyhan Ceran Serdar

5 Proteinler: Daha Yüksek Yapı Düzenleri 34

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Yasemin Atıcı

KISIM



Enzimler: Kinetiği, Mekanizması, Düzenlenmesi ve Geçiş Metallerinin Rolü 49

6 Proteinler: Miyogloblin ve Hemogloblin 49

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Güneş Özhan

7 Enzimler: Etki Mekanizması 59

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Güneş Özhan

8 Enzimler: Kinetik 71

Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Güneş Özhan

9 Enzimler: Aktivitelerin Düzenlenmesi 85

Peter J. Kennelly, PhD, & Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Güneş Özhan

10 Geçiş Metallerinin Biyokimyasal Roller 96

Peter J. Kennelly, PhD

Çeviri: Güneş Özhan

KISIM



Biyoeenerjetik 109

11 Biyoeenerjetikler: ATP'nin Rolü 109

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, &

Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Ahmet Kızıltunç

12 Biyolojik Oksidasyon 115

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, &

Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Zafer Bayraktutan, Muhammet Çelik

13 Solunum Zinciri ve Oksidatif Fosforilasyon 121

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, &

Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Nurinnisa Öztürk, Esra Laloğlu

KISIM



Karbonhidrat Metabolizması 133

14 Metabolizmaya Genel Bakış ve Metabolik Yakıtların Sağlanması 133

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: Erdiç Devrim

15 Fizyolojik Öneme Sahip Sakkaritler (Karbonhidratlar) 147

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: H. Serdar Öztürk

16 Sitrik Asit Döngüsü: Karbonhidrat, Lipit ve Amino Asit Metabolizmasının Merkezinde Yer Alan Bir Yol 156

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: H. Serdar Öztürk

17 Glikoliz ve Pirüvatın Oksidasyonu 163

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: Serenay Elgün Ülkar

18 Glikojen Metabolizması 171

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: Erdiñç Devrim

19 Glukoneogenez ve Kan Glukozunun Kontrolü 180

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: Serenay Elgün Ülkar

20 Pentoz Fosfat Yolu ve Heksoz Metabolizmasının Diğer Yolları 191

Owen P. McGuinness, PhD

Çeviri: Gülsüm Feyza Türkeş

KISIM

V

Lipit Metabolizması 205

21 Fizyolojik Öneme Sahip Lipitler 205

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Ferhan Girgin Sağın

22 Yağ Asitlerinin Oksidasyonu: Ketogenez 217

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Nevbahar Turgan, Erhan Canbay

23 Yağ Asitlerinin ve Eikozanoidlerin Biyosentezi 226

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Nevbahar Turgan-Erhan Canbay

24 Açılgliserollerin ve Sfingolipitlerin Metabolizması 239

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: H. Asuman Özkara

25 Lipitlerin Taşınması ve Depolanması 247

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: H. Asuman Özkara

26 Kolesterol Sentezi, Taşınması ve Atılımı 259

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Peter A. Mayes, PhD, DSc

Çeviri: Eser Yıldırım Sözmen

KISIM

VI

Proteinlerin ve Amino Asitlerin Metabolizması 273

27 Besinsel Olarak Esansiyel Olmayan Amino Asitlerin Biyosentezi 273

Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Fatma Hümeysra Yerlikaya Aydemir

28 Proteinlerin ve Amino Asit Azotunun Katabolizması 279

Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Ali Ünlü

29 Amino Asitlerin Karbon İskeletlerinin Yıkımı 290

Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Duygu Eryavuz Onmaz

30 Amino Asitlerin Özelleşmiş Ürünlere Dönüşümü 306

Victor W. Rodwell, PhD

Çeviri: Evren Akgöl

31 Porfirinler ve Safra Pigmentleri 315*Victor W. Rodwell, PhD*

Çeviri: Abdullah Sivrikaya

KISIM
VII**Bilgi Kaynağı Olan
Makromoleküllerin
Yapı, Fonksiyon ve
Replikasyonu 329****32 Nükleotitler 329***Victor W. Rodwell, PhD*

Çeviri: Yeşim Özkan

**33 Pürin ve Pirimidin Nükleotitlerinin
Metabolizması 337***Victor W. Rodwell, PhD*

Çeviri: Yeşim Özkan

34 Nükleik Asit Yapısı ve Fonksiyonu 348*P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Yeşim Özkan

**35 DNA Yapısı, Replikasyonu ve
Onarımı 360***P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Oytun Portakal

**36 RNA Sentezi, İşlenmesi ve
Modifikasyonu 384***P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Ebru Dünder Yenilmez, Abdullah Tuli

37 Protein Sentezi ve Genetik Kod 404*P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Rabia Şemsi, Levent Kayrın

38 Gen İfadesinin Düzenlenmesi 420*P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Menekşe Tükenmez, İsmail Sarı

**39 Moleküler Genetik, Rekombinant DNA ve
Genomik Teknoloji 444***P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Rabia Şemsi, Aylin Sepici Dinçel

KISIM
VIII**Hücre Dışı ve Hücre İçi
İletişimin Biyokimyası 467****40 Membranlar: Yapı ve İşlev 467***P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Mehmet Şeneş

41 Endokrin Sistemin Çeşitliliği 488*P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Çiğdem Sönmez

42 Hormon Etkisi & Sinyal İletimi 508*P. Anthony Weil, PhD*

Çeviri: Oğuzhan Zengi

KISIM
IX**Özel Konular (A) 527****43 Beslenme, Sindirim
ve Emilim***David A. Bender, PhD*

Çeviri: Fatma Hande Karpuzoğlu

**44 Mikrobeyinler: Vitaminler ve
Mineraller 535***David A. Bender, PhD*

Çeviri: Zelal Zuhale Kaya

**45 Serbest Radikaller ve Antioksidan
Besinler 549***David A. Bender, PhD*

Çeviri: İrem Nur Savaş

46 Glikoproteinler 554*David A. Bender, PhD*

Çeviri: İrem Nur Savaş

47 Ksenobiyotiklerin Metabolizması 564

David A. Bender, PhD & Robert K. Murray, MD, PhD
Çeviri: Merve Sibel Güngören

48 Klinik Biyokimya 568

David A. Bender, PhD
Çeviri: Deniz İlhan Topcu

53 Kırmızı Kan Hücreleri 653

Peter J. Kennelly, PhD
Çeviri: Güzin Aykal

54 Beyaz Kan Hücreleri 664

Peter J. Kennelly, PhD
Çeviri: Halef Okan Doğan

KISIM

X

Özel Konular (B) 581**49 Hücre İçi Trafik ve Proteinlerin Dağıtımı 581**

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Robert K. Murray, MD, PhD
Çeviri: Oytun Portakal, Levent Kenar

50 Hücre Dışı Matriks 599

Kathleen M. Botham, PhD, DSc, & Robert K. Murray, MD, PhD
Çeviri: Oğuzhan Özcan

51 Kas ve Hücre İskeleti 618

January D. Haile, PhD, & Peter J. Kennelly, PhD
Çeviri: Aylin Sepici Dinçel

52 Plazma Proteinleri ve İmmünglobulinler 634

Peter J. Kennelly, PhD
Çeviri: Fehime Aksungar

KISIM

XI

Özel Konular (C) 677**55 Hemostaz ve Tromboz 677**

Peter L. Gross, MD, MSc, FRCP(C), P. Anthony Weil, PhD, & Margaret L. Rand, PhD
Çeviri: Z. Günnur Dikmen

56 Kanser: Genel Bakış 689

Molly Jacob, MD, PhD, MNASc, FRCPath, Joe Varghese, MD, PhD, & P. Anthony Weil, PhD
Çeviri: Z. Günnur Dikmen

57 Yaşlanmanın Biyokimyası 717

Peter J. Kennelly, PhD
Çeviri: Gülnihal Kulaksız Erkmen

58 Biyokimyasal Vaka Sunumları 729

David A. Bender, PhD
Çeviri: Başak Çeltikçi

Cevap Bankası 741

Çeviri: Serkan Bolat

İndeks 745

Çeviri: Serkan Bolat

Önsöz

Yazarlar ve yayıncılar olarak *Harper'in Resimli Biyokimyası*'nın otuz ikinci baskısını sunmaktan memnuniyet duyuyoruz. *Harper'in Biyokimyası* başlıklı ilk baskı, 1939 yılında San Francisco'daki (Kaliforniya) Kaliforniya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden, kitabın tek yazarı olan Dr. Harold Harper tarafından yayımlandı. Günümüzde *Harper'in Resimli Biyokimyası* adını taşıyan kitap, başlangıçta amaçlandığı gibi, tıp eğitimiyle yakından ilgili biyokimya konularını özetleyen bir kaynak olmaya devam ediyor. Şu anda 83. yılını kutlayan bu tıbbi biyokimya kitabının sonraki baskılarına pek çok yazar katkıda bulunmuştur.

Otuz İkinci Baskının Kapak Resmi

Küresel COVID-19 pandemisi, moleküler tıp ve epidemiyolojinin hem gücünü hem de sınırlamalarını çarpıcı bir şekilde gözler önüne sermiştir. Son derece etkili aşılardan hızla geliştirilmesi, yeni RNA tabanlı yaklaşımların uyarlanmasıyla mümkün olmuştur. Bu aşılardan bağışıklık tepkisini, enfeksiyöz olmayan bir antijenin enjekte edilmesi yerine, genetik olarak kodlanmış antijenlerin endojen ekspresyonu yoluyla aktive eder. Bilim insanları antijen üretimi için, hücre kültürü veya hayvan yerine, bireyin kendi hücrelerini biyoreaktör olarak kullanmıştır. Polinükleotitlerin kendi kendini çoğaltma yetenekleri sayesinde hem aşı geliştirme hem de sonraki büyük ölçekli üretim süreçleri hızlanmıştır. Otuz ikinci baskının kapağındaki resim, daha çok COVID-19 olarak bilinen SARS-CoV-2 koronavirüsünün yüzeyindeki "spike" proteinine (kırmızı renkli) bağlanmış nötralize edici antikor (mavi renkli) gösterir. Antikoru bağlandığı epitop, virüsün ACE-2 reseptörüne bağlandığı yer ile örtüşür. ACE-2 reseptörleri, virüsün insan hücrelerini tanımak, onlara bağlanmak ve ardından istila etmek için kullandığı bir membran proteindir. Terapötik antikorlar, spike proteininin ACE-2 reseptörü ile birleşmesini engelleyerek koruma sağlar.

Otuz İkinci Baskıdaki Değişiklikler

Her zaman olduğu gibi, *Harper'in Resimli Biyokimyası*, hastalıkların ve patolojilerinin anlaşılmasında ve tıbbi uygulamalarda biyokimyanın önemli katkılarını vurgulamaya devam ediyor. Uzun yıllardır katkıda bulunan David A. Bender'ın emekli olmasıyla, Vanderbilt Üniversitesi'nden Prof. Owen P. McGuinness, yeni bir yazar olarak ekibe katılmıştır. Prof. McGuinness'in sağladığı yeni bakış açıları ve özgün görüşlere ek olarak, çoğu bölümün içeriği güncellenmiş ve okuyucuya en güncel ve ilgili bilgiler sunulmuştur. Örneğin, Bölüm 6'da CO₂'nin taşınımı ve akciğerlerden salınımında Bohr etkisinin katkıları, yeniden düzenlenmiş ve genişletilerek açıklanmıştır. Ayrıca, Bölüm 9'da ise enzim regülasyonunda zimojen

aktivasyonunun rolü kısmı güncellenmiş ve kapsamı genişletilerek yeniden düzenlenmiştir.

Kitabın Organizasyonu

Otuz ikinci baskının tüm bölümlerinde biyokimyanın tıbbi rolüne büyük önem verilmiş ve konular on bir ana başlık altında derlenmiştir. Hem çalışmaya yardımcı olmak hem de içerilen bilgilerin kalıcı olmasını sağlamak için Bölüm sonlarına Sorular eklenmiştir. Bölüm 58'in ardından bir Cevap Bankası verilmiştir.

Kısım I, biyokimyanın kısa tarihçesini sunar ve biyokimya ile tıp arasındaki karşılıklı ilişkileri vurgular. Su ve hücre içi pH homeostazının önemini gözden geçirir ve protein yapısının çeşitli düzeylerini ele alır.

Kısım II, hemoglobinin bölümüyle başlar. Sonraki dört bölüm, enzim kinetiği, etki mekanizması, metabolik regülasyonu ve ara metabolizmanın farklı alanlarında metal iyonlarının rolünü ele alır.

Kısım III, biyoenerjitiği ve yüksek enerjili fosfatların enerji yakalama ve aktarmadaki rolüne, biyolojik oksidasyona katılan yükseltgenme - indirgenme reaksiyonlarına ve solunum zinciri ve oksidatif fosforilasyon yoluyla enerji kazanımının metabolik ayrıntılarına değinir.

Kısım IV, glikoliz, sitrik asit döngüsü, pentoz fosfat yolu, glikojen metabolizması, glukoneogenez ve kan glukozunun kontrolü konularını kapsayan karbonhidrat metabolizmasını ele alır.

Kısım V, basit ve kompleks lipidlerin yapısını, lipid taşınması ve depolanmasını, yağ asitleri ve daha karmaşık lipidlerin biyosentezi ve yıkımı ile insanlarda kolesterol biyosentezi ve taşınması reaksiyonlarını ve metabolik düzenlenmesini özetler.

Kısım VI, protein katabolizması, üre biyosentezi ve amino asitlerin katabolizmasını tartışır ve bunların katabolizmasındaki eksikliklerle ilişkili tıbbi açıdan önemli metabolik hastalıkları vurgular. Son bölüm ise porfirin ve safra pigmentlerinin biyokimyasını ele alır.

Kısım VII, öncelikle nükleotitlerin ve nükleik asitlerin yapısını ve işlevini ana hatlarıyla özetler ve ardından DNA replikasyonu ve onarımını, RNA sentezi ve modifikasyonunu, protein sentezini, rekombinant DNA teknolojisinin ilkelerini ve gen ifadesinin düzenlenmesi konularını ayrıntılarıyla açıklar.

Kısım VIII, hücre dışı ve hücre içi iletişim sistemlerini ele alır. Spesifik konular arasında membran yapısı ve işlevi, hormonların etki mekanizmalarının moleküler temelleri ve sinyal iletimi bulunur.

Kısım IX, X ve XI, tıbbi açıdan önemli birçok konuyu ele alır.

Kısım IX, beslenme, sindirim ve emilim, vitaminler dahil mikro besinler, serbest radikaller ve antioksidanlar, glikoproteinler, ksenobiyotik metabolizması ve klinik biyokimya konularını tartışır.

Kısım X, hücre içi trafik ve proteinlerin dağıtımı, hücre dışı matriks, kas ve hücre iskeleti, plazma proteinleri ve immünoglobulinlerin, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin biyokimyası konularını ele alır.

Kısım XI, hemostaz ve tromboz, kansere genel bakış, yaşlanma biyokimyası ve seçilmiş olgu sunumlarını içerir.

Teşekkür

Yazarlar, bu baskının planlanmasındaki rolünden dolayı Michael Weitz'e ve yayına hazırlanmasını denetlediği için Peter Boyle'a teşekkür eder. Ayrıca, düzenleme, dizgi ve çizim çalışmalarındaki çabaları için Tasneem Kauser'e ve KnowledgeWorks Global Ltd.'deki meslektaşlarına teşekkür ederiz. Dünyanın dört bir yanındaki öğrenci ve meslektaşlardan gelen sayısız öneri ve düzeltmeler için minnettarız.

Peter J. Kennelly
Kathleen M. Botham
Owen P. McGuinness
Victor W. Rodwell
P. Anthony Weil

Çeviri Editörü Önsözü

Sevgili Öğrenciler, Değerli Meslektaşlarımız,

Elinizdeki eser, ilk baskısı 1939 yılında yayımlanan ve aradan geçen seksen yılı aşkın sürede tıp ve yaşam bilimlerinde biyokimya eğitiminin vazgeçilmez bir başvuru kaynağı haline gelen **Harper's Illustrated Biochemistry** başlıklı kitabın (yalnızca **Harper** adı da yeterlidir) otuz ikinci baskısının Türkçe çevirisidir. Harold Harper'ın öncülüğünde temelleri atılan bu klasik eser, her yeni baskısında biyokimyanın temel ilkelerini, hastalıkların moleküler temelleri ve klinik uygulamalarla bütünleştirerek aktarmaktadır.

Otuz ikinci baskı, biyokimyanın hızla gelişen alanlarındaki güncel bilgileri yansıtmaya açısından özellikle dikkat çekicidir. Moleküler tıp, genetik, metabolik düzenlemeler, hücresel sinyal iletimi ve klinik biyokimya alanlarındaki güncellemelerin yanı sıra, COVID-19 pandemisiyle ilgili moleküler ve immünolojik yaklaşımlar da bu baskıda önemli yer tutmaktadır. Yeni katkı sağlayan yazarlarla birlikte birçok bölüm yeniden gözden geçirilmiş, içerik hem güncellenmiş hem de pedagojik açıdan daha anlaşılır hale getirilmiştir.

Çeviri sürecinde, önceki baskıda olduğu gibi metnin özgün içeriğine sadık kalınması ve akıcı, anlaşılır bir Türkçe ile sunulması temel hedefimiz olmuştur. Tıp ve yaşam bilimleri eğitiminde kullanılan dil, yalnızca bilgi aktarmakla kalmaz, aynı zamanda kişinin düşünme biçimini de şekillendirir; bu temel doğru esas alınarak, çeviride Türkçenin

zenginliği ve berraklığını korumaya özel önem verilmiş, bilimsel terminolojinin doğru ve tutarlı biçimde kullanılmasına özen gösterilmiştir.

Bu kapsamlı çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen tüm kısım editörlerine ve çevirmenlere özverili katkıları için içtenlikle teşekkür ederiz. Yayın sürecinin her aşamasında titizlikle çalışan yayınevi **Güneş Tıp Kitabevleri**'ne ve teknik ekibine de ayrıca şükranlarımızı sunarız.

Dileğimiz, **Harper'ın Resimli Biyokimyası**'nın bu yeni baskısının tıp, diş hekimliği, eczacılık, biyoloji ve ilgili tüm yaşam ve sağlık bilimleri alanlarında eğitim gören öğrenciler ile meslektaşlarımız için güvenilir, güncel ve yol gösterici bir temel kaynak olmaya devam etmesidir.

Saygılarımızla.

Çeviri Editörü

Doğan Yücel

Çeviri Yardımcı Editörleri

Serkan Bolat, Duygu Harmanacı

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Dr. Evren AKGÖL

Burhaniye Devlet Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Prof. Dr. Fehime AKSUNGAR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üye. Yasemin ATICI

Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr.

Fatma Hümeysra YERLİKAYA AYDEMİR

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güzin AYKAL

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Hamidiye Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Doç. Dr. Zafer BAYRAKTUTAN

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Serkan Bolat

Adana Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Öğr. Gör. Dr. Erhan CANBAY

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Murat CİHAN

Memorial Health Group
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Dr. Öğr. Üyesi Muhammet ÇELİK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Başak ÇELTİKÇİ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Erdinç DEVRİM

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Aylin SEPİCİ DİNÇEL

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Z. Günnur DİKMEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Halef Okan DOĞAN

Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Gülnihal KULAKSIZ ERKMEN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Merve Sibel GÜNGÖREN

Mamak Devlet Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Dr. Duygu HARMANCI

NHP İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Dr. Öğr. Üyesi Zelal Zuhul KAYA

İstanbul Nişantaşı Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma Hande KARPUZOĞLU

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent KAYRIN

Girne Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Levent KENAR

Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Tıbbi Kimyasal Biyolojik Radyolojik ve
Nükleer Savunma Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ahmet KIZILTUNÇ

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Esra LALOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Duygu ERYAVUZ ONMAZ

Bandırma Onyedli Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Oğuzhan ÖZCAN

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Güneş ÖZHAN

İzmir Yüksek Teknoloji Enstitüsü
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü &
İzmir Biyotıp ve Genom Merkezi

Prof. Dr. Yeşim ÖZKAN

Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. H. Asuman ÖZKARA

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Nurinnisa ÖZTÜRK

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. H. Serdar ÖZTÜRK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oytun PORTAKAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ferhan GİRGIN SAĞIN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. İsmail SARI

Kırklareli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

İrem Nur SAVAŞ

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Ceyhan CERAN SERDAR

Ankara Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Muhittin Abdulkadir SERDAR

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Abdullah SİVRİKAYA

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Çiğdem SÖNMEZ

Ankara Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Prof. Dr. Eser YILDIRIM SÖZMEN

Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Rabia ŞEMSİ

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Mehmet ŞENEŞ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Doç. Dr. Deniz İlhan TOPCU

İzmir Şehir Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği

Prof. Dr. Abdullah TULİ

Emekli Öğretim Üyesi
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Nevbahar TURGAN

Emekli Öğretim Üyesi
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Arş. Gör. Dr. Menekşe TÜKENMEZ

Kırklareli Üniversitesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Gülsüm Feyza TÜRKES

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Serenay ELGÜN ÜLKAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ali ÜNLÜ

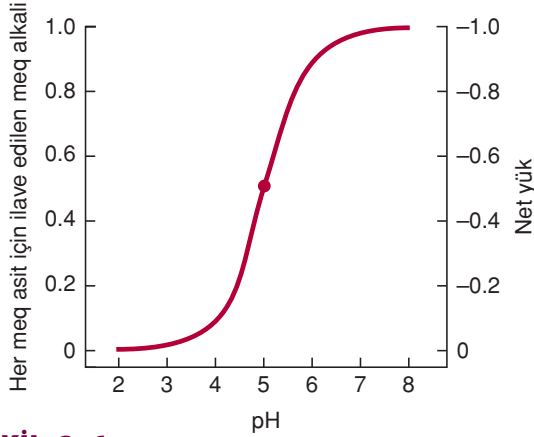
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Öğr. Gör. Dr. Ebru DÜNDAR YENİLMEZ

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Doç. Dr. Oğuzhan ZENGİ

Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi
Tıbbi Biyokimya Kliniği



ŞEKİL 2-6 HA asidi titrasyon eğrisi. Eğrinin ortasındaki kalın nokta pK_a , 5.0 değerini gösterir.

Zayıf Asitler, Sulu Bir Çözeltinin pH'ını Oluşturmak ve Korumak İçin Kullanılabilir

Zayıf asitlerin veya bazların ve bunların konjugatlarının çözeltileri tamponlama, başka bir deyişle kuvvetli asit veya baz ilavesinin ardından pH'daki bir değişime direnç gösterme özelliği gösterir. Birçok metabolik reaksiyona protonların serbest bırakılması veya alınması eşlik eder. Oksidatif metabolizma, tamponlanmaz ise ciddi asidoza neden olabilecek olan karbonik asidin anhidriti olan CO_2 'yi üretir. Sabit bir pH'nın biyolojik olarak sürdürülmesi, pH'daki bir değişikliğe direnç için protonları kabul eden veya serbest bırakan fosfat, bikarbonat ve proteinlerle tamponlamayı içerir. Doku ekstratları veya enzimleri kullanan laboratuvar deneyleri için, MES ([2-N-morfolino] - etansülfonik asit, pK_a 6.1), inorganik ortofosfat (pK_{a2} 7.2), HEPES (N-hidroksietilpiperazin-), N^2 -etansülfonik asit, pK_a 6.8) veya Tris (tris [hidroksimetil] aminometan, pK_a 8.3) gibi tamponların eklenmesiyle sabit pH korunur. İstenilen pH'ya göre pK_a değeri, hangi tamponun seçileceğinin ana belirleyicisidir.

Tamponlama, zayıf bir asit veya baz titre ederken bir pH metre kullanılarak gözlenebilir (Şekil 2-6). Tamponlu bir çözeltiliye asit veya baz eklenmesine eşlik eden pH değişimini de hesaplayabiliriz. Aşağıdaki örnekte, tamponlanmış çözelti (za-

yıf bir asit, $pK = 5.0$ ve konjuge bazı) başlangıçta dört pH değerinden birindedir. Her çözeltinin 1 meq'una 0.1 meq KOH eklendiğinde ortaya çıkan pH değişimini hesaplayacağız.

Eklenen her miliekivalan OH^- başına pH'taki değişim olan ΔpH 'nin başlangıçtaki pH değerine bağlı olduğuna dikkat edin. Solüsyon, pH'daki değişikliklere en etkili şekilde pK_a değerine yakın pH değerlerinde direnç gösterir. **Zayıf bir asit ve konjuge bazını içeren bir çözelti, en etkili şekilde $pK_a \pm 1.0$ pH birimi aralığında tamponlar.**

Şekil 2-6 ayrıca asidin bir molekülü üzerindeki net yükün pH ile nasıl değiştiğini göstermektedir. -0,5 düzeyinde bir kesirli yük, tek bir molekülün kesirli bir yük taşıdığı anlamına gelmez, ancak verilen bir molekülün herhangi bir zamanda bir birim negatif yüke sahip olma olasılığının 0.5 olması anlamına gelir. Makromoleküllerdeki net yükün pH'nın bir fonksiyonu olarak dikkate alınması, iyon değişim kromatografisi ve elektroforez gibi ayırıştırma tekniklerinin temelini sağlar (bkz. Bölüm 4).

Bir Protonun Ayrışma Eğilimi Moleküler Yapıya Bağlıdır

Biyolojik açıdan önemli birçok asit birden fazla ayrışan gruba sahiptir. Yerel negatif yükün varlığı yakındaki asidik gruplardan proton salınımını engelleyerek pK_a değerlerini yükseltir. Bu, fosforik asit ve sitrik asidin ayrışan üç grubunun pK_a değerleri ile gösterilmiştir (Tablo 2-2). Bitişik yükün etkisi mesafe ile azalır. Karboksil grupları arasında iki metilen grubuna sahip olan süksinik asit için ikinci pK_a , 5.6 iken ek bir metilen grubuna sahip olan glutarik asit için ikinci pK_a , 5.4'tür.

pK_a Değerleri Ortamın Özelliklerine Bağlıdır

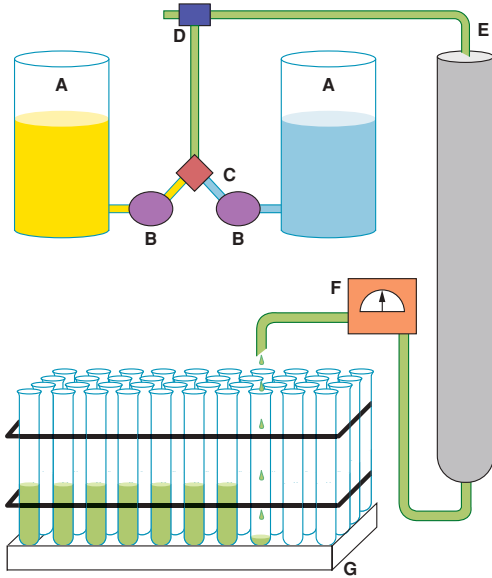
İşlevsel bir grubun pK_a değeri de ortamdan derinden etkilenir. Ortam, ayrışmamış asidin mi yoksa konjuge bazının mı yüklü tür olduğuna bağlı olarak, su içindeki değerine göre pK_a 'yı yükseltebilir veya azaltabilir. Dielektrik sabitinin pK_a üzerindeki etkisi, suya etanol ilave edilerek gözlenebilir. Etanol, suyun yüklü bir türü çözme yeteneğini azalttığı için, bir karboksilik asidin pK_a 'sı artarken, bir aminin pK_a 'sı azalır.

İlk pH	5.00	5.37	5.60	5.86
$[A^-]_{ilk}$	0.50	0.70	0.80	0.88
$[HA]_{ilk}$	0.50	0.30	0.20	0.12
$([A^-]/[HA])_{ilk}$	1.00	2.33	4.00	7.33
0.1 meq KOH Eklenmesi Şunu Verir				
$[A^-]_{son}$	0.60	0.80	0.90	0.98
$[HA]_{son}$	0.40	0.20	0.10	0.02
$([A^-]/[HA])_{son}$	1.50	4.00	9.00	49.0
$\log ([A^-]/[HA])_{son}$	0.18	0.60	0.95	1.69
Son pH	5.18	5.60	5.95	6.69
ΔpH	0.18	0.60	0.95	1.69

TABLO 2-2 Monoprotik, Diprotik ve Triprotik Asitlerin Göreceli Güçleri

Laktik asit	$pK = 3.86$		
Asetik asit	$pK = 4.76$		
Amonyum iyonu	$pK = 9.25$		
Karbonik asit	$pK_1 = 6.37$;	$pK_2 = 10.25$	
Süksinik asit	$pK_1 = 4.21$;	$pK_2 = 5.64$	
Glutarik asit	$pK_1 = 4.34$;	$pK_2 = 5.41$	
Fosforik asit	$pK_1 = 2.15$;	$pK_2 = 6.82$;	$pK_3 = 12.38$
Sitrik asit	$pK_1 = 3.08$;	$pK_2 = 4.74$;	$pK_3 = 5.40$

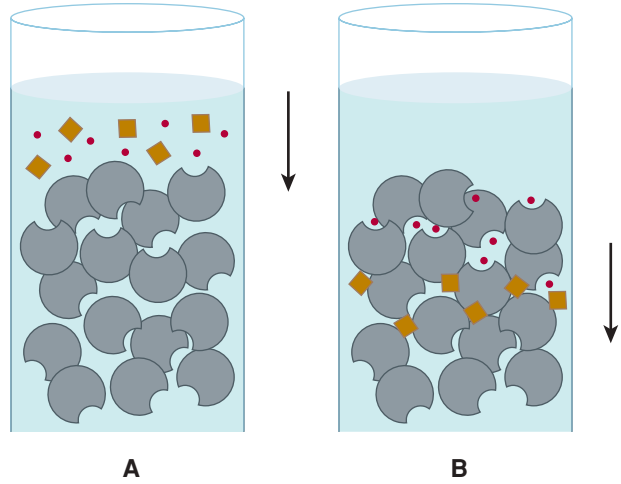
Not: Tablolarda verilen değerler pK_a değerleridir (ayırışma sabitinin -logu).



ŞEKİL 4-2 Tipik bir sıvı kromatografi sisteminin ana bileşenleri. Programlanabilir bir sıvı kromatografi sisteminin ana bileşenleri gösterilmektedir. A: Mobil faz sıvılarının hazneleri (sarı, açık mavi); B: Mikroişlemci kontrollü pompalar (mor); C: Karışım haznesi (kırmızı); D: Analit yüklemek için enjeksiyon portu (koyu mavi); E: Sabit faz matrisini içeren cam, metal veya plastik kolon (gri); F: spektrofotometrik, florometrik, kırılma indisi veya elektrokimyasal dedektör (turuncu) ve G: Eluent sıvısının (yeşil), fraksiyon olarak adlandırılan porsiyonlarını; bir dizi ayrı test tüpü, flakon veya bir mikrotitre plağında yer alan kuyucuklar içinde toplamak için kullanılan fraksiyon toplayıcı. Mikroişlemci, sıvıyı yalnızca bir hazneden pompalamak (izokratik elüsyon), kademeli bir gradyan oluşturmak için önceden belirlenmiş bir noktada hazneleri değiştirmek ya da çok kademeli veya sürekli bir gradient üretmek üzere iki hazneden sıvıları zaman içinde değişen oranlarda karıştırmak üzere programlanabilir.

Boyut Dışlama (Size-Exclusion) Kromatografisi

Boyut dışlama (size-exclusion) veya bir diğer ismiyle, jel filtrasyon kromatografisi; proteinleri hem moleküler kütlelerinin hem de şeklin bir fonksiyonu olan Stokes yarıçaplarına göre ayırır. Uzun bir protein, dönen bir pervane gibi hızla yuvarlanır, aynı kütleyle sahip küresel bir proteinden daha büyük bir etkili hacim kaplar. Boyut dışlama (size-exclusion) kromatografisinde, gözenekleri bir nehir kıyısındaki girintilere benzer olan gözenekli boncuklar (Şekil 4-3) kullanılır. Aşağı akışta yüzen bir nesne nehir kıyısındaki bir girintiye sürüklendiğinde, nesnenin aşağı akış hareketi, nesne akıntıya tekrar kapılana kadar geciktirilir. Benzer şekilde, Stokes yarıçapları gözeneklere giremeyecek kadar büyük olan proteinler (dışlanmış proteinler), sürekli olarak akan mobil fazda kalır ve gözeneklerin bir kısmına veya tümüne girebildikleri için hareketleri geciken daha küçük proteinlerden *daha önce* kolondan çıkar. Mevcut gözeneklerin kaçta kaçının belirli bir protein tarafından erişilebilir olduğu, ve dolayısıyla bu proteinin hareketlerini ne kadar geciktirebileceği, azalan boyutla birlikte artar. Böylece, proteinler Stokes yarıçaplarına göre *büyükten küçüğe* doğru bir sıralama ile (ilk başta büyük olanlar çıkacak şekilde) jel filtrasyon kolonunun ucundan dışarıya çıkar.



ŞEKİL 4-3 Boyut dışlama (size exclusion) kromatografisi.

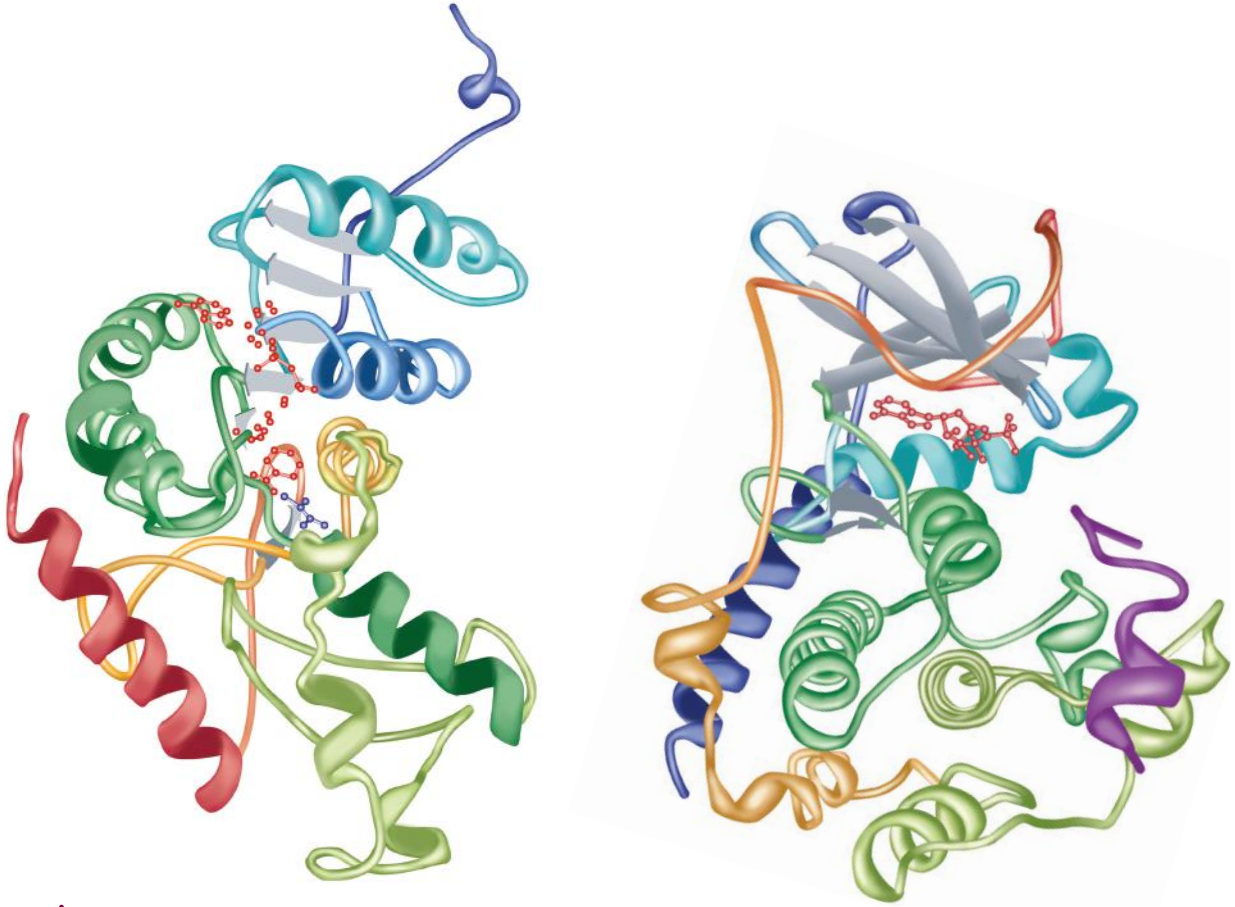
A: Jel filtrasyon kolonunun tepesinden, büyük moleküllerin (kah-verengi) ve küçük moleküllerin (kırmızı) bir karışımı uygulanır. B: Kolona girdikten sonra, küçük moleküller sabit faz matrisinde (gri) yer alan gözeneklere girer ve mobil faz (mavi) kolondan aşağı doğru akarken, dışlanan büyük moleküllerin gerisinde kalır.

İyon Değişim (Ion-Exchange) Kromatografisi

İyon değişim kromatografisinde, proteinler, sabit faz ile yük-yük etkileşimlerine girer. Belirli bir pH'da net bir pozitif yüke sahip olan proteinler, karboksilatlar veya sülfatlar gibi negatif yüklü fonksiyonel gruplar ile derivatize edilmiş boncuklara (katyon değiştiricilere) yapışacaktır. Benzer şekilde, net negatif yüke sahip proteinler; tipik olarak üçüncül veya dördüncül aminler gibi, pozitif yüklü fonksiyonel gruplara sahip boncuklara (anyon değiştiricilere) yapışacaktır. Yapışmayan proteinler, matriksin içinden akar ve uzaklaşır. Daha sonra, mobil fazın iyonik kuvvetinin kademeli olarak yükseltilip, yük-yük etkileşimlerinin zayıflatılmasıyla, bağlanmış proteinler seçici olarak matristen sökülebilir. Safaştırma, Protein karışımında yer alan her bir bileşenin net yükünü (gerek büyüklük, gerekse +/- olarak) değiştirecek şekilde mobil fazın pH'ına müdahale edilerek, saflaştırma geliştirilebilir.

Hidrofobik Etkileşim Kromatografisi

Hidrofobik etkileşim kromatografisi; proteinleri, hidrofobik gruplarla (örneğin, fenil Sefaroz, oktil Sefadeks) kaplanmış sabit bir faz matrisi ile bağlantı kurma eğilimine bağlı olarak ayırır. Açıkta hidrofobik yüzeyleri olan proteinler, yüksek iyonik kuvvetli bir mobil faz kullanılarak artırılan hidrofobik etkileşimler yoluyla matrisi yapışır. Yapışmayan proteinlerin yıkanarak kolondan uzaklaştırılmasını takiben, mobil fazın tuz konsantrasyonu aşamalı olarak düşürülerek polaritesi azaltılır. Protein ile sabit faz arasındaki etkileşim özellikle güçlü ise, mobil fazın polaritesini azaltmak ve hidrofobik etkileşimleri zayıflatmak için mobil faza etanol veya gliserol ilave edilebilir.



ŞEKİL 5-8 İki domain içeren polipeptitler. **Solda:** Tetramerik enzim laktat dehidrogenazın bir monomer biriminin üç boyutlu yapısı, NADH (kırmızı) ve pirüvat (mavi) substratları bağlanmış olarak gösterilmiştir. NADH'daki tüm bağlar gösterilmemektedir. Polipeptit zincirinin rengi görünür spektrum boyunca maviden (N-terminal) turuncuya (C-terminal) doğru derecelendirilmiştir. Polipeptidin N-terminal kısmının, NADH bağlanmasından sorumlu olan enzim kısmının üst kısmını kapsayan bir ardışık domain oluşturduğuna dikkat ediniz. Benzer şekilde, C-terminal kısmı pirüvat bağlanmasından sorumlu bir ardışık domain oluşturur (Protein Veri Bankası ID no: 3ldh'ye uyarlanmıştır). **Sağda:** cAMP-bağımlı protein kinazın (Bkz. Bölüm 42) katalitik alt biriminin üç boyutlu yapısı, substrat analogu ADP (kırmızı) ve peptit (mor şerit) bağlanmış olarak gösterilmiştir. Polipeptid zincirinin rengi, görünür spektrum boyunca mavi (N-terminal) ile turuncu (C-terminal) arasında derecelendirilmiştir. Protein kinazlar, ATP'nin γ -fosforil grubunu protein ve peptit substratlarına transfer eder (Bkz. Bölüm 9). Polipeptidin N-terminal kısmının, ADP'yi bağlayan β tabaka açısından zengin bir ardışık domain oluşturduğuna dikkat ediniz. Benzer şekilde, C-terminal kısmı, peptit substratının bağlanmasından sorumlu olan α heliks bakımından zengin bir ardışık alan oluşturur (Sol, Protein Veri Bankası Kimlik No: 3ldh'den izin alınarak uyarlanmıştır; Sağ, Protein Veri Bankası Kimlik No: 1jbp'den izin alınarak uyarlanmıştır).

lirler. **Monomerik** proteinler tek bir polipeptit zincirinden oluşurken, **dimerik** proteinler iki polipeptit zinciri içerir. **Homodimerler**, aynı polipeptit zincirinin iki kopyasından oluşurken, **heterodimerlerde** polipeptit zincirleri birbirinden farklıdır. Hetero-oligomerik proteinlerin farklı alt birimlerini ayırt etmek için Yunan harfleri (α , β , γ vb.) kullanılır ve alt birimlerin sayısını belirtmek için alt indisler eklenir. Örneğin, α_4 ifadesi homotetramerik bir proteini tanımlarken, $\alpha_2\beta_2\gamma$ ifadesi üç farklı türde toplam beş alt birim içeren bir proteini ifade eder.

Şematik Diyagramlar Belirli Yapısal Özellikleri Vurgular

Üç boyutlu yapıları belirlenmiş binlerce proteine, Protein Veri Bankası (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>) ve diğer veri tabanları aracılığıyla erişmek mümkündür. Her atomun pozisyonunu gösteren görüntüler elde edile-

bilirken, küçük bir proteinin içindeki binlerce atom genellikle bu tür tasvirleri kolayca yorumlanamayacak kadar karmaşık hale getirir. Bu nedenle, ders kitapları, dergiler, internet siteleri gibi kaynaklar, genellikle proteinlerin üç boyutlu yapılarına ilişkin belirli özellikleri vurgulayan basitleştirilmiş şematik diyagramlar kullanır. Şerit diyagramları (Ribbon diagrams, bkz. Şekil 5-6 ve 5-8), polipeptit omurgasının konformasyonunu takip eder; burada sarmallar (veya bazen silindirler) α sarmal bölgelerini, ok işaretleri ise β tabaka bölgelerini gösterir. Daha basitleştirilmiş bir temsilde, polipeptit omurgasının yolu, her amino asit kalıntısının α -karbon atomlarının yerleri belirlenerek ve bunlar doğrusal segmentlerle birleştirilerek gösterilir. Belirli yapı-fonksiyon ilişkilerini vurgulamak amacıyla, bu şematik diyagramlarda genellikle seçili amino asitlerin yan zincirleri de gösterilir.

Buna karşın, hemoglobin sanki iki proteinmiş gibi davranır. Akciğerlerdeki 100 mm Hg ve üzeri yüksek P_{O_2} değerlerinde, oksijene yüksek bir afinite sergiler ve bu da ona oksijeni hemen hemen her mevcut hem demirine bağlama yeteneği verir. Bu protein formu genellikle **R**, yani **gevşemiş, durum**daki hemoglobin olarak adlandırılır. Periferik dokularda karşılaşılan daha düşük P_{O_2} değerlerinde, 40 mm Hg ve altı, hemoglobin oksijene çok daha düşük bir görünür afinite gösterir. Hemoglobinin bu düşük afiniteye, **gergin** ya da **T durumuna** geçişi, akciğerlerde daha önce alınan oksijenin büyük bir kısmını serbest bırakmasını sağlar. Yüksek ve düşük afiniteye sahip R ve T durumları arasındaki bu dinamik geçiş, hemoglobinin sigmoidal O_2 -bağlanma eğrisinin temelini oluşturur.

HEMOGLOBİNLERİN ALLOSTERİK ÖZELLİKLERİ DÖRDÜNCÜL YAPILARINDAN KAYNAKLANIR

Hemoglobinin dördüncül yapısı, bu tetramerik proteini, akciğerler ve periferik dokular arasında O_2 ve CO_2 'nin karşılıklı taşınmasındaki benzersiz biyolojik rollerine

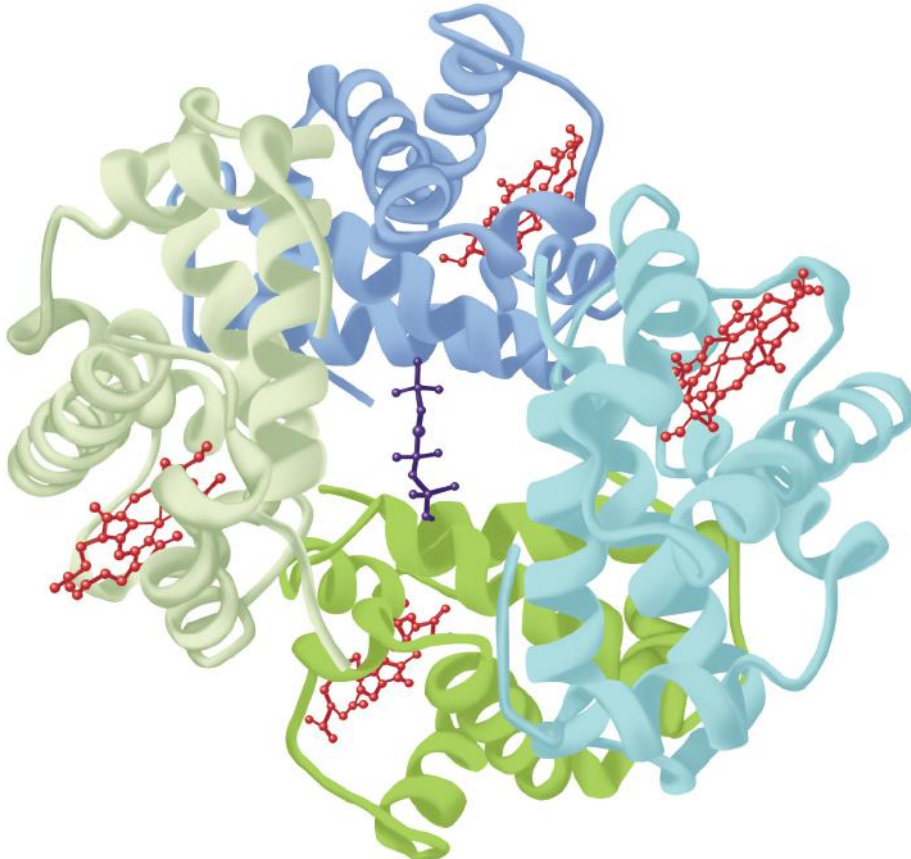
uyum sağlayan, monomerik miyoglobinde bulunmayan, çarpıcı ek özellikler kazandırır.

Hemoglobin Tetrameriktir

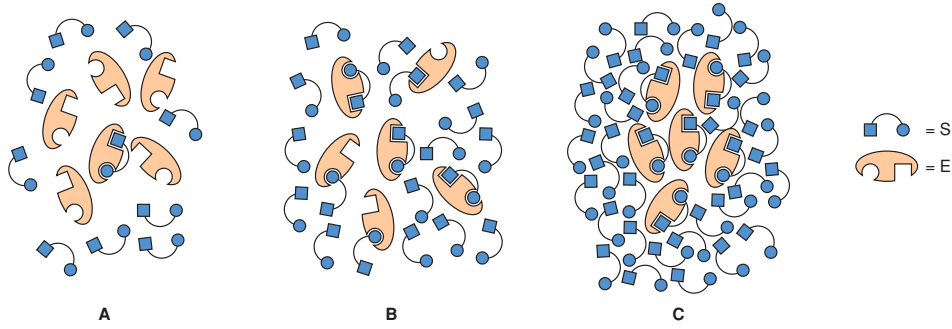
Hemoglobinler, benzer ancak farklı iki polipeptit alt biriminin çiftlerinden oluşan tetramerlerdir (Şekil 6-6). Her alt birim tipini belirtmek için Yunan harfleri kullanılır. Başlıca hemoglobinlerin alt birim bileşimi $\alpha_2\beta_2$ (HbA; normal yetişkin hemoglobini), $\alpha_2\gamma_2$ (HbF; fetal hemoglobin), $\alpha_2\beta^s_2$ (HbS; orak hücreli hemoglobin) ve $\alpha_2\delta_2$ 'dir (HbA2; minör yetişkin hemoglobini). İnsan hemoglobininin β , γ ve δ zincirlerinin birincil yapıları yüksek oranda korunmuştur.

Hemoglobinin Beta Alt Birimleri ve Miyoglobin Neredeyse Özdeş İkincil ve Üçüncül Yapılara Sahiptir

Mevcut amino asitlerin türü ve sayısındaki farklılıklara rağmen, miyoglobin ve hemoglobin A'nın β polipeptidi neredeyse aynı ikincil ve üçüncül yapıya sahiptir. Benzerlikler, hem ve sarmal bölgelerin konumunu ve karşılaştırılabilir konumlarda benzer özelliklere sahip amino asitlerin varlığını içerir. Sekiz yerine yedi



ŞEKİL 6-6 Hemoglobin. 2,3-bisfosfoglisarat (koyu mavi) molekülü ile bağlı deoksihemoglobinin üç boyutlu yapısı gösterilmektedir. İki α alt birimi daha koyu yeşil ve mavi tonlarında, iki β alt birimi daha açık yeşil ve mavi tonlarında ve hem prostetik grupları kırmızı renktedir. (1b86 sayılı Protein Veri Bankası'ndan izin alınarak uyarlanmıştır.)



ŞEKİL 8-5 K_m 'in altında bir substrat konsantrasyonunun varlığında (A), K_m 'ye eşit bir konsantrasyonda ve K_m 'nin çok üzerinde bir konsantrasyonda (C) bir enzim-enzim kompleksinin temsili. A, B ve C noktaları Şekil 8-4'teki noktalara karşılık gelir.

Michaelis sabiti K_m , v_i 'nin enzimin belirli bir konsantrasyonunda elde edilebilen maksimum hızın ($V_{max}/2$) yarısı olduğu substrat konsantrasyonudur. Bu nedenle K_m , substrat konsantrasyonu ile ilgilidir. Başlangıç tepkime hızının $[S]$ ve K_m 'ye olan bağımlılığı, Michaelis-Menten denkleminin üç koşul altında değerlendirilmesiyle gösterilebilir.

1. $[S]$, K_m 'den çok daha düşük olduğunda (Şekil 8-4 ve 8-5'teki A noktası), $K_m + [S]$ terimi esasen K_m 'ye eşittir. $K_m + [S]$ 'yi K_m ile değiştirmek, denklemi (29) şuna indirger

$$v_i = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \quad v_i \approx \frac{V_{max} [S]}{K_m} \approx \frac{V_{max}}{K_m} [S] \quad (30)$$

burada $\approx$ "yaklaşık olarak eşit" anlamına gelir. V_{max} ve K_m sabit olduğundan, oranları sabittir. Başka bir deyişle, $[S]$ K_m 'nin önemli ölçüde altında olduğunda, v_i $[S]$ ile orantılıdır. Bu nedenle, başlangıç tepkime hızı $[S]$ ile doğru orantılıdır.

2. $[S]$, K_m 'den çok daha büyük olduğunda (Şekil 8-4 ile 8-5'teki C noktası) $K_m + [S]$ terimi esasen $[S]$ 'ye eşittir. $K_m + [S]$ 'yi $[S]$ ile değiştirmek, denklemi (29) şuna indirger

$$v_i = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \quad v_i \approx \frac{V_{max} [S]}{[S]} \approx V_{max} \quad (31)$$

Böylece $[S]$ K_m 'yi büyük ölçüde aştığında, tepkime hızı en üst değerine ulaşır (V_{max}) ve substrat konsantrasyonundaki daha fazla artıştan etkilenmez.

3. $[S] = K_m$ olduğunda (Şekil 8-4 ile 8-5'teki B noktası)

$$v_i = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} = \frac{V_{max} [S]}{2[S]} = \frac{V_{max}}{2} \quad (32)$$

Denklem (32), $[S]$ K_m 'ye eşit olduğunda başlangıç hızının yarı maksimum olduğunu belirtir. Denklem (32) ayrıca K_m 'nin başlangıç hızının yarı maksimum olduğu substrat konsantrasyonu olduğunu ve deneysel olarak bundan belirlenebileceğini ortaya koyar.

Michaelis-Menten Denkleminin Doğrusal Bir Biçimi K_m ile V_{max} 'ı Belirlemek için Kullanılır

V_{max} 'ın sayısal değerinin doğrudan ölçümü ve dolayısıyla K_m 'nin hesaplanması, doygunluk koşullarına ulaşmak için genellikle pratikte olmayan yüksek substrat konsantrasyonları gerektirir. Michaelis-Menten denkleminin doğrusal bir biçimi bu zorluğun üstesinden gelir ve V_{max} ve K_m 'nin, substratın doyurucu konsantrasyonlarından daha düşük konsantrasyonlarda, elde edilen başlangıç hızı verilerinden tahmin edilmesine izin verir. Denklem (29) ile başlayalım,

$$v_i = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]} \quad (29)$$

Ters çevirelim,

$$\frac{1}{v_i} = \frac{K_m + [S]}{V_{max} [S]} \quad (33)$$

Düzenleyelim,

$$\frac{1}{v_i} = \frac{K_m}{V_{max} [S]} + \frac{[S]}{V_{max} [S]} \quad (34)$$

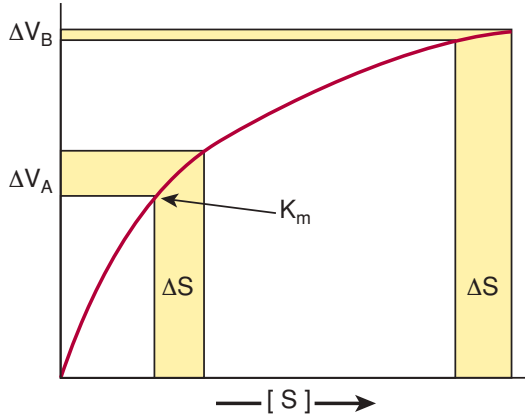
Daha yalın gösterelim,

$$\frac{1}{v_i} = \left(\frac{K_m}{V_{max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}} \quad (35)$$

Denklem (35), $y = 1/v_i$ ve $x = 1/[S]$ bir doğru denklemdir, $y = ax + b$. Bu nedenle, $1/v_i$ 'nin y olarak $1/[S]$ 'nin x olarak bir fonksiyonu olarak çizimi, y eksenini kestiği nokta $1/V_{max}$ ve eğimi K_m/V_{max} olan düz bir çizgi verir. Böyle bir grafiğe **çift-karşılıklı** veya **Lineweaver-Burk grafiği** denir (Şekil 8-6). Denklem (36)'nın y terimini sıfıra eşitlemek ve x için çözmek, doğrunun x eksenini kestiği noktanın $-1/K_m$ olduğunu ortaya çıkarır:

$$0 = ax + b; \text{ dolayısıyla } x, \text{ yalnız bırakıldığında, } x = -\frac{b}{a} = -\frac{1}{K_m} \quad (36)$$

K_m eğim ve doğrunun y eksenini kestiği noktadan hesaplanabilir, ama muhtemelen en kolay şekilde doğrunun x eksenini kestiği negatif noktadan hesaplanır.

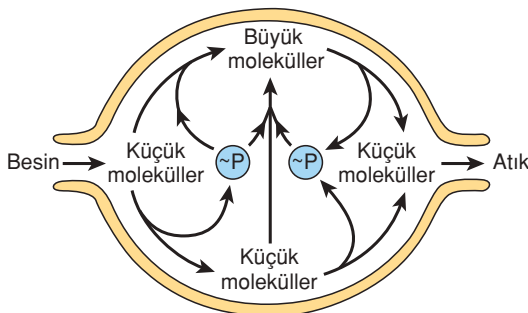


ŞEKİL 9-1 Enzim tarafından katalizlenen bir tepkime hızının, ΔV , substrat konsantrasyonunun K_m 'ye yakın (ΔV_A) veya K_m 'nin çok üzerinde (ΔV_B) aynı artımlı değişime farklı tepkisi.

süreçlerin kontrol edildiği mekanizmaları ana hatlarıyla açıklar ve bazı açıklayıcı örnekler sunar.

METABOLİT AKIŞININ DÜZENLENMESİ AKTİF YA DA PASİF OLABİLİR

İlk başta metabolik enzimlerin normalde maksimum hızlarında çalışması arzu edilebilir görünse de bu, verimi veya akışı substratın kullanılabilirliğindeki değişikliklere göre ayarlamak için çok az alan bırakır. Bir enzim substratla doyurulduğunda, ürün oluşum hızı substratın kullanılabilirliğindeki bir artışı karşılayacak şekilde artmaz (bkz. Şekil 9-1). Üstelik, substratın kullanılabilirliğindeki nispeten büyük düşüşler bile hızda yalnızca orantısız olarak küçük düşüşler üretecektir. Sonuç olarak, çoğu enzim, substratlar için K_m değerlerinin substratın ortalama hücre içi konsantrasyonlarına yakın olma eğiliminde olduğu şekilde evrimleşmiştir, böylece substrat konsantrasyonundaki değişiklikler metabolit akışında buna karşılık gelen değişiklikler üretir (Şekil 9-1). Substrat seviyesindeki değişikliklere verilen yanıtlar, metabolit akışının hücreler arası koordinasyonu için önemli ancak *pasif* bir araçtır. Hücre dışı sinyallere adaptasyon, enzim verimliliğini *aktif* bir şekilde düzenleyen mekanizmalar gerektirir.



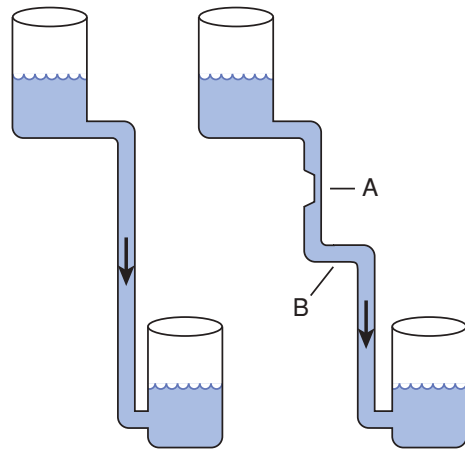
ŞEKİL 9-2 Kararlı durumdaki ideal hücre. Metabolit akışının tek yönlü olduğuna dikkat ediniz

Metabolit Akışı Tek Yönlü Olma Eğilimindedir

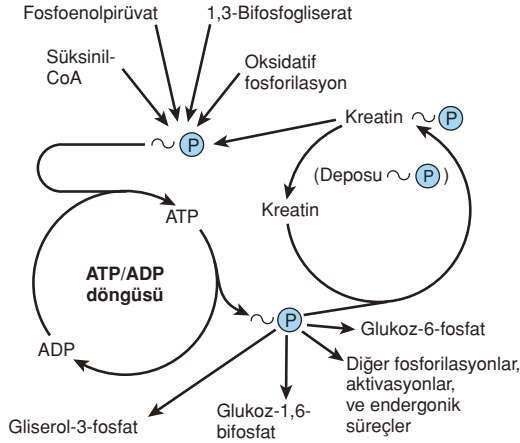
Normalde, canlı hücreler, metabolik ara ürünlerin ortalama konsantrasyonlarının zaman içinde nispeten sabit kaldığı dinamik bir sabit durumda bulunur. Bu, canlı hücrelerde, bir enzim katalizli tepkimenin ürünlerinin, diğer enzim katalizli tepkimeler için substrat görevi gördüğü ve bu tepkimeler tarafından hızla uzaklaştırıldığı gerçeğini yansıtır (Şekil 9-2). Bu koşullar altında, birçok sözde tersinir enzim katalizli tepkimede akış tek yönlü olarak gerçekleşir. Birbirine bağlı ardışık enzim katalizli tepkimelerden oluşan bir yolda, yolak ara ürünlerinin sürekli tükenmesi, serbest enerjide ürün oluşumu lehine küçük veya hatta bir miktar olumsuz değişikliklerle karakterize edilen tepkimeler için bile dengeyi bozar, çünkü serbest enerjideki genel değişiklik tek yönlü metabolit akışını destekler. Bu durum, bir ucu diğerinden daha alçakta olan bir boru boyunca suyun akışına benzer. Borudaki su akışı, yükseklikteki genel değişim nedeniyle, kıvrımlar veya bükülmeler olmasına rağmen tek yönlü kalır; bu, yolağın serbest enerjisindeki genel değişime karşılık gelir (Şekil 9-3).

BÖLMELERE AYIRMA METABOLİK VERİMLİLİĞİ SAĞLAR VE DÜZENLEMİYİ KOLAYLAŞTIRIR

Ökaryotlarda, ortak biyomolekülleri sentezleyen ve parçalayan anabolik ve katabolik yollar genellikle fiziksel olarak birbirlerinden ayrılır. Belirli metabolik yollar yalnızca özel hücre tiplerinde veya ayrı hücre içi bölgelerde bulunur. Örneğin, yağ asidi biyosentezi sitozolde gerçekleşirken, yağ asidi oksidasyonu mitokondri içinde gerçekleşir (bkz. Bölüm 22 ve 23) ve birçok parçalayıcı enzim lizozom adı verilen organellerin içinde bulunur. Ayrıca, görünür bir şekilde antagonistik yollar, her biri bir veya daha fazla benzersiz ara ürünün oluşumuyla ilerlediği takdirde, fiziksel bariyerlerin yokluğunda bir arada bu-



ŞEKİL 9-3 Hız sınırlayıcı bir adım (A) ve ΔG değeri 0'a yakın bir adım (B) içeren bir yolak için hidrostatik analogi.



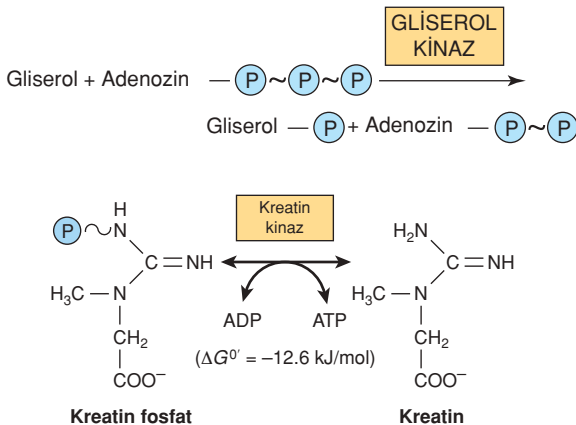
ŞEKİL 11-6 Yüksek enerjili fosfatın transferinde ATP/ADP siklusunun rolü

kozdan laktatın oluşumu ile net iki adet $\sim\text{P}$ ' in sentezi gerçekleşir (Bkz. bölüm 17).

3. **Sitrik asit siklusu.** Süksinat tiokinaz adımıyla bir adet $\sim\text{P}$ direkt olarak sıklusta üretilir (bkz. Şekil 16-3)

Omurgasız kaslarda oluşan **arjinin fosfatı** ile beyin, sperm, kalp ve omurgalı kaslarında oluşan **kreatin fosfatı** içeren **fosfajenler** grup transfer potansiyelinin depo formu olarak fonksiyon görürler. ATP kas kontraksiyonu için enerji kaynağı olarak hızla kullanıldığı zaman, fosfajenler ATP konsantrasyonunun devamlılığını sağlar. Fakat ATP/ADP oranı yüksek olduğu zaman fosfajenlerin konsantrasyonu enerji deposu olarak görev almak üzere artabilir (Şekil 11-7).

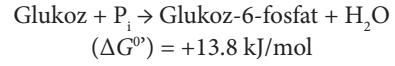
ATP daha düşük serbest hidroliz enerjisi içeren bileşikler oluşturmak için fosfat verici olarak etkilediği zaman (bkz. Tablo 11-1), fosfat grubu aynı şekilde düşük enerjili bir moleküle aktarılır. Örneğin, gliserol-3-fosfat oluşturmak için gliserolün fosforilasyonu:



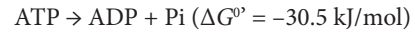
ŞEKİL 11-7 ATP ve kreatin arasında yüksek enerjili fosfatın transferi.

ATP Termodinamik Olarak Gerçekleşmeyen Reaksiyonlar İle Termodinamik Olarak Gerçekleşen Reaksiyonların Eşleşmesini Sağlar

Endergonik reaksiyonlar serbest enerji girişi olmaksızın gerçekleşemez. Örneğin, glikolizin ilk reaksiyonu olan glukozun glukoz-6-fosfata fosforilasyonu bir hayli endergoniktir ve fizyolojik şartlarda ilerlemez (Bkz. Şekil 17-2).



Bundan dolayı, reaksiyonun gerçekleşmesi için ATP'nin terminal fosfatının hidrolizi gibi çok fazla ekzergonik bir reaksiyon ile eşleşmek zorundadır.



1. ve 2. reaksiyonlar heksokinaz enzimi tarafından katalizlenen bir reaksiyonla eşleştirildiğinde, glukozun fosforilasyonu fizyolojik şartlar altında geri dönüşsüz olan, oldukça ekzergonik bir reaksiyona kolayca ilerler. Birçok "aktivasyon" reaksiyonu bu modeli izler.

Adenilil Kinaz (Miyokinaz) Adenin Nükleotidlerini Birbirine Dönüştürür

Bu enzim birçok hücrede bulunur ve aşağıdaki reaksiyonu katalizler:



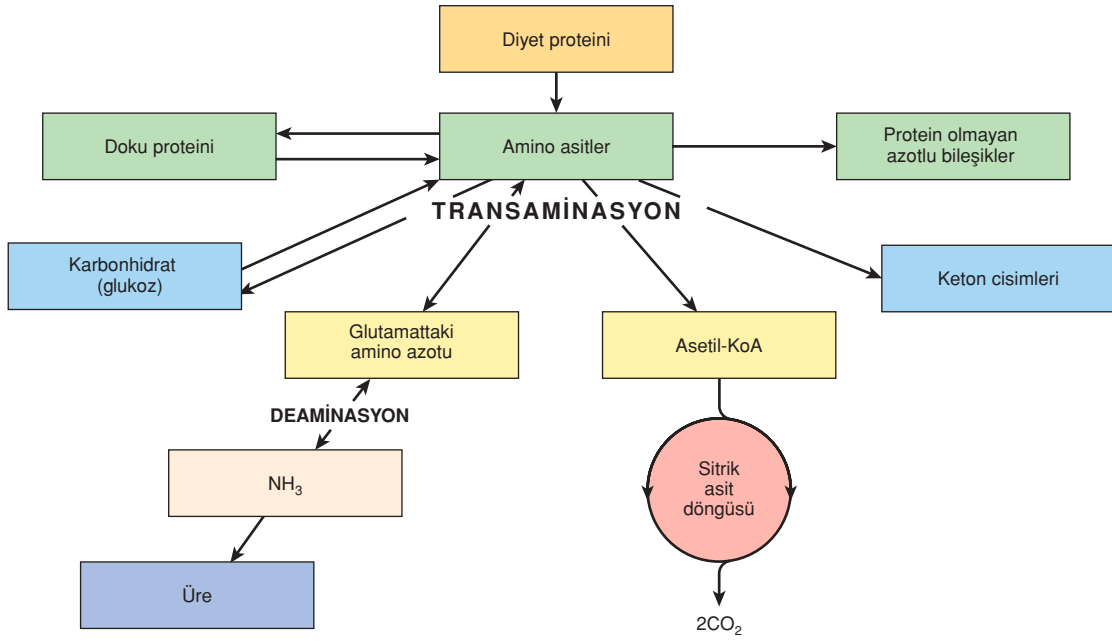
Adenilil kinaz, hücrede enerji homeostazının devamı için önemlidir zira şunların gerçekleşmesine izin verir:

1. ATP sentezinde kullanılacak ADP'deki grup transfer potansiyeli.
2. ATP içeren aktivasyon reaksiyonları sonucunda oluşan AMP'nin yeniden ADP'ye fosforile edilmesi.
3. ATP tükendiğinde AMP konsantrasyonu artar; böylece AMP, katabolik reaksiyonların hızını artırmak üzere metabolik (allosterik) bir sinyal olarak işlev görebilir ve bu da sonucunda daha fazla ATP üretilmesini sağlar.

ATP'den AMP Oluştuğunda, İnorganik Pirofosfat (PP_i) Sentezlenir

PP_i'nin salgılanması ile ATP doğrudan AMP'ye hidrolizlenir (bkz. Tablo 11-1). Bu durum, örneğin, uzun zincirli yağ asitlerinin aktivasyonunda gerçekleşir (bkz. Şekil 22-3).

Bu reaksiyon serbest enerjinin ısı olarak kaybıyla başlar (bu ısı kaybı aktivasyon reaksiyonunun sağlar) ve **inorganik pirofosfataz** (Bu reaksiyonun kendisi büyük bir $\Delta G^\circ = -19.2 \text{ kJ/mol}$ değerine sahiptir) ile katalizlenen PP_i'nin hidrolitik parçalanması ile ileriye doğru ilerler. Pirofosfat yoluyla yapılan aktivasyonların, ADP ve P_i oluştuğundaki gibi bir tane değil iki tane $\sim\text{P}$ ' in kaybıyla sonuçlandığına dikkat edilmelidir



ŞEKİL 14-5 Başlıca yolları ve son ürünleri gösteren amino asit metabolizmasının genel görünümü

Bir Organın Anatmik Konumu ve Kan Dolaşımı Metabolizmayı Entegre Eder

Besinler bağırsakta sindirildiğinde, substratlar ya doğrudan alınıp portal vene girer ya da paketlenerek lenf sistemine salgılanır. Portal ven emilen tüm substratları karaciğere gönderir. Substrata bağlı olarak, karaciğer portal vene verilenin küçük veya büyük bir kısmını alabilir ve geri kalanının sistemik dolaşıma geçmesine izin verebilir. Lenfatik dolaşıma giren substratlar, karaciğere uğramayıp içeriğini sistemik dolaşıma boşaltan ortak bir torasik kanda birleşir.

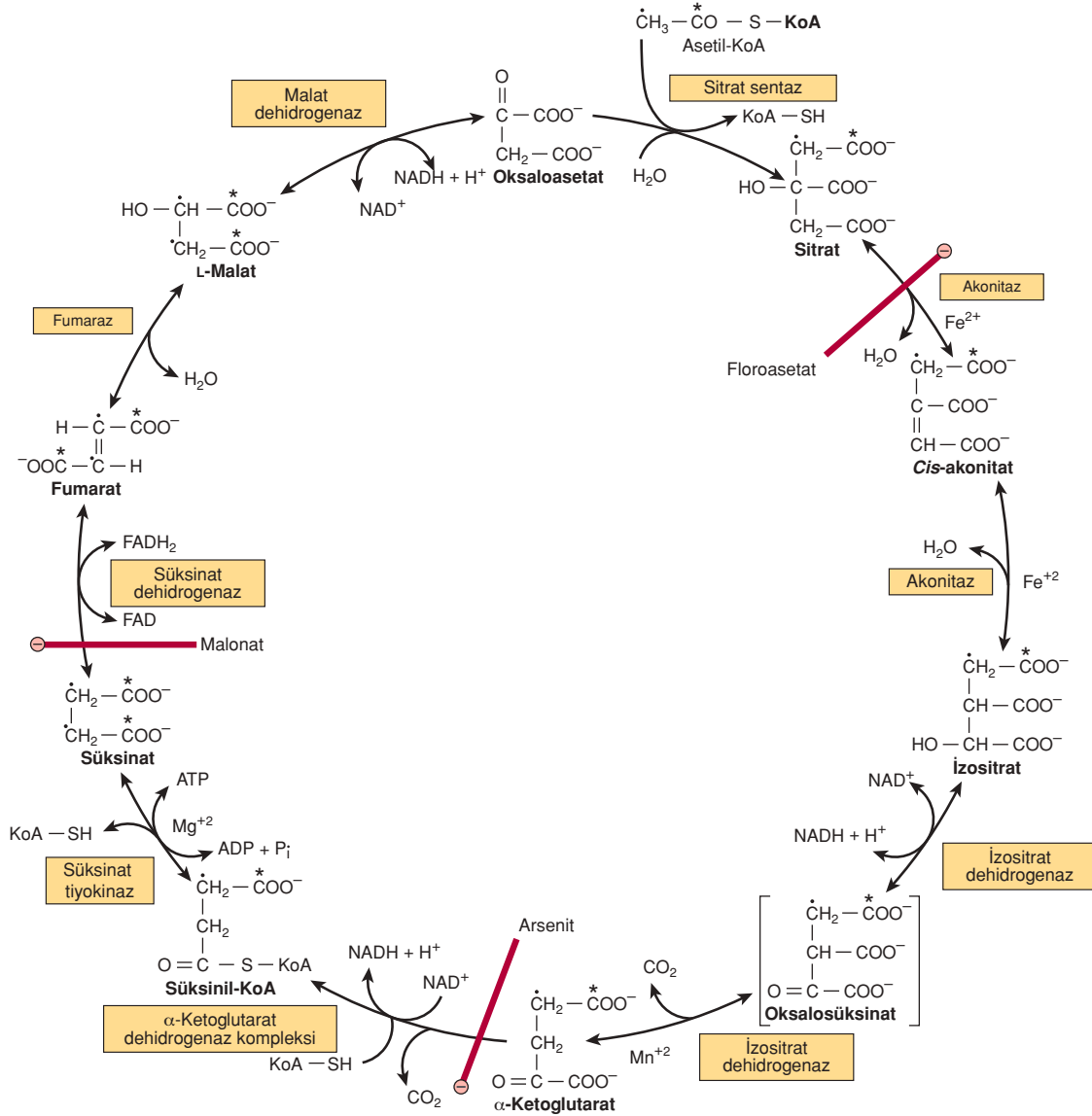
Diyetle alınan proteinin sindiriminden kaynaklanan **amino asitler** ve karbonhidratların sindiriminden kaynaklanan **glukoz** hepatik portal ven yoluyla emilir. Karaciğer, bu substratların değişken bir kısmını sistemik dolaşıma girmeden önce uzaklaştırarak suda çözünen bu metabolitlerin kan konsantrasyonunu düzenleme rolüne sahiptir (Şekil 14-6). Glukoz ve amino asitlerin alımı düzenlenmiş bir süreçtir.

Glukoz söz konusu olduğunda, tokluk durumunda emilen glukozun ~%10 ila 15'i karaciğer tarafından alınır (bkz. Şekil 14-1). Çoğunluğu glikojen sentezlemek için kullanılır (**glikojenez**, bkz. Bölüm 18). Küçük bir kısmı yağ asidi sentezi için kullanılır (**lipogenez**, bkz. Bölüm 23) ve geri kalanı sitrik asit döngüsünde oksitlenebilir pirüvat üretmek üzere glikoliz yoluyla parçalanır. Karaciğer tarafından alınmayan glukoz beyin ve iskelet kası da dâhil olmak üzere pek çok doku tarafından oksitlenir. Öğünler arasında karaciğer hızla glukoz üreticisine dönüşür. Açlık durumunda karaciğer birincil glukoz kaynağıdır (bkz. Şekil 14-1). Glukoz iki kaynaktan elde edilir; depolanmış glikojen (**glikojenoliz**; bkz. Bölüm 18) ve laktat, gliserol ve amino asitler gibi metabolitlerden glukoz sentezi (**glukoneogenez**; bkz. Bölüm 19).

Karaciğer, diyetle aldığımız birçok amino asidin tüketicisidir. Glukoz gibi, emilen amino asitlerin yalnızca bir kısmı karaciğer tarafından uzaklaştırılır. Geriye kalanlar ise periferik dokular tarafından uzaklaştırılır. Karaciğerde **başlıca plazma proteinlerinin** (örneğin albümin, fibrinojen) **sentezinde** substrat olarak görev alırlar. Önemli bir kısmı **deamine edilir**. Amino asitlerin karbon omurgası oksitlenebilirken, azot üreye dönüştürülür, böbreğe taşınır ve atılır (bkz. Bölüm 28). Kalan amino asitler öncelikle protein sentezi için periferik dokular tarafından alınır.

Ana diyet **lipitleri** (Şekil 14-7), bağırsakta mono- ve di-asilgliserollere ve yağ asitlerine hidrolize edilen ve daha sonra bağırsak mukozasında yeniden esterleştirilen tri-asilgliserollerdir. Burada proteinle (yani apolipoproteinlerle) paketlenerek lenfatik sisteme ve oradan da plazma **lipoproteinlerinin** en büyüğü olan şilomikronlar olarak kan dolaşımına salgılanırlar (bkz. Bölüm 25). Şilomikronlar ayrıca A, D, E ve K vitaminleri dâhil olmak üzere diyetle alınan diğer lipitte çözünen besinleri de içerir (bkz. Bölüm 44). İnce bağırsaktan emilen glukoz ve amino asitlerin aksine, şilomikron tri-asilgliserolü doğrudan karaciğer tarafından alınmaz. İlk olarak, lipoprotein lipaz bulunan dokular tarafından metabolize edilir; bu enzim, tri-asilgliserolü hidrolize ederek yağ asitlerini açığa çıkarır. Açığa çıkan yağ asitleri, doku lipitlerine dâhil edilir veya enerji olarak oksitlenir. Şilomikron kalıntıları karaciğer tarafından temizlenir. Uzun zincirli yağ asitlerinin diğer önemli kaynağı yağ dokusu ve karaciğerde karbonhidrattan sentezidir (**lipogenez**) (bkz. Bölüm 23).

Yağ dokusu tri-asilgliserolü vücudun ana yakıt rezervidir. Gerektiğinde hidrolize edilir (**lipoliz**) ve gliserol ile esterleşmemiş (serbest) yağ asitleri dolaşıma salınır. Gliserol, glukoneogenez için bir substrat olarak kullanılır (bkz. Bölüm 19). Yağ asitleri serum albüminine bağ-



ŞEKİL 16-3 Sitrik asit (Krebs) döngüsü. Solunum zincirinde NADH ve FADH₂'nin oksidasyonu oksidatif fosforilasyon yoluyla ATP oluşumuna yol açar. Asetil-KoA'nın döngü boyunca ilerleyişini takip etmek için asetil kısmının iki karbon atomu karboksil karbonu (*) ile işaretli ve metil karbonu (· ile işaretli) üzerinde işaretlenerek gösterilmiştir. Döngünün bir dönüşünde iki karbon atomu CO₂ olarak kaybedilir, bu karbon atomları döngüye yeni giren asetil-KoA'dan değil, sitratın oksaloasetattan gelen kısmından ayrılır. Bununla birlikte, döngünün tek bir dönüşünün tamamlanmasından sonra, yenilenmiş olan oksaloasetat artık işaretlenmiştir ve döngünün bir sonraki dönüşünde açığa çıkan CO₂ molekülleri de artık işaretlenmiş olur. Süksinat simetrik bir bileşiktir, bundan dolayı süksinat oluşan basamakta oksaloasetattan gelen dört karbon atomu da süksinat üzerinde işaretlenmiş gibi görünür. Glukoneogenez sırasında, oksaloasetattaki bu işaretli karbonlardan bir kısmı glukoz ve glikojenin yapısına girerler (Şekil 20-1). Floroasetat, malonat ve arsenit tarafından inhibe olan (⊖) basamaklar şekilde belirtilmiştir

anaplerotik bir yol (pirüvat karboksilaz) kullandığından, bu da fazladan sitrat ve dolayısıyla izositrat demektir. Fazla izositrat, akonitaz üzerinde bir frenleyici görevi görür. Kanalize olma nedeniyle, akonitaz kendi ürünü olan izositratın birikmesi yoluyla inhibe edildiğinde, sitrat yağ asidi sentezi için mitokondriden sitozole taşınmak üzere sadece serbest çözeltide bulunur. "Serbest" sitrat daha sonra yağ asidi sentezi için asetil-KoA kaynağı olmak üzere döngü dışına (katapleroz) ihraç edilebilir. Bu, ATP ve indirgeyici eşdeğerler üretmek için sitrik asit döngüsü aktivitesinin sürdürülmesini sağlar.

Bu enerji, döngü sitozolde yağ asidi sentezi için asetil-KoA kaynağı olarak sitrat sağlarken, enerji gerektiren yağ asidi sentezi sürecini desteklemek için gerekli olacaktır.

Bazı bitkilerde bir zehir olan **floroasetat** bulunur ve bunların tüketimi otlayan hayvanlar için ölümcül olabilir. Antikanser ajanlar olarak kullanılan bazı florlu bileşikler ve endüstriyel kimyasallar (pestisitler dâhil) floroasetata metabolize olurlar. Floroasetat toksiktir, çünkü floroasetil-KoA oksaloasetat ile birleşerek floro-sitratı oluşturur ve bu da akonitazı inhibe ederek sitratın birikmesine neden olur.

Glikojen granülleri ayrıca **lizozomlar** tarafından da yutulabilir. Burada asit maltaz glikojenin glukoza hidrolizini katalizler. Bu durum özellikle yenidoğanlarda glukoz homeostazında önemli olabilir. Lizozomal asit maltazın genetik eksikliği tip II glikojen depo hastalığına (Pompe hastalığı; bkz. Tablo 18-2) neden olur. Glikojenin lizozomal katabolizması hormonal kontrol altındadır.

SIKLİK AMP GLİKOJENOLİZ VE GLİKOJENEZİN DÜZENLENMESİNİ ENTEGRE EDER

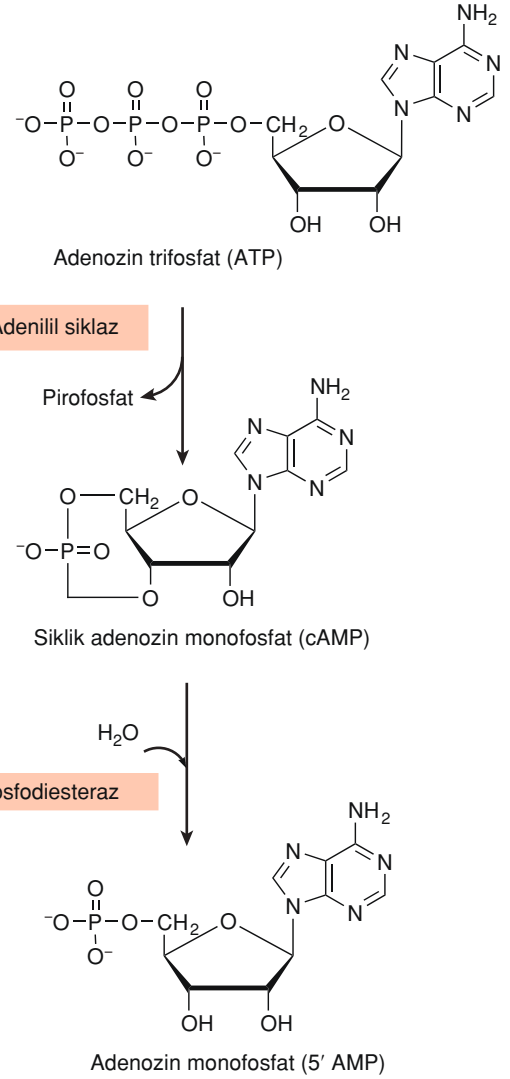
Glikojen metabolizmasını kontrol eden başlıca enzimler olan glikojen fosforilaz ve glikojen sentaz, allosterik mekanizmalar, subsellüler lokalizasyon ve hormon etkisine yanıt olarak enzim proteininin tersinir fosforilasyonu ve defosforilasyonu yoluyla kovalan modifikasyon ile zıt yönlerde düzenlenir (bkz. Bölüm 9). Glikojen fosforilazın fosforilasyonu enzimin aktivitesini artırır; glikojen sentazın fosforilasyonu ise enzimin aktivitesini azaltır.

Fosforilasyon, **epinefrin**, **norepinefrin** ve **glukagon** gibi hormonlara yanıt olarak hücre zarlarının iç yüzeyinde **adenilil siklaz** tarafından ATP'den oluşturulan siklik AMP'ye (cAMP) (Şekil 18-5) yanıt olarak artar. cAMP **fosfodiesteraz** tarafından hidrolize edilir, böylece hormon etkisi sona erer; karaciğerde insülin fosfodiesteraz aktivitesini artırır.

Glikojen Fosforilaz Düzenlemesi Karaciğer ve Kasta Farklıdır

Karaciğerde glikojenin rolü, kandaki glukoz konsantrasyonunu korumak için dolaşıma verilecek serbest glukozu sağlamaktır; kasta ise glikojenin rolü, kas kasılması için ATP gereksinimine yanıt olarak glikoliz için bir glukoz-6-fosfat kaynağı sağlamaktır. Her iki dokuda da enzim, hormonal ve diğer sinyallere yanıt olarak fosforilaz kinaz tarafından katalizlenen fosforilasyon ile aktive edilir (fosforilaz a elde etmek için) ve fosfoprotein fosfataz tarafından katalizlenen defosforilasyon ile inaktive edilir (fosforilaz b elde etmek için).

Bu hormonal kontrolün anlık olarak geçersiz hale gelmesi söz konusudur. Her iki dokuda da aktif fosforilaz a, ATP ve glukoz-6-fosfat tarafından allosterik olarak inhibe edilir; karaciğerde, ancak kasta değil, serbest glukoz da bir inhibitördür. Kas fosforilazı, enzimin (inaktif) defosforile b-formunun allosterik aktivatörü olarak görev yapan 5' AMP için bir bağlanma bölgesine (bkz. Şekil 18-5) sahip olmasıyla karaciğer izoenziminden farklıdır. 5' AMP kas hücresinin enerji durumunun güçlü bir sinyali olarak işlev görür; ADP konsantrasyonu artmaya başladığında (ATP oluşumuna izin vermek için artan substrat metabolizmasına gerek duyulduğunu gösterir), adenilat kinaz tepkimesinin bir sonucu olarak oluşur: $2 \times \text{ADP} \leftrightarrow \text{ATP} + 5' \text{ AMP}$. Kas ve karaciğer glikojen fosforilazının farklı dü-

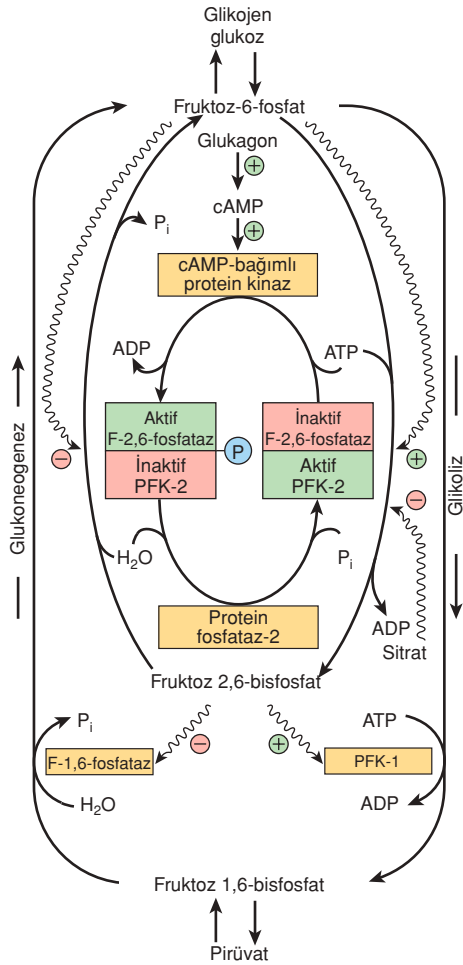


ŞEKİL 18-5 Siklik AMP (3',5'-adenilik asit, cAMP) oluşumu ve hidrolizi.

zenlenmesi muhtemelen glikojenin karaciğer ve kastaki farklı rollerini yansıtmaktadır. Plazma glukozunu kontrol etmek için karaciğer glikojeni salınır. Glukoz talepleri hızla değişebileceğinden bunun hızlı olması gerekir. Örneğin egzersizde karaciğer glukoz üretimi egzersizden sonraki birkaç dakika içinde iki kat artar. Gecikme olsaydı glukoz düzeyleri düşerdi. Ekzojen glukoz verilirse, hiperglisemi-yi önlemek ve glikojen sentezini en üst düzeye çıkarmak için karaciğer hızla glukoz üretimini durdurmalı ve glukoz tüketicisi haline gelmelidir. Kasta, glikojen kasılan kas tarafından kullanılır ve bu nedenle kasın enerji durumuna (kalsiyumun yanı sıra 5' AMP) çok duyarlıdır.

cAMP GLİKOJEN FOSFORİLAZI AKTİVE EDER

Fosforilaz kinaz cAMP'ye yanıt olarak aktive olur (Şekil 18-6). cAMP konsantrasyonunun artırılması cAMP'ye bağımlı protein kinazı aktive eder, bu da inaktif fosfori-



ŞEKİL 19-4 Karaciğerde glikoliz ve glukoneogenezin fruktoz 2,6-bisfosfat ve iki işlevli enzim PFK-2/F-2,6-fosfataz (6-fosfofrukto-2-kinaz/fruktoz 2,6-bisfosfataz) tarafından kontrolü. (F-1,6-fosfataz, fruktoz 1,6-bisfosfataz; PFK-1, fosfofrukto-1-kinaz-1 [6-fosfofrukto-1-kinaz].) Dalgalı gövdeli oklar allosterik etkileri gösterir.

yeterince yavaş gelişirse, çok daha düşük konsantrasyonlar tolere edilebilir. Kuşlarda kan glukoz düzeyi oldukça yüksek (14 mmol/L), geviş getiren hayvanlarda ise oldukça düşüktür (koyunlarda ~2.2 mmol/L ve sığırlarda 3.3 mmol/L). Bu daha düşük olan normal düzeyler, geviş getirenlerin diyetle alınan karbonhidratın neredeyse tümünü kısa zincirli yağ asitlerine fermente etmelerine bağlıdır ve tokluk durumunda bu yağ asitleri, dokuların ana metabolik yakıtı olarak glukozun yerine geçmektedir.

KAN GLUKOZUNUN KAYNAĞI DİYET, GLUKONEOGENEZ VE GLİKOJENOLİZDİR

Sindirilebilen diyet karbonhidratlarından açığa çıkan glukoz, galaktoz ve fruktoz, **hepatik portal ven** yoluyla karaciğere taşınır. Galaktoz ve fruktoz karaciğerde hemen glukozla dönüştürülür (bkz. Bölüm 20).

Glukoz, glukoneogeneze uğrayan iki grup bileşikten oluşur (bkz. Şekil 16-4 ve 19-1): (1) doğrudan net olarak glukozla dönüştürülenler, **amino asitlerin** çoğu ve **propionat** gibi ve (2) dokulardaki glukoz metabolizmasının ürünleri olanlar. Böylelikle, iskelet kası ve eritrositlerde glikoliz ile oluşan **laktat**, karaciğer ve böbreğe taşınarak tekrar glukozla dönüştürülür ve dolaşım yoluyla dokulara oksidasyon için iletilir. Buna **Cori döngüsü**, ya da **laktik asit döngüsü** denir (Şekil 19-5).

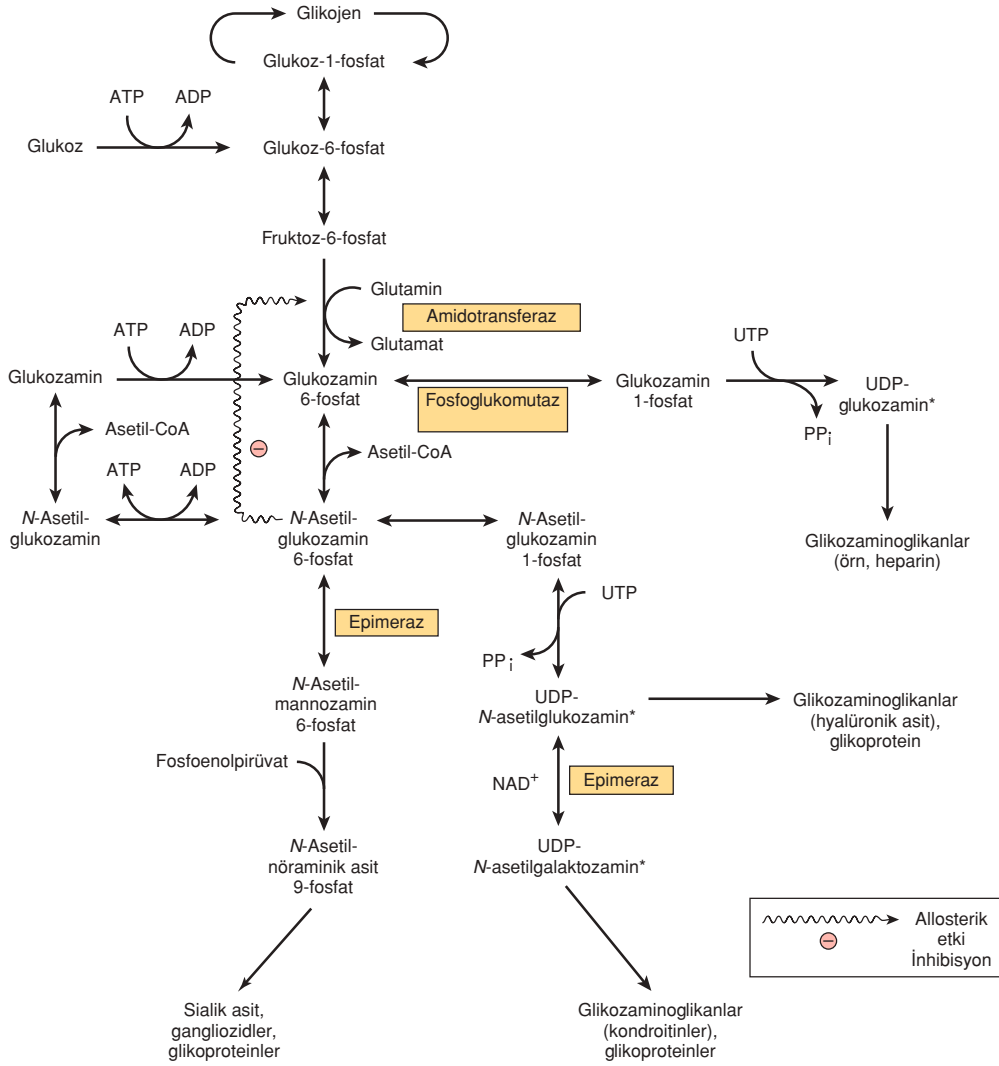
Açlık durumunda, iskelet kasından önemli miktarda alanin salınır, bu miktar katabolize olan kas proteinlerindeki miktarın çok üzerindedir. Alanin, kas glikojeninin glikoliziyle üretilen pirüvatın transaminasyonu ile oluşur ve karaciğere taşınarak tekrar pirüvata transaminasyonun ardından glukoneogenez için substrat olarak kullanılır. Bu **glukoz-alanin döngüsü** (bkz. Şekil 19-5), açlık durumunda kan glukozunu sabit tutmak için dolaylı olarak kas glikojeninin kullanmasını sağlar. Yağ dokusu tarafından salınan gliserol ile kas tarafından salınan laktat, glukoneogenezin diğer karbon kaynaklarıdır. Karaciğerde pirüvattan (veya gliserolden) glukoz sentezlemek için gereken ATP, adipoz dokuda lipolizden gelen yağ asitlerinin oksidasyonundan elde edilir. Glukoz ayrıca glikojenoliz yoluyla karaciğer glikojeninden de oluşur (bkz. Bölüm 18).

Kan Glukoz Konsantrasyonu Metabolik ve Hormonal Mekanizmalarla Düzenlenir

Kan glukoz konsantrasyonunun sabit tutulması, tüm homeostatik mekanizmalar arasında en iyi düzenlenenlerden birisidir ve bu süreç karaciğer, karaciğer dışı dokular ve çok sayıda hormonu da kapsar. Karaciğer hücreleri her iki yöne doğru (GLUT 2 taşıyıcısı aracılığıyla) glukozla serbest geçişir, ekstrahepatik doku hücreleri (pankreas β -adacıkları dışında) nispeten geçirgen değildir ve bu dokuların tek yönlü glukoz taşıyıcıları insülin tarafından düzenlenir. Sonuç olarak, kan dolaşımından glukoz alınması, ekstrahepatik dokularda glukoz kullanımının belirleyicisidir, ancak her koşulda hız kısıtlayıcı değildir (bkz. Bölüm 14). Hücre zarlarında bulunan çeşitli glukoz taşıyıcı proteinlerin rolü **Tablo 19-2**'de gösterilmiştir.

Glukokinaz Yemek Sonrasında Kan Glukozunun Düzenlenmesinde Önemlidir

Heksokinazın glukoz için K_m 'si düşüktür ve karaciğerde düşük kapasite ile doyumluğa ulaşır ve tüm normal koşullar altında hızı sabittir. Böylece, karaciğerin gereksinimini karşılamak için glikoliz hızının yeterli olmasını sağlar. Glukokinaz, glukoz için oldukça yüksek K_m 'ye (daha düşük afinite) sahip allosterik bir enzimdir, bu sayede hepatik portal vende glukoz konsantrasyonu arttıkça aktivitesi de artar (Şekil 19-6). Açlık durumunda glukokinaz nükleusta lokalizedir. Hücre içi glukoz konsantrasyonunun artmasına yanıt olarak, karbonhidrat yanıt elementi bağlayıcı proteinin (CREBP) yönlendirmesiyle sitozole geçer. Karbonhidratlı bir yemekten sonra glikojen ve yağ



ŞEKİL 20-7 Amino şekerlerin metabolizmasındaki karşılıklı ilişkilerin özeti. (*UDPGlc'ye benzer.) Diğer pürin veya pirimidin nükleotidleri de benzer şekilde şekerlere veya amino şekerlere bağlanabilir. Örnekler arasında timidin difosfat (TDP)-glukozamin ve TDP-N-asetilglukozamin bulunur

kullanılarak idrarda glukoz ölçüldüğünde yanlış pozitif sonuçlar verebilir (bkz. Bölüm 48). Çeşitli ilaçlar glukozun üronik asit yoluna giriş hızını artırır. Örneğin, barbitat veya klorobütanolün ratlara uygulanması glukozun glukuronat, L-gulonat ve askorbata dönüşümünde önemli derecede bir artışa sebep olur. Aminopirin ve antipirin pentozürik deneklerde ksilülozun atılımını artırır. Ayrıca pentozüri, zengin pentoz kaynağına sahip olan armut gibi meyvelerin görece yüksek miktarda tüketilmesinden sonra ortaya çıkar (**sindirim sistemi pentozürisi**).

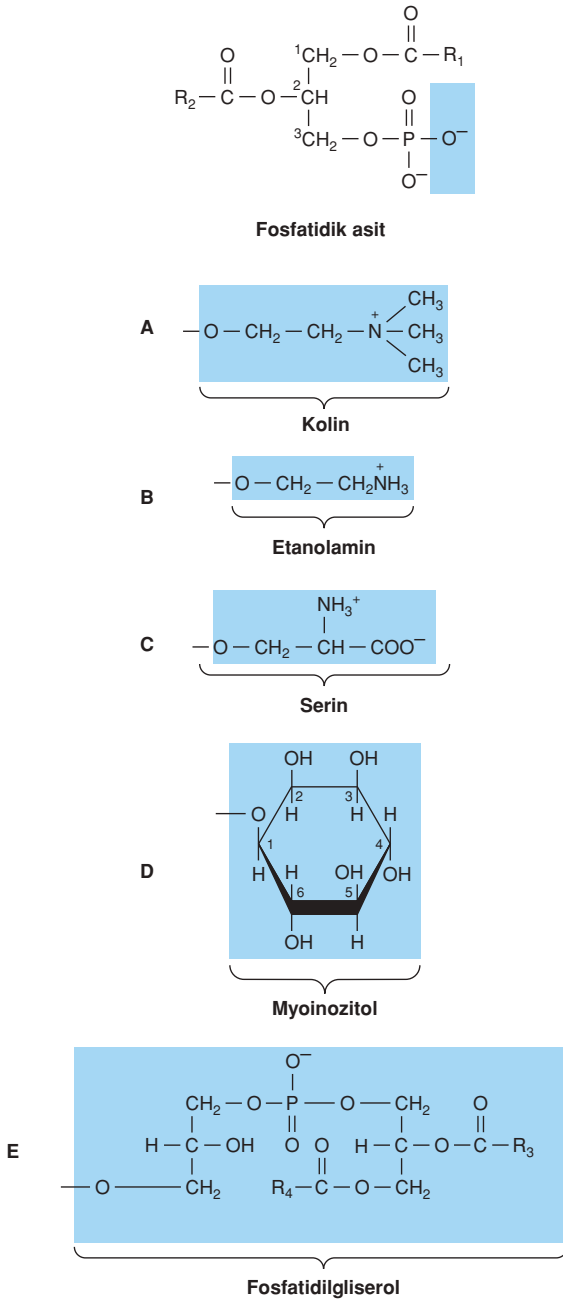
Karaciğerin Fruktozla Yüklenmesi Hipertriasilgliserolemi, Hiperkolesterolemi ve Hiperürisemiye Arttırabilir

Karaciğerde fruktoz, yağ asidi ve triaçilgliserol sentezini ve VLDL salgılanmasını artırarak hipertriasilgliserolemiye ve potansiyel olarak aterojenik olarak kabul edilebilecek LDL kolesterolün artmasına neden olur (bkz. Bölüm

26). Bunun nedeni, fruktozun fruktokinaz aracılığıyla glikolize girmesidir ve fruktoz-1-fosfat oluşturarak fosfofruktokinaz tarafından katalizlenen düzenleyici basamağı atlamasıdır (bkz. Bölüm 17). Ek olarak, intravenöz infüzyonla veya çok yüksek fruktoz alımının ardından meydana gelebileceği gibi, karaciğerin fruktozla akut yüklenmesi, fruktoz-1-fosfatta inorganik fosfatın tutulmasına ve azalmış ATP sentezine neden olur. Sonuç olarak *de novo* pürin sentezinin ATP tarafından inhibisyonu daha az olur ve hiperürisemiye neden olan ürik asit oluşumu artırılır, bu da **gutun** sebebidir (bkz. Bölüm 33). Fruktozun ince bağırsaktan (pasif) taşıyıcı-aracılı difüzyon ile emilmesi nedeniyle yüksek oral dozları ozmotik diyareye sebep olabilir.

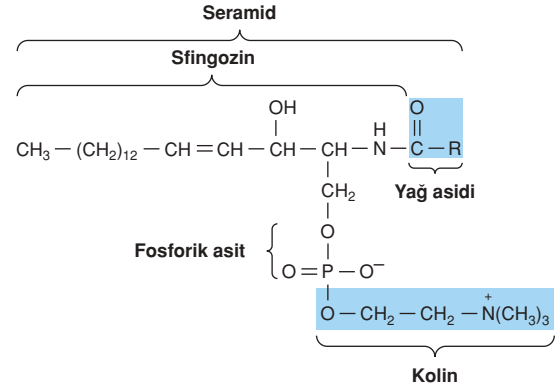
Fruktoz Metabolizmasındaki Bozukluklar Hastalığa Neden Olur

Hepatik fruktokinaz eksikliği benign ve asemptomatik bir durum olan **esansiyel fruktozüriye** neden olur. Fruk-



ŞEKİL 21-9 Fosfolipitler. Fosfatidik asitte mavi kutucukta gösterilen O— bileşeni yerine fosfolipitleri oluşturmak üzere şu bileşenler gelir: (A) 3-fosfatidilkolin, (B) 3-fosfatidiletanolamin, (C) 3-fosfatidilserin, (D) 3-fosfatidilinozitol, and (E) kardiolipin (difosfatidilgliserol).

gibi aynı zamanda triaçilgliserollerin de sentezinde önemli bir ara maddedir (bkz. Şekil 24-2) ancak dokularda fazla miktarda bulunmaz. Fosfatın, kompleks bir amino alkol olan sfingozine esterifiye olduğu **sfingomyelin** gibi sfingolipitler (Şekil 21-10) de önemli membran bileşenlerindendir. Gliserofosfolipitler ve sfingolipitler, hücre membranının lipit çift tabaka (bilayer) yapısını oluştururlar ve bu yapıdaki rolleri için önemli olan iki uzun zincirli hidrokarbon kuyruğa sahiptirler (bkz. 40. Bölüm). Gliserofosfolipitlerde bu iki uzun zincirli hidrokarbon yapının her iki zinciri de yağ asiti iken, sfingolipitlerde zincirlerden biri yağ asiti, diğeri de **sfingozin** molekülüdür (Şekil 21-11).



ŞEKİL 21-10 Bir sfingomyelin molekülü.

Fosfatidilkolinler (Lesitinler) ve Sfingomyelinler Hücre Membranında Bol Miktarda Bulunurlar

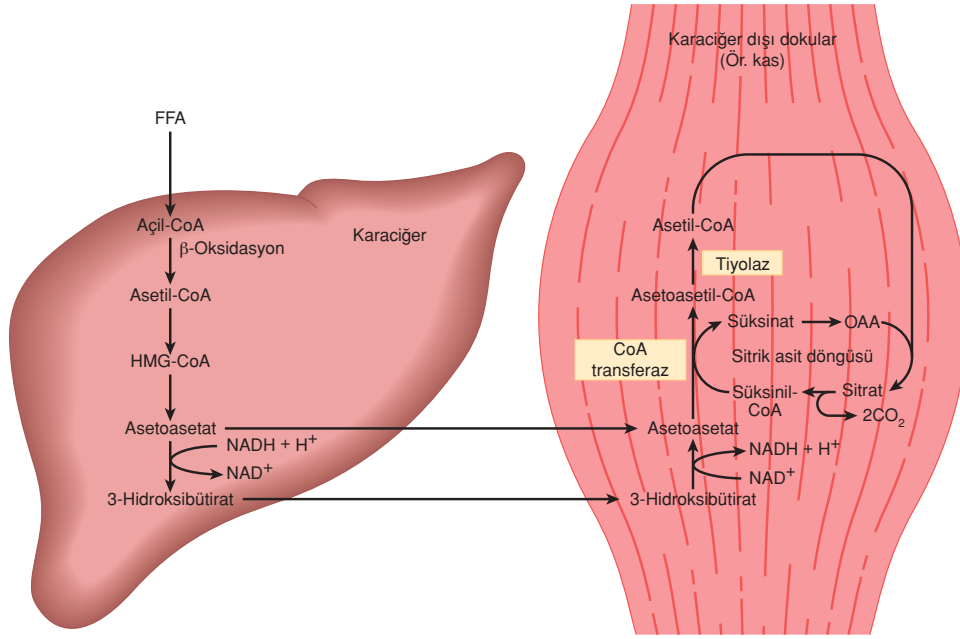
Yapılarında **kolin** bulunan gliserofosfolipitler (Şekil 21-9), (sıklıkla **lesitin** olarak da adlandırılan fosfatidilkolinler) hücre membranında en fazla miktarda bulunan fosfolipitlerdir ve vücut kolin deposunun önemli bir kısmını oluştururlar. Kolin, asetilkolin yapısında yer aldığından sinir iletiminde önemlidir, ayrıca kararsız (labil) metil gruplarının deposu olarak da önemli bir yere sahiptir. **Dipalmitoil lesitin** çok etkili bir yüzey aktif ajandır, akciğerlerde yüzey gerilimi nedeniyle iç yüzeylerin birbirine yapışmasını önleyen **sürfaktanın** ana bileşeni olarak görev yapar. Prematür bebeklerin akciğerlerinde yeteri kadar dipalmitoil lesitin bulunmaması, **respiratuvar distress sendromu**'na yol açar. Fosfolipitlerin çoğunda gliserolün *sn*-1 pozisyonunda doymuş bir açıl radikal varken *sn*-2 pozisyonunda doymamış bir radikal bulunur.

Fosfatidiletanolamin (kefalin) ve **fosfatidilserin** (pek çok dokuda bulunur) de hücre membranlarında yer alırlar, bunlar sadece kolin yerine sırasıyla etanolamin ve serin bulundurmalarıyla fosfatidilkolinden farklılık gösterirler (Şekil 21-9). Fosfatidilserin aynı zamanda **apoptoz**'da (programlı hücre ölümü) da rol oynar.

Sfingomyelinler, hücre membranının lipit çift tabakasının dış katmanında bulunurlar ve özellikle plazma membranının **lipit salları (raft)** olarak bilinen özelleşmiş bölgelerinde fazla olarak yer alırlar. (bkz. 40. Bölüm). Ayrıca sinir fibrillerini çevreleyen **myelin kılıfı** da bol miktarda bulunurlar. **Hücre iletiminde** ve **apoptoz**'da rol oynadıklarına inanılmaktadır. Sfingomyelin yapı gliserol içermez. Sfingomyelin yapısının hidroliziyle bir yağ asiti, fosforik asit, kolin ve sfingozin ortaya çıkar (Şekil 21-10). Sfingozin ve yağ asitinin bir araya gelmesi ile **seramid** oluşur (Bkz. 24. Bölüm), bu yapı glikosfingolipitlerde de vardır. (bkz. Aşağıdaki bölüm).

Fosfatidilinozitol İkincil Habercilerin Öncülüdür

İnozitol, **fosfatidilinozitol** yapısında stereoizomeri olan myoinozitol (Şekil 21-9) olarak bulunur. Fosforile fosfatidilinozitol (fosfoinozitol) hücre membranlarının küçük bir bileşeni



ŞEKİL 22-8 Keton cisimlerinin karaciğerden taşınması ve karaciğer dışı dokulardaki kullanım ve oksidasyon yolları.

CoA transferaz, süksinil-CoA-asetoasetat-CoA transferaz. Asetoasetil-CoA'nın tiyolaz tarafından yıkılması, ortama bir CoA eklenmesini (burada gösterilmemiştir) gerektirir ve iki asetil-CoA molekülü oluşur.

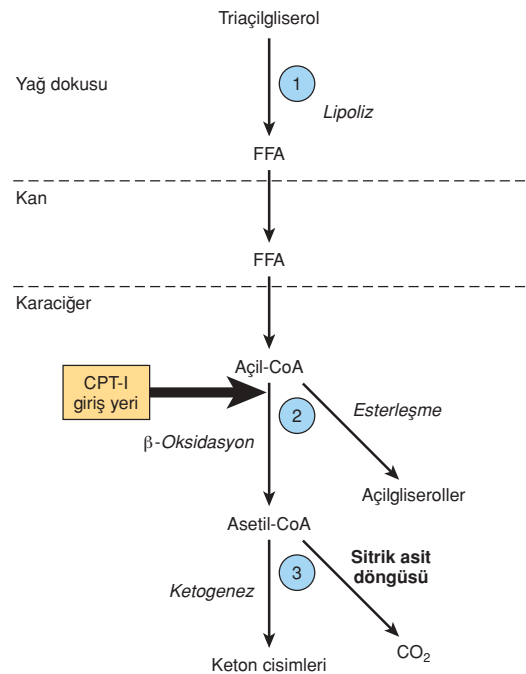
mol ATP üretir. Eğer keton cisimlerinin kan seviyesi ~12 mmol/L'ye yükselirse, oksidatif mekanizma doygunluğa ulaşır ve bu aşamada oksijen tüketiminin büyük bir kısmı keton cisimlerinin oksidasyonu ile açıklanabilir.

İlımlı ketonemide, keton cisimlerinin idrar ile kaybı vücuttaki toplam keton cismi üretimi ve kullanımının küçük bir yüzdesidir. Türler ve bireyler arasında değişkenlik gösteren böbrek eşiği (bu gerçek bir eşik değildir) benzeri etkiler nedeni ile ketozisin şiddetini belirlemede tercih edilen yöntem ketonürinin değil, ketoneminin ölçülmesidir.

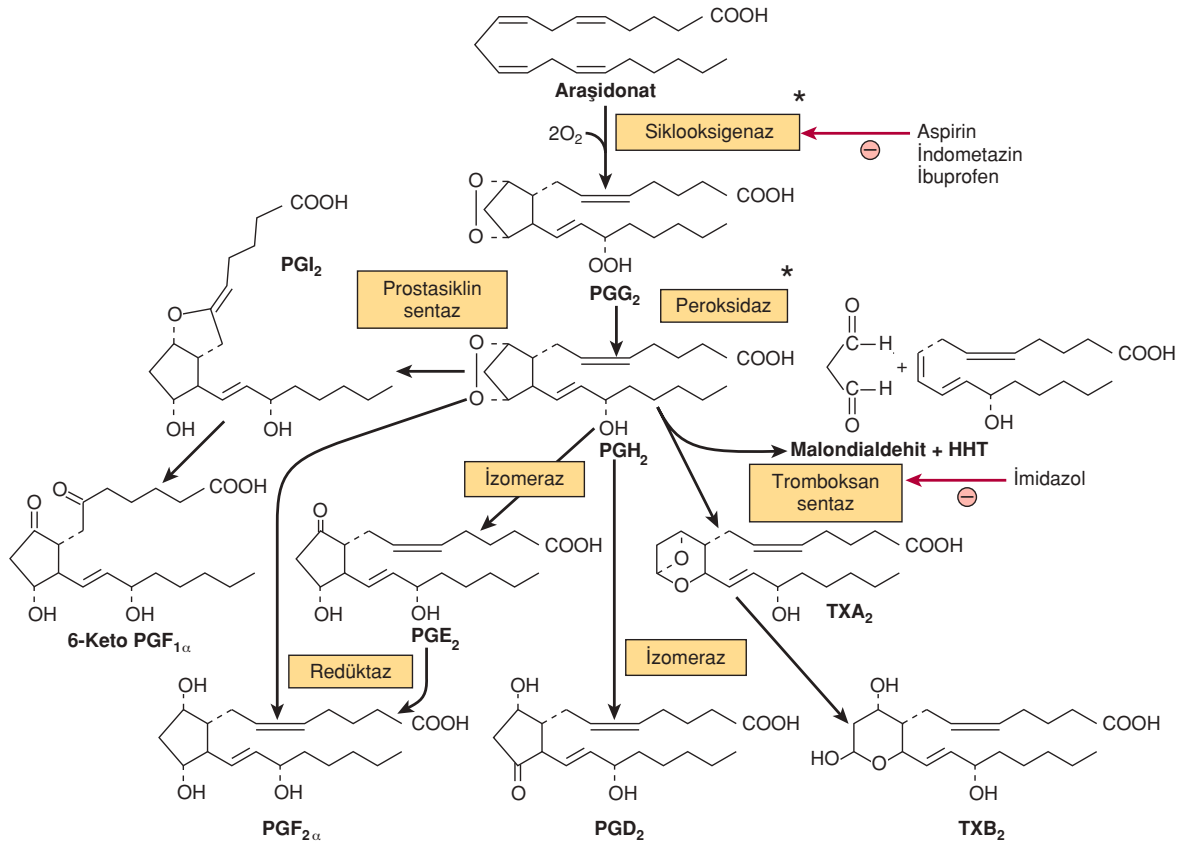
KETOGENEZ ÜÇ ÖNEMLİ BASAMAKTA DÜZENLENİR

1. Yağ dokusundaki triağılglicerolün lipolizinden kaynaklanan serbest yağ asitlerinin dolaşımdaki düzeyleri artmadıkça canlıda ketozis ortaya çıkmaz. **Karaciğerdeki keton cisimlerinin öncülleri serbest yağ asitleridir.** Hem açlıkta, hem de toklukta karaciğer dolaşımıyla organdan geçen serbest yağ asitlerinin yaklaşık %30'unu tutar, dolayısı ile serbest yağ asitlerinin arttığı durumlarda karaciğerden geçen kan miktarı önem kazanır. **Bu nedenle, serbest yağ asitlerinin yağ dokusundan mobilizasyonunu düzenleyen faktörler ketogenezin kontrolünde önemlidir (Şekil 22-9 ve 25-8).**
2. Serbest yağ asitleri karaciğer tarafından alındıktan sonra ya β-oksidasyona uğrayarak CO₂ veya keton cisimlerine dönüşür ya da esterifikasyon ile triağılglicerol ve fosfolipitlere (ağılglicerol) katılırlar. Serbest yağ asitlerinin oksidatif yola girmeleri **karnitin palmito-iltransferaz-I (CPT-I)** tarafından düzenlenir (bkz Şekil 22-1). Alınan yağ asitlerinden geri kalanı ise este-

rifiye edilir. Toklukta, CPT-I aktivitesi düşük olup yağ asidi oksidasyonunun azalmasına yol açar, açlıkta ise yüksek olup yağ asidi oksidasyonunun artmasını sağlar. Yağ asidi biyosentezinin ilk ara ürünü olan (Şekil 23-1) ve toklukta asetil-CoA karboksilaz tarafından oluşturulan **malonil-CoA**, CPT-I'in güçlü bir inhibi-



ŞEKİL 22-9 Ketogenezin düzenlenmesi. ① - ③ serbest yağ asitlerinin (FFA) metabolizmasında ketogenezin boyutunu belirleyen üç önemli basamağı göstermektedir. (CPT-I, karnitin palmito-iltransferaz-I).



ŞEKİL 23-12 Araşidonik asidin seri 2 prostaglandinler ve tromboksanlara dönüşümü. PG, prostaglandin; TX, tromboksan; PGI, prostasiklin; HHT, hidroksihep-tadekatrienoat. *: işaretli aktivitelerin her ikisi de siklooksijenaz enzimi (prostaglandin H sentaz) tarafından gerçekleştirilir. Benzer dönüşümler seri 1 ve 3'teki prostaglandinler ve tromboksanlarda da görülür.

İnsanlarda Esansiyel Yağ Asidi Eksikliğinde Deri Lezyonları ve Lipit Taşınmasının Bozulması gibi Belirtiler Gözlenir

Normal diyetle beslenen erişkinlerde, esansiyel yağ asidi eksikliğine ilişkin bir belirti bildirilmemiştir. Ancak, yağdan fakir hazır mamalarla beslenen bebekler ve uzun süre sadece damar yolu ile beslenen ve esansiyel yağ asitlerinden fakir beslenme alan hastalarda eksiklik belirtileri görülebilir. Bu durumlarda toplam kalori gereksiniminin % 1-2'sinin esansiyel yağ asitlerinden karşılanması ile söz konusu belirtilerin ortaya çıkması önlenabilir.

Bazı Hastalıklarda Esansiyel Yağ Asitlerinin Metabolizmasında Anormallikler Oluşur

Kistik fibrozis, akrodermatitis enteropatika, hepatorenal sendrom, Sjögren-Larsson sendromu, multisistemik nöronal dejenerasyon, Crohn hastalığı, siroz, alkolizm ve Reye sendromu gibi hastalık durumlarında diyetteki yetersizlik ile de ilişkilendirilebilen anormal esansiyel yağ asidi metabolizması bildirilmiştir. Zellweger Sendromlu hastaların beyinlerinde çok uzun zincirli polienoik yağ asitleri bulunmuştur (Bkz. 22. Bölüm). P:S oranı yüksek

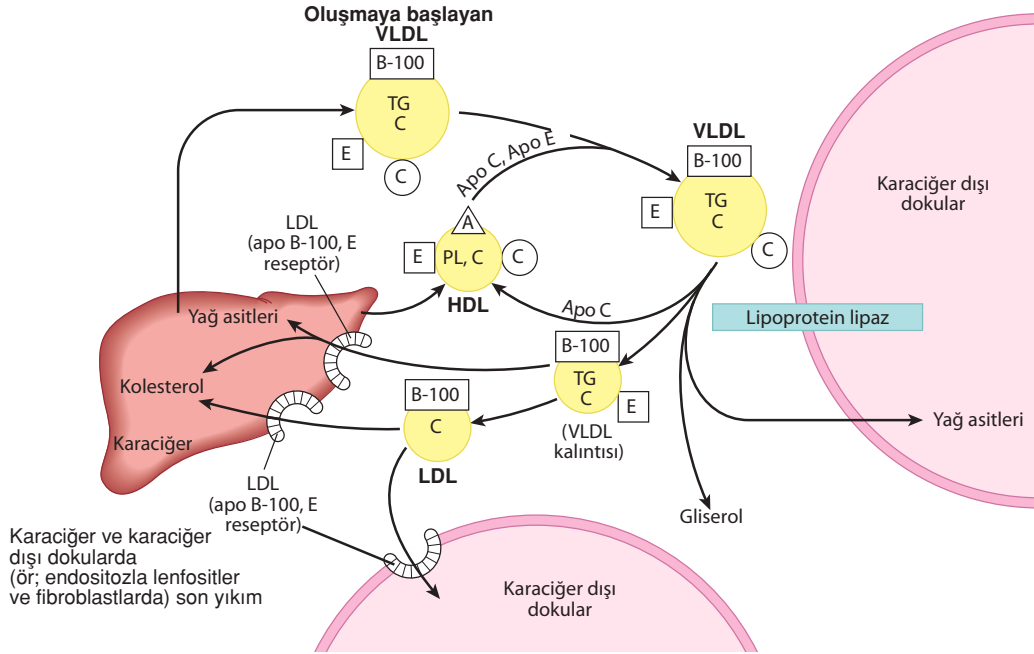
(yani çoklu doymamış yağ asitlerinin doymuş yağ asitlerine oranının yüksek olduğu) diyetler serum kolesterol düzeyinin düşmesini sağladığından koroner kalp hastalığı gelişme riskini azaltmada yararlı kabul edilmektedir.

Trans Yağ Asitleri Çeşitli Hastalıklarla İlişkilidir

Az miktarda trans-doymamış yağ asitleri (bkz. Bölüm 21), geniş getiren hayvanların yağlarında (örneğin, tereyağı %2-7 oranında içerir) bulunur ve bunlar rumendeki mikroorganizmaların etkisiyle oluşur. Ancak trans yağların insan diyetindeki ana kaynağı, kısmen hidrojenize edilmiş bitkisel yağlardır (örneğin, margarin). Trans yağ asitleri esansiyel yağ asitleri ile yarışır ve esansiyel yağ asidi eksikliğini ağırlaştırabilirler. Bunun ötesinde, bunlar yapısal olarak doymuş yağ asitlerine benzerler (Bkz. 21. Bölüm) ve hiperkolesterolemi ve aterosklerozun gelişmesinde doymuş yağ asitlerine benzer etkilere sahiptirler (Bkz. 26. Bölüm).

Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar Siklooksijenazı İnhibe Ederler

Aspirin, COX-1 ve COX-2'yi inhibe eden nonsteroid antienflamatuvar bir ilaçtır (NSAID). İndometazin ve ibuprofen gibi diğer NSAID'ler genelde arşidonatla ya-



ŞEKİL 25-4 Çok-düşük-yoğunluklu lipoproteinlerin (VLDL) metabolizması ve düşük-yoğunluklu lipoproteinlerin (LDL) yapımı. A, apolipoprotein; B-100, apolipoprotein B-100; C, apolipoprotein C; C, kolesterol ve kolesterol esteri; E, apolipoprotein E; HDL, yüksek-yoğunluklu lipoprotein; IDL, orta-yoğunluklu-dansiteli lipoprotein; PL, fosfolipit; TG, triağılgiserol.) Sadece baskın olan lipitler gösterilmiştir. Bazı IDL'lerin düşük-yoğunluklu lipoprotein reseptör-ilişkili protein-1 (LRP-1) üzerinden metabolize edilmeleri de mümkündür.

ŞİLOMİKRONLAR ve ÇOK DÜŞÜK YOĞUNLUKLU LİPOPROTEİNLER HIZLI KATABOLİZE EDİLİRLER

Şilomikronların kandan temizlenmesi hızlıdır, insanda kandan kaybolmalarının yarı ömrü 1 saatin altındadır. Büyük partiküller, küçük olanlardan daha hızlı katabolize edilirler. Şilomikrondaki triağılgiserolden kaynaklanan yağ asitleri esas olarak yağ dokusu, kalp ve kas dokusuna verilir (%80), %20'si ise karaciğere gider. Bununla birlikte **karaciğer yeni oluşmuş şilomikronları veya VLDL'yi anlamlı ölçüde metabolize edemez**; bu nedenle, karaciğerdeki yağ asitlerinin, şilomikronlar ve VLDL'nin karaciğer dışı dokulardaki metabolizmasına ikincil olarak ortaya çıkmış olmaları gerekir.

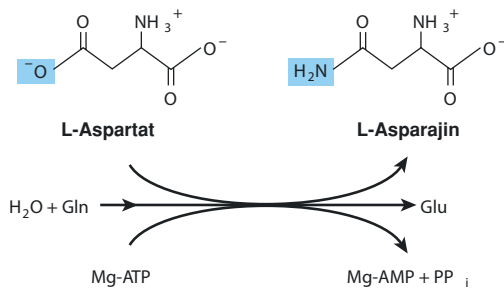
Şilomikronların ve VLDL'nin Triağılgiserolleri Lipoprotein Lipaz Tarafından Hidroliz Edilerek Kalıntı Lipoproteinler Oluşturulur

Lipoprotein lipaz kan kapillerlerinin duvarlarında yerleşik bir enzimdir. Damar endoteline heparan sülfatın negatif yüklü proteoglikan zincirleri ile tutunmuştur. Kalp, yağ dokusu, dalak, akciğer, renal medulla, aorta, diafram ve laktasyondaki meme bezlerinde bulunur. Erişkin karaciğerinde aktif değildir. Normal durumda kanda bulunmaz; bununla beraber **heparin** enjeksiyonunu takiben lipoprotein lipaz heparan sülfat

bağlanma bölgesinden ayrılarak dolaşıma salınır. **Hepatik lipaz**, karaciğer hücrelerinin sinüzoidal yüzüne bağlıdır ve bu molekül de heparinle serbest kalır. Ancak, bu enzim, şilomikronlar veya VLDL ile hızlı reaksiyon vermez, bunun yerine kalıntı şilomikron ve HDL metabolizmasında yer alır (daha sonraki kısımlara bakınız).

Fosfolipitler ve apo C-II lipoprotein lipaz aktivitesi için gerekli kofaktörler iken **Apo A-II** ve **apo C-III** inhibitör olarak etki eder. Lipoproteinler endotel üzerinde enzime tutunmuş haldeyken, hidroliz gerçekleşir. Triağılgiserol adım adım hidroliz edilir, önce diağılgiserole, sonra monoağılgiserole ve sonunda FFA ve gliserole hidroliz gerçekleşir. Salınan FFA'ların bazıları dolaşıma döner, albümine bağlanır, fakat çoğunluğu dokulara taşınır (Şekil 25-3 ve 25-4). Kalp lipoprotein lipazı triağılgiserol için düşük bir K_m 'e sahiptir, bu değer yağ dokusundaki enzimin K_m 'inin yaklaşık onda biri civarındadır. Bu farklılık nedeniyle **açlık durumunda plazmada triağılgiserol azaldığı zaman, yağ dokusundan kalbe triağılgiserolden yağ asitlerinin verilmesi** sağlanır. Benzer bir yönlendirme laktasyon sırasında meme bezine olur. Meme bezinde, süt yağı sentezi için, lipoprotein kaynaklı triağılgiserolden elde edilen yağ asitinin alımına izin verilir. **VLDL reseptörü**, yağ asitlerinin VLDL triağılgiserolünden adipositlere verilmesinde önemli bir rol oynar. Bunu VLDL'ye bağlanarak ve onu lipoprotein lipazla yakınlaştıracak yapar. Yağ dokusunda, insülin adiposit lipoprotein lipaz sentezini ve molekülün kapiller endotelin luminal yüzeyine translokasyonunu artırır.

Lipoprotein lipazla reaksiyon, şilomikronun triağılgiserolünün %70-90'ının ve apo C'nin (HDL'ye döner) kaybına



ŞEKİL 27-5 Asparajin sentetaz tarafından katalizlenen reaksiyon (EC 6.3.5.4). Glutamin sentetaz tepkimesine olan benzerlik ve farklılıklara dikkat ediniz (Şekil 27-2).

Prolin

Prolin biyosentezinin ilk reaksiyonu glutamatın γ -karboks grubunun glutamat γ -fosfatın karışık asit anhidritine dönüşüdür (Şekil 27-3). Hemen sonrasında glutamat γ -semialdehit oluşur bu da kendiliğinden halkalaşarak L-proline indirgenir (Şekil 27-10).

Sistein

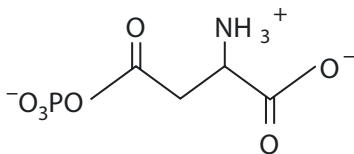
Sistein besinsel olarak esansiyel amino asit olmamasına rağmen, besinsel olarak esansiyel olan metiyoninden sentezlenir. Metiyoninin homosisteine dönüşümünü takiben (bakınız Şekil 29-18) homosistein ve serin sistationin'i oluşturur, sistationinin hidrolizi ile sistein ve homoserin meydana gelir (Şekil 27-11).

Tirozin

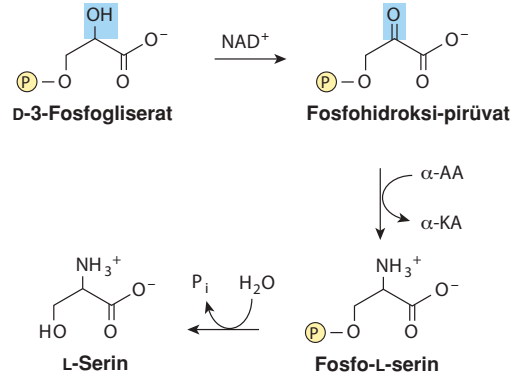
Fenilalanin hidroksilaz enzimi fenilalanini tirozine dönüştürür (Şekil 27-12). Besinsel olarak fenilalanin diyetle yeterince bulunursa, tirozin besinsel esansiyel amino asit olmaz. Fakat fenilalanin hidroksilaz tepkimesi geri dönüşümsüz olduğundan diyetdeki tirozin fenilalanin yerini dolduramaz. Bu karma işlevli oksidaz tarafından katalize edilen tepkimede O_2 'nin bir atomu fenilalaninin *para* pozisyonuna girer ve diğer atom suya indirgenir. İndirgeyici güç tetrahidriopterinin üzerinden NADPH'dan kaynaklanır.

Hidroksiprolin ve Hidroksilizin

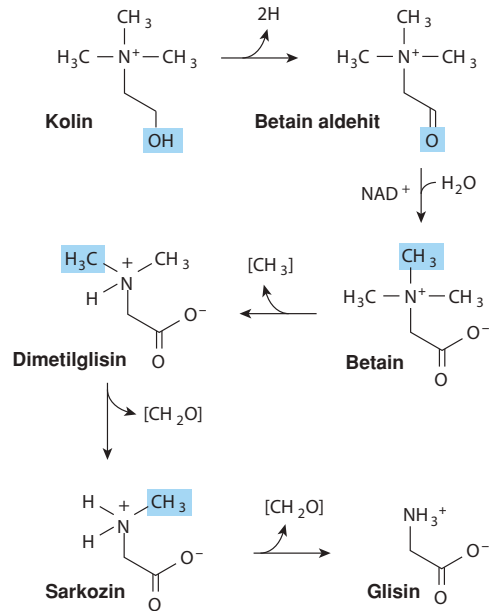
Hidroksiprolin ve hidroksilizin başlıca kollajende bulunur. Bu hidroksillenmiş amino asitler için bir tRNA bulunmadığından, diyetle bulunan hidroksiprolin veya hidroksilizin protein yapısına katılmazlar. Hidroksi prolin ve hidroksilizin prolin ve lizinden oluşurlar, fakat bunun mümkün olması için her iki amino asidin de peptit yapısına katılması gerekir. Peptit bağlı prolin ve lizil kalıntı-



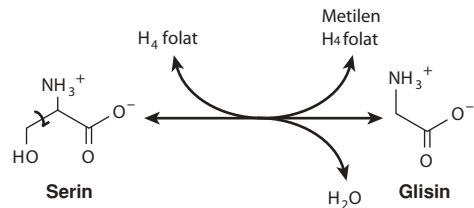
ŞEKİL 27-6 Aspartil fosfat.



ŞEKİL 27-7 Serin biyosentezi. 3-fosfoglisarat dehidrogenaz 3-fosfoglisarat'ın oksidasyonunu katalizler (EC 1.1.1.95). Transaminasyon ile fosfohidroksipiruvat fosfoserine çevrilir. Fosfoserin hidrolaz fosforil grubunu hidroliz ile ayırarak serin oluşturur (EC 3.1.3.3).



ŞEKİL 27-8 Kolinden glisin oluşumu. Katalizörler Kolin dehidrogenaz (EC 1.1.3.17), betain aldehyd dehidrogenaz (EC 1.2.1.8), betain-homosistein N-metil transferaz (EC 2.1.1.157), sarkozin dehidrogenaz (EC 1.5.8.3), ve dimetilglisin dehidrogenazdır (EC 1.5.8.4).



ŞEKİL 27-9 Serin ve glisin dönüşümleri serin hidroksi-metiltransferaz katalizi ile gerçekleşir (EC 2.1.2.1). Tepkime geri dönüşümlüdür. (H4 folat, tetrahidrofolat.)

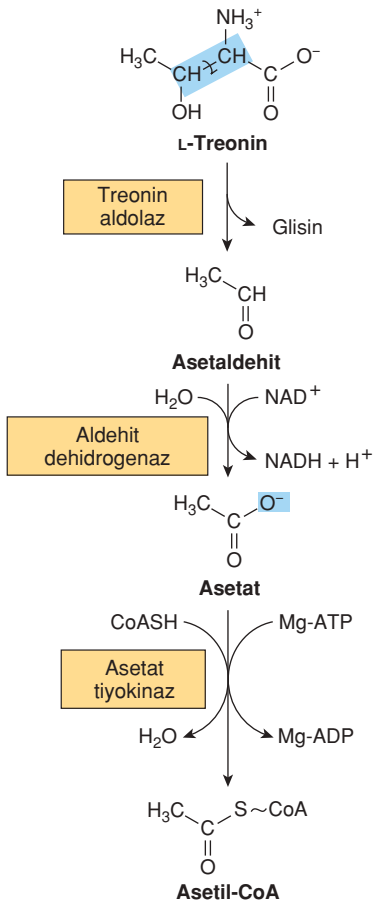
Bu bozuklukların sonucunda osteoporoz ve zeka geriliği görülür. Sistinin taşıyıcı-aracı aktarımındaki hata, sistin kristallerinin dokularda birikimi ve akut böbrek yetmezliğinden erken ölüm ile birlikte olan **sistinozis (sistin depo hastalığı)** ile sonuçlanır. Plazma homosisteini ve kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki bulunduğunu ileri süren epidemiyolojik çalışmalara ve diğer bazı verilere rağmen homosisteinin nedensel bir kardiyovasküler bir risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalıdır.

Treonin

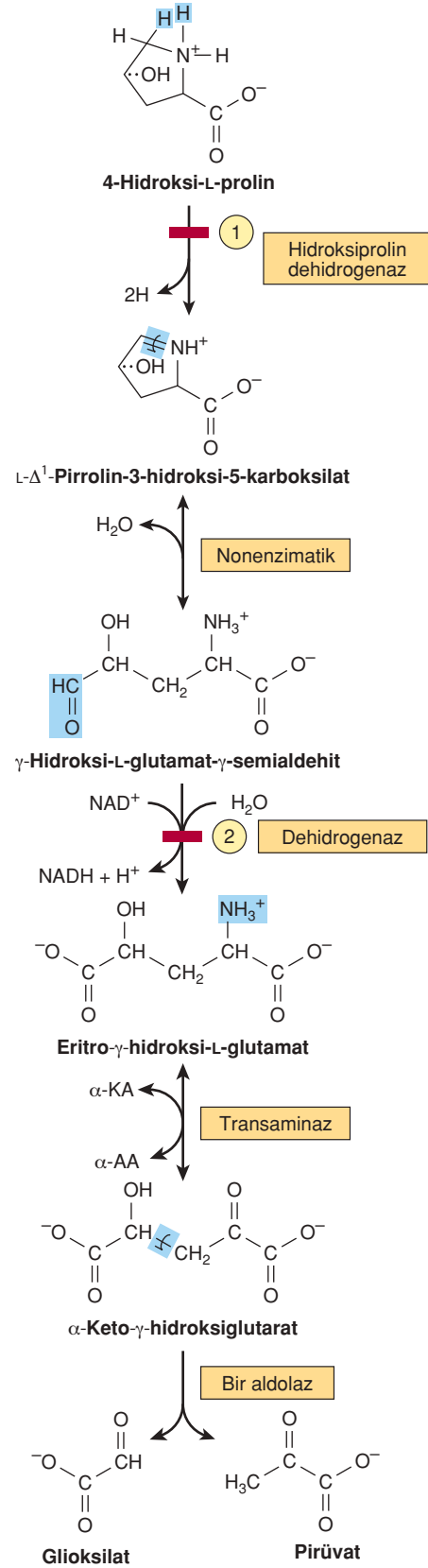
Treonin aldolaz (EC 4.1.2.5), treonini glisin ve asetaldehite parçalar. Glisinin yıkılımı yukarıda tartışılmıştır. Asetaldehitin asetata oksidasyonunu asetil-CoA oluşumu takip eder (**Şekil 29-10**).

4-Hidroksiprolin

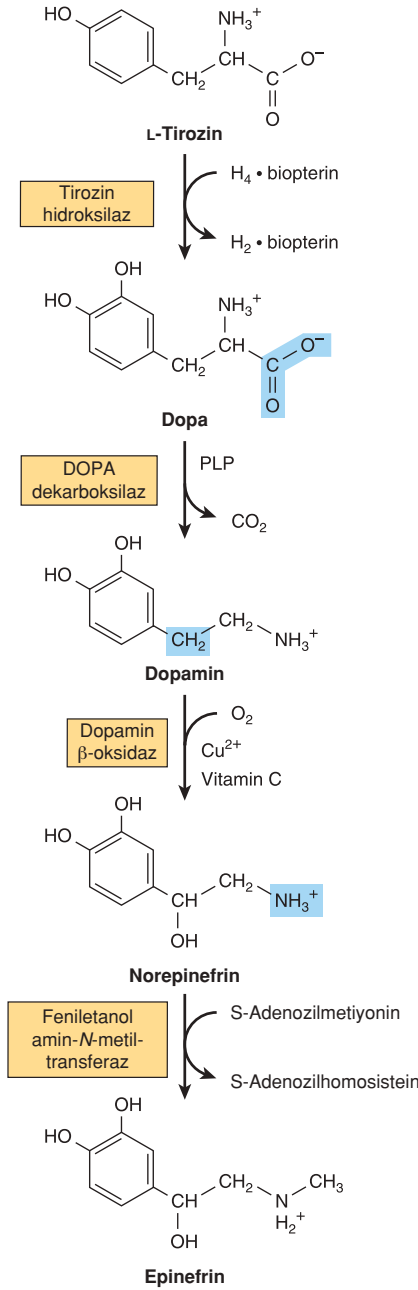
4-hidroksi-L-prolinin yıkımı sonucunda sırası ile L-Δ¹ pirrolin-3-hidroksi-5-karboksilat, γ-hidroksi-L-glutamat- γ -semialdehit, eritro- γ -hidroksi-L-glutamat ve α-keto- γ -hidroksiglutarat oluşur. Daha sonra aldol tipinde parçalanma ile glioksilat ve pirüvat oluşur (**Şekil 29-11**). 4-hidroksiprolin dehidrogenazdaki bir defekt iyi huylu bir durum olan **hiperhidroksiprolinemiye** yol açar. Bu durumda prolin katabolizması ile ilişkili herhangi bir bozukluk yoktur. **Glutamat γ -semialdehit dehid-**



ŞEKİL 29-10 Treoninin glisin ve asetil CoA'ya dönüşümündeki ara ürünler.



ŞEKİL 29-11 Hidroksiprolin yıkımındaki ara ürünler. (α-AA, α-amino asit; α-KA, α-keto asit.) Kırmızı çubuklar, ① hiperhidroksiprolinemi ve ② tip II hiperprolinemide kalıtsal metabolik kusur bölgelerini gösterir



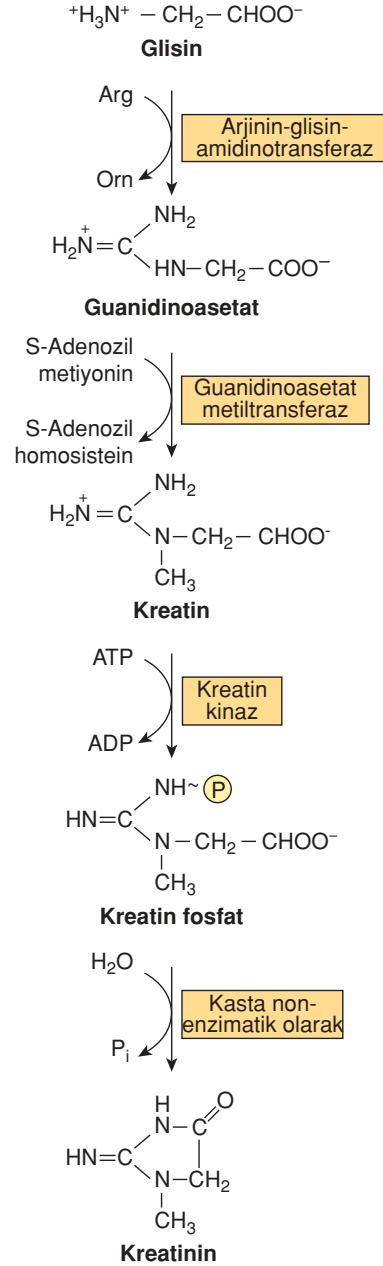
ŞEKİL 30-11 Nöronal ve adrenal hücrelerde tirozinin epinefrin ve norepinefrine dönüşümü. (PLP, piridoksal fosfat.)

α -AMİNO ASİT OLMAYANLAR

Serbest formda dokularda bulunan non- α -amino asitler arasında β -alanin, β -aminoizobütirat ve GABA bulunur. β -Alanin ayrıca koenzim A'da birleşik formda ve β -alanil dipeptitleri olan karnozin, anserin ve homokarnozinde bulunur (aşağıya bakınız).

β -Alanin ve β -Aminoizobütirat

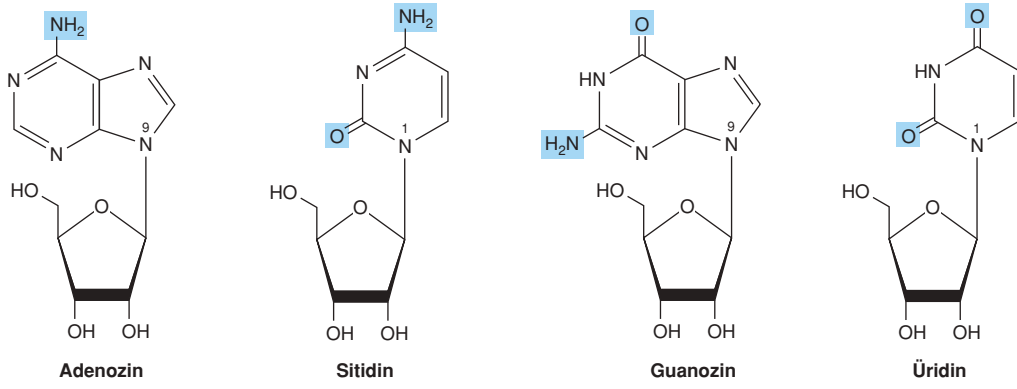
β -Alanin ve β -aminoizobütirat, sırasıyla pirimidinler olan urasil ve timinin katabolizması sırasında oluşur (bakınız Şekil 33-9). Eser miktarda β -alanin, β -alanil dipeptitlerin



ŞEKİL 30-12 Kreatin ve kreatinin biyosentezi. Glisinin ve arjininin guanidin grubunun kreatin ve kreatin fosfata dönüşümü. Ayrıca, kreatin fosfatın kreatinine enzimatik olmayan hidrolizi gösterilmektedir.

karnozinaz, EC 3.4.13.20 enzimi tarafından hidrolizinden de oluşabilir. β -Aminoizobütirat ayrıca, L-valinin bir kataboliti olan metilmalonat semialdehitin transaminasyonu ile de ortaya çıkar (bakınız Şekil 29-22).

β -alanin katabolizmasının başlangıç tepkimesi malonat semialdehite transaminasyondur. Daha sonra süksinil-CoA'dan koenzim A'nın transferi ile malonil-CoA semialdehit oluşur. Bu da malonil-CoA'ya okside olur ve devamında dekarboksilasyon ile amfibolik ara ürün asetil-CoA açığa çıkar. Benzer tepkimeler, β -aminoizobütirat katabolizmasını belirler. Transaminasyon, Şekil 29-22'deki 8V ve 9V tepkimeleri ile amfibolik ara ürün olan

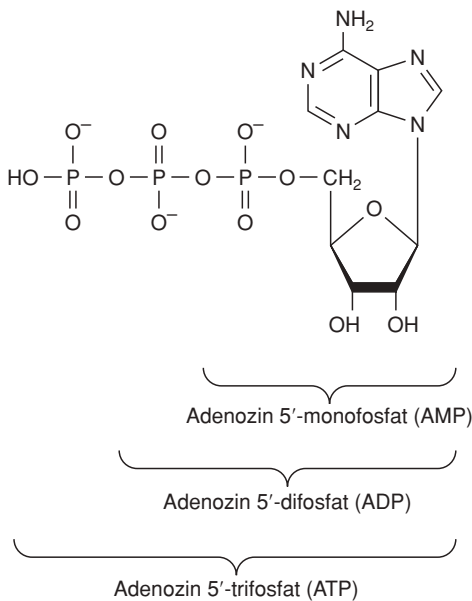


ŞEKİL 32-3 Ribonükleozitler, *sin* konformerler olarak çizilmiştir.

2'-deoksi-D-riboz olduğunu göstermektedir (dATP) (Şekil 32-6).

Polinükleotitlerin Değişikliğe Uğraması Yeni Yapılar Meydana Getirebilmektedir

DNA ve RNA'larda küçük miktarlarda değiştirilmiş yapıda pürin ve pirimidinler bulunmaktadır. Bunlara örnek; bakteri ve insan DNA'sındaki 5-metilsitozin, bakteriyel ve viral nükleik asitlerdeki 5-hidroksimetilsitozin, memeli haberci RNA'larında bulunan ve oligonükleotitin tanınmasında ve RNA'ların yarılanma ömürlerinin düzenlenmesinde görevli olan mono ve di-*N*-metillenmiş adenin ve guanindir (Şekil 32-7). Serbest heterosiklik bazlar, adenin ve guanin katabolizmasının (bkz. Bölüm 33) ara ürünleri olan hipoksantin, ksantin ve ürik asittir (Şekil 32-8). Bitkilerdeki metillenmiş heterosiklik yapılar; kahvedeki ksantin türeği olan kafein, çaydaki teofilin ve kakaodaki teobromindir (Şekil 32-9).



ŞEKİL 32-4 ATP ve ATP'nin difosfat ve/-monofosfat yapıları.

Nükleotitler Çok Fonksiyonlu Asitlerdir

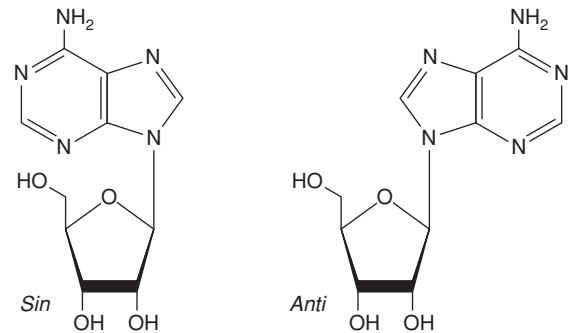
Nükleozitlerin birincil ve ikincil fosforil grupları sırasıyla 1.0 ve 6.2 civarında pK_a değerine sahiptir. Pürin ve pirimidinler fizyolojik pH'da nötral olduklarından nükleotitler fizyolojik pH'da negatif yüklüdürler. İkincil fosforil gruplarının pK_a değerinden dolayı, nötral pH'nın iki veya daha fazla birim altında veya üzerinde bu yapılar ya proton vericisi ya da proton alıcı gibi davranabilirler.

Nükleotitler Ultraviyole Işığı Absorblarlar

Pürin ve pirimidin türevlerinin konjuge çift bağları ultraviyole ışığı absorblamaktadır. Spektrumları pH bağımlı olmakla birlikte, yaygın bulunan bütün nükleotitler pH 7'de 260 nm civarında absorbans vermektedirler. Bu nedenle nükleotitlerin ve nükleik asitlerin konsantrasyonu genellikle "260 nm'deki absorbans" değerleri ile ifade edilmektedir. Ultraviyole ışığın mutajenik etkisinin nedeni DNA'daki nükleotitlerin bu ışığı absorbe etmesidir, bu absorpsiyon DNA'da kimyasal değişikliklere neden olmaktadır (bkz. Bölüm 35).

Nükleotitler Farklı Fizyolojik Fonksiyonlar Göstermektedir

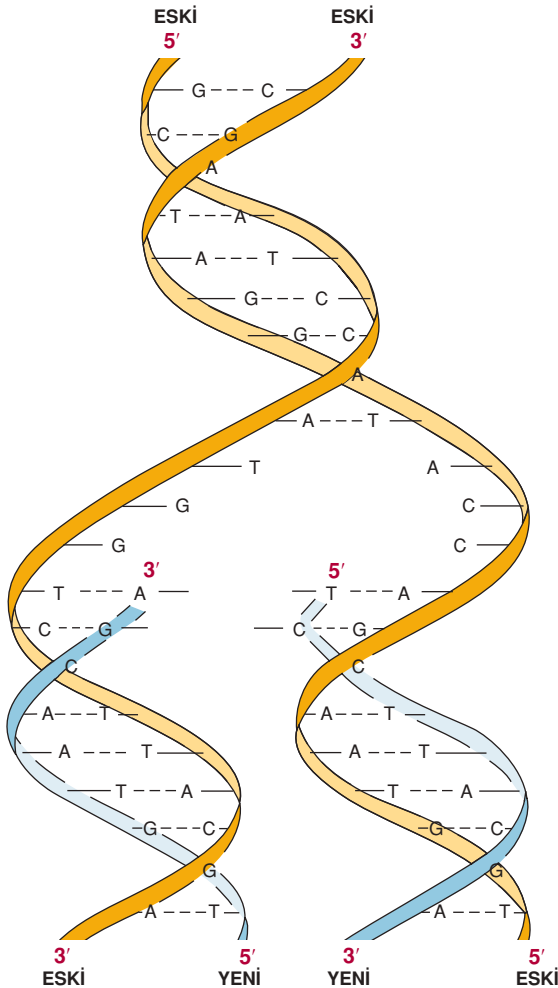
Nükleik asit öncülleri olmanın yanı sıra, ATP, GTP, UTP,



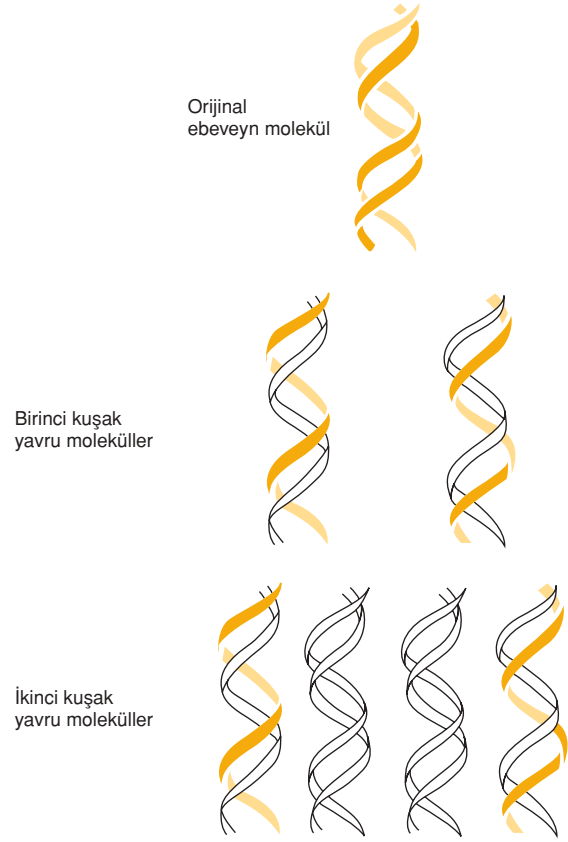
ŞEKİL 32-5 Adenozinin *sin* ve *anti* konformerleri, *N*-glikozidik bağ etrafındaki oryantasyona göre farklılık gösterir.

ginin yavru hücrelere kalıtımla aktarılmasını sağlamaktadır. Bu her iki fonksiyon da DNA molekülünün kalıp olarak kullanılmasını gerektirmektedir. Her iki amaç içinde kalıp bir DNA molekülüne ihtiyaç vardır- ilkinde bilginin RNA'ya transkripsiyonu için, ikincisinde bilginin yavru DNA moleküllerine replikasyonu için.

Çift zincirli ebeveyn DNA molekülünün her bir zinciri replikasyon sırasında komplementlerinden ayrılmakta ve ayrılan zincirler birbirinden bağımsız olarak kendilerine komplementer yeni zincirlerin sentezinde kalıp olarak kullanılmaktadır (Şekil 34-4). Ebeveyn çift zincirli DNA molekülünden gelen bir zinciri taşıyan (ancak zincirin aynısı değil komplementeridir) DNA' dan, yeni sentezlenen çift zincirli yavru DNA molekülü daha sonra mitoz esnasında iki yavru hücre arasında paylaşılır (Şekil 34-5). Her bir yavru hücre ebeveyn hücrenin taşıdığı bilginin aynısını taşıyan DNA molekülü içermektedir. Yine de her bir yavru hücrede, ebeveyn hücrenin DNA molekülü semi-konservatif olarak korunmaktadır.



ŞEKİL 34-4 DNA sentezi orijinal DNA kalıbının dizisini ve yapısını korumaktadır. DNA'nın çift zincirli yapısı ve üzerinde yeni komplementer zincirin (mavi) sentezlendiği her bir eski ebeveyn zincirinin (turuncu) kalıp fonksiyonu.

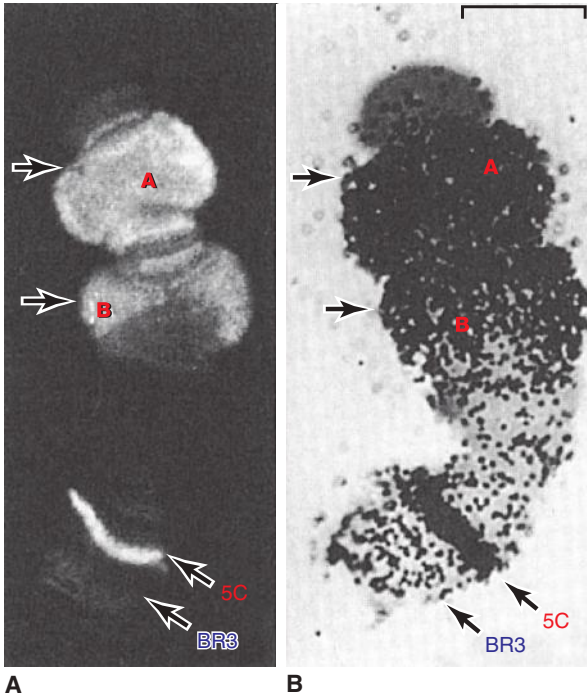


ŞEKİL 34-5 DNA replikasyonu semi-konservatiftir. Replikasyon döngüsü sırasında DNA'nın iki zincirinden her biri yeni komplementer zincirin sentezi için kalıp görevi görmektedir. DNA replikasyonunun semi-konservatif doğası gen ifadesinin biyokimyasal (bkz. Şekil 35-16), sitogenetik (bkz. Şekil 35-12) ve epigenetik (bkz. Şekil 38-8 ve 38-9) kontrolünde etkilidir.

RNA'NIN KİMYASAL DOĞASI DNA'DAN FARKLIDIR

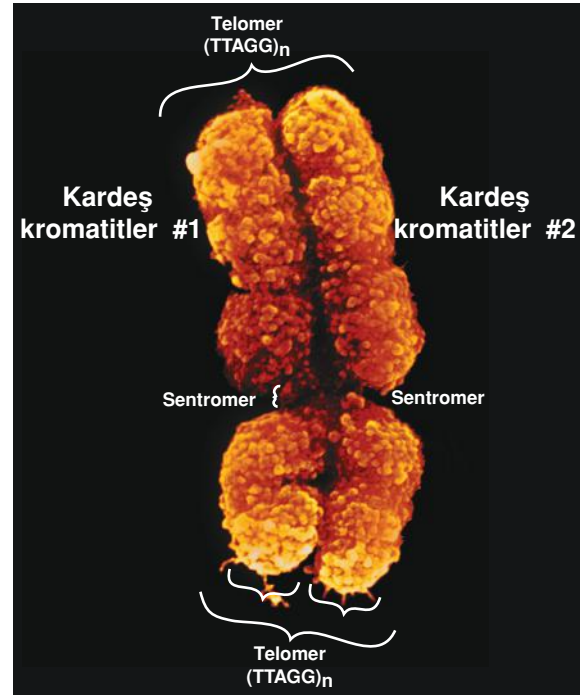
RNA, DNA'dakine benzer şekilde birbirine 3', 5' fosfodiester bağı ile bağlı pürin ve pirimidin ribonükleotitlerinin bir polimeridir (Şekil 34-6). DNA ile benzer birçok özellik taşısa da RNA çeşitli farklılıklar göstermektedir:

1. RNA'da, fosfatlar ile pürin ve pirimidin bazlarının bağlandığı şeker yapısı DNA'da bulunan 2'-deoksiriboz yerine ribozdur (bkz. Şekil 19-2 ve 32-3).
2. RNA'nın pirimidin bileşenleri DNA'ninkinden farklı olabilir. RNA; adenin, guanin ve sitozin ribonükleotitleri içermesine karşın, aşağıda belirtilen istisna dışında timin içermemektedir. RNA, timin yerine urasilin ribonükleotidini içermektedir.
3. RNA tek zincirli olarak bulunabilir oysa DNA çift zincirli sarmal bir moleküldür. Bununla birlikte RNA'nın zıt polaritedeki uygun komplementer baz dizileri – Şekil 34-7 ve 34-11'de gösterilmiştir- olduğunda RNA tek zinciri saç tokası gibi kendi üzerine katlanabilmek-



ŞEKİL 35-4 RNA polimeraz II (Tablo 36-2) ile haberci RNA sentezi arasındaki sıkı korelasyonun gösterimi. Tatarcık sineği *Chironomus tentans* larvaları, ısı şokuna maruz kaldıklarında (39 ° C, 30 dk.), A, B (üst) ve 5C olarak adlandırılan, ancak lokus (bant) BR3'teki (5C, BR3, alt) genleri olmayan bir dizi gen aktive olur. (A) RNA polimeraz II'nin, tükürük bezinden izole edilmiş kromozom IV'te dağılımı (okların ucundaki ışık nokta grupları). Enzim, polimeraza karşı yönlendirilmiş floresan işaretli bir antikor kullanılarak immünofloresan ile tespit edildi. 5C ve BR3, özgül IV kromozom bantlarıdır ve oklar, baloncukları gösterir (A, B, 5C). (B) RNA'yı işaretlemek için 3H-uridin içinde inkübe edilen bir kromozom IV'ün otoradyogramı. İmmünofloresan ve radyoaktif RNA'nın (siyah noktalar) (A, B, 5C) varlığına dikkat ediniz. Çubuk = 7 µm. (Sass H'dan izin alınarak çoğaltılmıştır: RNA polymerase B in polytene chromosomes. Cell 1982;28:274. Copyright © 1982. Elsevier Inc. den izin alınarak kullanılmıştır)..

Her kromozomun uçları **telomer** adı verilen yapılar içerir. **Telomerler TG bakımından zengin kısa tekrarlardan oluşur.** İnsan telomerleri, birkaç kilobaz için uzaya-bilen, 5'-TTAGGG-3 dizisinin değişken sayıda tekrarına sahiptir. **Telomeraz**, viral RNA-bağımlı DNA polimerazları (ters transkriptazlar) ile ilgili çok alt birimli bir RNA kalıbı içeren komplekstir, telomer sentezinden ve dolayısıyla telomerin uzunluğunu korumaktan sorumlu olan enzimdir. Telomer kısalması hem malign transformasyon (bkz. Bölüm 56) hem de yaşlanma (bkz. Bölüm 58) ile ilişkilendirildiğinden, bu enzim kanser kemoterapisi ve ilaç gelişimi için cazip bir hedef hâline gelmiştir (bkz. Bölüm 56). Her kardeş kromatit, bir dsDNA molekülü içerir. Şekil 35-3'te şematik olarak gösterildiği gibi, interfaz sırasında, DNA molekülünün paketlenmesi metafaz sırasında sıkıştırılmış kromozomda olduğundan yoğunluğu daha azdır. Metafaz kromozomları neredeyse tamamen transkripsiyonel olarak inaktiftir.



ŞEKİL 35-5 Mitotik 12. insan kromozomunun iki kardeş kromatidi. Kardeş kromatitleri bağlayan A + T bakımından zengin sentromerik bölgenin konumu, kromatitlerin en uçlarında bulunan dört telomerin ikisinde olduğu gibi, sentromerde biri diğerine tutturulmuştur. (Biophoto Associates / Photo Researchers, Inc. şirketinin izniyle yayımlanmaktadır).

İnsan haploit genomu, yaklaşık 3×10^9 baz çifti ve yaklaşık 1.7×10^7 nükleozomdan oluşur. Dolayısıyla, insan haploit genomundaki 23 kromatitin her biri bir dsDNA molekülünde ortalama 1.3×10^8 nükleotit içerecektir. Bu nedenle, her bir DNA molekülünün uzunluğu, yoğunlaşmış bir metafaz kromozomunun yapısını oluşturmak için yaklaşık 8000 kat sıkıştırılmalıdır. Metafaz kromozomlarında, 30-nm kromatin iplikçikleri ayrıca, çekirdeğin içinde proksimal kısımları nükleer matrikse tutturulmuş olan, muhtemelen iç nükleer zarın tüm bileşenlerini oluşturan **laminler** olarak adlandırılan proteinler ile etkileşimler yoluyla bir dizi **halka bölgeye** katlanır (bkz. Şekil 35-3 ve 49-4). Her bir DNA yapısının paketlenme oranları **Tablo 35-2'de** özetlenmiştir. Nükleoproteinlerin kromatitler içinde paketlenmesi, kromozomlar kinakrin veya Giemsa boyası gibi özgül boyalarla boyandığında gözlemlenen

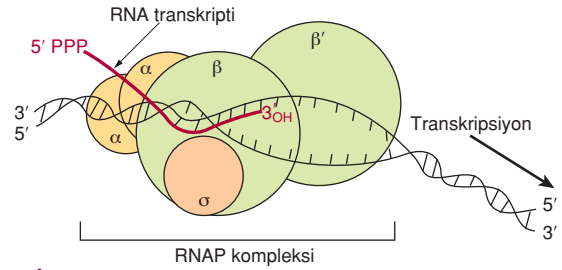
TABLO 35-2 DNA Yapı Düzenlerinin Her Birinin Paketleme veya Sıkıştırma Oranları

Kromatin Yapısı	Paketleme Oranı
Çıplak/Korumasız çift sarmal DNA	~1.0
10-nm nükleozom iplikçığı	7-10
Süper-sarmal nükleozomların 30-nm kromatin ipliği	40-60
Yoğunlaşmış metafaz kromozomu kıvrımları	8000

(Şekil 36-1). Böylece, çift sarmallı bir DNA molekülünün belirli bir zinciri, bazı genler için kalıp zincir olarak ve diğer genler için kodlayıcı zincir olarak hizmet edecektir. RNA transkriptinin nükleotit dizisinin (U'nun T'nin yerini alması dışında) kodlayıcı zincirin dizisiyle aynı olacağı unutulmamalıdır. Kalıp zincirdeki bilgiler 3'-5' yönünde okunmaktadır. Şekil 36-1'de gösterilmemesine rağmen, diğer genlerin içinde yer alan gen örnekleri bulunmaktadır.

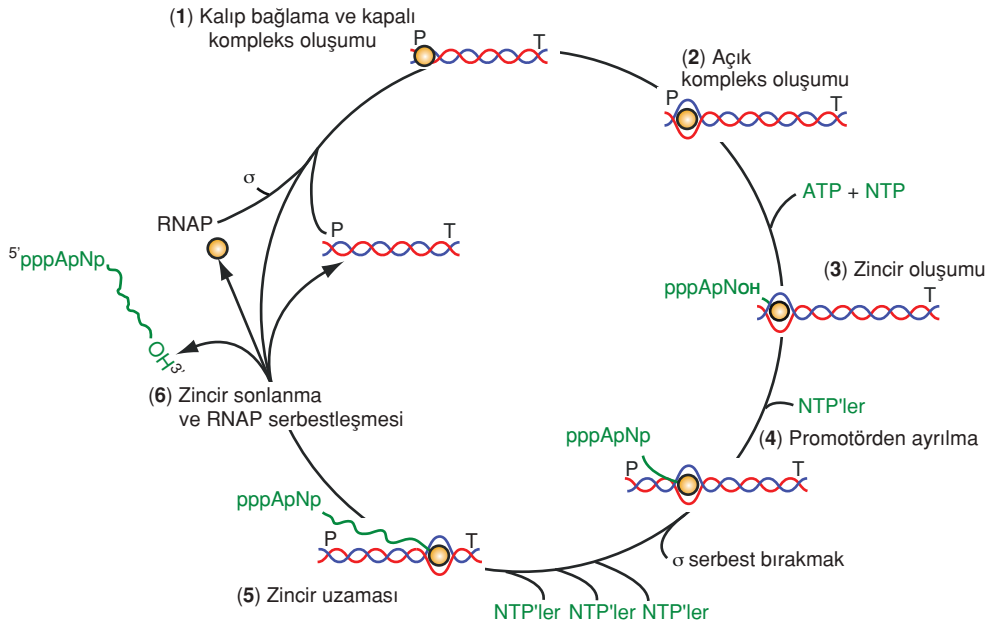
DNA Bağlı RNA Polimeraz, Promotör Olarak Adlandırılan Belirli Bir Bölgeye Bağlanır ve Transkripsiyonu Başlatır

DNA bağlı RNA polimeraz (RNAP), ribonükleotitlerin genin kalıp zincirine tamamlayıcı bir dizilimde polimerleşmesinden sorumlu olan enzimdir (Şekil 36-2 ve 36-3). RNA sentezi sürecinin önemli bir yönü, RNAP'nin doğru genomik konumdaki kalıp DNA'yı nasıl tanıyıp bağladığıdır. Enzim, DNA kalıbının belirli bir bölgesine, yani promotöre bağlanır. Bunu promotör bölgenin hemen aşağısından DNA çift sarmalının açılması izler. RNAP, promotörde **transkripsiyon başlangıç noktası (TSS)** denilen bölgeye bağlanarak DNA kalıbının açılmasıyla RNA



ŞEKİL 36-2 RNA polimeraz, ribonükleotitlerin genin kalıp zincirine tamamlayıcı bir RNA dizisine polimerizasyonu katalizler. RNA transkripti, kodlama zinciri ile aynı yöne (5' → 3') sahiptir, ancak T yerine U içerir. Bakteriyel RNAP, iki β alt birimin (β ve β') ve iki α alt birimin bir çekirdek kompleksinden oluşur. Holoenzim, α2ββ' çekirdek düzeneğine bağlı σ alt birimini içerir. Alt birim gösterilmez. "Baloncuk" transkripsiyonu yaklaşık 20-baz çifti zincir açılmış DNA bölgesidir ve tüm kompleks, RNAP'ın yapısına bağlı olarak 30 ile 75 baz çifti DNA kapsar.

sentezi başlar ve başlangıç dinükleotidinin oluşumu ile devam eder. Başlangıç dinükleotidinin dizi sekansı, kalıp zincirinin DNA dizisi tarafından belirlenir. Fosfodiester bağ oluşumu süreci, bir sonlandırma dizisine ulaşılan kadar devam eder (bkz. Şekil 36-3). Bir **transkripsiyon birimi**, transkripsiyon başlatma, uzama ve sonlandırma



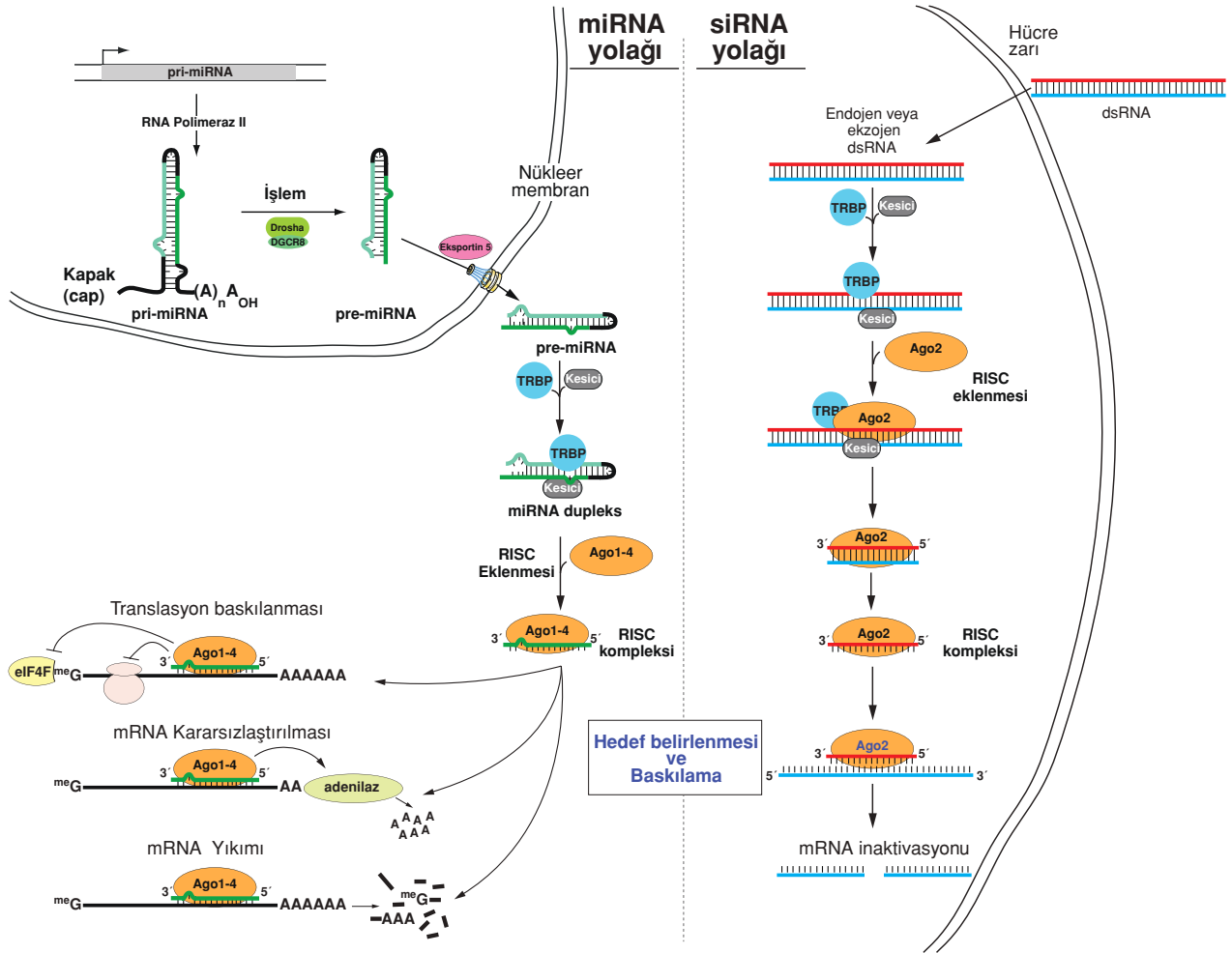
ŞEKİL 36-3 Transkripsiyon döngüsü. Transkripsiyon döngüsü altı adımda tanımlanabilir: (1) **Kalıp bağlama ve kapalı RNA polimeraz promotör kompleksi oluşumu:** RNAP, DNA'ya bağlanır ve daha sonra promotör (P) DNA dizisi elemanını bulur. (2) **Açık promotör kompleksi oluşumu:** bir promotöre bağlandıktan sonra RNAP, açık bir promotör kompleksi oluşturmak üzere iki DNA zincirini ayırır; bu kompleks, ön-hazırlık kompleksi veya PIC olarak da adlandırılır. Zincir ayrılması, polimerazın DNA kalıp zinciri içindeki kodlama bilgisine erişmesine izin verir. (3) **Zincir başlaması:** Kalıbın kodlama bilgisini kullanarak, RNAP, birinci bazı (genellikle bir pürin) oluşturmak üzere ribonükleozit trifosfatın (5' pppApNOH 3'dinükleotidi oluşturan bu örnekte) kalıba yönlendirilmesini sağlar. (4) **Promotörden ayrılma:** RNA zincir uzunluğu ~ 10 ile 20 nt'ye ulaştığında, polimeraz, yapısal bir değişime uğrar ve daha sonra transkripsiyon birimini kopyalayarak promotörden uzağa doğru hareket edebilir. Birçok gende σ etmeni, transkripsiyon döngüsünün bu aşamasında RNAP'den salınır. (5) **Zincir uzaması:** Bir transkripsiyon sonlanma DNA dizisi elemanı (T) ile karşılaşılana kadar oluşan RNA molekülünün 3'-OH ucuna eklenir. (6) **Zincir sonlanma ve RNAP salınması:** Transkripsiyon sonlanma bölgesine rastlandığında, RNAP tamamlanmış RNA zincirinin, DNA kalıbının ve RNAP'nin salınmasına yol açan ek bir yapısal değişikliğe uğrar. RNAP, promotör arama işlemini başlatan DNA'ya yeniden bağlanabilir ve döngü tekrarlanır. Transkripsiyon döngüsündeki tüm adımlar ilave proteinler tarafından kolaylaştırılmaktadır ve gerçekten de olumlu ve/veya olumsuz etkili etmenler tarafından düzenlenmektedir.

namik posttranskripsiyonel modifikasyonlara tabi olduğunu göstermiştir. Bu baz modifikasyonlarından en iyi karakterize edilmiş olanı, adeninin C₆ pozisyonuna bağlı amino grubunun metillendiği N⁶-metiladenosin'dir (bkz. Şekil 32-1 ve 32-3). Histona özgü posttranslasyonel modifikasyonlar ve işlevler (bkz. Tablo 35-1; Bölüm 38) ve protein/işlev-aktivite düzenleyici fosforilasyonları (bkz. Bölüm 42) için tanımlandığı gibi, N⁶-metiladenosin metil grubunu ekleyen ("yazıcılar"), bağlayan ("okuyucular") ve çıkaran ("silici") enzim/protein aileleri tanımlanmış ve karakterize edilmiştir. Bu yazıcılar/okuyucular/siliciler genlerini mutasyona uğratan genetik silme deneyleri, N⁶-metiladenosin mRNA "işaretinin" hücre yaşamsallığı

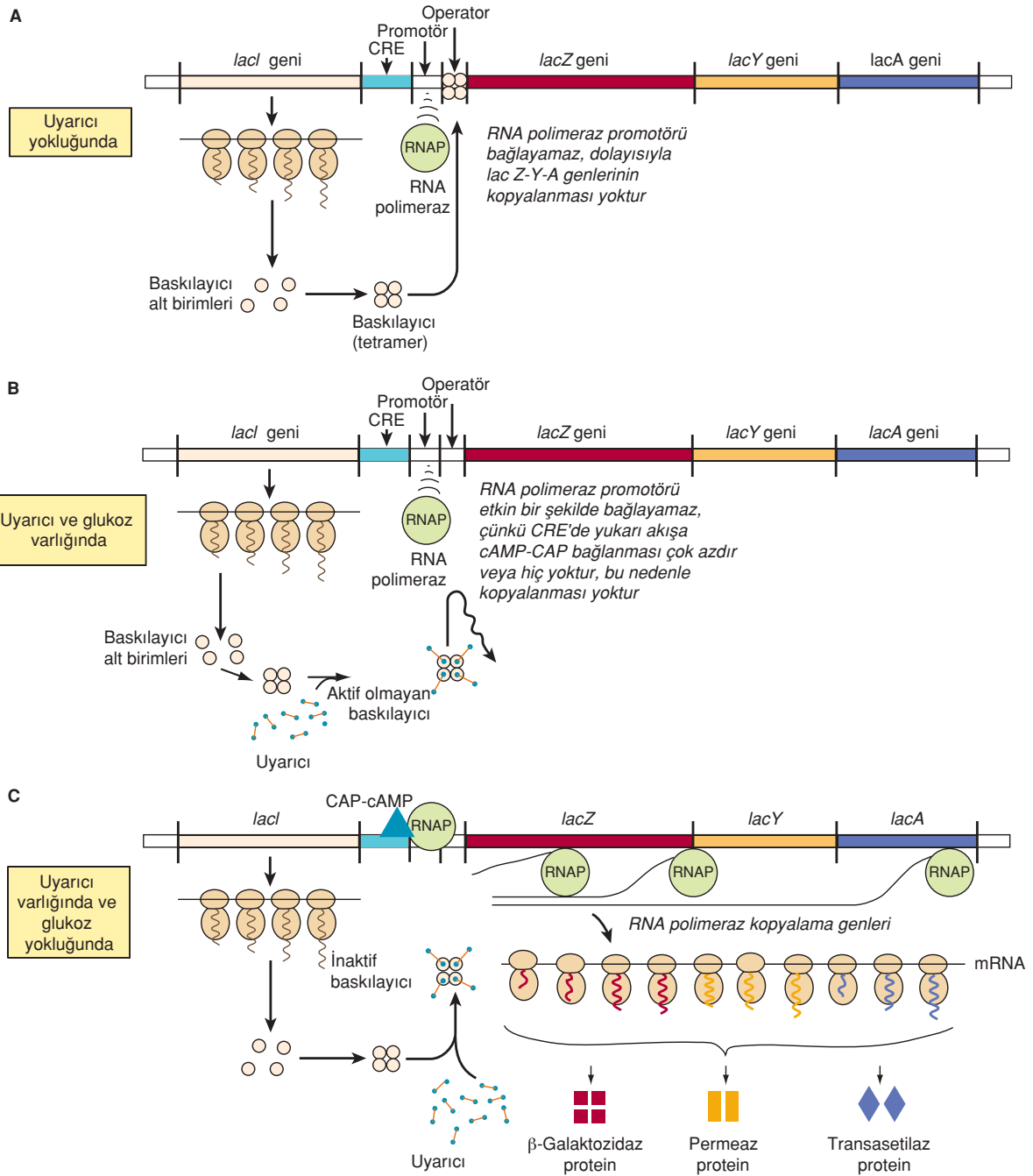
ve işlevine önemli ölçüde katkıda bulunduğunu göstermektedir. Gelecek çalışmalar, mRNA posttranskripsiyonel modifikasyonlarının insan hücre fonksiyonunu ne ölçüde desteklediğini ve hastalıkları nasıl etkilediğini ortaya çıkaracaktır.

Mikro-RNA'lar Özgü Nükleolitik İşleme Yoluyla Büyük Birincil Transkriptlerden Türetilir

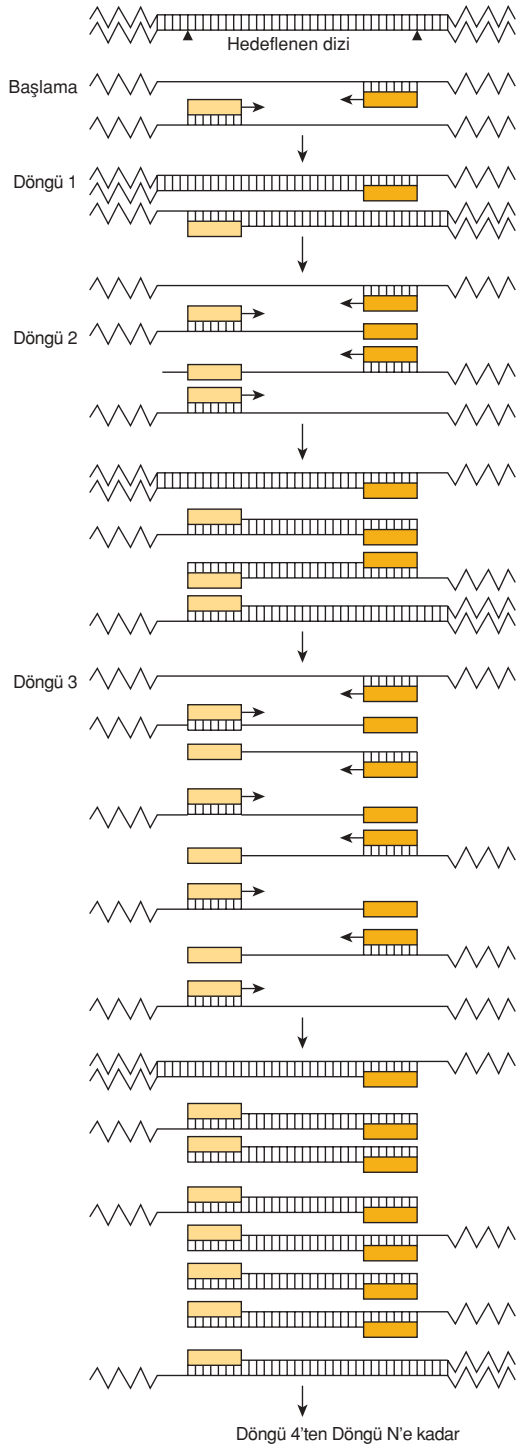
miRNA'ların çoğu, RNA pol II tarafından pri-miRNA'lar olarak adlandırılan birincil transkriptlere transkribe edilir. pri-miRNA'lar 5'-kapaklı ve 3'-poliadenile edilmiştir



ŞEKİL 36-17 Mikro (mi) ve susturucu (si) RNA'ların biyogenezisi. (Sol) miRNA kodlayan genler, RNA pol II tarafından, birincil transkriptlerin mRNA'yı kodlayan tipik olarak olduğu gibi 5'-kapaklı ve poliadenile bir birincil miRNA'ya (pri-miRNA) kopyalanır. Bu pri-miRNA, pre-miRNA'yı oluşturmak için hem 5' hem de 3' uçlardan dizileri kesen Drosha-DGCR8 nükleazının etkisiyle çekirdek içinde işleme tabi tutulur. Bu kısmen işlenmiş çift zincirli RNA çekirdek gözeneginden çıkışı ekspörtin 5 ile gerçekleşir. Sitoplazma pre-miRNA'sı daha sonra 21-22 nt'lik miRNA duplexi oluşturmak üzere Kesici (TRBP-Kesici) olarak adlandırılan heterodimerik nükleazın etkisi ile daha da kırılır. Elde edilen 21-22 nükleotit uzunluğundaki RNA zincirlerinden biri seçilip, çift yönlü yıkılır ve seçilen iplik RNA kaynaklı susturma kompleksine eklenir veya RISC kompleksine böylece olgun, fonksiyonel miRNA'yı oluşturur. Hedef mRNA konumunu ve diziyeye özgü miRNA-mRNA oluşumunu takiben, fonksiyonel miRNA, mRNA fonksiyonu üç mekanizmadan biri ile düzenlenebilir: translasyonel baskılama, mRNA deadenilasyonu ile mRNA kararlılığını yitirmesi veya mRNA yıkımı. (**Sağ**) siRNA yolu, ya RNA-RNA bağlanması (hücre içi ya da hücre dışı) ya da RNA virüsleri gibi hücre dışı kaynaklardan hücre içi olarak oluşturulan büyük çift zincirli RNA'lardan fonksiyonel siRNA'lar üretir. Bu viral dsRNA'lar, tekrar Ago2 içeren RISC kompleksine eklenen, heterodimerik Kesici nükleaz yoluyla tekrar ~ 22 nt siRNA dsRNA parçacıklarına bölünür, daha sonra diziyeye özgü siRNA-RNA oluşumu için hedef RNA dizilerini yerleştiren siRNA'yı oluşturacak iplik seçilir. Bu üçlü hedef RNA-siRNA-Ago2 kompleksi, hedef RNA'yı inaktive eden RNA bölünmesini uyarır.



ŞEKİL 38-3 *Lac* operonunun baskı, baskılamayı kaldırma ve aktivasyon mekanizması. Ortamda uyarıcı olmadığında (**A**), konstitütif olarak sentezlenen *lacI* gen ürünleri operatöre bağlanan bir tetramer baskılayıcı oluşturur. Baskılayıcının operatöre bağlanması, RNA polimerazın bağlanmasını önler ve sonuç olarak *lacZ*, *lacY* ve *lacA* genlerinin polisistronik bir mRNA'ya transkripsiyonunu önler. Uyarıcı ve aynı zamanda kültür ortamında glukoz varlığında (**B**), tetramerik baskılayıcı moleküller uyarıcı tarafından konformasyonel olarak değiştirilir ve operatör bölgesine etkin bir şekilde bağlanamaz (bağlanma afinitesi >1000 kat azalır). Bununla birlikte, CRE'ye bağlı CAP proteinini ile RNA polimeraz arasında pozitif protein-protein etkileşimleri meydana gelmediği için RNA polimeraz promotöre etkili bir şekilde bağlanmayacak ve transkripsiyonu başlatamayacaktır; dolayısıyla *lac* operonu verimli bir şekilde transkribe edilemeyecektir. Buna rağmen, uyarıcı varlığında ve ortamda glukoz tükendiğinde (**C**) adenilil siklaz enzimi aktive olur ve cAMP üretilir. Bu cAMP, siklik AMP aktivatör protein veya CAP'e yüksek afinite ile bağlanır. CAP-cAMP kompleksi, *lac* operonu nükleotid koordinatı -50 olan tanıma dizisine (CRE; cAMP yanıt elemanı) bağlanır. CRE üzerine bağlanmış CAP ve RNA polimeraz arasındaki doğrudan protein-protein etkileşimleri promotöre bağlanmayı 20 kat artırır; böylece RNAP, *lac* operonunu verimli bir şekilde transkribe eder ve oluşan polisistronik *lacZ-lacY-lacA* mRNA molekülünün translasyonu ile sırasıyla β-galaktozidaz, permeaz ve transasetilaz proteinleri sentezlenir. Bu protein üretimi, büyüme için tek karbon kaynağı olan laktozun hücresel katabolizmasını sağlar.



ŞEKİL 39-7 Polimeraz zincir reaksiyonu tekniği, özgül gen dizilerini çoğaltmak için kullanılır. Çift zincirli DNA, her bir zincirine ayrılması için ısıtılır. Bunlar, karşıt zincirler üzerindeki özgül dizilere yönlendirilen ve çoğaltılacak olan dilimi tanımlayan iki farklı primeri bağlar. DNA polimeraz, primerleri her yöne uzatır ve orijinal ikisini tamamlayan iki zinciri sentezler. Bu döngü 30 veya daha fazla kez tekrarlanır, bu, tanımlanmış uzunluk ve dizide çoğaltılmış bir ürün verir. 4 dXTP ve iki primerin, bu bileşenlerin polimerizasyon/çoğaltımı için sınırlayıcı olma olasılığını en aza indirmek amaçlı fazla bulunduğunu unutmayınız. Döngü sayısı arttıkça birleşme oranları düşebilir ve mutasyon/hata oranları artabilir.

analizine yönelik DNA parçaları üreterek doğru genetik tanımlar koymak; (3) tek baz çift değişikliklerinden büyük ve küçük delesyon ve insersiyonlara ve gen çoğaltımına kadar değişen allel polimorfizmlerini tespit etmek; (4) nakil için kesin doku tipleri oluşturmak; ve (5) arkeolojik örneklerden DNA kullanarak evrimi incelemek; (6) RT-PCR yöntemi (bir retroviral ters transkriptaz tarafından üretilen mRNA'nın cDNA kopyaları) veya RNA kopyalamasından sonra mRNA miktarının ölçülmesi ve kantitatif RNA analizleri yapmak veya (7) kromatin immünoresipitasyon analizleri kullanılarak *in vivo* protein-DNA doluluk derecesi elde etmek için (daha sonra bahsedilecektir) kullanılır. PCR'nin her yıl yeni kullanım alanları geliştirilmektedir.

REKOMBİNANT DNA TEKNOLOJİSİNİN PRATİK UYGULAMALARI SAYISIZDIR

Özgül bir mRNA kodlayan bir genin tam insan genomundan (1000 baz çifti) izolasyonu, milyonda bir kısmı ayırt edecek bir teknik gerektirir. Sadece 10 baz çifti uzunluğunda olabilen bir düzenleyici bölgenin tanımlanması, $1/3 \times 10^8$ hassasiyet gerektirir; orak hücreli anemi gibi bir hastalık tek bir baz değişikliğinden veya $1/3 \times 10^9$ oranından kaynaklanır. DNA teknolojisi tüm bunları başarabilecek kadar güçlüdür.

Proteinler Araştırma, Teşhis ve Ticaret için Üretilir

Rekombinant DNA araştırmalarının pratik bir amacı, biyomedikal uygulamalar için malzeme üretimidir. Bu teknolojinin iki ayrı değeri vardır: (1) geleneksel saflaştırma yöntemleri ile elde edilemeyen büyük miktarlarda malzeme tedarik edebilir (interferon, doku plazminojen aktive edici faktör, vb.); (2) insan proteinleri üretebilir (insülin ve büyüme hormonu). Her iki durumda da avantajlar oldukça açıktır. Temel amaç, genellikle proteinler olmak üzere, insan ve diğer hayvan hastalıklarının tedavisi (insülin), teşhisi (AIDS testi) ve hastalıkların önlenmesi (hepatit B; COVID 19 aşısı) için ürünler sağlamaktır. Bununla birlikte, tarım gibi diğer potansiyel ticari uygulamalar da mevcuttur. Buna bir örnek, kuraklığa veya aşırı sıcaklıklara daha dayanıklı, azotu sabitlemede daha verimli veya temel amino asitleri içeren tohumlar üretebilen (pirinç, buğday, mısır, vb.) bitkiler geliştirme çabasıdır.

Genomik DNA ve Ekzomların Doğrudan Dizilenmesi

Yukarıda belirtildiği gibi, DNA dizileme teknolojisindeki, yeni nesil (NGS) veya yüksek verimli dizileme (HTS) alanındaki son gelişmeler, DNA dizilemenin baz başına maliyetini önemli ölçüde azaltmıştır. İnsan genomunun ilk dizilimi yaklaşık olarak 350,000,000 \$ (ABD) tutar. Yeni NGS yöntemlerini kullanarak aynı 3×10^9 baz çifti diploit in-

gesi, yapılan çalışmalarda, lipitler ve bazı proteinlerin bu-
lundukları membran düzleminde **yanal hareket (lateral difüzyon)** sergilediklerinin gösterilmiş olmasıdır. Prote-
inlerin çoğu yanal hareket göstermezler, hareketsizdirler,
çünkü bunlar alttaki aktin iskelete sıkıca bağlanmıştır.
Aksine, çift tabakalı membranda, **bir tabakadan diğerine hareket eden (flip-flop)** lipitlerin **karşılıklı (transvers)**
hareketleri son derece yavaştır (aşağıda anlatılmıştır) ve
membran proteinlerinde kayda değer oranda görülmez.

Membranlar Asimetrik Yapıdır

Proteinler membranlarda, **dış tabakayı iç tabakadan farklı kılan** benzersiz yerleşimlere sahiptirler. Bu **iç-dış asimetrisi** membran proteinlerine bağlı karbonhidrat-
lar tarafından da sağlanır. İlave olarak spesifik proteinler
membranların iç veya dış kısımlarında bulunur.

Aynı zamanda membranlarda **bölgesel çeşitlilikler**
de vardır. Bazıları mukoza hücrelerinin fırça kenarlarında
olduğu gibi hemen hemen makroskopik olarak görülür-
ler. Diğerleri, hücreler arası boşluklarda (gap junction),
sıkı bağlantı bölgelerinde (tight junction) ve sinapslar gibi
daha küçük membran bölgelerinde bulunur ve buna bağlı
olarak daha küçük bölgesel asimetrisi oluştururlar.

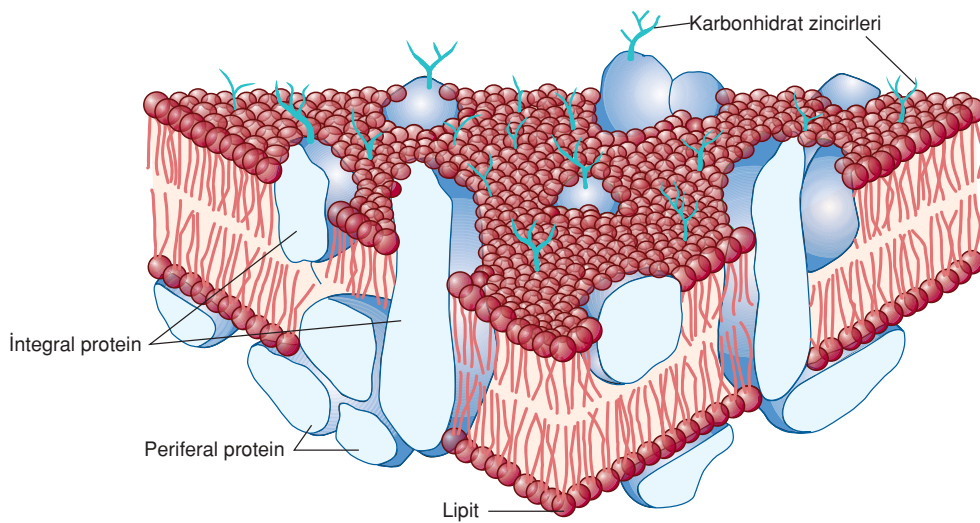
Aynı zamanda **fosfolipitlerin iç-dış tabaka asimetri-**
si de vardır. **Kolin içeren fosfolipitler** (fosfatidilkolin ve
sfingomiyelin) esas olarak **dış tabakada**; **aminofosfoli-**
pitler (fosfatidilserin ve fosfatidiletanolamin) tercihen **iç**
tabakada yerleşiktirler. Açıkçası, eğer bu **lipit asimetrisi**
varsa, membran fosfolipitlerinde sınırlı **karşılıklı (trans-**
vers) hareketlilik veya bir tabakadan diğerine hareket
(flip-flop) olmalıdır. Gerçekten de, sentetik çift tabaka-
lardaki fosfolipitler, olağan dışı yavaş hızda bir tabakadan
diğerine hareket ederler (flip-flop); bu sentetik çift taba-
kalarındaki asimetrinin yarı ömrü, birkaç haftadır.

Lipit asimetrisiyle ilişkili mekanizmalar tam olarak
anlaşılamamıştır. Fosfolipitlerin senteziyle ilişkili enzim-
ler mikrozomal membran veziküllerinin sitoplazmik yü-
zeyinde yerleşiktir. İç membran yüzeyinden dış membran
yüzeyine, belli fosfolipitlerin (örneğin, fosfatidilkolin) ak-
tarılmasını sağlayan translokazlar (**flipazlar**) vardır. Fos-
folipidlere bağlı bulunan spesifik proteinler, çift tabakanın
her iki yüzünde de bulunurlar; proteinlerin lipitlere bağ-
lanması durumu, spesifik lipit moleküllerinin asimetrik
dağılımına katkıda bulunur. Buna ilave olarak **fosfolipit**
değiş-tokuş proteinleri belli fosfolipitleri tanıyıp ve bun-
ları bir membrandan (örneğin; ER) diğerlerine (örneğin,
mitochondriyal veya peroksizomal) transfer eder. Bununla
ilişkili bir konu da lipitlerin membranlara nasıl girdiğidir.
Bu konu, proteinlerin membranlara nasıl girdikleri konu-
su (bkz. Bölüm 49) kadar yoğun bir şekilde çalışılmamış-
tır ve bilgiler hâlen yetersizdir. Pek çok membran lipidi
ER'de sentezlenir. Sentezde en az üç yolağın geçerliliği ka-
bul edilmiştir: (1) ER'den veziküller içinde taşınma, daha
sonra veziküllerin içeriğindeki lipitleri alıcı membrana
transfer etme; (2) bir membran (örneğin ER) ile diğeri-
nin doğrudan etkileşimi aracılığıyla, özgün bir protein
tarafından kolaylaştırılan giriş; (3) Yukarıda anlatıldığı
gibi, sadece lipitlerin değiş tokuşunu sağlayan ancak net
transfer yapmayan, fosfolipit değiş-tokuş proteinleri (lipit
transfer proteini olarak da bilinen) ile taşınma.

Glikosfingolipitler ve **glikoproteinlerde** de asimet-
ri vardır; bu moleküllerin şeker kısımlarının tamamı
membranın plazma tabakasından dışarıya doğru uzanır
ve membranın iç tabakasından bulunmaz.

Membranlar Integral ve Periferik Proteinler İçerir

Membran proteinlerini iki sınıfta incelemek faydalıdır:
integral (içsel) ve **periferik (çevresel) proteinler** (Şekil



ŞEKİL 40-7 Membran yapısının sıvı mozaik modeli. Membran, içine yerleşmiş veya her iki yüzeyden birine bağlı proteinler
içeren bir bimoleküler lipit tabakadan oluşur. Integral membran proteinleri lipit tabakalar içine gömülü hâlde bulunur. Bu proteinlerin
bazıları tamamen çift tabaka boyunca uzanır ve transmembran proteinler olarak adlandırılırlar, bununla birlikte diğer proteinler lipit çift
tabakanın iç veya dış tabakasından birinde gömülü olarak bulunurlar. Membranın iç ve dış yüzeyine gevşek bağlanan proteinler peri-
ferik proteinlerdir. Bu proteinlerin çoğu ve glikolipitler dışarıya doğru uzayan oligosakkarit yan zincire sahiptirler. (Junqueira's Basic Histo-
logy Text & Atlas, 16th ed. New York, NY: McGraw-Hill, 2021'den Mesher AL'nin izin ile kopyalanmıştır.)

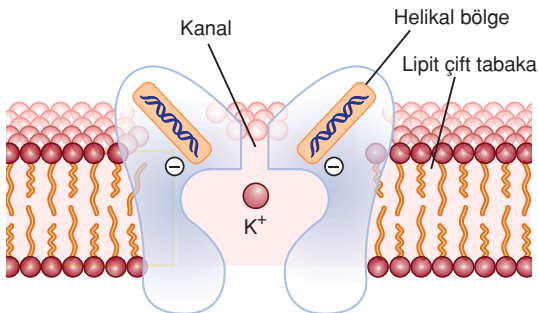
TABLO 40-5 İyon Kanallarının Bazı Özellikleri

- Transmembran protein alt birimlerinden oluşurlar.
- Çoğu bir tek iyon için seçicidir; birkaç tanesi seçici değildir.
- Membrandan geçemeyen (impermeable) iyonların membranlardan difüzyon hızlarına yakın bir hızda geçmelerini sağlarlar.
- Saniyede 10^6 - 10^7 iyon akışına izin verebilirler.
- Aktiviteleri düzenlenebilir.
- Başlıca tipleri voltaj kapılı, ligand kapılı ve mekanik kapılıdır.
- Türler arasında yüksek oranda korunurlar.
- Birçok hücrede Na^+ , K^+ , Ca^{+2} ve Cl^- kanalları bulunur.
- Bunları kodlayan genlerdeki mutasyonlar özgül hastalıklara neden olabilir.
- Aktiviteleri bazı ilaçlardan etkilenir.

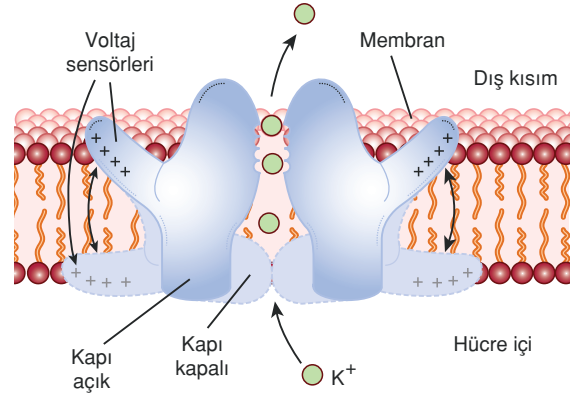
^aİyon kanalları mutasyonlarının neden olduğu bazı hastalıklara Bölüm 49'da kısaca değinilmiştir.

nin aşılmasına yardımcı olurlar. Seçicilik filtresi, K^+ iyonlarının etkileşebildiği birtakım bölgeler sağlayan, karbonil oksijen atomları (TVGYG dizisinin katkıda bulunduğu) ile kaplıdır. Dar seçicilik filtresine girdiğinde susuz hâle getirilen (dehidrate edilen) K^+ iyonları, filtrede uygun koordinasyonda tutulur, bununla birlikte Na^+ ise karbonil oksijen atomlarıyla doğru koordinasyonu sağlayamayacak kadar küçük olduğundan kanala girişi engellenir. İki K^+ iyonu filtrede çok yakınlığı zaman biri diğerini iter. Bu itme, K^+ ve çevresindeki protein molekülünün etkileşimini engeller ve K^+ 'un yüksek seçicilikle çok hızlı bir şekilde geçişini sağlar.

Aeropyrum pernix ile yapılan voltaj kapılı iyon kanalı (HvAP) çalışmaları, voltaj algılama ve voltaj kapılama mekanizmaları ile ilişkili pek çok özelliğin açıklığa kavuşmasını sağlamıştır. Bu kanal her biri altı transmembran segmente sahip dört alt birimden oluşur. Altı segmentten biri (S4 ve S3'ün bir kısmı) voltaj algılayıcıdır (sensör). Bu segment **yüklü bir kepçe** gibi davranır (Şekil 40-17), voltajdaki değişikliklere cevap olarak membran içine doğru hareket ederek, dört pozitif yükü, membranın bir yüzün-



ŞEKİL 40-16 *Streptomyces lividans* K^+ kanalının (KvAP) şekilsel olarak gösterilmesi. İç membranda yer alan büyük sulu kavite içinde tek bir K^+ görülmektedir. Kanal proteininin iki helikal bölgesi, K^+ 'un yer aldığı, karboksilat uç noktasına konumlanmıştır. Kanal karboksil oksijen ile kaplanmıştır.



ŞEKİL 40-17 *Aeropyrum pernix*'in voltaj kapılı K^+ kanalının şematisel gösterimi. Voltaj algılayıcılar membran içine doğru hareket eden yüklü palet gibi davranır. Dört voltaj algılayıcı (burada sadece ikisi gösterilmiştir) mekanik olarak kanalın kapısı ile ilişkilidir. Her algılayıcı, arjinin kalıntıları tarafından sağlanan dört yüke sahiptir.

den diğerine (her alt birimdeki dört Arg kalıntısından dolayı) transfer eder. Her kanalda, kapı ile ilişkili, dört voltaj algılayıcısı vardır. Kanalın kapı kısmı S6 helikslerinden (herbir alt birimden bir tane) oluşmuştur. Voltaj değişikliklerine cevap olarak meydana gelen kanalın bu kısmının hareketi, kanalın etkin bir biçimde kapanması ve yeniden açılmasına neden olur, kanal açıldığında iyonların kanaldan geçişleri sağlanır.

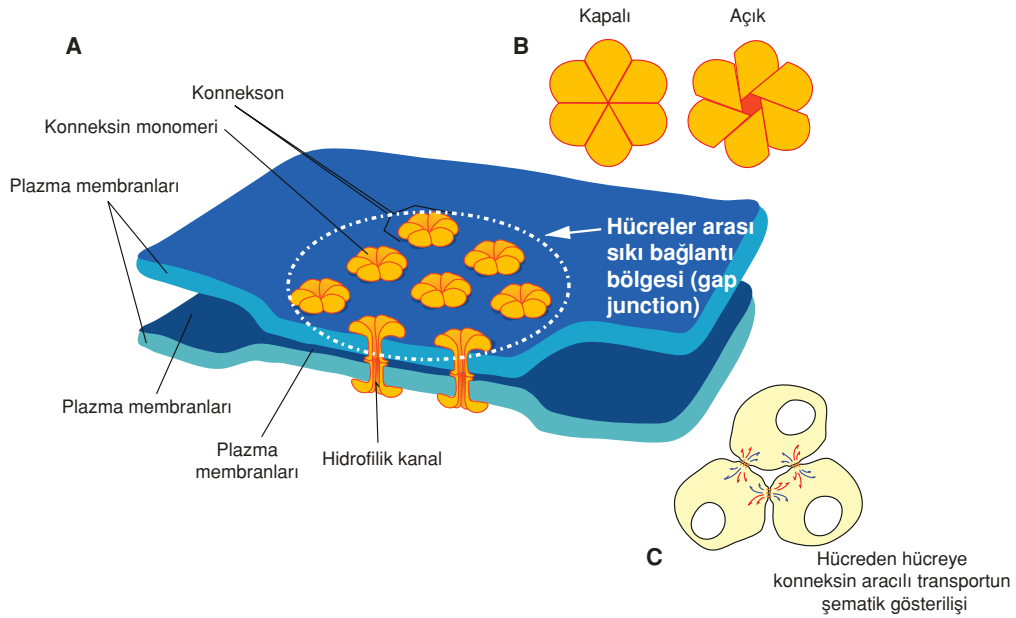
İyonoforlar Çeşitli İyonlar İçin Membran Mekiği Olarak Çalışan Moleküllerdir

Bazı bakteriler, **valinomisin** gibi **ionofor** olarak adlandırılan dairesel organik moleküller sentezlerler, bu moleküller, iyonların (valinomisin durumunda K^+) membranlar arasında geçiş hareketi için, mekik olarak görev yaparlar. İyonoforların çevresinde hidrofobik bölgelerle sarılmış olan hidrofilik bir merkez vardır. Spesifik iyonlar molekülün hidrofilik merkezine bağlanır ve daha sonra söz konusu iyonun sitozole etkili bir şekilde taşınması için membrandan ayrılır. Diğer iyonoforlar (polipeptit antibiyotik **gramisidin**) iyonların zari geçebilmeleri için boş kanallar oluşturmak üzere katlanırlar.

Difteri toksini gibi bakteri toksinleri ve **aktif serum kompleman bileşenleri** hücresel membranlarda büyük porlar oluşturabilirler ve böylece makromoleküllerin hücre içi ortama doğrudan geçişlerini sağlarlar. α -hemolizin toksini (bazı Streptococcus türleri tarafından oluşturulan), ATP gibi bazı metabolitlerin hücre dışına sızmasına izin veren ve hücrenin parçalanması ile sonuçlanan, β -tabaka yapılı fiçi şekli (β -barrel) oluşturmak üzere yedi alt birimin bir araya gelmesiyle oluşur.

Akuaporinler Bazı Membranlarda Su Kanallarını Oluşturan Proteinlerdir

Bazı hücrelerde (örneğin kırmızı kan hücreleri ve böbreğin toplama kanallarının hücreleri), suyun basit difüzyon hareketi, **su kanalları** ile artırılır. Tetramerik transmembran proteininden oluşan bu kanallar **akuaporin** olarak



ŞEKİL 40-22 Hücrelerarası bağlantı bölgelerinin şematik gösterilişi. Şekilde gösterilenler (A) konneksin içeren hücreler arasındaki ilişki; (B) tam konneksin kanallarının açılış ve kapanışı; ve (C) üç hücre grubu arasında moleküllerin (mavi, kırmızı çizgiler) akışı. Bir konneksin iki yarı-konneksinden oluşur. Her yarı konneksin altı konneksin molekülünden meydana gelir. Küçük çözünen maddeler merkez kanaldan açık olduğu zaman geçme yeteneğine sahiptirler, böylece hücre-hücre iletişiminin direkt mekanizmasını oluştururlar. Konneksinlerin birbirleriyle 2 ila 4 nm aralıklarla bağlantılı olduğuna dikkat edin. Şekil kaynağı: "http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/b/b7/Gap_cell_junction-en.svg"

mal hem de patolojik fizyolojilere önemli derecede katkıda bulunan, yeni ve önemli bir hücre-hücre iletişim aracı olarak gösterilmiştir. Bir lipit çift tabakası ile çevrelenmiş olan veziküller, boyut olarak heterojendir (30-2000 nm çapında) ve en az iki farklı mekanizma ile oluşturulurlar (Şekil 40-23): **mikroveziküller** bir kaynak hücrenin plazma zarından tomurcuklanma yoluyla üretilirken, **eksozomlar** yukarıda anlatılan endositik membran trafiğinin bir bileşeni olan çok kesecikli (multivesicular body; MVB) yapıdan oluşur (örneğin, bkz. Şekil 40-12). Eksozomlar, plazma membranı ile MVB'nin birleşmesi sonucu kaynak hücreden salınır. Her iki durumda salınan ekstraselüler veziküller (eksozomlar ve mikroveziküller) sonuçta taşıdıkları "yükü" bırakmak için hedef hücreleri ile birleşirler. Ne yazık ki, hücre dışı veziküllerin son keşfi göz önüne alındığında, bu vezikülleri, yüklerini ve ilgili kaynak ve hedef hücreleri tanımlamak için kullanılan isimler ve terimler biyomedikal literatürde değişiklik gösterir. Dahası "mikrovezikül" ve "eksozom" terimleri sıklıkla basitçe "eksozomlar" olarak ifade edilirler.

Vezikül içeriğinin bir kaynak hücreden, diğerine değişkenlik gösterdiği ve hatta farklı koşullar altında gelişen aynı kaynak hücrede bile farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Veziküllerin içeriğinde, çeşitli sitoplazmik ve nükleer proteinler, taşıma kanallarından reseptörlere çeşitli membran bağlı proteinler, majör histokompatibilite molekülleri (MHC), lipit tabanla etkileşen proteinler, DNA, mRNA, küçük ve büyük ncRNA'lar kadar küçük protein ve biyoaktif küçük moleküller bulunabilir (Şekil 40-23).

Vezikül/eksozom içeriğinin zengin ve geniş çeşitliliği göz önüne alındığında, bu yapıların çok geniş bir biyoloji ve hastalık yelpazesine ilişkili olması şaşırtıcı değildir. Ayrıca, membran protein içeriklerini vermeleri ve hücre dışı veziküllerin spesifik alıcı hücreleri hedeflediği gerçeği göz önüne alındığında, tedavi edici ilaç taşıma sistemleri olarak eksozomların potansiyel değeri, farmasötik ve biyoteknoloji endüstrilerinde önemli ilgi ve dikkat çekmektedir. Gelecekte yapılacak olan çalışmalar, hücre dışı veziküllerle ilgili bu yeni ve heyecan verici biyomedikal araştırma alanının bu beklentiyi karşılayıp karşılamayacağını belirleyecektir.

MEMBRAN PROTEİNLERİNİ ETKİLEYEN MUTASYONLAR HASTALIKLARA NEDEN OLURLAR

Membranların bu kadar çok organelde yer alıp, oldukça fazla olayda görev aldıkları düşünülecek olursa, bunların protein içeriklerini etkileyecek mutasyonların birçok bozukluk ve hastalığa neden olması şaşırtıcı değildir. Bazı mutasyonlar membran proteinlerinin işlevini doğrudan etkiler. Mutasyonların çoğu ise, ER sentez bölgelerinden plazma zarına veya diğer hücre içi alanlara/organelle kadar bir dizi adımda gerçekleşen proteinlerin hatalı katlanması, membran trafiğinin bozulmasına neden olur (bkz. Bölüm 49). Membran protein anormalliklerinden kay-

BİRÇOK HORMON KOLESTEROLDEN SENTEZLENİR

Adrenal Steroidogenez

Böbrek üstü steroid hormonları çoğunlukla plazmadan elde edilen kolesterolden sentezlenir, ancak küçük bir kısmı mevalonat ve skualen aracılığıyla asetil-CoA'dan in situ olarak sentezlenir.

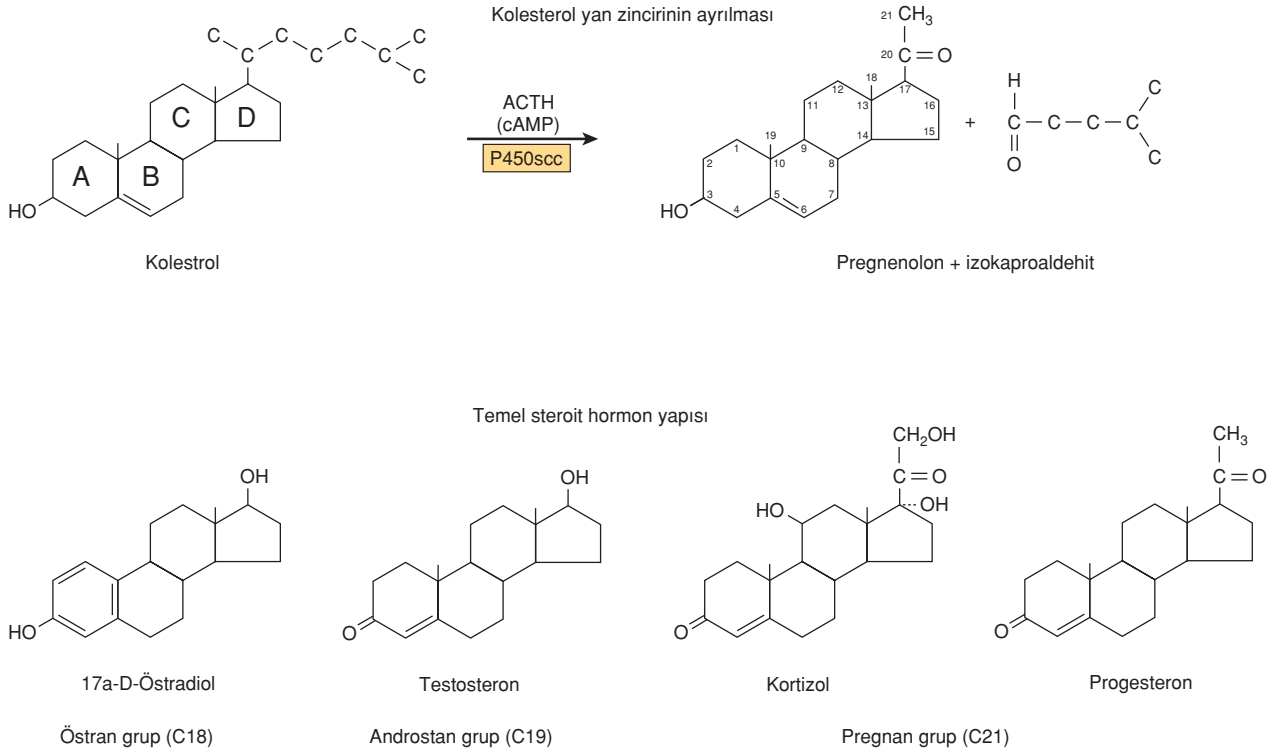
Adrenaldeki kolesterolün çoğu esterleştirilir ve sitoplazmik lipid damlacıkları şeklinde depolanır. ACTH ile adrenal bezin uyarılmasından sonra, bir esteraz aktive edilir ve oluşan serbest kolesterol mitokondriye taşınır, burada bir **sitokrom P450 yan zincir koparıcı enzimi (P450scc)**, kolesterolü pregnenolona dönüştürür. 21-karbonlu steroid üretimi önce C₂₂'de ve sonra C₂₀'deki ardışık hidroksilasyonların ardından, yan zincir koparılmasını (altı karbon parçalı izokaproaldehidin çıkarılması) içerir; (**Şekil 41-3, üstte**). **ACTH-bağımlı bir steroidojenik akut düzenleyici (StAR) proteini**, kolesterolün mitokondriyal iç membrandaki P450scc'ye taşınması için önemlidir.

Tüm memeli steroid hormonları, sentezlendiği hücrenin mitokondri ya da endoplazmik retikulumunda meydana gelen bir dizi reaksiyon ile pregnenolon yoluyla kolesterolden oluşur. Bu sentezde moleküler oksijen ve NADPH gerektiren hidroksilazların varlığı esastır ve dehidrogenazlar, bir izomeraz ve bir liyaz reaksiyonu da bazı adımlar için gereklidir. Adrenal steroidogenezde hücresel

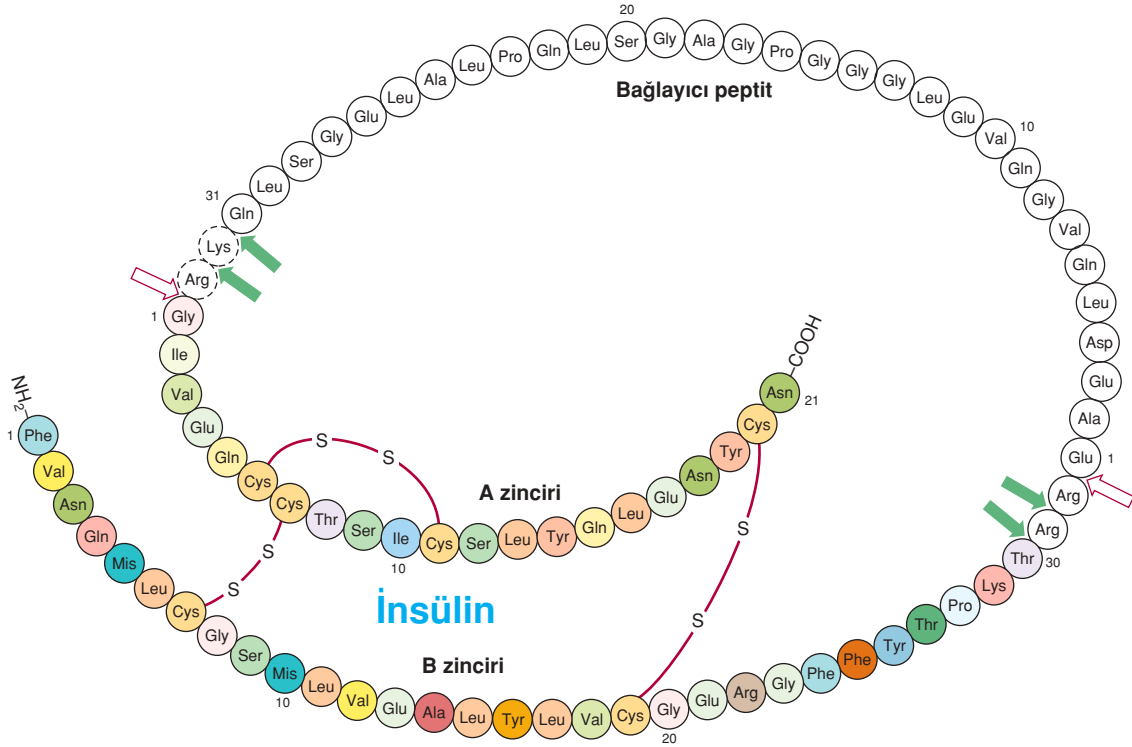
özellikler vardır. Örneğin, aldosteron sentezi için gerekli olan 18-hidroksilaz ve 19-hidroksisteroit dehidrogenazlar, yalnızca zona glomerülosa hücrelerinde (adrenal korteksin dış bölgesi) bulunur, böylece bu mineralokortikoidin biyosentezi bu bölgeyle sınırlı kalır. Üç ana adrenal steroid sınıfının sentezinde yer alan yolların şematik bir temsili, Şekil 41-4'te sunulmaktadır. Enzimler dikdörtgen kutularda gösterilmiştir ve her adımdaki değişiklikler gölgelendirilmiştir.

Mineralokortikoid Sentezi

Aldosteron sentezi, mineralokortikoid yolağını izler ve zona glomerulosa içinde meydana gelir. Pregnenolon iki granülsüz endoplazmik retikulum enzimi, **3β-hidroksisteroit dehidrogenaz (3β-OHSD)** ve **Δ^{5,4}-izomerazın** etkisiyle progesterona dönüştürülür. Progesteron, aktif bir (Na⁺-tutucu) mineralokortikoid olan 11-deoksikortikosteron (DOC) oluşturmak üzere C₂₁ konumunda hidroksile edilir. C₁₁'deki bir sonraki hidroksilasyon ile glukokortikoid aktivitesine sahip olan ve zayıf bir mineralokortikoid (aldosteronun potansiyelinin < % 5'ine sahip) olan kortikosteron üretilir. Bu molekül bazı türlerde (örn. kemirgenlerde) en güçlü glukokortikoiddir. Hem mineralokortikoid hem de glukokortikoid aktivitesi için C₂₁ hidroksilasyonu gereklidir, ancak bir C₁₇ hidroksil grubuna sahip çoğu steroid, daha fazla glukokortikoid ve daha az mineralokortikoidler etkiye sahiptir. Granülsüz endoplazmik retikulum



ŞEKİL 41-3 Kolesterol yan zincir kopması ve temel steroid hormon yapıları. Temel steroid halkaları A-D harfleri ile tanımlanır. Karbon atomları, A halkasından başlayarak 1 ila 21 arasında numaralandırılmıştır (bkz. Şekil 26-3).



ŞEKİL 41-12 İnsan proinsülinin yapısı. İnsülin ve C-peptit molekülleri, iki bölgede peptit bağlarıyla bağlanır. Tripsin benzeri bir enzim (kırmızı boş oklar) ve ardından bir karboksipeptidaz benzeri enzim (yeşil dolu oklar) ile yapılan başlangıçtaki koparımla, iki peptit içi sistein disülfid bağları ile bir arada tutulan heterodimerik (AB) insülin molekülü (renklendirilmiş) ve C-peptit (beyaz) oluşur.

ra ayrılır. Bu olay, disülfid köprülerin düzgün ve verimli bir şekilde oluşturulması için gerekli olan yapıyı sağlayan 9000-MA'lı proinsülin molekülüyle sonuçlanır. Şekil 41-12'de gösterildiği gibi, amino ucundan başlayan proinsülin dizisi, B zinciri - bağlayıcı (C) peptidi - A zinciri şeklindedir. Proinsülin molekülü, eşit miktarda olgun insülin ve C-peptit oluşumu ile sonuçlanan, bir dizi bölgeye özgü peptit yıkımına uğrar. Bu enzimatik yıkımlar, Şekil 41-12'de özetlenmiştir.

PTH 84-Amino Asitlik Bir Peptit Olarak Salgılanır

Paratiroid hormonun (PTH) doğrudan öncülü olan **pro PTH**, 84-amino asitlik doğal hormondan farklı olarak bazik bir heksapeptid amino terminal uzantısına sahiptir. Primer gen ürünü ve proPTH'nin mevcut öncülü, 115-amino asitlik preproPTH'dır. Bu öncül molekül salgılanmış proteinlerin bir diğer özelliği olan, lider veya sinyal dizi olarak adlandırılan, ek bir 25-amino asitlik NH₂-terminal uzantısına sahip olması nedeniyle, pro-PTH'dan farklıdır; doğada yaygın olarak hidrofobiktir. PreproPTH'nin yapısının tamamı ve proPTH dizileri ve PTH, Şekil 41-13'te gösterilmektedir. PTH₁₋₃₄ tam biyolojik aktiviteye sahiptir ve 25 ila 34 amino asit arasındaki bölge, esas olarak reseptöre bağlanmadan sorumludur.

PTH'nin biyosentezi ve daha sonra salınması, karmaşık bir işlemle plazma iyonize kalsiyum (Ca²⁺) konsantrasyonu ile düzenlenir. Ca²⁺ düzeyinde ani bir düşüş,

belirgin bir PTH mRNA artışı ile sonuçlanır ve bunu, artan bir PTH sentez hızı ve salgısı takip eder. Bununla birlikte, sentezlenen proPTH'nin yaklaşık %80 ile %90'ı, hücrelerde veya deney sistemlerinin inkübasyon ortamındaki **intakt PTH'dan** oluşmaktadır. Bu bulgu, sentezlenen pro-PTH çoğunun hızlı bir şekilde yıkıldığının göstergesi olarak değerlendirilmiştir. Daha sonra, bu yıkılma oranının, Ca²⁺ konsantrasyonunun düşük olduğunda azaldığı, yüksek olduğunda arttığı keşfedilmiştir. Paratiroid hücre yüzeyinde bulunan bir Ca²⁺ reseptörü, bu etkilerin ortaya çıkmasına aracılık eder. Proteolitik yıkım sırasında PTH'nin çok spesifik parçaları oluşur (Şekil 41-13). Paratiroid dokusunda, katepsin B ve D'nin de dahil olduğu bir dizi proteolitik enzim tanımlanmıştır. Katepsin B, PTH'ı iki parçaya ayırır: PTH₁₋₃₆ ve PTH₃₇₋₈₄. PTH₃₇₋₈₄ daha fazla yıkıma maruz kalmaz, bununla birlikte PTH₁₋₃₆ hızlı ve aşamalı olarak di- ve tripeptitlere ayrılır. PTH'nin proteolizinin çoğu paratiroid bezinde meydana gelir, ancak bir dizi çalışma, PTH'nin salgılandıktan sonra diğer dokularda, özellikle karaciğerde, benzer mekanizmalar tarafından proteolitik olarak yıkıldığını doğrulamıştır.

Anjiyotensin II Molekülü de Büyük Bir Öncüden Sentezlenir

Renin-anjiyotensin sistemi, kan basıncının ve elektrolit metabolizmasının (aldosteron üretimi yoluyla) düzenlenmesi ile ilişkilidir. Bu reaksiyonlarda yer alan birincil hormon, anjiyotensinojenden üretilmiş bir oktapeptit olan

lar. Biraz daha büyük peptitler, ya mukozal epitel hücrelerine (transselüler) alınarak ya da epitel hücreleri (paraselüler) arasından bozulmadan geçerek emilebilir. Bu tür peptitler, antikor oluşumunu uyarak gıda **alerjisinin temelini** oluşturabilirler.

VİTAMİN VE MİNERALLERİN SİNDİRİMİ VE EMİLİMİ

Vitamin ve mineraller sindirim sırasında besinlerden serbestleşirler. Ancak bu serbestleşme tam değildir, çünkü vitamin ve minerallerin kullanılabilirliği gıdanın içeriğine ve özellikle mineraller için şelatlayıcı bileşenlerin varlığına bağlıdır. Yağda çözünen vitaminler, yağlı gıdaların sindiriminin bir sonucu olan lipit misellerinde emilir; suda çözünen vitaminlerin ve çoğu mineral tuzların emilimi, ince bağırsaktan ya aktif transport ile ya da taşıyıcı aracılı difüzyon yoluyla hücre içine alınır ve konsantrasyon artışını sağlamak için hücre içi proteinlere bağlanır. B₁₂ vitamini emilimi, özgül bir taşıyıcı protein olan intrinsik faktörü gerektirir; (bkz. Bölüm 44); kalsiyum emilimi D vitaminine bağlıdır; çinko emilimi, ekzokrin pankreas tarafından salgılanan bir çinko bağlayıcı ligand gerektirir ve demir emilimi sınırlıdır (aşağıya bakınız).

Kalsiyumun Emilimi D Vitaminine Bağlıdır

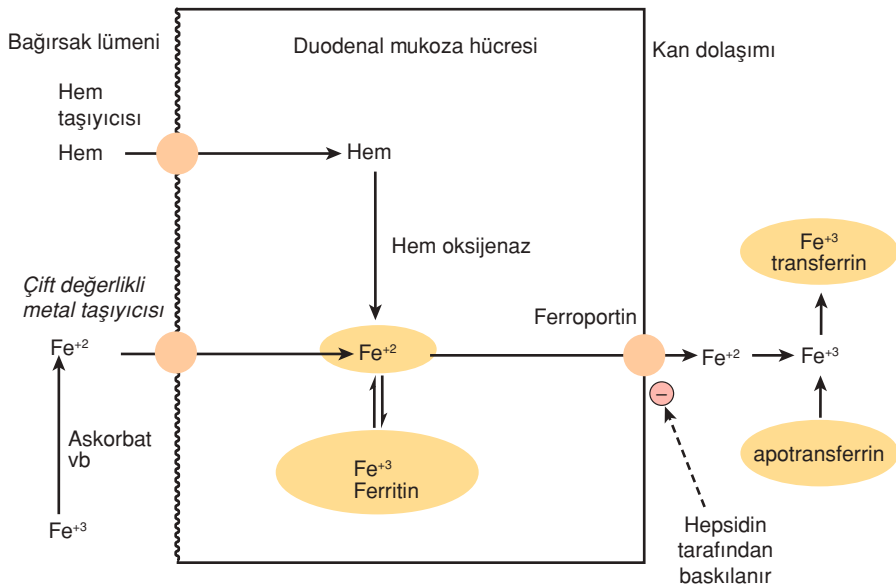
D vitamini kalsiyum homeostazını düzenlemesinin yanı sıra kalsiyumun bağırsaktan emilimi için de gerekli bir vitamindir. Kalsiyum emilimi için gerekli hücre içi kalsiyum bağlayıcı protein olan Kalbindin'in sentezi, D vitamini tarafından uyarılır. D vitamini ayrıca, kalsiyum taşıyıcılarını hücre yüzeyine yönlendirir, böylece kalsiyum emilim hızını artırır; - Yeni protein sentezinden bağımsız bir süreçtir. Tahılda bu-

lunan fitik asit (inositol heksafosfat) bağırsak lümenindeki kalsiyumu bağlayarak emilimini önler.

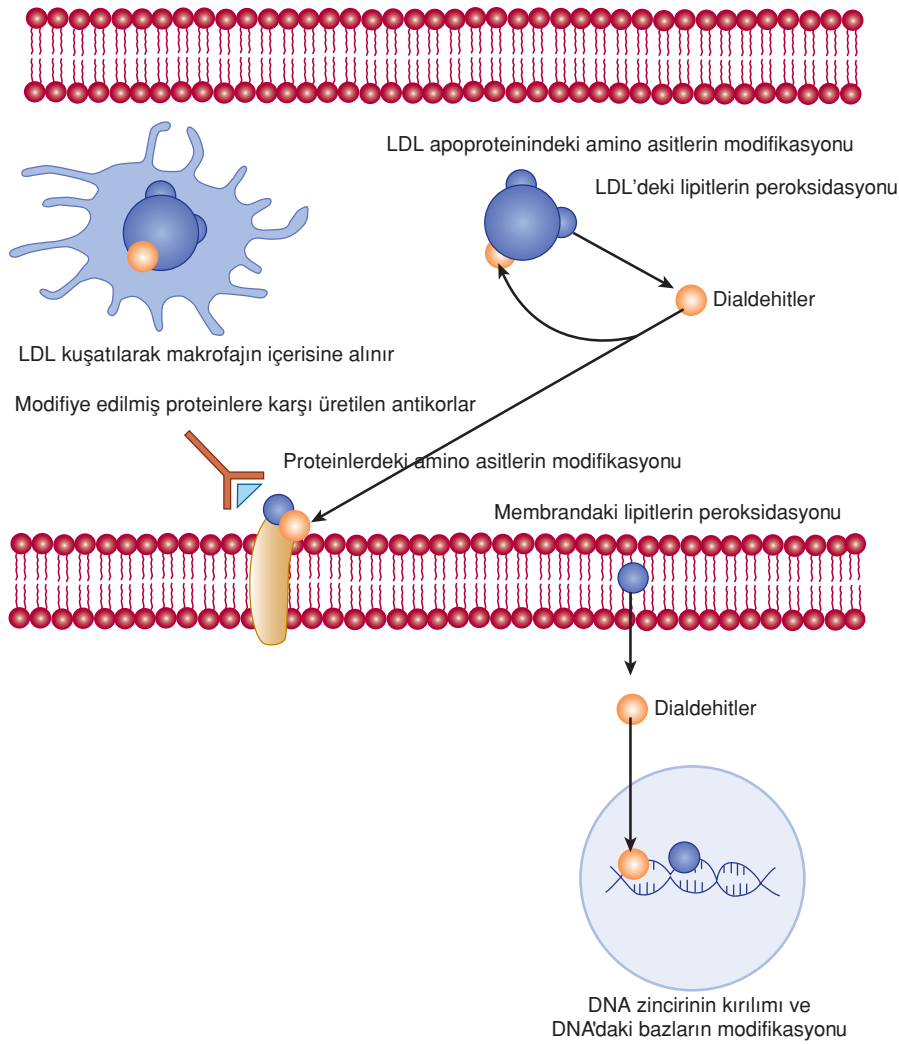
Çinko dâhil diğer mineraller fitat ile şelat oluşturur. Bu durum yüksek miktarda mayasız tam buğday ürünleri tüketen insanlar için bir problemidir; çünkü maya fitaz enzimi içerir ve fitaz enzimi -fitatı defosforile ederek etkisiz hale getirir. Bozulmuş yağ emiliminin bir sonucu olarak bağırsak lümeninde artan konsantrasyonlardaki yağ asitleri, çözünmeyen kalsiyum tuzları oluşturarak kalsiyum emilimini azaltabilir; Yüksek oksalat alımı, çözünmeyen kalsiyum oksalat tuzlarının oluşumuna yol açarak kalsiyum eksikliğine neden olabilir.

Demir Emilimi Sınırlıdır ve Sıkı Kontrol Altındadır, Ancak C Vitamini ve Alkol ile Emilimi Artar

Demir eksikliği, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde yaygın görülen bir sağlık problemi olmasına karşın toplumun ancak %10'u genetik olarak aşırı demir yükü (hemokromatozis) riski altındadır. Demir tuzlarından non-enzimatik yolla oluşan serbest radikallerin olumsuz etkilerini azaltmak için emilimi sıkı olarak düzenlenir. İnorganik demir, proton-bağlı çift değerlikli metal iyon taşıyıcı ile mukozal hücreye taşınır ve hücre içerisinde ferritine bağlanarak depolanır. Demir ancak ve yalnızca plazmada bağlanabileceği serbest transferrin bulunduğu, bir taşıma proteini olan ferroportin aracılığıyla mukozal hücreyi terk eder. Transferrin demir ile satüre olduktan sonra hücre içinde kalan demir hücrelerin dökülmesiyle kaybedilir. Vücut demir rezervleri dolduğunda, ferroportin geninin (ve muhtemelen iki değerlikli metal iyon taşıyıcı için) ekspresyonu, karaciğerden salgılanan hepsidin peptidi tarafından indirgenir. Hepsidin sentezi hipoksi, anemi veya kanamaya cevap olarak azalır, bu durum ise



ŞEKİL 43-3 Demirin emilimi. Karaciğer tarafından salgılanan hepsidin, ferroportinin sentezini baskılayarak demirin emilimini azaltır.



ŞEKİL 45-1 Radikallerin neden olduğu doku hasarı.

mamış yağ asitlerinin peroksidasyonu pentan oluşumuna ve n-3 çoklu doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonu ise etan oluşumuna neden olur. Hem pentan hem de etan, ekshalasyonla dışarı verilen havada ölçülebilir.

Radikal Hasarı Mutasyonlara, Kansere, Otoimmün Hastalığa ve Ateroskleroza Neden Olabilir

Yumurtalık ve testis eşey hücre öncüllerindeki DNA'nın radikal hasarına maruz kalması kalıtsal mutasyonlara, somatik hücrelerde ise kansere neden olabilir. Hücre zarındaki radikal kaynaklı lipid peroksidasyonunun bir sonucu olarak oluşan dialdehitler, DNA'daki bazları da değiştirebilmektedir.

Doğrudan radikal etkisiyle veya radikal kaynaklı lipid peroksidasyonu ürünleri ile tepkimenin bir sonucu olarak proteinlerdeki amino asitlerin kimyasal modifikasyonu, bağışıklık sistemi tarafından vücuda yabancı olarak tanımlanan proteinlerin oluşumuna yol açar. Bu proteinlere karşı oluşan antikorlar normal doku proteinleriyle çapraz reaksiyona girerek otoimmün hastalıklara neden olabilir.

Plazmada düşük yoğunluklu lipoproteinlerdeki (LDL) proteinlerin veya lipidlerin kimyasal değişimi, karaciğer LDL reseptörleri tarafından tanınmayan anormal LDL'lerin oluşumuna neden olur ve bu anormal LDL'ler karaciğer tarafından temizlenmez. Kimyasal olarak değişime uğramış anormal LDL'ler makrofaj çöpçü reseptörler tarafından alınır. Lipit yüklü makrofajlar damar endoteline (özellikle endotelde bir hasar varsa) sızar ve makrofajların içerisinde birikmiş olan yüksek oranda esterleşmemiş kolesterol içeriği makrofajı öldürür. Bu durum, aterosklerotik plakların oluşmasına yol açar; aşırı durumlarda ise bu plaklar, bir kan damarını kısmen ya da tamamen tıkarabilir.

Vücutta Birçok Oksijen Radikali Kaynağı Vardır

İyonlaştırıcı radyasyon (x-ışınları ve UV), suyu parçalayarak hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açabilir. Cu^+ , Co^{+2} , Ni^{+2} ve Fe^{+2} gibi geçiş metal iyonları enzimatik olmayan yollarla oksijen veya hidrojen peroksit ile tepkimeye girerek yine hidroksil radikallerinin oluşumuna yol açabilir. Nitrik oksit

nidaz ve aspartilglukozaminidaz da dahil olmak üzere bir dizi lizozomal hidrolaz tarafından katalizlenen oligosakkarit zincirlerinin katabolizmasını içerir. Bu enzimlerdeki genetik bozukluklar, glikoproteinlerin anormal şekilde yıkılmasıyla sonuçlanır. Dokularda kısmen degrade edilmiş glikoproteinlerin birikmesi çeşitli hastalıklara yol açar. Bunların en iyi bilinenleri arasında, α -mannozidaz, α -fukozidaz, α -nöraminidaz, aspartilglukozaminidaz ve α -N-asetilgalaktozaminidaz enzim eksiklikleri nedeniyle sırasıyla mannozidoz, fukozidoz, sialidoz, aspartilglukozaminüri ve Schindler hastalığı yer alır.

GLİKANLAR; VİRÜSLER, BAKTERİLER VE BAZI PARAZİTLERİN İNSAN HÜCRELERİNE BAĞLANMASINDA ROL ALIR

Glikanların biyolojik etkilerinin çoğunu açıklayan bir özelliği, glikanların spesifik olarak proteinlere ve diğer glikanlara bağlanmalarıdır. Bu özelliğin bir yansıması da, glikanların bazı virüslere, bakterilere ve parazitlere bağlanma yetenekleridir.

İnfluenza virüsü A, bir **hemagglutinin** proteini aracılığıyla N-asetilnöraminik asit içeren hücre yüzeyi glikoprotein reseptör moleküllerine bağlanır. Virüs ayrıca, yeni sentezlenmiş hücrelerin enfekte olmuş hücrelerden ayrılmasını sağlamada kilit rol oynayan bir **nöraminidaz** enzimine sahiptir. Eğer bu süreç engellenirse, virüslerin yayılması belirgin şekilde azalır. Bu enzimin inhibitörleri (örneğin; zanamivir, oseltamivir), günümüzde influenza hastalarını tedavi etmek için kullanılmaktadır. İnfluenza virüsleri, sahip oldukları hemagglutinin (H) ve nöraminidaz (N) tipine göre sınıflandırılır. En az 16 tip hemagglutinin ve 9 tip nöraminidaz vardır. Bu nedenle, **kuş gribi virüsü (avian influenza virus) H5N1** olarak sınıflandırılmaktadır.

AIDS'e neden olan **insan bağışıklık yetmezliği virüsü tip 1 (human immunodeficiency virus type 1, HIV-1)**, hücrelere yüzey glikoproteinlerinden biri olan gp120 aracılığıyla tutunur ve konak hücre zarıyla kaynaşmak için başka bir yüzey glikoproteinini (gp41) kullanır. HIV-1 enfeksiyonu sırasında gp120'ye karşı **antikorlar gelişir** ve bu proteinin izole formunun aşısı olarak kullanılmasına yönelik ilgi vardır. Ancak bu yaklaşımla ilgili ana sorunlardan bir tanesi, gp120 glikoproteininin yapısının, mutasyonlar nedeniyle nispeten hızlı bir şekilde değişebilmesi ve virüsün kendisine yönelik antikorların nötrleştirici etkisinden kaçmasına izin vermesidir.

Helicobacter pylori, **peptik ülserlerin** başlıca nedenidir. Mide epitel hücrelerinin yüzeylerinde bulunan en az

iki farklı glikana bağlanarak, midenin iç kısmında sabit bir tutunma bölgesi oluşturur. Benzer şekilde, ishale neden olan birçok bakteri, glikoproteinlerde veya glikolipitlerde bulunan glikanlar aracılığıyla bağırsak mukozasının yüzey hücrelerine tutunur. Sıtma paraziti *Plasmodium falciparum*'un insan hücrelerine tutunması ise, parazitin yüzeyinde bulunan bir GPI aracılığıyla gerçekleşir.

ÖZET

- Glikoproteinler, bir veya daha fazla kovalan bağlı karbonhidrat zinciri içeren, yaygın olarak bulunan ve çeşitli işlevlere sahip proteinlerdir.
- Glikoproteinlerin karbonhidrat içeriği, ağırlıkça %1'den %85'in üzerine kadar değişiklik gösterebilir. Yapısal olarak basit olabilecekleri gibi oldukça karmaşık da olabilirler. İnsan glikoproteinlerinin şeker zincirlerinde başlıca 8 şeker bulunur: ksiloz, fukoz, galaktoz, glukoz, mannoz, N-asetilgalaktozamin, N-asetilglukozamin ve N-asetilnöraminik asit.
- Glikoproteinlerin oligosakkarit zincirlerinin bazıları biyolojik bilgileri kodlar; ayrıca oligosakkarit zincirleri, glikoproteinlerin çözünürlüğünü ve viskozitesini değiştirmede, proteolize karşı korunmalarında ve biyolojik etkilerinde de önemlidir.
- Glukozidazlar oligosakkaritlerdeki spesifik bağlantıları hidrolize eder.
- Lektinler, hücre adezyonunda ve diğer birçok işlemde rol oynayan karbonhidrat bağlayan proteinlerdir.
- Başlıca glikoprotein sınıfları; O-bağlı (serin veya treonin içeren), N-bağlı (asparajin amid grubu içeren) ve GPI-bağlı glikoproteinlerdir.
- Müsinler; solunum, gastrointestinal ve üreme yollarının epitel hücrelerinin yüzeylerinde bulunan O-bağlı glikoproteinlerdir.
- Glikoproteinlerin biyosentezinde yer alan glikozilasyon tepkimelerinde endoplazmik retikulum ve Golgi cisimciği önemli rol oynar.
- O-bağlı glikoproteinlerin oligosakkarit zincirleri, glikoprotein glukoziltransferazların katalizlediği tepkimelerle şeker nükleotitlerindeki şekerlerin aşamalı olarak eklenmesiyle sentezlenir.
- N-bağlı glikoproteinlerin sentezi, bir dolikol-P-P-oligosakkarit ve çeşitli glikotransferazları ve glukozidazları gerektirir. Bir dokudaki enzimlere ve öncü proteinlere bağlı olarak; kompleks, hibrit veya yüksek mannozlu tipte N-bağlı oligosakkarit sentezlenebilir.
- Glikoproteinler, dölleme ve enflamasyon dahil olmak üzere birçok biyolojik süreçte görev alır.
- Glikoproteinlerin sentezi ve yıkımındaki anormallikler çeşitli hastalıklara neden olur. Ayrıca glikoproteinler; influenza, AIDS, romatoid artrit, kistik fibrozis ve peptik ülser dahil olmak üzere birçok başka hastalıkta da rol oynar.

yüksektir çünkü hem uyarıcı ışık hem de yayılan ışık dalga boyu florofor için spesifik iken absorpsiyon spektrofotometrisinde emilen ışığa yönelik kullanılan sadece tek bir dalga boyu vardır. Florometri daha duyarlıdır, çünkü az miktarda yayılan ışığı tespit etmek az miktarda ışığın absorpsiyonunu tespit etmekten daha kolaydır.

Özellikle araştırma ve özelleşmiş merkezlerde giderek artan bir şekilde, birçok analit aynı örnekte önce yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) kullanılarak ayrıştırılır ve daha sonra kolorimetrik, florimetrik, elektrokimyasal deteksiyon yöntemleri veya kütle spektrometrisi kullanılarak ayrıştırılan bileşikler tanımlanarak ölçülür. Bu tür yöntemler, tek bir örnekte bütün metabolit dizisinin ölçülmesi çalışmaları olan **metabolomik'in** ve ilaç veya deneysel tedaviye yanıt olarak analitlerdeki değişimin incelenmesi çalışmaları olan **metabonomik'in** temellerini oluşturur.

Eskiden, sodyum ve potasyum gibi **elektrolitler** iyonların açık bir aleve püskürtüldüğünde yaydıkları ışığın ölçüldüğü **alev fotometrisi** ile ölçülmekteydi. Sodyum sarı, potasyum mor alev verir. Günümüzde bu ve diğer iyonlar, **iyon selektif elektrotlar** kullanılarak ölçülmektedir. Bazı durumlarda, metal iyonları **atomik absorpsiyon spektrometrisi** ile ölçülür. Burada örnek bir aleve püskürtülür ve belirli bir dalga boyunda ışık ile uyarılır. Emilen ışık enerjisi, elektronları dengesiz bir yörüngeye uyarır ve ışığın absorpsiyonu, absorpsiyon spektrofotometrisinde olduğu gibi örnekteki elementin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

Klinik Kimyada Enzimler

Enzimler klinik kimyada üç farklı yönden önemlidir: Örnekteki analitlerin ölçümü, bir örnekteki enzimlerin kendi aktivitelerinin ölçümü ve vitamin yönünden beslenme durumunun belirlenmesi.

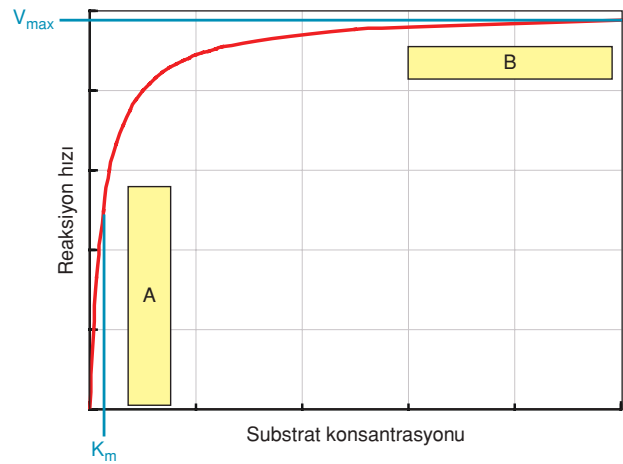
Bir analitin konsantrasyonunun ölçümü için enzim kullanılması, analizde yüksek derecede özgüllük sağlar. Bunun nedeni genel olarak enzimler, sadece bir substrata ya da yakından ilişkili küçük bir substrat grubuna etki ederken basit kimyasal reaksiyonlar çeşitli (muhtemelen ilgisiz) analitlerle kolaylıkla reaksiyon verirler. Örneğin, Şekil 48-3'te gösterildiği gibi, çeşitli indirgeyici bileşikler, bir alkali bakır reaktifi ile reaksiyona girerek glukoz ölçümü için yanlış pozitif sonuç alınmasına neden olur. Oysa glukoz oksidaz kullanan enzimatik test, diğer indirgeyici bileşikler için değil, sadece glukoz için pozitif sonuç verecektir.

Bir analiti tespit etmek için enzim kullanıldığında, analizde sınırlayıcı faktör analitin kendisi olmalıdır, yani enzim ve diğer reaktifler ortamda fazla miktarda bulunmalıdır. Daha önemlisi, örnekteki analitin konsantrasyonu, enzimin K_m değerinin altına düşecek şekilde ayarlanmalıdır. Bu sayede analitin konsantrasyonundaki küçük bir değişiklik ile reaksiyon hızında büyük değişiklik meydana gelir (Şekil 48-4'te A bölgesi).

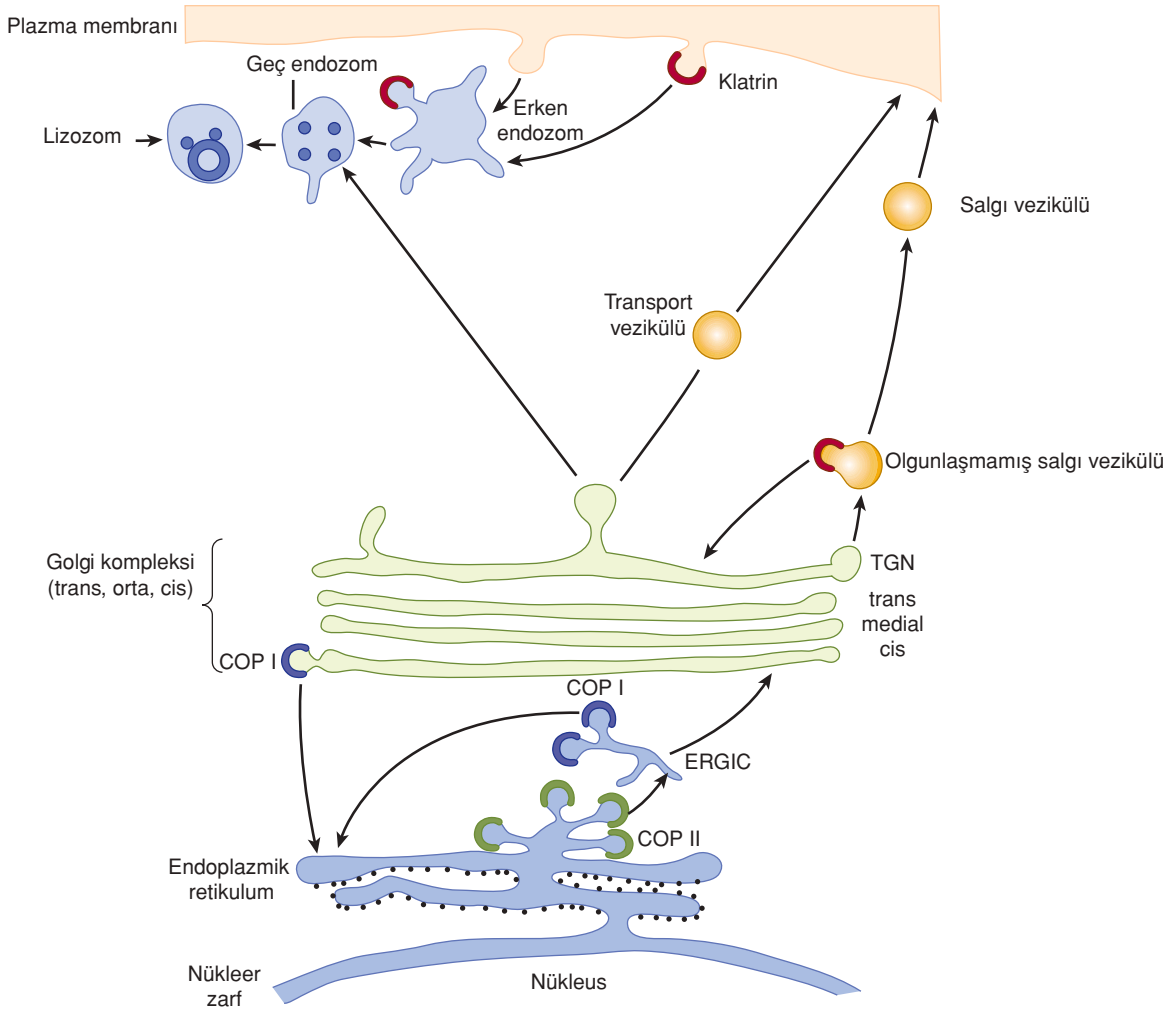
Hücre hasarı veya ölümünde, hücre içeriği kan dolaşımına sızar. Dolayısıyla doku hasarını tespit etmek için plazmadaki enzimlerin ölçümü kullanılabilir. Plazmaya geçen enzimlerin (ve doku spesifik izoenzimlerin) salınım paterninden bilgi elde edilir. Plazmada enzim aktivitesini

belirlemek için kullanılacak analizlerde sınırlayıcı faktör enzimin kendisi olmalıdır. Eklenen substrat konsantrasyonu enzimin K_m 'sinin önemli ölçüde üzerinde olmalıdır. Bu sayede enzim V_{max} ya da V_{max} 'a yakın bir hızda etkisini gösterecektir ve hatta substrat konsantrasyonlarındaki görece büyük değişikliklerin reaksiyon hızı üzerine önemli bir etkisi olmayacaktır (Şekil 48-4'te B bölgesi). Pratikte bu, eklenen substrat konsantrasyonunun enzimin K_m 'sinden yaklaşık 20 kat daha yüksek olduğu anlamına gelmektedir.

Bir enzimin aktivite gösterebilmesi için vitamin türevi bir koenzime gereksinimi varsa, enzimin eritrositlerde koenzim eklenerek ve eklenmeden ölçülen aktivitesi vitamin yönünden beslenme durumunun bir göstergesi olarak kullanılabilir. Bu ölçüm fonksiyonel beslenme durumunun bir göstergesi iken, vitamin ve metabolitlerinin ölçümü, vitaminlerin fizyolojik yeterliliğinden daha ziyade son alınan miktarları yansıtabilmektedir. Altta yatan varsayım, eritrositlerin, vücuttaki sınırlı koenzim kaynağı için diğer dokularla rekabet etmesi gerektiğidir. Bu nedenle, eritrositlerdeki enzimlerin koenzime doygunluk derecesi, bu hücrelerin yarı ömrüne karşılık gelen süre boyunca koenzim durumunu yansıtacaktır. Analiz, iki eritrosit lizat örneğinin koenzim ilave edilmiş ve edilmiş inkübasyonundan oluşur. Daha sonra her iki örneğe substrat ilave edilerek enzim aktiviteleri ölçülür. Koenzim ilave edilmeden inkübe edilen örnekte sadece koenzim ile bağlı (holoenzim) enzim aktif olacaktır. Koenzim ile preinkübasyon yapılan örnekte ise mevcut tüm apoenzim (koenzime bağlı olmayan inaktif enzim proteini) holoenzime aktive olacaktır. Dışarıdan koenzim ilavesi ile enzim aktivitesi ya aynı kalır ya da artış gösterir. Enzim aktivite-



ŞEKİL 48-4 Biyolojik örneklerdeki analitlerin ve enzim aktivitesinin ölçümü için enzimlerin kullanımı. Enzimin K_m 'sine yakın veya altındaki substrat (analit) konsantrasyonlarında (grafikte bölge A), analit konsantrasyonunda küçük bir değişiklik ile reaksiyon hızında çok belirgin bir artış olur, bu nedenle enzim kullanılan testler, bu konsantrasyon aralığında en yüksek duyarlılığa sahiptir. Enzimin K_m 'sinin oldukça üzerindeki substrat konsantrasyonlarında, enzim V_{max} 'a yaklaştığında (grafikte bölge B), örnekteki enzim miktarı ürün oluşumu için sınırlayıcı faktördür. Dolayısıyla bu substrat konsantrasyonu biyolojik örneklerde enzim aktivitesinin ölçümü için gerekli olan miktardır.



ŞEKİL 49-2 Protein dağıtımının granüllü ER yolu. Yeni sentezlenen proteinler, membran-bağlı poliribozomlardan (ER'nin sitozolik tarafını süsleyen küçük siyah daireler) ER membranına veya lümenine yerleştirilir. ER'nin dışına taşınan proteinler, COPII veziküllerinde (anterograd taşıma) cis-Golgi'ye taşınır. Proteinler, sisterna (membran-kesesi benzeri yapılar) olgunlaştıkça Golgi boyunca hareket eder. Golgi'nin çıkış tarafı olan trans-Golgi ağında (TGN) proteinler ayrıştırılır ve sıralanır. **Düzenlenmiş sekresyon** için proteinler **salgı veziküllerinde birikir**, oysa **yapısal sekresyon** için plazma membranına yerleştirilmek üzere hedeflenmiş proteinler, **taşıma vezikülleri içinde** hücre yüzeyine taşınır. Klatrin kaplı veziküller endositozda rol oynar ve kargoları **geç endozomlara ve lizozomlara** taşır. Mannoz 6-fosfat (gösterilmemiştir; Bölüm 46'ya bakın) enzimleri lizozomlara taşımak için bir sinyal görevi görür. **COP I vezikülleri** proteini GA'dan ER'ye taşır (**geriye dönük taşıma**) ve bazı **Golgi içi taşımalarında** rol oynayabilir. Kargo normalde ER-Golgi ara kompleks (**ERGIC**) bölmesinden GA'ya ulaşır. (E Degen'den izin alınarak yeniden üretilmiştir).

genellikle katlanmamış proteine karşı yüksek bir afiniteye sahiptir ve bağlandığında ADP'nin ATP ile yer değiştirmesini stimüle eder. ATP-şaperon kompleksi, sırayla, düzgün katlanmış protein segmentlerini serbest bırakır ve ADP ve ATP bağlanmasını içeren döngü, protein serbest kalana dek tekrarlanır. Şaperonlar, proteinlerin hücre içi lokalizasyonlarına doğru hedeflenmesi için gereklidirler. Bu proteinlerin bazı önemli özellikleri Tablo 49-2'de listelenmiştir.

Şaperoninler, denatüre proteinlerin doğru katlanmasını sağlayan ikinci bir şaperon türüdür. Ayrıca, 70 - 100 kDa'lık monomerlere karşılık 800 kDa'lık moleküler ağırlığa sahip daha büyük oligomerler olmaları nedeniyle şaperonlardan farklıdır. Bakteriyel şaperonin GroEL/GroES'nin yapısı ayrıntılı olarak incelenmiştir. Her biri

fiçi benzeri bir şekil oluşturan yedi özdeş alt birimden oluşan iki halka benzeri yapıya sahiptir ve yine ATP, etkisinde yer alır. Yapısı, diğer proteinlerden katlanmamış bir protein çıkarmasına olanak tanır ve ona düzgün bir şekilde katlanması için zaman ve uygun koşullar sağlar. Isı şoku proteini Hsp60, ökaryotlardaki GroEL'nin eşdeğeridir.

SİTOZOLİK PROTEİN DAĞITIM YOLU PROTEİNLERİ DOĞRUDAN HÜCRE İÇİ ORGANELLERE YÖNLENDİRİR

Sitozolik dağıtım yoluyla sentezlenen proteinler ya doğru bir alt hücre organeline alınmalarını sağlayan bir alım

bağlanması ve ATP hidrolizi ile geri alınır. Tüm protein lümenine girdiğinde, ADP, BiP'nin salınması için ATP ile değiştirilir. ER lümenine protein dağıtımındaki işlevine ek olarak, BiP **agregasyonu önleyerek düzgün katlanmayı destekler** ve anormal biçimde katlanmış immüno-globulin ağır zincirlerini ve birçok başka proteini geçici olarak bağlayarak ER'den ayrılmasını önler.

ER membranının, çeşitli moleküllerin ER lümeninden **sitozole geriye doğru (retrograd)** taşınmasında rol oynadığına dair kanıtlar vardır. Bu moleküller, katlanmamış veya yanlış katlanmış glikoproteinler, glikopeptitler ve oligosakkaritleri içerir. Bu moleküllerin en azından bir kısmı **proteazomlarda yıkılır** (aşağıya bakınız). Translokunun geriye doğru translokasyona katılımı açık değildir; bir veya daha fazla başka kanal dâhil olabilir. Durum ne olursa olsun, ER membranı boyunca **iki yönlü bir gidiş-geliş** vardır.

ENDOPLAZMİK RETİKULUM MEMBRANLARINA YERLEŞTİRİLMEK VEYA BAĞLANMAK İÇİN PROTEİNLER ÇEŞİTLİ YOLAKLARI TAKİP EDER

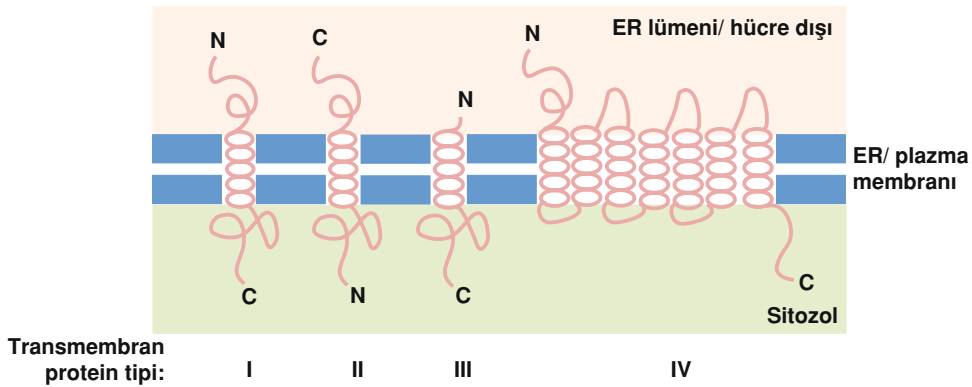
Proteinlerin ER membranlarına yerleştirilmesi için takip ettiği yollar şöyledir: translasyonla eş zamanlı yerleştirme; translasyon sonrası yerleştirme; GA'da tutma ve ardından ER'ye geri dönme; ve GA'dan ters yöne taşıma.

Translasyonla Eş Zamanlı Yerleştirme Durdurucu-Transfer Dizileri veya İçeri Yerleştirme Dizileri Gerektirir

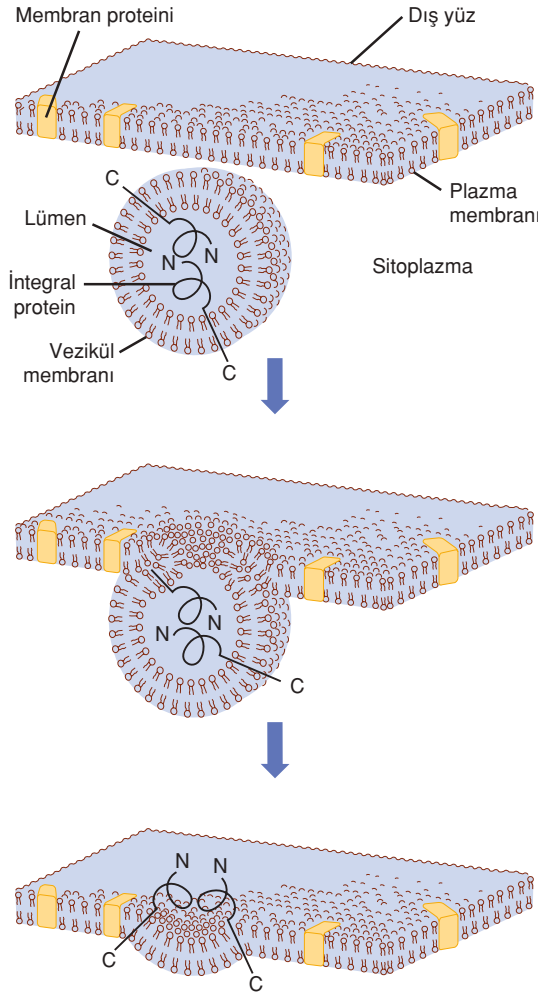
Şekil 49-8, proteinlerin membranda dağıldığı çeşitli yolları gösterir. Özellikle, belirli proteinlerin **amino termi-**

nallerinin (örnek olarak düşük yoğunluklu lipoprotein [LDL] reseptörü) sitoplazma dış yüzünde olduğu, diğer proteinler için (örneğin, asialoglikoprotein reseptörü) **karboksil terminallerinin** bu yüz üzerinde olduğu görülebilir. Bu farklılıklar, ER membranındaki başlangıç biyosentez olayları ile açıklanmaktadır. **LDL reseptörü** gibi proteinler ER membranına salgı proteinine benzer şekilde girerler (Şekil 49-6); kısmen ER membranını geçerler, sinyal peptidi ayrılır ve amino terminal ucu lümen içine uzanır. Bununla birlikte, bu tip bir protein, bir **yavaşlatma veya durdurma transfer sinyali** olarak işlev gören ve bunun membranda tutulmasına neden olan oldukça hidrofobik bir segment içerir (Şekil 49-9). Bu dizi ER lümeninde N-terminal ucuna ve sitozolde C-terminaline sahiptir; durdurma-transfer sinyali, proteinin **tek bir transmembran kısmını** oluşturur ve bu da bunun membrana tutunma bölgesidir. Proteinin, hidrofobik dizilerin lipid çift katmanına girmesine izin verecek şekilde sürekli açılan ve kapanan dış kapı şeklinde bir açıklık tarafından translokondan membrana çıktığı öngörülmektedir.

Yeni sentezlenmiş LDL reseptörünün yerleştirildiği küçük ER membran parçası, daha sonra plazma membranı ile birleşen bir transport kesesinin bir bileşeni olarak ayrılacak şekilde lokalize olur; bu nedenle C-terminali sitozole bakarken N-terminali hücrenin dış yüzüne bakar. Buna karşılık, **asialoglikoprotein reseptörü**, ayrılabilir bir N-terminal sinyal peptidi içermez, ancak membrana giren fakat kesilmeyen bir **iç yerleştirme dizisine** sahiptir. Bu, bir çapa görevi görür ve C-terminali membrandan ER lümenine salınır. Sitokrom P450 benzer şekilde tutturulur ancak C-terminalinden çok N-terminali lümenine salınır. Membranı 12 defa geçebilen bir transmembran transporter (örneğin, glukoz için) daha karmaşık bir şekilde yerleştirilmesi, değişen transmembran a-helikslerin sırasıyla ayrılmamış yerleştirme dizileri ve durdur-



ŞEKİL 49-8 Proteinlerin membranlara yerleştirilme şeklindeki değişiklikler. Bu şematik gösterim, bir dizi olası yönelimi göstermektedir. Bu yönelimler başlangıçta ER membranında oluşur, ancak veziküller tomurcuklanıp plazma membranı ile kaynaştıklarında tutulur, böylece başlangıçta ER lümenine bakan uç daima hücrenin dışına bakar. Tip I transmembran proteinleri (örn. LDL reseptörü ve influenza hemaglutinini) bir kez membranı geçerler ve amino terminalleri ER lümen/hücre dış kısmında bulunur. Tip II transmembran proteinleri de (örn., asialoglikoprotein ve transferrin reseptörleri) bir kez membranı geçer, ancak C-terminalleri ER lümen/hücre dışında bulunur. Tip III transmembran proteinleri (örn., Sitokrom P450, bir ER membran proteini), Tip I proteinlere benzer bir düzendedir, ancak ayrılabilir bir sinyal peptidi içermez. Tip IV transmembran proteinleri (örneğin, G-protein-bağlı reseptörler ve glukoz taşıyıcıları) membranı birkaç kez geçerler (birincisi 7 kez ve ikincisi 12 kez); aynı zamanda polytopic membran proteinleri olarak da adlandırılırlar. (C, karboksil terminali; N, amino terminali)



ŞEKİL 49-13 Bir vezikülün plazma membranı ile kaynaşması, vezikül çift tabakasına gömülü olan integral proteinlerin oryantasyonunu korur. Başlangıçta, proteinin amino ucu, vezikülün lümenine veya iç boşluğuna bakar. Kaynaşma sonrası, amino ucu plazma membranın dış yüzüne yerleşir. Bir vezikülün lümeni ile hücrenin dışı topolojik olarak eşdeğerdir.

lıca lipid sınıfı olan fosfolipidlerin sentezinden sorumlu enzimler ER sisternasının (kese benzeri yapılar) sitoplazmik yüzeyinde bulunur (bkz. Bölüm 40). Fosfolipidler o bölgede sentezlenir; ve kendiliğinden termodinamik olarak stabil biyomoleküler tabakalar oluşturdıkları ve bu şekilde membranı genişlettikleri ve belki de sözde **lipid vezikülleri** denilen parçanın ayrılmasını indükledikleri düşünülmektedir. Bu veziküllerin diğer bölgelere gittiği ve lipidlerini başka membranlara verdiği öne sürülmüştür. **Fosfolipid değişim proteinlerinin**, bir membrandan fosfolipidleri alan ve bir başka membrana bırakan sitozolik proteinler olduğu ve çeşitli membranların spesifik lipid içeriklerinin düzenlenmesinde rol oynadığı görüşü hakimdir.

ER, Golgi ve plazma membranın **lipid içerikleri** farklı olduğu belirtilmelidir; son ikisine ait membran ER'den **daha fazla** miktarda **kolesterol**, **sfinomyelin** ve **glikosfingolipid** ve **daha az fosfogliserit** içerir. Sfin-golipidler, membranlara fosfogliseritlere göre daha fazla yoğunlaşırlar. Bu farklılıklar membranların yapı ve fonksiyonlarını etkiler. Örnek olarak, golgi aygıtı ve plazma membranın çift tabakalı yapısının kalınlığı ER'ninkinden daha fazladır, bu organellerde hangi özgün transmembran proteinlerinin bulunduğunu belirler. Ayrıca, lipid kümelerinin de (bkz. Bölüm 40) Golgide oluştuğuna inanılmaktadır.

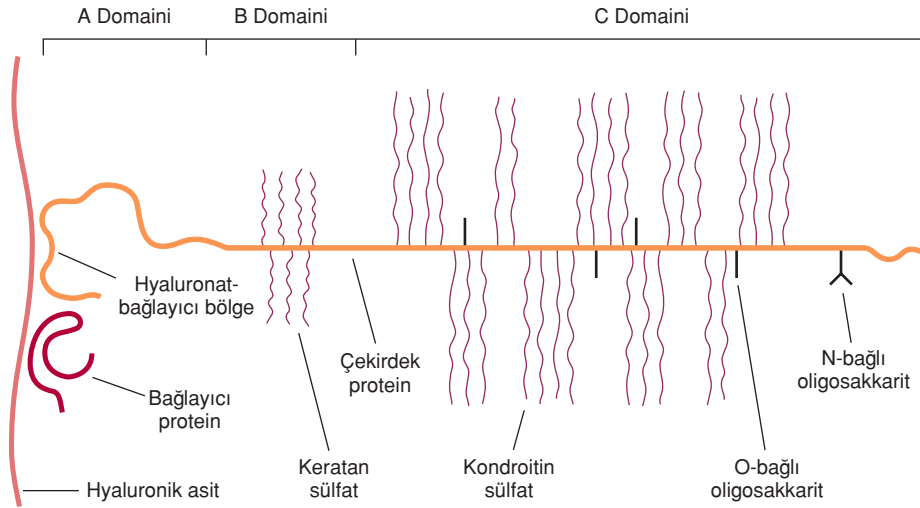
Lipid ve Proteinler Farklı Membranlarda Farklı Turnover (Değişim) Hızlarına Sahiptir

ER membranlarının lipidlerinin yarı ömrünün, proteinlerinininkinden genellikle daha kısa olduğu, böylece lipid ve proteinlerin **turnover hızlarının birbirlerinden bağımsız olduğu** gösterilmiştir. Gerçekten de, farklı lipidlerin farklı yarı ömürlere sahip olduğu bulunmuştur. Ayrıca, bu membran proteinlerinin, bazıları kısa (saat) ve diğerleri uzun (gün) yarı ömürleri sergileyerek geniş bir ölçüde değişir. Bu nedenle, ER membranlarının lipid ve proteinleri nispeten bağımsız bir şekilde membran içine yerleştirilmiş gibi görünmektedir ve bunun diğer birçok membran için de geçerli olduğuna inanılmaktadır.

Böylece membranların biyolojik oluşumu, öğrenilecek çok şeyin kaldığı karmaşık bir süreçtir. İlgili karmaşıklığın bir göstergesi, olgun protein durumuna erişmeden önce membran proteinlerinin uğrayabileceği **translasyon sonrası modifikasyonların** sayısını göz önüne almaktır. Bunlar arasında disülfid oluşumu, proteoliz, multimerlerin oluşumu, glukozilasyon, bir glükofosfatidilinositol (GPI) çapası eklenmesi, tirozin veya karbonhidrat kısımlarında sülfat eklenmesi, fosforilasyon, asetilasyon ve prenil grubunun eklenmesi sayılabilir. Bununla birlikte, önemli ilerleme kaydedilmiştir; **Tablo 49-9** membran oluşumunun bugüne kadar ortaya çıkan başlıca özelliklerinden bazılarını özetlemektedir.

Hücre İçi Transportta Yer alan Proteinleri Kodlayan Genlerdeki Mutasyonlardan Kaynaklanan Çeşitli Bozukluklar

ER'deki protein sentezi ve lizozomal proteinlerin sentezindeki anomaliler ve **peroksisom fonksiyon** anomalilerini yansıtan bazı bozukluklar bu bölümde daha önce listelenmiştir (bkz. sırasıyla Tablo 49-3 ve 49-6). Alzheimer hastalığı, Huntington hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda proteinlerin katlanması ve hücre içi transportunu etkileyen çeşitli diğer mutasyonlar bildirilmiştir. Bu sayılan çeşitli **yapısal bozuklukların** nedenlerinin açıklanması **moleküler patoloji** anlayışımıza önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. **"Proteostaz eksikliği hastalıkları"** terimi, proteinlerin yanlış katlanması nedeniyle hastalıklara da uyarlanmıştır. Proteostaz, protein homeostazından türetilen bileşik bir kelimedir. Normal



ŞEKİL 50-15 Agreganın şematik gösterimi. Solda bir hyaluronik asit zinciri gösterilmektedir. Çekirdek proteini (yaklaşık 210 kDa) başlıca 3 domaine sahiptir. Domain A, amino ucunda bulunur ve hyaluronattaki yaklaşık beş tane tekrarlayan disakkarit ile etkileşim halindedir. Bağlayıcı protein hem hyaluronat ile hem de domain A ile etkileşerek birbirleri ile olan bağlantılarını stabilize eder. Yaklaşık olarak 30 keratan sülfat zinciri, GalNAc-Ser bağı ile domain B'ye bağlanır. Domain C ise Gal-Gal-Xyl-Ser bağları ile bağlı yaklaşık 100 kondroitin sülfat zinciri ve yaklaşık 40 tane de O-bağlı oligosakkarit zinciri içerir. Bir veya daha fazla N-bağlı glikan zinciri de çekirdek proteinin karboksil ucuna yakın yerleşim gösterir (izin alınarak çoğaltılmıştır. Moran LA, Scrimgeour KG, Horton HR, et al: Biochemistry, 2nd ed. Upper Saddle River, NJ: Pearson Hall; 1994).

leşirken kondroitin sülfat zincirleri C bölgesinde yerleşir ve GAG'ların bu iki tipi de çekirdek proteinine kovalan olarak bağlanırlar. Çekirdek proteini aynı zamanda hem O- hem de N-bağlı oligosakkarit zincirleri içerir.

Kıkırdakta bulunan diğer proteoglikanlar agregandan daha basit bir yapıya sahiptir. **Kondronektin**, tip II kolajenin kondrositlere (kıkırdakta bulunan hücreler) bağlanmasında rol alır. Kıkırdak damar sistemi içermeyen bir doku olup gerekli besinlerini sinoviyal sıvıdan sağlar. Yavaş ancak sürekli bir **döngüye** sahiptir. Kondrositler tarafından sentezlenen çeşitli proteazlar (örn. kolajenazlar ve stromelizin) kolajeni ve kıkırdakta bulunan diğer proteinleri yıkabilir. İnterlökin-1 (IL-1) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α), söz konusu proteazların üretimini uyarılmasında rol alırken, TGF- β ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 (IGF-1) ise doku üzerinde genel olarak anabolik etki gösterir.

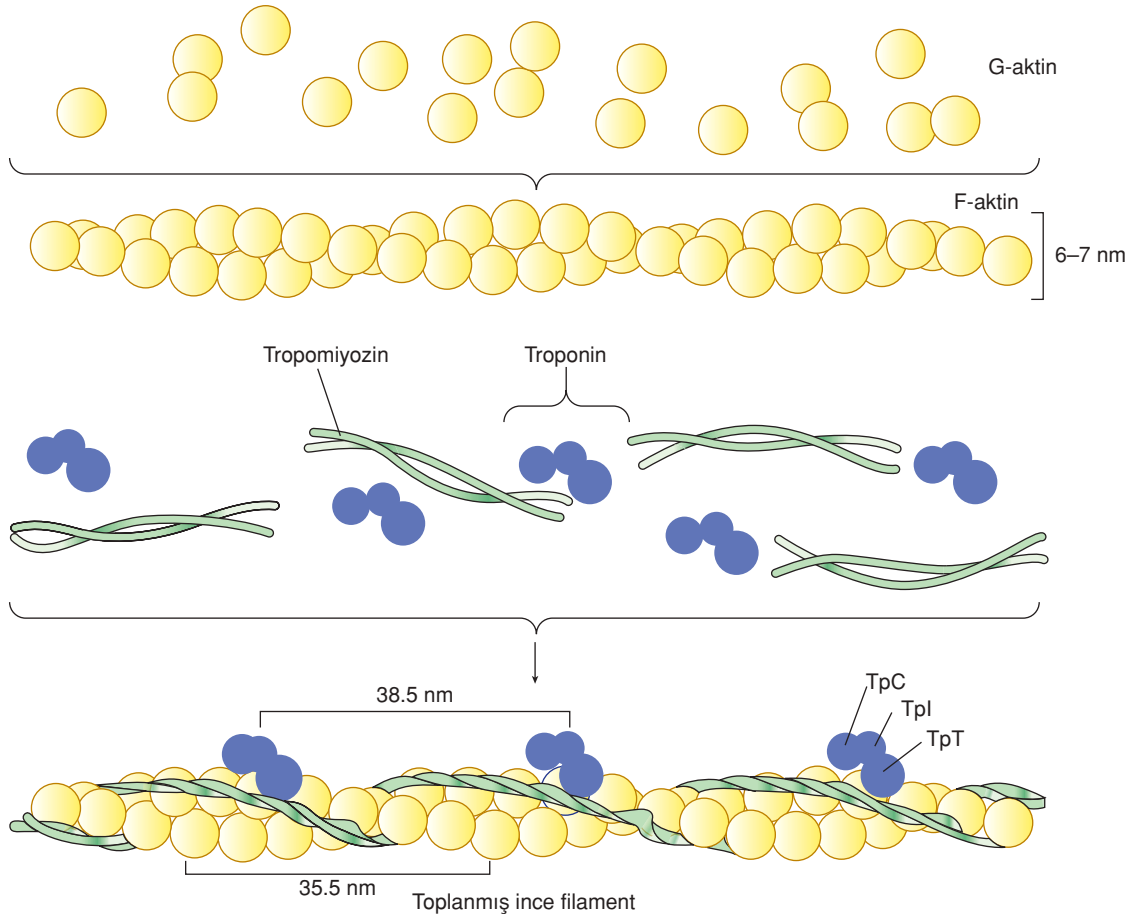
KONDRODISPLAZİLER TİP II KOLAJENİ VE FİBROBLAST BÜYÜME FAKTÖRÜ RESEPTÖRLERİNİ KODLAYAN GENLERDEKİ MUTASYONLAR NEDENİYLE OLUŞURLAR

Kondroplaziler kıkırdaki etkileyen bir grup karma herediter bozukluktur. Kısa ekstremiteli cücelik ve birçok iskelet deformitesi ile birlikte kendini gösterir. Birkaç tanesi *COL2A1* genindeki çeşitli mutasyonlara bağlı olup tip II kolajenin anormal formlarına yol açar. **Stickler sendromu** bunun bir örneği olup eklem kıkırdığında ve gözün vitröz yapısında dejenerasyon ile kendini gösterir.

Kondroplaziler içinde en iyi bilineni **akondroplazidir** ve **kısa ekstremiteli cücelik** en yaygın nedenidir. Etkilenen bireyler kısa ekstremitelere, normal boyutlarda bir gövdeye ve makrosefali ile çeşitli iskelet anomalilerine sahiptir. Bozukluk genellikle otozomal dominant karakterde bir kalıtım gösterir fakat birçok vaka yeni mutasyonlara bağlı ortaya çıkmaktadır. Akondroplazi **fibroblast büyüme faktörü reseptör 3'ü (FGFR3)** kodlayan gendeki bozukluklara bağlı olup bir kolajen bozukluğu değildir. **Fibroblast büyüme faktörleri** nöroektodermal ve mezensefial kökenli hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını etkileyen 20'den fazla proteinden oluşan bir ailedir. **Re-septörleri** transmembran proteinleridir ve tirozin kinaz reseptör ailesinin dördü bir alt grubunu oluşturur. FGFR3 bu alt grubun bir üyesidir ve FGFR3'ün kıkırdak üzerine etkilerine aracılık eder. Araştırılan akondroplazi vakalarının hemen hepsinde 1138. nükleotidi içeren mutasyonlar bulunmuştur. Bu mutasyonlar sonucunda proteinin transmembran bölgesinde glisin yerine arginin (rezidü numarası 380) geçer ve proteini inaktif hale getirir. Etkilenmemiş bireylerde bu tip bir mutasyon bulunmamıştır.

Aynı gendeki diğer mutasyonlar, **hipokondroplazi**, **tanatoforik displazi** (tip I ve II) (kısa ekstremiteli diğer cücelik formları) ve **SADDAN fenotipi** (gelişimsel gecikmenin olduğu şiddetli akondroplazi ve akantozis nigrikans [derinin kahverengi siyah hiperpigmentasyon]) ile sonuçlanabilir.

Tablo 50-10'da gösterildiği gibi, **diğer iskelet displazileri**, FGF reseptörlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlara da bağlıdır. Bir diğer iskelet displazisi ise **diastrofik displazi** olup sülfat taşıyıcısındaki bir mutasyona bağlı olduğu bulunmuştur.



ŞEKİL 51-3 İnce filamentin üç ana protein bileşeninin yapısal düzenlenmesini gösteren şematik sunum: aktin, troponin ve tropomyozin. Üst panel ayrı G-aktin moleküllerini gösterir. Orta panel, F-aktin içine yerleştirilmiş aktin monomerlerini gösterir. Tropomyozin (birbirlerinin etrafına sarılmış iki zincir) ve troponin (üç alt biriminden oluşan) de gösterilmektedir. Alt panel, F-aktin, tropomyozin ve troponine (TpC, Tpl, ve TpT) ait üç alt birimi içeren birleştirilmiş ince filamenti göstermektedir.

ATP'nin ADP ve P_i hidrolizini katalizleyebilir. Düşük ATPaz aktivitesi düzeyleri, ATP'yi substrat olarak kullanan enzimlerin ortak bir özelliğidir. İskelet kası miyozini, **aktomiyozin** kompleksi oluşturmak üzere aktin ile bir araya geldiğinde, ATPaz aktivitesi büyük ölçüde artar.

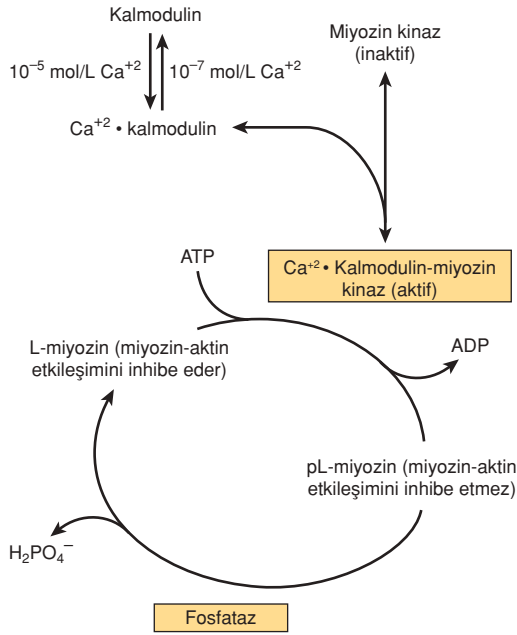
Miyozinin Yapısal ve İşlevsel Düzenlenmesi Sınırlı Proteoliz ile Haritalanmıştır

Tripsin ile sınırlı proteoliz, hafif ve ağır **meromiyozin** (HMM, yaklaşık 340 kDa) olarak adlandırılan iki miyozin parçası oluşturur. Hafif meromiyozin (LMM), miyozin kuyruğunun alfa-sarmal liflerinin bir araya gelmiş parçalarını içerir (bkz. Şekil 51-4). ATP'yi hidrolize etmez ya da F-aktine bağlanmaz. Buna karşın, HMM hem fibröz hem de globüler bölgelere sahip çözünür bir proteindir (bkz. Şekil 51-4). HMM ATPaz aktivitesi gösterir ve F-aktine bağlanır. HMM'nin papain ile sınırlı proteolizi, onu, sırasıyla globüler (yaklaşık 115 kDa) ve fibröz bölgeleri kapsayan iki S-1 ve S-2 alt grubuna ayırır. Yalnızca küresel

S-1 grubu, ATPaz aktivitesi gösterir ve hem aktin hem de miyozin hafif zincirlerine bağlanır (bkz. Şekil 51-4).

Tropomyozin ve Troponinler, Çizgili Kastaki İnce Filamentlerin Temel Bileşenleridir

Çizgili kaslarda, kütleleri bakımından önemsiz ancak işlevleri açısından önemli olan iki protein daha vardır. **Tropomyozin**, filamentleri arasındaki kanaldan F-aktine bağlanan iki α ve β zincirinden oluşan fibröz bir moleküldür (bkz. Şekil 51-3). Tropomyozin tüm kas ve kas benzeri yapılarda bulunur. **Troponin kompleksi**, çizgili kaslara özgüdür ve üç polipeptitten oluşur. **Troponin T (TpT)**, diğer iki troponin bileşeninde olduğu gibi tropomyozine bağlanır. **Troponin I (TpI)**, F-aktin-miyozin etkileşimini engeller ve ayrıca troponinin diğer bileşenlerine bağlanır. **Troponin C (TpC)**, kalsiyum bağlayan bir polipeptiddir ve yapısal ve fonksiyonel olarak kalmodulin ile benzerlik gösterir. Kalmodulin, doğada yaygın olarak bulunan ve önemli bir kalsiyum bağlayıcı proteindir. Bir molekül troponin C veya kalmodulin başına dört kadar kalsiyum iyonu bağlanabilir.



ŞEKİL 51-7 Düz kas kasılmasının Ca^{+2} ile düzenlenmesi. Miyozinin fosforile hafif zinciri pL-miyozindir. L-miyozin ise defosforile hafif zincirdir.

yozin üzerinde etki eden kinazlar ve fosfatazlar arasındaki dengeyi öncekinin lehine daha fazla kaydırmaya neden olur. **Tablo 51-1**, çizgili ve düz kaslarda aktin-miyozin etkileşimlerinin (miyozin ATPaz aktivasyonu) düzenlenmesini özetler ve karşılaştırır. Rho kinazın cAMP'ye bağımlı protein kinaz tarafından fosforilasyonu, bu ikinci habercinin düz kas kasılması üzerine olan etkisinin azalmasında rol oynayabilir.

Düz kas kasılmasının düzenlenmesinde Ca^{+2} -bağımlı bir rol oynadığı görülen diğer bir protein **kaldesmondur**

(87 kDa). Bu protein düz kasta her yerde ve kas dışı dokularda da bulunur. Düşük Ca^{+2} konsantrasyonlarında, tropomiyozin ve aktine bağlanır. Bu aktinin miyozin ile arasındaki etkileşimi önleyerek kası gevşemiş durumda tutar. Yüksek konsantrasyonlarda ise Ca^{+2}_i :kalmodulin kaldesmonu bağlayarak aktinden serbestleştirir. Böylece ikincisi (kaldesmon) daha sonra miyozine bağlanmakta serbesttir ve kasılma meydana gelebilir. Kaldesmon ayrıca fosforilasyon-defosforilasyon ile kovalan modifikasyonlara uğrar (Bölüm 9); fosforile olduğunda aktin bağlanamaz, ve ikincisi (kaldesmon) tekrar miyozinle etkileşime girer.

Sarkoplazmik Retikulum İskelet Kasında Hücre İçi Ca^{+2} Düzeylerini Düzenler

Çizgili kas gevşek durumda iken, kasılmayı başlatmak için gereken Ca^{+2} , sarkoplazmaya salınmaya hazır bir şekilde, **sarkoplazmik retikulumda (SR)**, lifli keselerden oluşan bir ağda depolanır. SR, T-tübül sistemi tarafından sarkomerlere bağlanır. Dinlenme halindeki kaslarda, sarkoplazmadaki $[\text{Ca}^{+2}]$ genellikle 10^{-8} ile 10^{-7} mol/L arasında değişir. Bu düşük dinlenme konsantrasyonu, Ca^{+2} ATPazının bazal aktivitesiyle korunur (**Şekil 51-8**), bir Ca^{+2} -aktifleşmiş kalsiyum pompası olan bu enzim, ATP'nin hidrolizinden elde edilen enerjiyi kullanarak kalsiyum iyonlarını düşük konsantrasyonlu bölgelerden yüksek konsantrasyonlu bölgelere taşır. SR'ye girdikten sonra Ca^{+2} , **kalsekestrin** adı verilen, özgül bir Ca^{+2} bağlayan protein tarafından bağlanır.

Ca^{+2} 'un sarkoplazmaya salınması aynı zamanda, aktivitesi Ca^{+2}_i :kalmodülinin bağlanması ile uyarılan Ca^{+2} bağımlı ATPazı aktive eder. Bu Ca^{+2} 'un hemen sarkoplazmadan tekrar SR'ye geri salınımını harekete geçirerek kasın hızla gevşemesini ve başka bir kasılmaya hazır olmasını sağlar. Eğer sarkoplazmada ATP konsantrasyonu çarpıcı bir şekilde düşerse (kasılma-gevşeme döngüsü sırasında aşırı kullanım veya iskemide oluşabilecek gibi azalmış ya-

TABLO 51-1 Çizgili ve Düz Kaslarda Aktin-Miyozin Etkileşimleri

	Çizgili Kas	Düz Kas (ve Kas dışı Hücreler)
Kas filamentlerinin proteinleri	Aktin Miyozin Tropomiyozin Troponin (TpI, TpT, TpC)	Aktin Miyozin ^a Tropomiyozin
Yalnızca F-aktin ve miyozinin spontan etkileşimi (F-aktin aracılığı ile miyozin ATPaz'ın spontan aktivasyonu)	Evet	Hayır
F-aktin-miyozin etkileşiminin inhibitörü (ATPaz'ın F-aktin-bağımlı aktivasyonunun inhibitörü)	Troponin sistemi (TpI)	Fosforile olmamış miyozin hafif zinciri
Kasılmanın aktivasyonu	Ca^{+2}	Ca^{+2}
Ca^{+2} 'un doğrudan etkisi	4Ca^{+2} TpC'ye bağlanır	4Ca^{+2} kalmoduline bağlanır
Protein bağlı Ca^{+2} 'un etkisi	TpC · 4Ca^{+2} F-aktin-miyozin etkileşiminin TpI inhibisyonunu antagonize eder (ATPaz'ın F-aktin aktivasyonuna izin verir)	Kalmodulin · 4Ca^{+2} , miyozin p-hafif zincirini fosforile eden miyozin hafif zincir kinazını aktive eder. Fosforlanmış p-hafif zincir artık F-aktin-miyozin etkileşimini inhibe etmemektedir (ATPaz'ın F-aktin aktivasyonuna izin verir)

^aMiyozin hafif zincirleri çizgili ve düz kaslarda farklıdır.

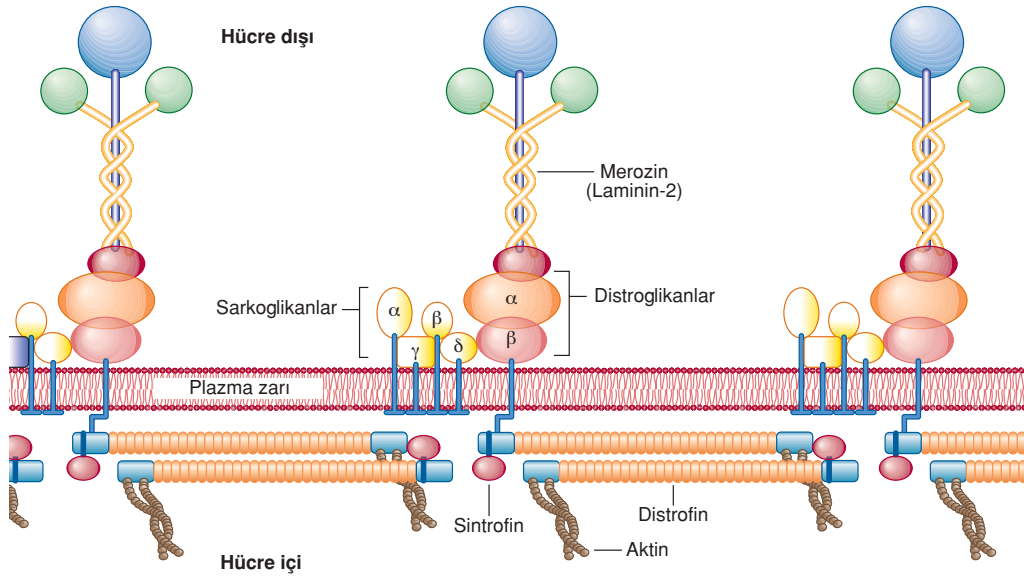
baş-çubuk bölgelerinde kümelenir. Bir hipotez, mutant polipeptitlerin ("zehir polipeptitleri"), anormal miyofibrillerin oluşumuna neden olduğu ve sonuçta kompanse hipertrofiye yol açtığı şeklindedir.

Ailesel hipertrofik kardiyomiyopati hastalar klinik tablolarda büyük farklılıklar gösterebilir. Bazı diğer genlerdeki (kardiyak aktin, tropomiyozin, kardiyak troponinler I ve T'yi kodlayanlar, esansiyel ve düzenleyici miyozin hafif zincirleri, kardiyak miyozin bağlayıcı protein C, titin ve mitokondriyal tRNA-glisin ve tRNA izolösin) mutasyonlar da ailesel hipertrofik kardiyomiyopatiye neden olabilir, bu da genetik heterojenliği yansıtmaktadır. Etkilenen amino asit yan zincirinin yük karakteristiğini değiştirmesi öngörülen mutasyonları barındıran hastalarda, yük karakteristiği değişmeyen hastalara göre daha kısa bir yaşam gösterir.

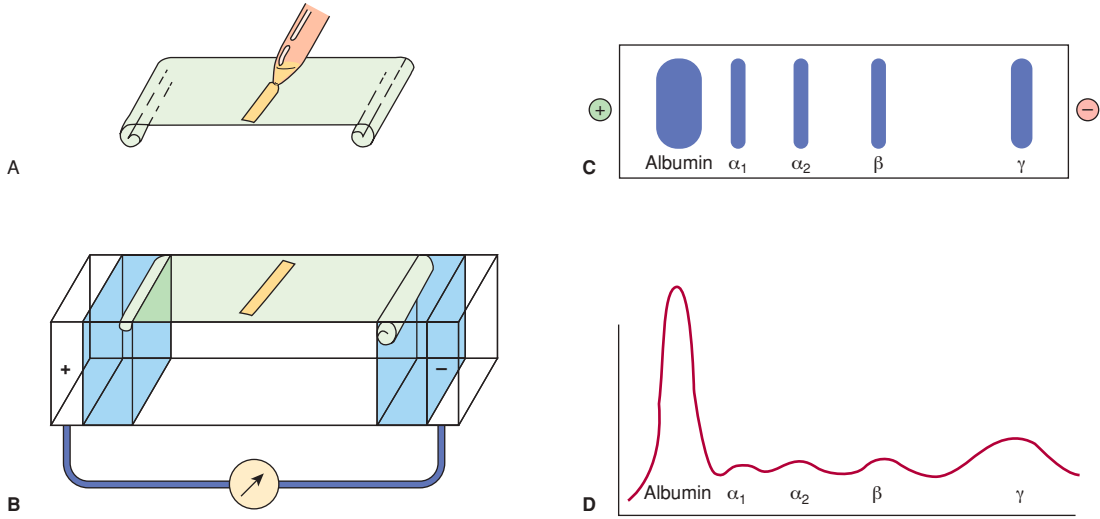
Distrofin, kas LIM proteini (bu şekilde adlandırılma nedeni, ilk olarak üç proteinde sisteinden zengin alanın tespit edilmesidir: Lin-II, Isl-1 ve Mec-3), siklik AMP yanıt elemanı bağlayıcı protein (CREB), desmin ve laminin kodlayan genlerdeki mutasyonlar, **dilate kardiyomiyopatinin** nedeni olarak ilişkilendirilmektedir. İlk iki protein, kalp kası hücrelerinin kasılma düzeneğini organize etmeye yardım ederken, CREB bu hücrelerin içindeki birkaç genin ifadenmesini düzenler.

Distrofin Kodlayıcı Genlerdeki Mutasyonlar Duchenne Musküler Distrofisine Neden Olur

Kasılma düzeneğinin diğer protein bileşenleri, dünyanın bilinen en büyük proteini olan, miyofibriller, nebülün, α -aktin, desmin ve **distrofinin** uçlarına tutunma rolüne sahip olan titindir. Bu proteinler arasında, distrofin özellikle biyomedikal ilgi alanına girmektedir. Distrofini kodlayan gendeki mutasyonlar, **Duchenne msküler distrofisi** ve **Becker msküler distrofisine** neden olabildiği gibi, **dilate kardiyomiyopati** ile de ilişkilendirilmiştir (daha önce belirtildiği gibi). Distrofin, plazma zarı iç yüzünden aktin hücre iskeleti ile hücre dışı matriks arasında köprü oluşturur. Bu bağlantının oluşumu sinaptik kavşağın bir araya gelmesi için gereklidir. Duchenne msküler distrofisinin mutasyonel olarak değiştirilmiş distrofin formlarının yetersizliğinden kaynaklandığı görülmektedir. Distrofin fonksiyonel olarak yetkin sinaptik bağlantıların oluşumunu destekler. Benzer şekilde, **α -distroglikanı** modifiye eden glikosiltransferazları kodlayan genlerdeki mutasyonlar veya **sarkoglikan** kompleksinin polipeptit bileşenlerini kodlayan genlerdeki mutasyonlar LGMD (Limb Girdle Musküler Distrofi) (**Şekil 51-11**) **uzuv-kuşak** gibi belirli diğer konjenital kas distrofisi formlarından sorumludur.

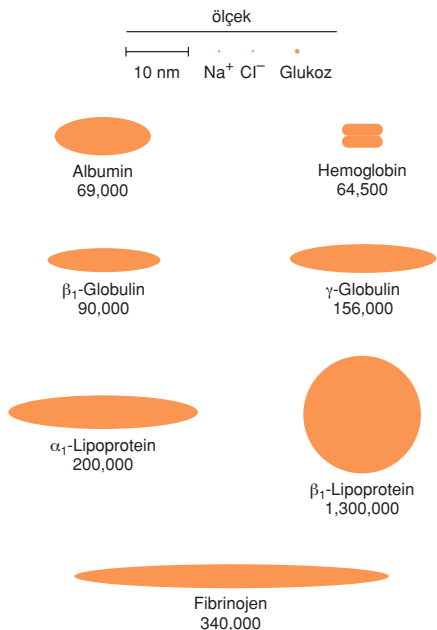


ŞEKİL 51-11 Distrofin ve diğer proteinlerin kas hücrelerinin plazma zarı ile ilgili organizasyonu. Distrofin başka birçok protein kompleksiyle ilişkili büyük bir oligomerik kompleksin parçasıdır. Distroglikan kompleksi, bazal lamina proteini merozin (ayrıca laminin-2 olarak da adlandırılır, bkz Bölüm 50) ile birleşen α -distroglikan ve α -distroglikan ile distrofini bağlayan α -distroglikandan oluşur. Sintrofin, distrofinin karboksil terminaline bağlanır. Sarkoglikan kompleksi dört transmembran proteininden oluşur: α -, β -, γ - ve δ -sarkoglikan. Sarkoglikan kompleksinin fonksiyonu ve kompleks içindeki ve diğer kompleksler arasındaki etkileşimlerin doğası net değildir. Sarkoglikan kompleksi sadece çizgili kasta oluşur ve alt birimleri tercihen kompleksin tek bir ünite olarak işlev görebileceğini öne sürerek birbirleriyle ilişkilidir. Distrofin kodlayan gendeki mutasyonlar, Duchenne ve Becker msküler distrofilerine neden olur. Çeşitli sarkoglikanları kodlayan genlerdeki mutasyonların uzuv-kuşak distrofilerinden (OMIM 604286) sorumlu olduğu ve diğer kas proteinlerini kodlayan genlerdeki mutasyonların diğer kas distrofisine neden olduğu gösterilmiştir. Bazı konjenital kas distrofilerinden, α -distroglikan zincirlerinin sentezinde rol alan bazı glikosiltransferazları kodlayan genlerdeki mutasyonlar sorumludur (Duggan DJ ve arkadaşlarının izniyle, izin alınarak üretilmiştir: Mutations in the sarcoglycan genes in patients in patients with myopathy. N Engl J Med 1997; 336: 618. Telif Hakkı © 1997 Massachusetts Medical Society. Tüm hakları saklıdır.)



ŞEKİL 52-1 Selüloz asetat bölge (zone) elektroforez tekniği. (A) Küçük bir miktar serum veya başka bir sıvı, selüloz asetat şeridine uygulanır. (B) Elektrolit tamponunda elektroforez meydana gelir. (C) Boyama sayesinde ayrı protein bantları görünür hale gelir. (D) Dansitometre taraması albümin, α1-globülin, α2-globülin, β-globülin ve γ-globülinin göreceli mobilitelerini açığa çıkarır. (Parslow TG ve arkadaşlarının (editörler) izniyle kopyalanmıştır: Medical Immunology, 10. Basım McGraw-Hill 2001)

olarak N-bağlı veya O-bağlı (ya da her ikisini içeren) oligosakkarit zincirleriyle kovalent olarak modifiye edilmiştir (bkz. Bölüm 46). Albümin bu konuda istisnadır, çünkü yapısında oligosakkarit zinciri taşımaz. Bu oligosakkarit zincirleri çeşitli işlevler görür (bkz. Tablo 46-2). Plazma glikoproteinlerinin uç kısımlarındaki sialik asit kalıntılarının kaybı, onların dolaşımdan daha hızlı temizlenmesine yol açar.

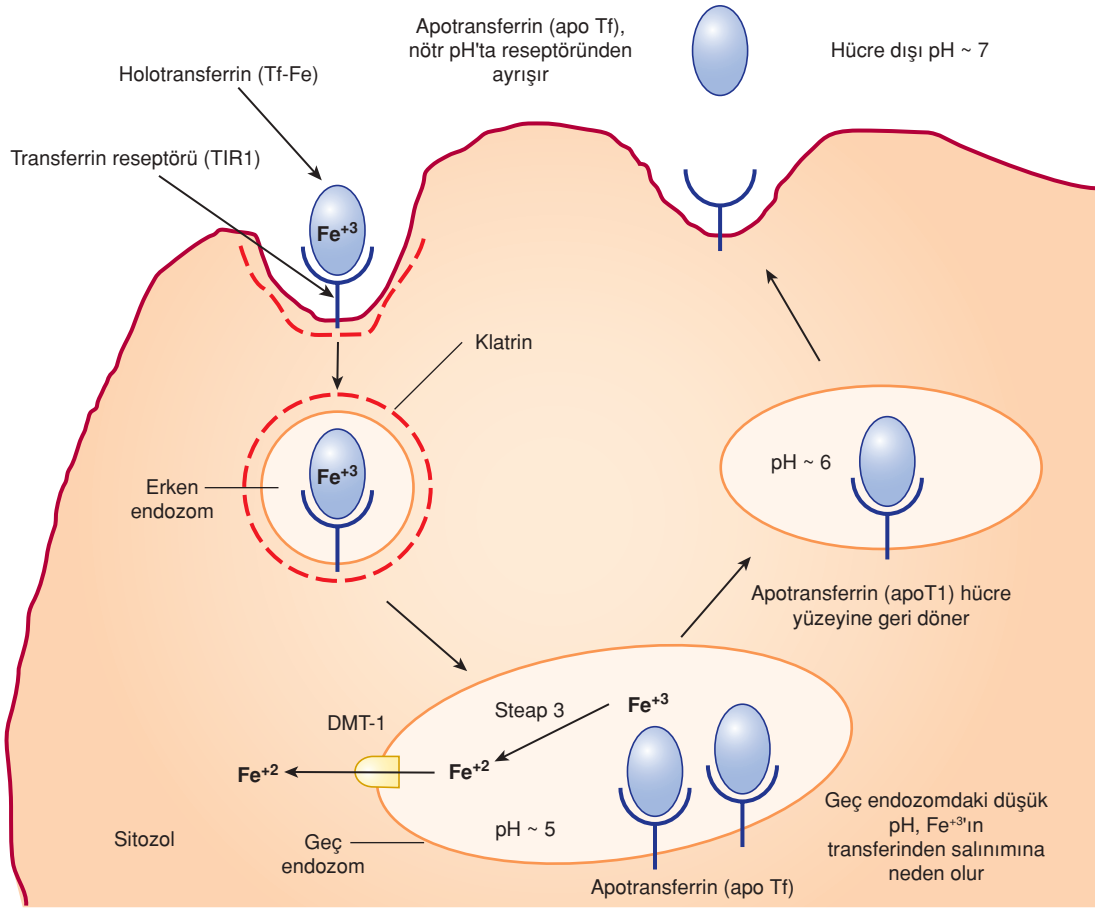


ŞEKİL 52-2 Kandaki protein moleküllerinin göreceli boyutları ve yaklaşık moleküler kütleleri.

Hücreden salgılanacak şekilde sentezlenen diğer proteinlerde olduğu gibi, plazma proteinlerinin genleri de bir amino uç (N-terminal) **sinial dizisi** kodlar. Bu sinial dizisi, sentezlenen proteini endoplazmik retikulumla yönlendirir. Ribozomdan çıkarken bu lider dizisi, endoplazmik retikulum zarında bulunan **sinial tanıma partikülü** adlı bir zar protein kompleksine bağlanır. Polipeptit zinciri bu kompleks aracılığıyla endoplazmik retikuluma çekilir ve burada **sinial peptidaz** enzimi tarafından lider dizi kesilerek uzaklaştırılır (bkz. Bölüm 49). Yeni sentezlenen proteinler daha sonra granüllü endoplazmik retikulumdan düz endoplazmik retikuluma ve oradan da Golgi aygıtı aracılığıyla sekretuar veziküllere taşınır. Bu geçiş sırasında proteinler çeşitli ardıl (posttranslasyonel) modifikasyonlara uğrar: proteoliz, glikozilasyon, fosforilasyon vb. En sonunda, olgunlaşmış proteinler sekretuar veziküller aracılığıyla plazmaya salınır.

Pek Çok Plazma Proteini Polimorfizm Gösterir

Polimorfizm, bir popülasyonda Mendel kurallarına göre aktarılan monogenik bir özelliğin iki ya da daha fazla fenotipte bulunması durumudur; burada bu fenotiplerden hiçbiri nadir değildir (yani en az %1-2 sıklıkla görülür). Çoğu polimorfizm zararsızdır. İnsanlardaki en iyi bilinen polimorfizm örneklerinden biri olan **ABO kan grubu maddeleri** (bkz. Bölüm 53), bu duruma örnektir. Ancak bunun dışında da çeşitli **plazma proteinleri** polimorfizm gösterir. Bu proteinler arasında şunlar bulunur: α1-antitripsin, haptoglobulin, transferrin, seruloplazmin ve immünoglobulinler.



ŞEKİL 52-6 Transferrin döngüsü. Holotransferrin (Tf-Fe), hücre yüzeyindeki klatrin kaplı çukurlarda mevcut olan transferrin reseptörü 1'e (TfR1) bağlanır. TfR1-Tf-Fe kompleksi endositozla hücreye alınır ve endositik veziküller eriyip birleşerek genç endozomları oluşturur. Genç endozomlar, düşük iç pH'a sahip yaşlı endozomlar şeklinde olgunlaşır. Bu asidik şartlar demirin transferrinden serbest kalmasına neden olur. Sonuçta ortaya çıkan apotransferrin (apoTf), TfR1'e bağlı kalır. Ferrik demir, ferreredüktaz, Steap 3 tarafından ferröz formuna çevrilir ve ardından DMT1 vasıtasıyla sitozole taşınır. Ardından TfR1-apoTf kompleksi hücre yüzeyine yeniden geri çevrilir. Hücre yüzeyinde, apoTf, TfR1'den serbest bırakılır. Ardından TfR1 yeni Tf-Fe'ye bağlanır. Transferrin döngüsü böylece tamamlanmış olur.

Wilson Hastalığında Seruloplazmin Seviyeleri Düşer

Wilson hastalığında, bakır bağlayan bir P-tipi ATPaz olan ATP7B proteiniyle ilgili gende meydana gelen bir mutasyon, fazla bakırın safra yoluyla atılmasını engeller. Bunun sonucunda bakır, karaciğer, beyin, böbrekler ve eritrositlerde birikir. İlginç bir şekilde, karaciğerde artan bakır seviyeleri, bu metalin yeni sentezlenen seruloplazmin polipeptitlerine (aposeruloplazmin) katılmasını engelliyor gibi görünür ve bu durum plazmadaki seruloplazmin seviyelerinde düşüşe yol açar. Eğer tedavi edilmezse, bu tür **bakır zehirlenmesinden** muzdarip hastalarda hemolitik anemi veya kronik karaciğer hastalığı (siroz ve hepatit) gelişebilirken, bazal ganglionlarda biriken bakır nörolojik semptomlara yol açabilir. Wilson hastalığı, diyetteki bakır alımının sınırlandırılmasıyla ve vücutta birikmiş fazla bakırın düzenli olarak idrarla atılan bir bakır bağlayıcı ajan olan **penisilamin** kullanılarak uzaklaştırılmasıyla tedavi edilebilir.

HÜCRE İÇİ DEMİR DENGESİ SIKI ŞEKİLDE DÜZENLENİR

TfR1 ve Ferritin Sentezi Karşılıklı Olarak Düzenlenir

Hücre içindeki demir düzeylerindeki değişiklikler, hem TfR1'in (transferrin reseptörü 1) hem de ferritinin sentezini etkiler. Demir azaldığında, TfR1 sentezi artarken ferritin üretimi azalır. Tam tersi ise, demir bol olduğunda ve dokuların ihtiyacı karşılandığında görülür. Bu düzenleme, Fe²⁺ (iki değerlikli demir) iyonunun, sitoplazmada bulunan ve trikarboksilik asit (TCA) döngüsünün bir enzimi olan akonitazın izoformları olan **demir düzenleyici proteinler (IRP1 ve IRP2)** ile etkileşimi yoluyla gerçekleşir. Bu kontrol, **demir yanıt elemanları** (iron response elements, IRE) olarak adlandırılan saç tokası şeklindeki yapılar aracılığıyla yürütülür. IRE'ler, ferritin ve TfR1 genlerine ait mRNA'ların sırasıyla 5' ve 3' çeviri yapılmayan bölgelerinde (UTR – untranslated region) yer alır (Şekil 52-7). Demir içermeyen IRP'nin TfR1 mRNA'sının 3' UTR kısmına bağlanması, bu mRNA'nın kararlılığını artırarak TfR1 sentezinin artmasına neden olur. Öte yandan, IRP'nin ferritin mRNA'sının 5' UTR

PLAZMA PROTEİNLERİNİN DOKULARDA BİRİKİMİ AMİLOİDOZA YOL AÇAR

Amiloidoz, çözünmeyen protein agregatlarının hücreler arası boşluklarda birikmesi sonucu doku fonksiyonlarının bozulmasıyla karakterize bir durumdur. Terim teknik olarak yanlış bir adlandırmadır; çünkü başlangıçta bu fibrillerin nişasta benzeri bir yapıya sahip olduğu düşünülmüştür. Oysa bu fibriller esas olarak, plazma proteinlerinin proteolitik parçalarından oluşur. Bu parçaların konformasyonu, β -kırmalı tabaka (β -pleated sheet) açısından oldukça zengindir. Genellikle ayrıca, serum amiloid **P bileşeni** olarak adlandırılan, C-reaktif protein benzeri bir proteinden türeyen P bileşeni de içerirler.

Yapısal anormallikler veya 20'den fazla farklı proteinin aşırı üretimi, çeşitli amiloidoz tiplerinin gelişiminde rol oynamaktadır. Primer amiloidoz (Tablo 52-7), genellikle immünoglobulin **hafif zincirlerinden** türeyen protein parçalarının birikimine yol açan monoklonal plazma hücresi bozukluğu sonucu ortaya çıkar (daha sonra açıklanacaktır). **Sekonder** amiloidoz ise, kronik enfeksiyonlar veya kanserle ilişkili olarak gelişen serum amiloid A (SAA) parçalarının birikimiyle oluşur. Bu durumlarda, inflamatuvar sitokinlerin artışı karaciğeri SAA sentezlemeye teşvik eder ve bunun sonucunda proteolitik yıkım ürünlerinde de artış meydana gelir. **Ailevi (kalıtsal) amiloidoz**, **transtiretin** gibi bazı mutasyona uğramış plazma proteinlerinin birikimiyle ilişkilidir (bkz. Tablo 52-3). Bu proteinin 80'den fazla mutasyona uğramış formu tanımlanmıştır. Ayrıca, uzun süreli hemodiyaliz tedavisi gören hastalar, diyaliz membranları tarafından tutulduğu için **β 2-mikroglobulin**i yeterince uzaklaştıramazlar; bu da kandaki düzeyinin artmasına ve buna bağlı olarak amiloidoz riskinin yükselmesine yol açar.

PLAZMA İMMUNOGLOBULİNLERİ YABANCI ETKENLERE KARŞI SAVUNMA SAĞLAR

Vücudun bağışıklık sisteminin başlıca humoral bileşenleri, **B lenfositleri (B hücreleri)**, **T lenfositleri (T hücreleri)** ve **doğuştan gelen (innate) bağışıklık sistemi**dir. B

TABLO 52-7 Bir Amiloidoz Sınıflandırması

Tip	İçerdiği Protein
Primer	Temel olarak immünoglobulinlerin hafif zincirleri
Sekonder	Serum amiloid A (SAA)
Ailevi	Transtiretin; ayrıca nadiren apolipoprotein A-1, sistatin C, fibrinojen, gelsolin, lizozim
Alzheimer hastalığı	Amiloid β peptit (Bölüm 57, vaka no. 2'ye bakın)
Diyalizle ilgili	β 2-mikroglobulin

Not: Yukarıda listelenenlerin dışında kalan proteinler de amiloidozda içerilmiştir.

lenfositleri esas olarak kemik iliği hücrelerinden, T lenfositleri ise timustan köken alır. B hücreleri, dolaşımdaki antikorlar olarak da bilinen **immünoglobulinlerin** sentezinden sorumluyken, **T hücreleri** ise birçok önemli hücrel bağışıklık yanıtında görev alır. Bu görevler arasında malign hücrelere ve birçok virüse karşı savunma, ayrıca aşırı duyarlılık (hipersensitivite) reaksiyonları ve greft reddi yer alır. B ve T hücreleri, karşılaştıkları her yabancı etkene karşı hedefe yönelik (**adaptif**) bir yanıt geliştirerek işlev görür. Buna karşılık, **doğuştan gelen bağışıklık sistemi** enfeksiyonlara karşı spesifik olmayan bir savunma mekanizması sunar. Bu sistem; fagositler, nötrofiller, doğal öldürücü hücreler (NK hücreleri) gibi çeşitli hücreleri içerir. Bu hücreler ve diğer ilgili yapılar 54. Bölümde ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

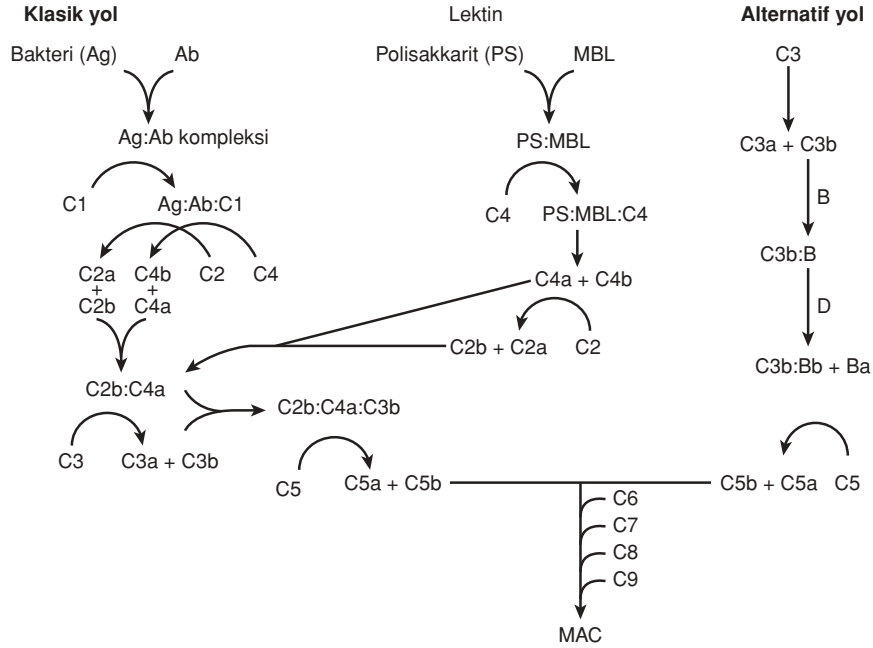
İmmünoglobulinler Çok Sayıda Polipeptit Zincirinden Oluşur

İmmünoglobulinler, ağır (H) ve hafif (L) zincirlerden oluşan oligomerik glikoproteinlerdir; bu sınıflandırma, zincirlerin SDS-poliakrilamid jel elektroforezi sırasında göç hızlarına göre yapılmıştır. İnsan immünoglobulinleri, IgA, IgD, IgE, IgG ve IgM olmak üzere beş sınıfa ayrılır (Tablo 52-8). Bu sınıflar arasında en bol bulunanı olan IgG, iki özdeş hafif zincir (23 kDa) ile birbirlerine ve ayrıca iki özdeş ağır zincire (53-75 kDa) disülfid bağları aracılığıyla bağlanmıştır. Her sınıfın biyolojik işlevleri Tablo 52-9'da özetlenmiştir.

Her immünoglobulin sınıfı, farklı bir ağır zincir izoformu içerir: α (IgA), δ (IgD), ϵ (IgE), γ (IgG) ve μ (IgM). IgG'nin γ tipi ağır zincirleri, N-terminalde bir değişken bölge (VH) ve üç **sabit bölge** (C_H1 , C_H2 , C_H3) olmak üzere düzenlenmiştir. Buna karşın μ ve ϵ zincirleri, üç yerine dört CH domeni içerir. IgG gibi bazı immünoglobulinler sadece temel tetramerik yapıda (Şekil 52-11'de gösterilen Y-şeklinde) bulunurken, IgA ve IgM, bu temel ünitenin iki ya da üç kopyasının (IgA) veya beş kopyasının (IgM) birleşmesiyle daha büyük oligomerik yapılar oluşturabilir (Şekil 52-12).

IgG'nin hafif zinciri, C-terminalde **sabit bölge** (C_L) ve N-terminalde **değişken bölge** (V_L) olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Hafif zincirlerin iki genel tipi vardır: **kappa** (κ) ve **lambda** (λ); bu iki tip, C_L bölgesinin yapısı açısından farklılık gösterir. Bir immünoglobulin molekülü her zaman ya iki κ ya da iki λ hafif zinciri içerir—asla her ikisinin karışımı bulunmaz ve insanlarda κ tipi daha baskındır.

Her IgG molekülü, hedef moleküllerine yani **antijenlere**, özgül bir bölgeden (**epitop** ya da antijenik determinant) bağlanır. Tipik bir epitop; kısa bir polisakkarit veya amino asit dizisinden ya da antijenin farklı bölgelerinden seçilen amino asitlerin veya şekerlerin belirli bir üç boyutlu düzenlemesinden oluşabilir. Her IgG molekülü, Y şeklindeki yapının uçlarında yer alan, iki özdeş antijen bağlama bölgesi içerir ve bu sayede iki antijen molekülüne eşzamanlı olarak bağlanabilir (bivalan yapı). Bu bağlanma bölgeleri, V_H ve V_L bölgelerinin bir araya gelmesiyle oluşur ve genellikle iki anti-paralel β -tabaka şeklinde düzenlenmiştir.



ŞEKİL 52-14 Kompleman kaskadı. Kompleman sistem aktivasyonu üç farklı mekanizmayla meydana gelebilir. Bunlar klasik, lektin ve alternatif yollardır. Her bir yolun gerektirdiği ana bileşenler, inaktif proproteinlerin proteolitik bölünmesiyle oluşan ürünler ve oluşan ana kompleksler gösterilmiştir. ":" işareti kompleksteki ilişkiyi belirtir.

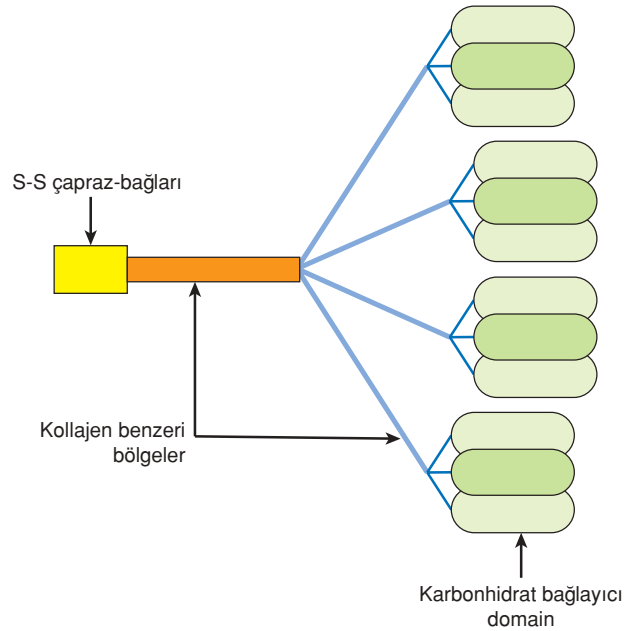
(mannanlar) özgüdür. Polisakkarit–MBL kompleksine bağlanan C4, oto-proteolizle C4a ve C4b parçalarına ayrılır. Ayrıca, C4, C2'yi de C2a ve C2b olarak parçalar. Bundan sonraki kaskad, klasik yol ile aynı şekilde ilerler.

MBL, yaklaşık 400–700 kDa'lık çok değerlikli (multi-valent) kompleksler halinde dolaşır. Bu kompleksler, her biri yaklaşık 30 kDa'lık üç özdeş alt birimden oluşan homotrimerik çekirdek yapıların dört veya daha fazla kopasından meydana gelir. Bu alt birimler, kollajen benzeri bölgelerinin birbirine dolanması ile bağlanır. Karbonhidrat bağlayıcı bölgeler, bu yapıların küresel baş kısmında bulunur. MBL molekülü, amino-terminal kuyruk bölgeleri arasındaki disülfid bağları ile birbirine bağlanmış dört veya daha fazla homotrimerin birleşmesiyle oluşur. Bu yapı, immünoglobuline benzeyen dallanmış bir konfigürasyon oluşturur (Şekil 52-15).

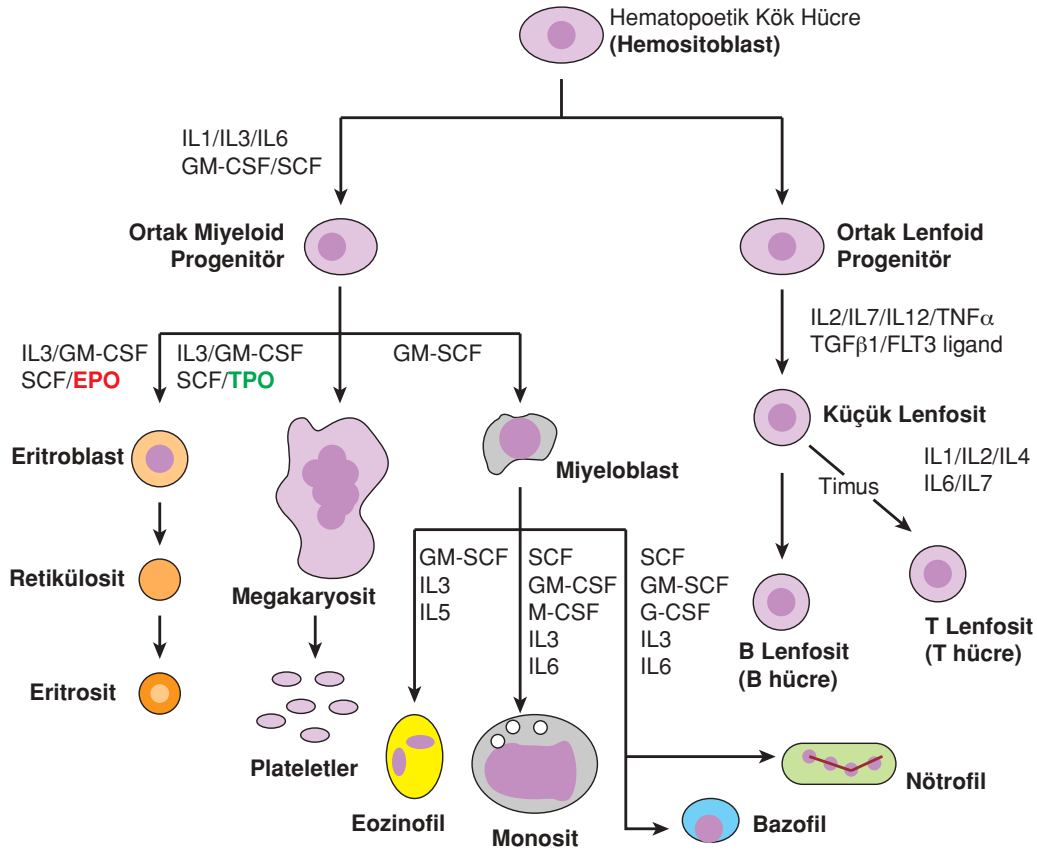
Kompleman sistemi, ayrıca **alternatif yolla** da aktive olabilir. Bu yol, C3'ün doğrudan kimyasal hidroliziyle aktive olduğu bir süreçtir ve bu bazen "devamlı düşük düzey aktivasyon" (ticking over) olarak adlandırılır. Alternatif yolda, C3b, kompleman faktörü B ile birleşerek C3b:B kompleksini oluşturur; bu kompleks, faktör D tarafından parçalanarak C3b:Bb kompleksini meydana getirir. Orta-ya çıkan bu kompleks, C5 konvertaz aktivitesi gösterir.

İMMÜN SİSTEM BOZUKLUKLARI PEK ÇOK PATOLOJİK DURUMA KATKI SAĞLAR

Doğuştan gelen (innate) ve kazanılmış (adaptif) bağışıklık sistemlerindeki işlev bozuklukları, ciddi fizyolojik sonuçlara yol açabilir. İmmünoglobulinlerin ya da kompleman faktörlerinin üretimindeki yetersizlik, etkilenen **bağışıklık sistemi baskılanmış** bireyleri, bakteriyel, fungal veya



ŞEKİL 52-15 Mannoza bağlayan lektinin (MBL) şematik gösterimi. Dört MBL homotrimer setinden oluşan bir MBL'nin şematik bir diyagramı gösterilmektedir. Karbonhidrat bağlayıcı alanlar renklidir. Her trimer için iç içe geçmiş kollajen benzeri bağlama alanları mavi renkte gösterilmiştir. Kollajen benzeri alanların homotrimerlerinin amino-terminal kısımlarının birleştiği sap bölgesi, turuncu ve sarı renge boyanmıştır, homotrimerlerin tetramerini stabilize eden S-S çapraz bağlarının bulunduğu bölge sarı ile işaretlenmiştir.



ŞEKİL 53-1 Hematopoez. Basitleştirilmiş ve çok kısaltılmış bu şema; kantitatif olarak önde gelen kırmızı ve beyaz kan hücrelerin çoğunun üretimi için hematopoe-tik kök hücrelerin farklılaştığı yolları göstermektedir. Sadece seçilmiş gelişimsel ara ürünler gösterilmiştir. Her hücre tipi için isimler **koyu** yazılmıştır. Hücre çekirdekleri **mor** renkte gösterilmiştir. Her ok, çok aşamalı bir geçişi özetler. Her geçişi uyaran hormonlar ve sitokinler okların yanında listelenmiştir. **EPO**, eritropoetin; **FLT3** ligand, FMS-like tirozin kinaz 3 ligand; **G-CSF**, granülosit koloni-uyarıcı faktör; **GM-CSF**, granülosit-makrofaj koloni-uyarıcı faktör; **IL**, interlökin; **M-CSF**, makrofaj koloni-uyarıcı faktör; **SCF**, kök hücre faktörü; **TGF-β1**, transforming growth factor β1; **TNF-α**, tümör nekrozis faktör α; **TPO**, trombopoetin

Hematopoetik kök hücrelerin farklılaşması, **sitokin** adı verilen bir takım glikoproteinler ile düzenlenir. **Kök hücre faktörü** ve birkaç **koloni stimüle edici faktör**, kemik iliğinde interlökin 1, 3 ve 6 ile birlikte çalışarak hematopoetik kök hücrelerinin proliferasyonunu ve çeşitli miyeloid hücre tiplerinden birine farklılaşmalarını indükler (Şekil 53-1). Daha sonra **eritropoietin** veya **trombopoietin** bu miyeloid progenitör hücrelerin sırasıyla eritrositlere veya trombositlere farklılaşmasını yönlendirir.

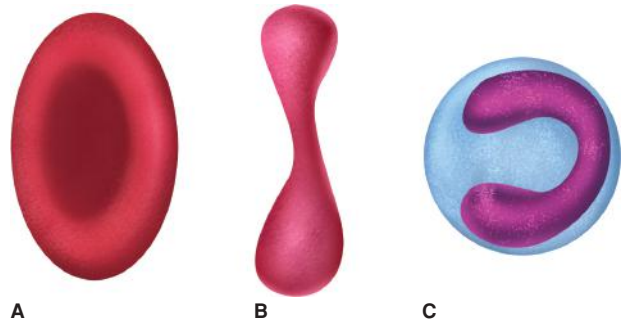
KIRMIZI KAN HÜCRELERİ OLDUKÇA ÖZELLEŞMİŞTİR

Matür Eritrositlerin İç Organelleri Yoktur

Kırmızı kan hücrelerinin yapısı ve kompozisyonu, yüksek derecede özelleşmiş fonksiyonlarını yansıtır (dokulara maksimum miktarda oksijen dağıtmak ve hücresel solunum ve üretilen atık ürünü olan karbondioksitin uzaklaştırılmasına yardımcı olmak). Kırmızı kan hücresinin iç kısmı çok miktarda, tahminen ağırlığının üçte biri kadar hemoglobini içerir (bir yetişkin için 30-34 g/dL). Bu olağanüstü hemoglobin konsantrasyonu, normalde ökaryotik

hücrelerde bulunan bazı hücre içi organellerden vazgeçerek elde edilir (örneğin çekirdek, lizozom, Golgi aparatı, mitokondri). Sonuç olarak, matür (olgunlaşmış) **çekirdeksiz** kırmızı kan hücreleri çoğalamaz.

Kırmızı kan hücreleri, bikonkav yapılarını sağlayan yaygın bir hücre iskeleti ağına sahiptir (Şekil 53-2). Sıra dışı şekilleri, eritrositler ve dokular arasında oksijen ve



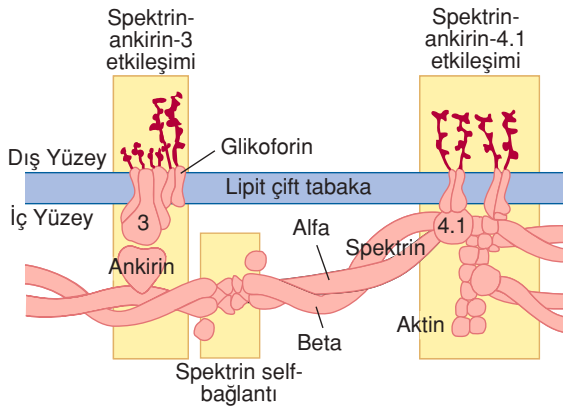
ŞEKİL 53-2 Kırmızı kan hücreleri, bikonkav disk şeklindedir. Şekilde (A) bir kırmızı kan hücresi, (B) kırmızı kan hücresinin bikonkav şeklini gösteren boyuna kesit, ve (C) dar bir kapillerden geçiş için katlanmış bir kırmızı kan hücresinin kesiti gösterilmiştir.

TABLO 53-4 Kırmızı Hücre Membranının Temel Proteinleri

Bant Numarası	Protein	İntegral (I) veya Periferik (P)	Yaklaşık Moleküler Kütle (kDa)
1	Spektrin (α)	P	240
2	Spektrin (β)	P	220
2.1	Ankirin	P	210
2.2	Ankirin	P	195
2.3	Ankirin	P	175
2.6	Ankirin	P	145
3	Anyon Değiş Tokuş Protein	I	100
4.1	İsimlendirilmemiş	P	80
5	Aktin	P	43
6	Gliseralehidit-3-fosfatdehidrogenaz	P	35
7	Tropomiyozin	P	29
8	İsimlendirilmemiş	P	23
	Glikoforin A, B ve C	I	31, 23, ve 28

^aBant numarası, SDS-PAGE üzerindeki nispi göç oranlarını ifade eder (bkz. Şekil 53-5). Diğer bazı bileşenler (örneğin, 4.2 ve 4.9) listelenmemiştir. *Data from Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al The Metabolic basis of inherited Disease, 8th ed. New York, NY: McGraw Hill; 2001.

SDS-PAGE üzerindeki göçlerine göre sayısal olarak adlandırıldılar. Bu sebeple, en yavaş göç eden en yüksek moleküler kütleli olan polipeptit, **spektrin** olarak da bilinen bant 1 proteini olarak adlandırıldı (Tablo 53-4). Şekil 53-6'da gösterildiği gibi, bu proteinlerin bazıları glikozilenmiştir. Birkaçı membranın çift katmanını geçecek şekilde (integral membran proteinleri) uzanır, diğerleri ise genellikle protein-protein etkileşimleri yoluyla (periferik membran proteinleri) membran yüzeyi ile birleşir.



ŞEKİL 53-6 Hücre iskeleti proteinlerinin birbirleriyle ve ve kırmızı kan hücresi membranının bazı integral proteinleriyle etkileşimleri. Beck WS'den izin alınarak çoğaltılmıştır, Tupper RI: Hematology, 5th ed. Beck WS (editor). The MIT Press, 1991.)

Kırmızı Kan Hücresi Membranı Anyon Değiştirici Protein ve Glikoforinleri İçerir

Bant 3 proteini, polipeptit zinciri membranın çift katmanından 14 kez geçen bir transmembran glikoproteinidir. Bant 3 proteini, eritrosit membranının dış yüzeyinde karboksil terminal ucu ve sitozolik yüzeyde amino terminal ucu ile konumlanmıştır. Bu dimerik **anyon değişim proteininin** temel işlevi, CO_2 'nin hidrasyonu sonucu oluşan klorür ve bikarbonat anyonlarının değiş tokuş edilebileceği bir kanal sağlamaktır. Dokularda, bikarbonat klorür karşılığında eritrositlere girer. Karbondioksitin solunumla dışarı atıldığı akciğerlerde bu işlem tersine çevrilir. Bant 3 proteininin amino-terminal ucu; bant 4.1 ve 4.2 proteinler, ankirin, hemoglobin ve birkaç glikolitik enzim gibi diğer bazı kırmızı kan hücresi proteinleri için bir bağlantı noktası görevi görür.

Glikoforin A, B ve C transmembran proteinleridir. Zar boyunca uzanan bölgeleri, α -heliks yapısında düzenlenmiş 23 amino asitten oluşan tek bir segmentten oluşur. En bol bulunan form olan **glikoforin A**, 16 kovalent bağlı oligosakkarit zinciri içeren 131 amino asitlik bir polipeptitten oluşur. Bunların büyük çoğunluğu serin ve treonin kalıntılarının yan zincir hidroksil gruplarına bağlıdır. Bu O-bağlı oligosakkaritler, glikoforin A'nın toplam kütesinin yaklaşık %60'ını ve kırmızı hücre zarının yüzeyinde açığa çıkan siyalik asit kalıntılarının neredeyse %90'ını oluşturur. Glikoprotein karboksil-terminal ucu, sitozole uzanır ve burada bant 4.1 proteiniyle bağlanır; bu protein de spektrine bağlanır. Glikoforin A'nın glikozilasyonunu etkileyen **genetik polimorfizmler**, MN kan grubu sisteminin temelini oluşturur (sonraki bölümlere bakınız). İlginç bir şekilde, kırmızı kan hücrelerinde glikoforin A bulunmayan bireylerde herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmez. Ancak glikoforin A, influenza virüsü ve sıtma paraziti Plasmodium falciparum da dahil olmak üzere çeşitli viral ve bakteriyel patojenler için bağlanma yeri olarak görev yapar.

Spektrin, Ankirin ve Diğer Periferik Membran Proteinleri, Kırmızı Kan Hücresinin Şekli ve Esnekliğini Belirlemeye Yardımcı Olur

Kırmızı kan hücreleri, gaz değişiminin verimliliğini en üst düzeye çıkarmak ve bikonkav formlarını korumak için yapısal dayanıklılığa sahip olmaları gerekirken periferik kapiller damarlar ve dalağın sinüzoidleri arasında sıkışabilmek için yeterince esnek kalmalıdır. Plazma zarının doğal olarak akışkan ve şekil değiştirebilen lipit çift tabakası, **sitoskeletal proteinlerin** oluşturduğu güçlü ama esnek bir iç ağ tarafından eritrositin karakteristik bikonkav şeklini alacak şekilde düzenlenir (bkz. Şekil 53-6).

Spektrin, eritrosit hücre iskeletinin en fazla bulunan proteindir. Her biri 2100 rezidüden daha uzun iki polipeptitten oluşur: spektrin 1 (α zinciri) ve spektrin 2 (β zinciri). Her bir spektrin dimerinin α ve β zincirleri (yaklaşık) ≈ 100 nm uzunluğunda oldukça genişletilmiş yapı-

eşleşmiş halde oldukları için, genellikle G-protein bağlı reseptörler olarak adlandırılırlar. Bu reseptörlere ligand bağlanmasıyla birlikte bir sinyal transdüksiyon kaskadı başlatılır. Öncelikle **G-proteinlerinin** diacilgliserol ve suda çözünebilen ikincil habercisi olan **inozitol 1,4,5-trifosfat** (IP₃) üretimi başlar. Bu amaçla fosfatidilinozitol 4,5-bisfosfatı hidrolize eden **fosfolipaz C** aktive olur. IP₃ Ca⁺² salınımını tetikleyerek sitoplazmik Ca⁺² seviyesinde geçici bir artışa yol açar. Nötrofillerde, sitoplazmik Ca⁺² düzeyinin artışı, hücre göçünü ve granül sekresyonundan sorumlu aktin-miyosin hücre iskeletinin bileşenlerini aktive eder. Diacilgliserol Ca⁺² ile birlikte protein kinaz C'yi uyarır ve sitozolden plazma zarına hareketini indükler, burada solunum patlamasını tetikleyen bazı proteinler de dahil olmak üzere çeşitli proteinlerin **fosforilasyonunu** katalize eder (aşağıya bakınız).

Kemokinler Disülfid Bağları ile Stabilize Edilirler

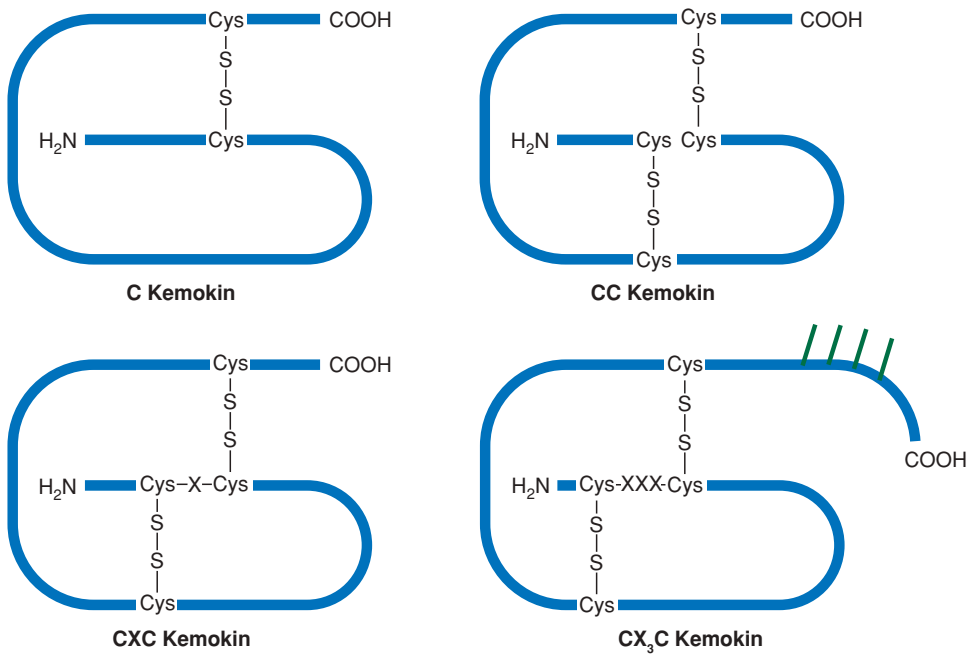
Kemokinler, aktive olan beyaz kan hücreleri tarafından salgılanan ve daha fazla nötrofil enfeksiyon veya yaralanma bölgesine çeken çoğunlukla 6 ila 10 kDa ağırlığında proteinlerdir. Kemokinler, proteinin konformasyonunu stabilize eden disülfid bağlarının yapısındaki sistein kalıntılarının sayısına ve aralığına bağlı olarak dört alt sınıfa ayrılabilir (**Şekil 54-3**). Tip C kemokinler, bir çift korunmuş sistein kalıntısı tarafından oluşturulan bir adet zincir içi disülfid bağı ile karakterizedir. Tip C'de bulunan korunmuş disülfid bağına ek olarak, bilinen diğer üç kemokin grubu, ikinci bir disülfid bağına sahiptir. CC kemokin

tipinde, ilave sistein kalıntılarından biri, evrensel olarak korunan kalıntıların ilki ile bitişiktir. CX₃C ve CX₃C tiplerinde, bu sisteinler sırasıyla araya giren bir ve üç amino asit kalıntısı ile ayrılır. Dört sitokin grubunun en büyüğü olan CX₃C kemokinler daha uzun bir C-terminus bölgesine sahiptir. Bu bölge glikozilasyonla kovalan modifikasyona uğramış bölgeler içerir.

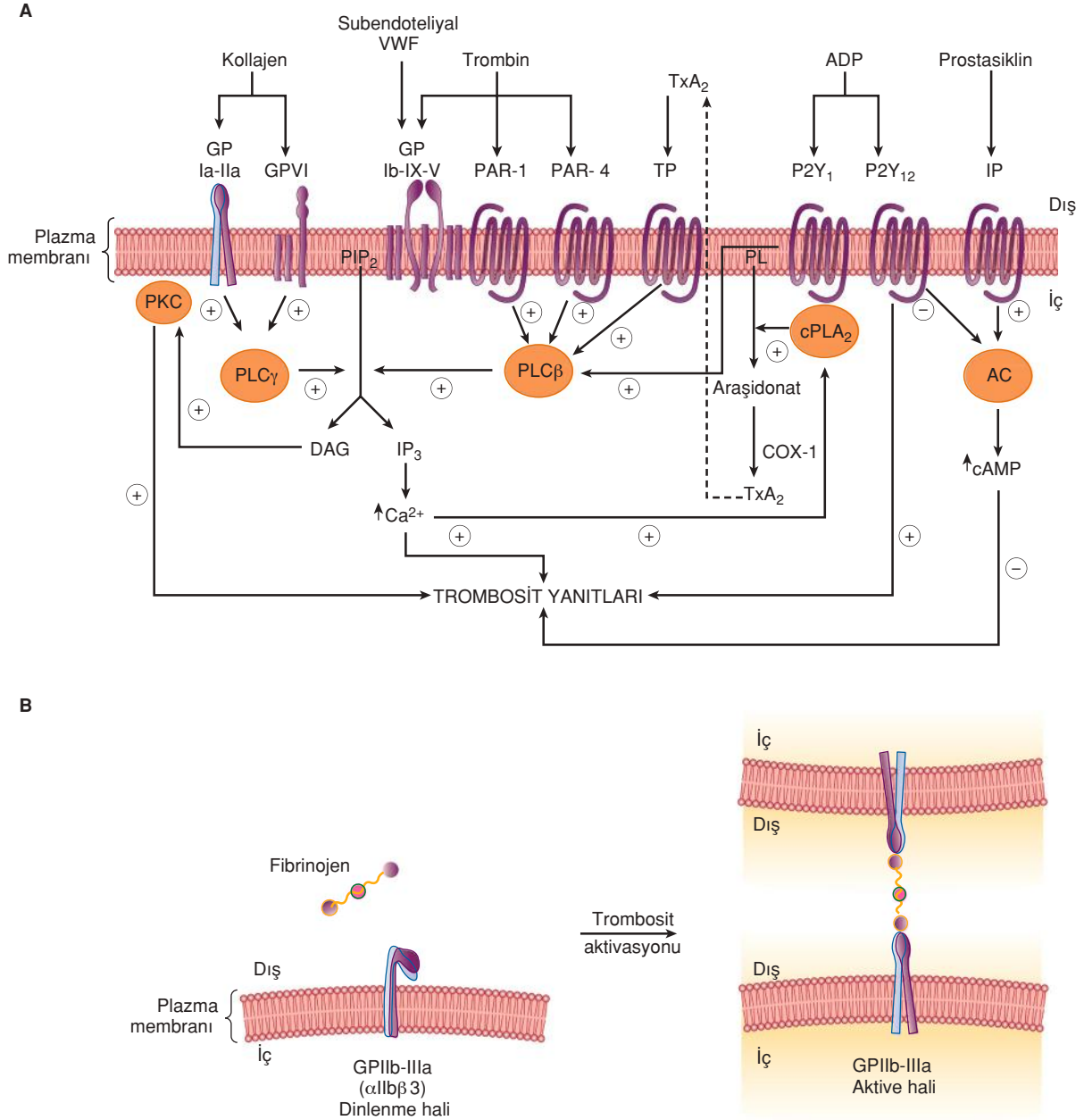
İntegrinler Diyapedezi Kolaylaştırır

İntegrin ve **selektin** ailelerindeki transmembran glikoproteinleri lökositlerin vasküler endotel hücrelere yapışmasını yönlendirir. (46. bölümde yer alan **selektin** ile ilgili bilgilere bakınız). **İntegrinler**, kovalan olmayan bir şekilde birbirlerine bağlı α ve β alt-birimlerinden oluşur. Bu birimlerin her biri hücre dışı, transmembran ve hücre içi alt birimler içerir. Hücre dışı segmentler, Arg-Gly-Asp dizilerine sahip çeşitli hücre dışı matriks proteinlerine bağlanırken hücre içi segmentler aktin ve vinkulin gibi hücre iskeleti bileşenlere bağlanır. İntegrinler bir hücrenin dış ortam ile bağlantı kurabilmesini sağlar. Lökositin çevresindeki değişikliklere karşı cevabının (örnek olarak, hareket ve fagositoz) şekillenmesinde de integrinlerin rolü vardır. Nötrofillerle ilgili bazı integrinler **Tablo 54-1**'de verilmiştir.

Tip 1 lökosit adezyon yetersizliğinde, LFA-1 β₂ (CD18 olarak da belirtilen) alt ünitesinin ve nötrofil ile makrofajlarda bulunan birbirleriyle ilişkili Mac-1 (CD11b/CD18) ve p150,95 (CD11c/CD18) isimli iki adet integrinin yoksunluğu bulunmaktadır. Bu yapıların olmaması lökositlerin vasküler endotel hücrelere tutunmasını ve diyapedezi bo-



ŞEKİL 54-3 Kemokinler. Bu şekil, C, CC, CXC ve CX₃C kemokin tiplerinin temel yapısal özelliklerini göstermektedir. Polipeptit zincirleri, sırasıyla H₂N ve COOH ile işaretlenmiş olan amino ve karboksit terminalleriyle birlikte mavi olarak gösterilmiştir. Anahtar sistein kalıntıları Cys, korunmuş disülfid bağları ise S-S ile gösterilmiştir. CXC ve CX₃C tipleri için aralayıcı amino asitler ise X kullanılarak gösterilmiştir. Bağlı karbonhidrat yeşil renkle gösterilmiştir.



ŞEKİL 55-1 (A) Trombositlerin kollajen, trombin, tromboksan A₂, ADP ile aktivasyonu ve prostasin ile inhibisyonunun şematik gösterimi. Dış ortam (Dış), plazma membranı ve trombositin içi (İç) şekilde yukarıdan aşağıya gösterilmiştir. Trombosit yanıtları arasında, agoniste bağlı olarak, trombosit şeklinin değişmesi, depo granüllerinin bileşenlerinin salınımı ve agregasyon bulunmaktadır. (AC, adenilil siklaz; cAMP, siklik AMP; COX-1, siklooksijenaz-1; cPLA₂, sitozolik fosfolipaz A₂; DAG, 1,2-digliserit; GP, glikoprotein; IP, prostasin reseptörü; IP₃, inositol 1,4,5-trifosfat; P2Y₁, P2Y₁₂, purinoseptörler; PAR, proteazla aktive olan reseptör; PIP₂, fosfatidilinositol 4,5-bifosfat; PKC, protein kinaz C; PL, fosfolipit; PLCβ, fosfolipaz Cβ; PLCγ, fosfolipaz Cγ; TP, tromboksan A₂ reseptörü; TxA₂, tromboksan A₂; VWF, von Willebrand faktörü.) Dahil olan G-proteinleri gösterilmemiştir. **(B) Fibrinojenin komşu trombositler üzerindeki aktive GPIIb-III molekülüne bağlanmasıyla gerçekleşen trombosit agregasyonunun şematik gösterimi.** Tüm agregate edici ajanların başlattığı sinyalizasyon olayları, GPIIb-IIIa'yı dinlenme halinden aktif haline dönüştürür; aktive olan GPIIb-IIIa, divalent fibrinojeni ya da küçük damarlardaki yüksek gerilim altında multivalent von Willebrand faktörü bağlayabilir.

Bunun sonucunda trombosit içi cAMP artışı, IP₃ tarafından üretilen hücre içi Ca²⁺ seviyesindeki artışı geri çevirir ve böylelikle trombosit aktivasyonunu inhibe eder. Bu durum, aktive trombositler tarafından oluşturulan TxA₂ prostanoidinin agregasyonu teşvik edici etkisiyle zıttır. Endotelial hücreler, trombozun regülasyonunda başka roller de oynamaktadır. Örneğin, bu hücreler ADP'yi hidrolize eden ve böylelikle

platelet agregate edici etkisine karşı koyan yüzeyde eksprese olan bir ekto-ADPaz'a sahiptir. Ek olarak, bu hücreler bir antikoagulan olan **heparan sülfat** gibi proteoglikanları eksprese ederler ve ayrıca trombüslerin çözünmesine yardımcı olan **plazminojen aktivatörlerini** salgırlar. Bir diğer etkili trombosit inhibitörü olan **Nitrik oksit** (endotel kökenli gevşetici faktör) Bölüm 51'de tartışılmıştır.

TABLO 56-2 Bazı Kimyasal Kanserojenler

Sınıf	Bileşik
Polisiklik aromatik hidrokarbonlar	Benzo[a]piren, dimetilbenzantrasen
Aromatik aminler	2-Asetilaminofloren, N-metil-4-aminoazobenzen (MAB)
Nitrozaminler	Dimetilnitrozamin, dietilnitrozamin
Çeşitli ilaçlar	Alkilleyici ajanlar (örneğin, siklofosfamid), dietilstilbestrol
Doğal olarak oluşan bileşikler	Aflatoxin B ₁

Not: Yukarıda listelendiği gibi, kemoterapötik ajan (örneğin, siklofosfamid) olarak kullanılan bazı ilaçlar kanserojen olabilir.

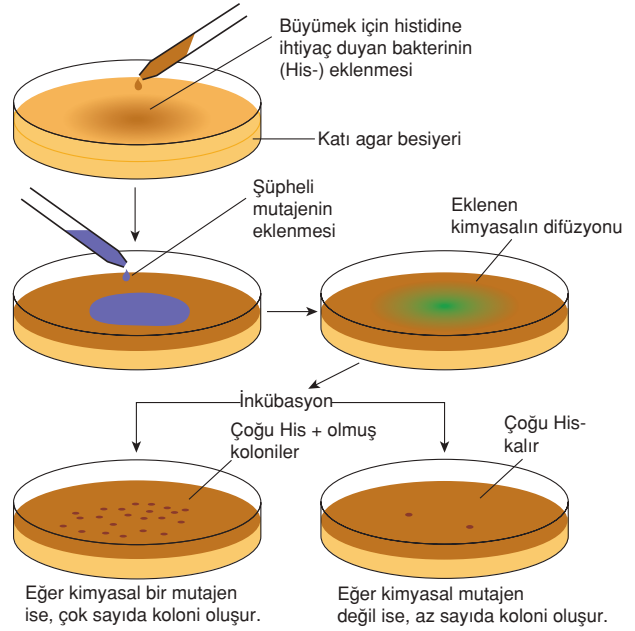
kimyasal kanserojenlere maruz kalmasından kaynaklanabilir, bunların bazıları kanser gelişimine yol açabilir.

Bazı kimyasallar doğrudan DNA ile etkileşime girer (örneğin, mekloretoamin ve β -propiolakton), ancak **prokarsinojenler** olarak adlandırılan diğerleri, **karsinojen** olmak için enzim aracılı dönüşüme ihtiyaç duyarlar. Karsinojenler **elektrofillerdir** (elektronları eksik olan moleküller, bkz Bölüm 2) ve DNA'daki nükleofilik (elektron bakımından zengin) gruplara kolayca saldırırlar. Kimyasalların karsinojenlere dönüşümü temel olarak endoplazmik retikulumda (ER) bulunan **sitokrom P450** enzim sistemlerinin etkisiyle olmaktadır (bkz. Bölüm 12, 47). Ames testinde, sitokrom P450 enzimlerinin kaynağı olarak postmitokondriyal süpernatant (ER içeren) test sistemine eklenir (aşağıya bakınız).

Kimyasal karsinojeniz iki aşamadan oluşur- başlangıç ve gelişme. Başlangıç fazı, bir kimyasal maddeye maruziyetin genomik DNA hasarına neden olduğu ve bazılarının onarılmadan kaldığı bir süreçtir. Tamir edilmeyen DNA hasarı, normal bir hücrenin kanserli hücreye dönüşümünde gerekli ilk olaydır. Gelişme, ortaya çıkan bu hücrenin anormal şekilde büyümeye ve çoğalmaya başladığı aşamadır. Bu iki olayın kümülatif etkisi bir neoplazm oluşumudur.

Kimyasal karsinojenler, mutasyonları indüklemeye kabiliyetleri test edilerek belirlenebilir. Bunu yapmanın basit yolu **Ames testini** (Şekil 56-4) kullanmaktır. *Salmonella typhimurium* bakterisinde kimyasalların neden olduğu mutasyonları tespit eden bu basit test, potansiyel karsinojenleri tarama amacıyla kullanılmaktadır. Prokarsinojenlerin tanımlanabilmesi için yöntemle bir alikot memeli ER'ü eklenerek Ames testi modifiye edilmiştir. Ames testinde negatif sonuç veren çok az sayıda bileşiğin hayvanlarda tümöre neden olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte, bir kimyasal maddenin karsinojen olduğunu açıkça göstermek için hayvan testlerine ihtiyaç vardır.

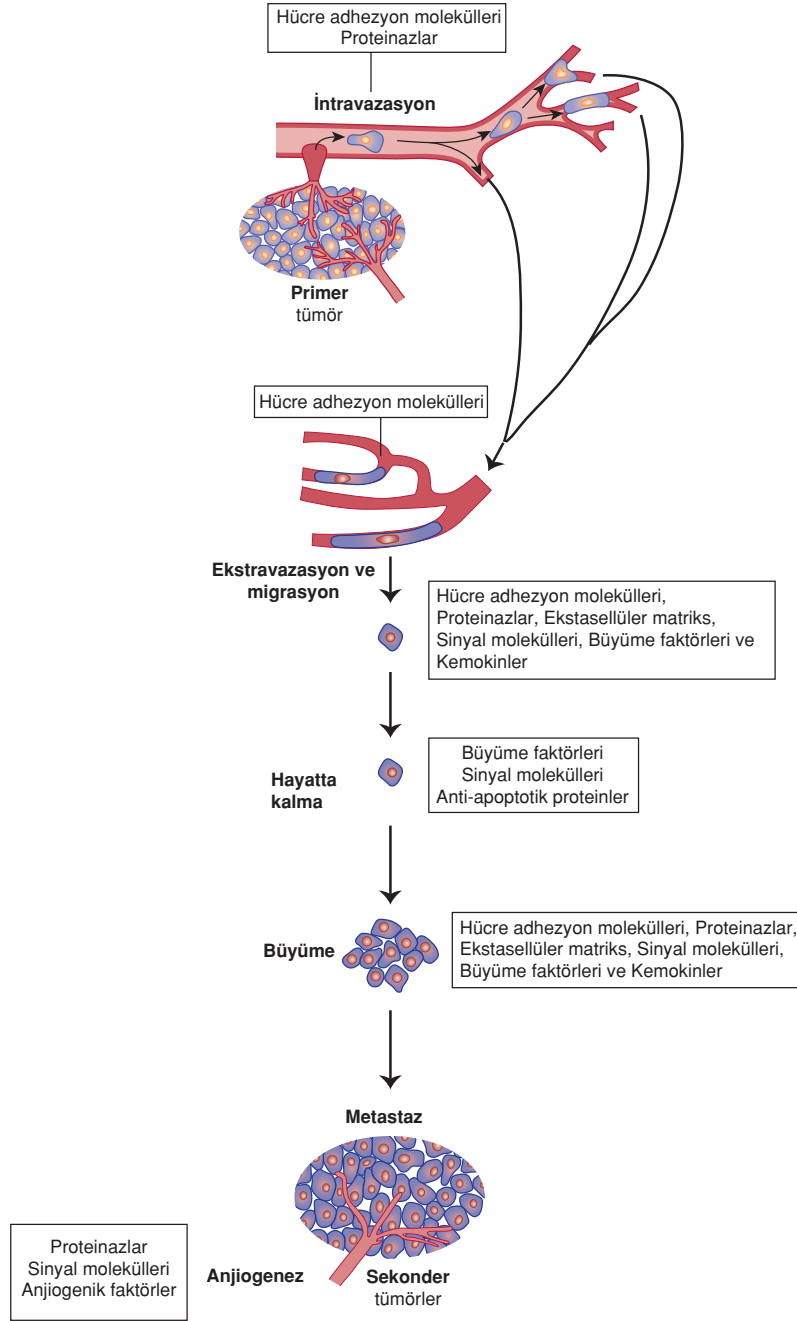
Epigenetik faktörleri (örneğin DNA metilasyonu ve/veya histon posttranslasyonel modifikasyonları gibi; bkz Bölüm 35, 38) değiştirebilecek bileşikler, kansere yatkınlık yaratabilir ancak mutajenik olmadıkları için Ames testinde pozitif sonuç vermeyecekleri akıldan tutulmalıdır.



ŞEKİL 56-4 Mutajenleri test etmek için Ames testi. Eklenen bakteri (şekilde görüldüğü gibi) histidin sentezleyememektedir (His-). Bu nedenle histidin içermeyen besiyerinde üreyememekte ve koloni oluşturamamaktadır. Test edilecek olan kimyasal mutajenik ise bakterideki mutasyonları indükler, HIS geni fonksiyon kazanır ve histidin sentezlemeye başlar (koloniler büyür). Bu koloniler "revertant" olarak isimlendirilir, hücrelerdeki non-fonksiyonel gen mutasyona uğramıştır (non-fonksiyonellikten fonksiyonelliğe dönüş) (Nester EW, Anderson DG, Roberts CE, et al : Microbiology: A Human Perspective, 5th ed. izniyle hazırlanmıştır, McGraw-Hill, 2007.)

Virüsler, İnsanlarda Belirli Kansere Neden Olur

Tümör virüslerinin incelenmesi kanserin anlaşılmasına önemli ölçüde katkıda bulunmuştur. Örneğin, onkogenlerin ve tümör baskılayıcı genlerin keşfedilmesi (aşağıya bakınız) onkogenik virüs çalışmaları ile ortaya çıkmıştır. Hem DNA hem de RNA virüslerinin insanlarda kansere neden olabileceği tespit edilmiştir (Tablo 56-3). Bu virüslerin her birinin kansere nasıl yol açtığı ile ilgili detaylar burada verilmeyecektir. Genel olarak, virüslerin genetik materyali, konak hücrenin genomuna inkorpore olur (entegrasyon). RNA virüslerinde bu olay, viral RNA'nın viral DNA'ya ters transkripsiyonundan sonra meydana gelir (Bunun bir istisnası, onkogenik bir RNA virüsü olan ancak viral ters transkriptaz aktivitesi içermeyen Hepatit C virüsüdür [HCV]). Viral DNA'nın (provirüs) konakçı DNA'ya bu şekilde entegrasyonu, **hücre döngüsünün regülasyon bozukluğu, apoptozun inhibisyonu ve hücre sinyal yollarında anormallikler** gibi çeşitli etkilere neden olur (bkz. Bölüm 35, 42). Bütün bu olaylar, bu bölümde daha sonra tartışılacaktır. **DNA virüsleri** genellikle tümör baskılayıcı genler olan P53 ve RB (aşağıya bakınız) ile protein ürünlerinin fonksiyonu ve/veya ekspres-



ŞEKİL 56-12 Metastazın basitleştirilmiş şeması. Metastazdaki basamakların sırasının şematik gösterimi, dahil olduğuna inanılan faktörlerin bazılarını gösterir.

Birçok çalışma, kanser hücrelerinin yüzeylerinde anormal proteinler olduğunu göstermiştir. Bu değişiklikler, hücre adhezyonunun azalmasına izin vererek kanser hücrelerinin birer birer ana tümörden ayrılmasını sağlar. Hücre adhezyonuna katılan hücre yüzeylerindeki moleküller, **hücre adhezyon molekülleri** veya **CAM'ler** olarak adlandırılır (Tablo 56-12). Normal hücrelerin adhezyonunda büyük öneme sahip bir hücre adhezyon molekülü olan **E-kaderin** miktarındaki azalma, birçok kanserli hücrenin adhezyonunun azalmasına katkı sağlar. Birçok çalışma, çeşitli glukoziltransferazların

değişmiş aktivitelerine bağlı olarak hücre glikoproteinlerinin oligosakkarit zincirlerinde (bakınız Şekil 40-7) farklılıklar olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 46). Bu önemli değişikliklerden birisi, GlcNAc transferaz V'in aktivitesindeki artıştır. Bu enzim, büyüyen bir oligosakkarit zincire GlcNAc'nin transferini katalize eder, β 1-6 bağı oluşturarak zincirin daha fazla büyümesine izin verir. Bu gibi uzun zincirlerin hücre yüzeyinde değiştirilmiş bir glikan ağ yapısına katıldığı öne sürülmüştür. Bu durum, reseptörlerin ve diğer moleküllerin yapısal olarak yeniden organize edilmesine, belki de kanser hücrelerinin yayılmaya yatkın olmasına neden olabilir.

nucunda, yüksek hassasiyet ve özgüllükte **yeni prognostik tümör biyobelirteçlerinin** bulunması umut edilmektedir, bu biyobelirteçlerinin kanser gelişiminin erken aşamasındaki nisyenler için uyarıcı olması beklenmektedir. **Dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA)**, son yıllarda çok ilgi gören yeni bir tümör belirteçidir. ctDNA, kandan izole edilebilir ve kanser hücrelerinden kaynaklanan DNA'yı ifade eder. Farklı kanserlerden gelen DNA'lar karakteristik mutasyonlar barındırdığından, bu mutasyonların tanımlanması, geleneksel biyopsilerin yapılamadığı durumlarda bile, kanserin varlığını ve türünü gösterebilir. Bu testler "sıvı biyopsiler" olarak adlandırılır; kanserlerin erken teşhisine yardımcı olabileceği, kişiselleştirilmiş tedavilere yön verebileceği ve nükslerin erken tespitine yardımcı olabileceği umulmaktadır. Daha önce açıklandığı gibi, kolon kanseri tanısında dışkı örneklerindeki intestinal epitel DNA'sındaki genetik değişikliğe yönelik analiz yaklaşımındaki benzerliğe dikkat ediniz.

Kanser hücrelerinin transkriptom ve bütün genom dizi analizleri (bkz. Bölüm 39 ve aşağıda), onkogeneze ait potansiyel olarak çok faydalı biyobelirteçlerin pleorasını ortaya çıkarmıştır. Bu yöntemler, tümörlerin daha doğru sınıflandırılmasında, daha doğru tanı koymada ve daha etkili, hedefe yönelik tedavi biçimlerini uygulamada da yararlıdır ("kişiselleştirilmiş tıp" olarak adlandırılan; bkz. Bölüm 39). Bu tür moleküler tanı yöntemleri, seçilen bir grup kanser tanısı için standart haline gelmektedir.

TÜMÖR HÜCRELERİNİN DETAYLI GENETİK ANALİZLERİ KANSERLE İLGİLİ YENİ BİLGİLER SAĞLAR

İnsan Genom Projesinin tamamlanmasından bu yana, büyük ölçekli DNA dizi teknolojisi, dizi verilerinin biyoinformatik analizleri ve yorumlanması önemli ölçüde ilerlemiştir. **Yeni nesil dizileme (NGS)** teknolojilerinin yaygın kullanımıyla büyük ölçekli DNA dizilimi, hem daha hızlı hem de daha ucuz hale gelmiştir (bkz. Bölüm 39). Bu ilerlemeler, çok sayıda farklı tipte tümörün DNA dizilerinin analizine olanak sağlamıştır. Son zamanlarda, **Kanser Genom Atlası (TCGA)** ve **Tüm Genomların Pan-Kanser Analizi Konsorsiyumu (PCAWG)** ile bağlantılı dünya çapındaki bilim insanları, binlerce tümörden ve çok farklı doku türünden elde edilen kanserli olmayan hücrelerin hem DNA genomları hem de RNA ekzomlarına (hücrelerde ifade edilen RNA türlerinin tamamının dizilenmesi ve kantitasyonu) ait DNA ve RNA dizileme analiz sonuçlarını yayınladı. Bilim insanları, onkogeneze mekanizmaları hakkında yeni bilgiler ortaya çıkarmak için bu verileri kullanmaktadır. PCAWG ve TCGA konsorsiyumlarından (ve diğer çalışmalardan) elde edilen, farklı kanserlerdeki belirli gen mutasyonlarının tipleri, sayıları ve etkilerine ilişkin kapsamlı veri katalogları, tanı testlerinde ve kişiye özel tedavinin geliştirilmesinde devrim yaratmaktadır.

Bakterilerde adaptif bağışıklık biçimi olarak keşfedilen bir sistem olan CRISPR (clustered regularly interspaced short palindromic repeats), son zamanlarda çok yönlü ve

hassas bir gen düzenleme aracına dönüşmüştür. CRISPR, bir **kılavuz RNA (gRNA)** ve Cas adı verilen bir endonükleazdan oluşan bir protein-RNA kompleksidir (genellikle Cas9 kullanılır). gRNA, hücre içinde Cas'ı hedefler, Cas bağlandıktan sonra DNA segmentini degrade eder (örneğin geni knock out edebilir) veya DNA dizisinde istenen değişiklikleri yaparak düzenler. CRISPR teknolojisi yeni kanser tedavileri geliştirmek üzere kullanılmaktadır. Son zamanlarda, CRISPR teknolojisi T hücrelerinin düzenlenmesinde kullanılmıştır (NYCE T hücreleri), bu hücrelerde NY-ESO-1 proteinini eksprese eden tümör hücrelerini tanıyıp öldürecek şekilde 3 gen düzenlenmiştir.

Daha önce belirtildiği üzere, tümörler genellikle genetik ve fenotipik olarak birbirlerinden farklı hücrelerin alt popülasyonlarından oluşacak şekilde aşırı heterojenlik gösterir (bkz. Şekil 56-10). Günümüzde, belirli bir tümörün genetik yapısını anlamak için tümörlerden tek bir hücrenin izole edilmesi ve dizi analizi (**tek hücre dizileme**) yapılması mümkündür. Bu yaklaşım, belirli bir tümördeki tüm alt popülasyonları etkin bir şekilde hedefleyen multimodal tedavi stratejileri geliştirmek açısından önemlidir.

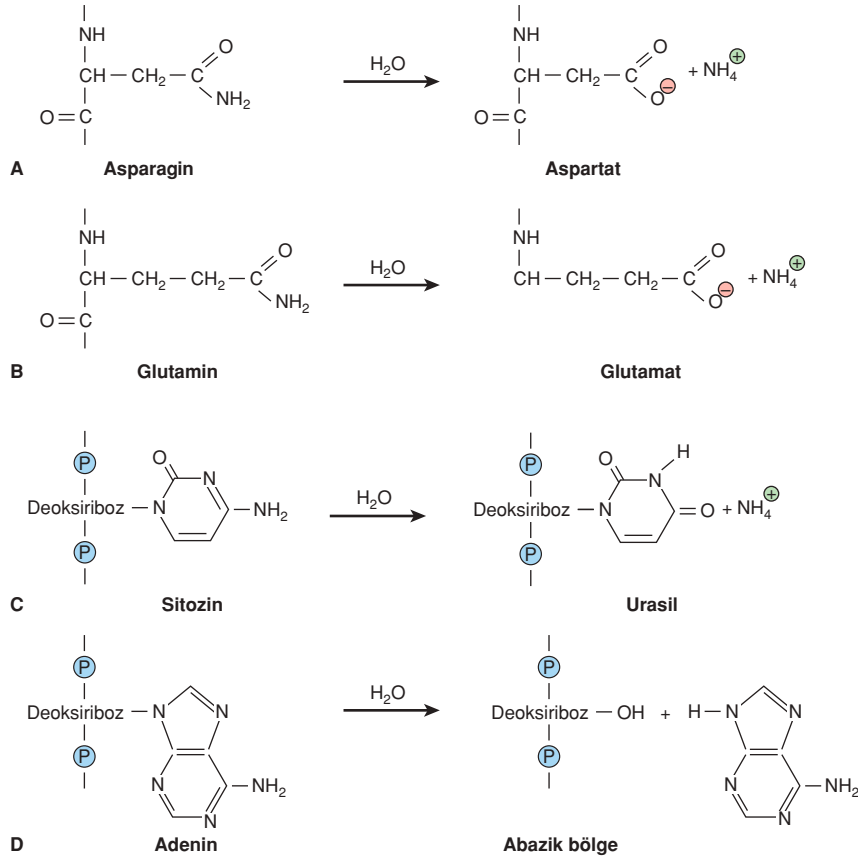
Genel olarak, bu yeni teknolojilerden elde edilen bilgilerin kanser genomünün bir sonraki aşamalarını önemli ölçüde etkilemesi beklenmektedir; kanserin erken teşhisine imkan veren metotların geliştirilmesinde, kanserin ilerlemesine neden olan kritik genetik değişikliklerin identifikasyonunda ve sonuç olarak her kanser hastası için kişiselleştirilmiş tedavinin tanımlanmasında bu bilgiler yardımcı olacaktır. Kanserinin tanı ve tedavisinde bu kişiselleştirilmiş yaklaşıma "**presizyon onkoloji**" denmektedir.

KARSİNOGENEZE KATILAN MEKANİZMALARİ BİLMEK YENİ TEDAVİLERİN GELİŞTİRİLMESİNİ SAĞLAR

Kanser araştırmasının en büyük umutlarından biri, karsinogenezde rol alan temel biyokimyasal ve genetik mekanizmalara ait önemli bilgilerin, yeni ve daha iyi tedavilerin geliştirilmesine imkan vereceği yönündedir. Bu zaten bir dereceye kadar gerçekleşmiştir ve devam eden gelişmelerin bu prosesi hızlandıracağı ümit edilmektedir.

Klasik kemoterapötik ilaçlar; alkilleyici ajanlar, platin kompleksleri, antimetabolitler, mitotik iğ zehirleri ve diğer kimyasal bileşik sınıflarıdır. Bu ajanlar burada tartışılmayacaktır. Son zamanlarda geliştirilen ilaç sınıfları içinde, sinyal iletimi inhibitörleri (tirozin kinaz inhibitörleri dahil), çeşitli hedef moleküllere yönelik monoklonal antikorlar, hormon reseptör inhibitörleri, diferansiasyonu etkileyen ilaçlar, anjiyogenez inhibitörleri ve biyolojik yanıt modifiye edici ajanlar bulunur. Bunların her birinin örnekleri **Tablo 56-15'de** listelenmiştir.

Kanser hücrelerindeki sinyal mekanizmalarında yaygın hataların bulunması ve özellikle **tirozin kinazlardaki** mutasyonların tespiti, bu enzimlerin inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açmıştır. En çarpıcı başarı muhtemelen **kronik**



ŞEKİL 57-1 **Biyolojik makromoleküllerin hidrolitik hasar örnekleri.** Suyun tepkimeye girme ve kimyasal olarak proteinleri ve DNA'yı değiştirme yöntemlerinden birkaçı gösterilmiştir: **(A)** Aspartik asidin, asparajinin nötr yan zincirinin hidrolitik deamidasyonu yoluyla net substitüsyonu. **(B)** Glutamik asidin, glutaminin nötr yan zincirinin hidrolitik deamidasyonu yoluyla net substitüsyonu. **(C)** Sitozinin su ile urasile net mutasyonu. **(D)** Bir riboz-baz bağının hidrolitik kesimi yoluyla DNA'da bir abazik bölgenin oluşumu.

tır. Son durumda, amino grubu sırasıyla urasil, hipoksantin ve ksantin oluşturmak üzere bir karbonil oksijeni ile yer değiştirir (Şekil 57-1C). İlk durumda, nükleotid bazı tamamen ortadan kaldırılır ve dizide bir boşluk kalır (Şekil 57-1D). DNA'daki nükleotid bazlarının ortadan kaldırılması veya değiştirilmesi proteinleri etkileyen değişikliklerden potansiyel olarak çok daha büyük biyomedikal öneme sahiptir. Proteini kodlayan bir gen etkilenir ve onarılmadan kalırsa (Bkz. Bölüm 35) proteinin sonraki her kopyası değişecektir, oysa ki doğrudan hasar yalnızca bir protein kopyasını etkiler. Mutant hücre bölünürse, bu değişiklik sonraki nesillere aktarılacak ve etkisi artacaktır.

Biyolojik olarak hidrolize duyarlı diğer bağlar, yağ asitlerini ilişkili gliserolipitleriyle bağlayan ester bağlarını, karbonhidratların monosakkarit birimlerini bağlayan glikozidik bağları ve polinükleotitleri bir arada tutan ve fosfolipitlerin baş gruplarını diaçilgliserol ortaklarıyla bağlayan fosfodiestere bağlarını içerir. Çoğu durumda, dikkate değer polinükleotid zincir kırıkları hariç, bu tepkimelerin ürünleri biyolojik olarak zararsız görünmektedir.

Solunum, Reaktif Oksijen Türleri Üretir

Birçok biyolojik süreç, organik moleküllerin moleküler oksijen (O_2) ile enzim katalizli oksidasyonunu gerektirir. Bu

süreçler kollajendeki prolin ve lizin yan zincirlerinin hidrosilasyonu (Bkz. Bölüm 5), ksenobiyotiklerin sitokrom P450 ile detoksifikasyonu (Bkz. Bölüm 47), pürin nükleotitlerinin ürik aside yıkımı (Bkz. Bölüm 33), oksidatif dekarboksilasyonu katalizleyen flavin içeren enzimlerdeki prostetik grupların yeniden oksidasyonu (örn. pirüvat dehidrogenaz kompleksi, Bkz. Bölüm 17) ve diğer redoks tepkimeleri (örn. amino asit oksidazlar, Bkz. Bölüm 28) ve mitokondride elektron taşıma zinciri tarafından kemiozmotik gradientin oluşturulmasını (Bkz. Bölüm 13) içerir. Redoks enzimleri, bu süreçler sırasında oluşan serbest radikal ve oksanyon ara ürünlerinin üretimi ve stabilizasyonuna yardımcı olmak için sıklıkla flavin nükleotitleri, demir-kükürt merkezleri veya heme bağlı metal iyonları gibi prostetik grupları (Bkz. Bölüm 12 ve 13) kullanırlar.

Nadiren, bu yüksek reaktif ara ürünler hücre içinde süperoksit ve hidrojen peroksit gibi ROS oluşturmak üzere kaçırırlar (Bkz. Şekil 57-2A). Bu kaynaklardan en yaygın olanı, yüksek elektron akışı ve yapısal karmaşıklığı onu ROS "sızıntısına" karşı kırılgan hale getiren elektron taşıma zinciridir. Buna ek olarak birçok memeli hücresi kardiyovasküler sistemde vazodilatasyon ve kas gevşemesini teşvik eden serbest radikal niteliğinde bir ikinci haberci olan nitrik oksit (NO) (Bkz. Bölüm 55) sentezler ve salar.

Mitokondriler Kendi DNA'larını Onaramazlar

Mitokondrinin kendi genomu da bu öne sürülen redoks hasar döngüsünde rol oynar. Mitokondriyal genom, mevcut organelin öncüsü-atası olan eski bakteri genomunun çok azalmış, körelmiş bir kalıntısıdır. Primitif ökaryotlar ile komşu bakteriler arasındaki metabolit değişiminin karşılıklı bir bağımlılığa dönüştüğü varsayılmaktadır. Bu yakın metabolik integrasyonun nihai sonucu **endosimbiyoz**, yani daha küçük olan bakterinin ökaryotik ortağı tarafından internalizasyonudur. Zamanla, internalize olan bakterinin genomunda bulunan genlerin, tümü olmamakla birlikte çoğu ya ortadan kalkmıştır ya da ökaryotik konağın nükleer DNA'sına aktarılmıştır. Bugün, insan mitokondri genomu, iki ribozomal RNA (her bir alt birim için bir adet), 22 tRNA, elektron taşıyım zincirinin I., III. ve IV. komplekslerinin bazı polipeptit bileşenleri ve F_1 , F_0 ATPazın bazı bileşenlerini kodlamaktadır (Tablo 57-3). Mitokondriyal genom, nükleer DNA'nın bütünlüğünü korumaktan sorumlu olan gözetim ve onarım enzimlerini kodlayan genlerden yoksundur. Bu nedenle, elektron taşıma zincirinin bileşenlerini olumsuz etkileyenler de dahil olmak üzere mutasyonlar meydana geldiğinde mitokondri genomunun kalıcı bir özelliği haline gelir. Bu mutasyonlar ve etkileri devamlı kalmakla kalmaz, zamanla ek mutasyonlar artarak elektron taşıma zincirinin işlevini daha da bozabilir. Mitokondriyal genomdaki ROS kaynaklı bir mutasyonun elektron taşıma zincirinden daha fazla ROS sızmasına, bunun da daha fazla DNA hasarına ve daha fazla ROS sızıntısına neden olduğu bir kısır döngüyü hayal etmek zor değildir.

Mitokondriyal hipotez artık insan yaşlanması ve buna eşlik eden komorbiditelerle ilişkili tüm değişiklikleri İçin kapsamlı ve birleştirici bir açıklama olarak görülmemekle birlikte, bu organel hala olası bir katkı sağlayıcı olmaya devam etmektedir. Ana elektron taşıyıcısı NAD(H) seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı gözlenmiştir. Ayrıca, mitokondrilerin programlanmış hücre ölümündeki (apoptoz) oynadığı anahtar rol, mitokondrilerin yaşlanma ve morbiditenin itici güçleri olduğuna dair dolaylı bir kanıt olarak görülebilir.

TABLO 57-3 İnsan Mitokondri Genomu Tarafından Kodlanan Genler

rRNA	12S, 16S rRNA
tRNA	22 tRNA (Lözin ve Serin için 2)
NADH-ubikinin oksidoredüktazın alt birimleri (Kompleks I, toplamda >40)	ND 1-6, ND 4L
Ubikinin-sitokrom c oksidoredüktazın alt birimleri (Kompleks III, toplamda 11)	Sitokrom b
Sitokrom oksidazın alt birimleri (Kompleks IV, toplamda 13)	COX I, COX II, COX III
F_1 - F_0 ATPazın alt birimleri (ATP sentaz, toplamda 12)	ATPaz 6, ATPaz 8

Mitokondriler Apoptozda Anahtar Katılımcılardır

Apoptoz, daha yüksek organizmalarda embriyogenez sırasında sürekli olarak gerçekleşen, gelişimsel değişikliklerle gereksiz duruma gelen, ya da onarılamayacak kadar hasar görmüş hücreleri seçici olarak ortadan kaldırma kabiliyetidir. Gelişimsel doku yeniden modellemesi sırasında apoptotik hücre ölümü programı reseptör aracılı sinyallerle tetiklenir. Hasar görmüş hücrelerde, ROS, viral dsRNA, DNA hasarı veya ısı şoku tetikleyici olarak görev yapabilir. Bu sinyaller, mitokondriyal dış zar içine gömülü geçiş por kompleksinin açılmasını sağlar; bu da küçük bir çözünür elektron taşıyıcı protein olan (~12.5 kDa) sitokrom c'nin sitoplazmaya sızmasına izin verir. Burada sitokrom c, bir multiprotein kompleksi olan **apoptozom**un çevresinde kaynaştığı çekirdeği sağlar. Apoptozom düzenli bir sistein proteaz ailesi olan kaspazların proenzim formlarını hedefleyen bir proteolitik aktivasyon kaskadını başlatır. 3 ve 7 numaralı terminal kaspazlar sitoplazmadaki yapısal proteinleri ve çekirdekteki kromatin proteinlerini parçalar; bu da ölümcül hücrenin ölümüne ve nihayetinde fagositozuna yol açan olaylara öncülük eder. Birçok araştırmacı, bu intrinsek, reseptör aracılı hücre ölüm yolağının varlığını kanser ve kötü huşlu hücreleri seçici olarak öldürmek amacıyla kullanmanın yollarını araştırmaktadır.

Ultraviyole Radyasyon Son Derece Zarar Verici Olabilir

Ultraviyole (UV) radyasyon terimi görünür spektrumda mavi ışığın hemen altındaki ışık dalga boyları bölgesini ifade eder. Her ne kadar insan gözü tarafından algılanamasa da aromatik halka, ya da çoklu, konjüge çift bağlar bulunduran organik bileşiklerce güçlü bir şekilde soğurulurlar. Bunlar, DNA ve RNA'nın nükleotid bazlarını; fenilalanin, tirozin, triptofanın yan zincirlerini; çoklu doymamış yağ asitlerini; hem gruplarını; ve flavinler, siyankobalamin gibi çok sayıda kofaktörü ve koenzimi içerirler. Bu kısa dalga boylu, yüksek enerjili ışığın soğurulması, proteinler, DNA ve RNA'daki kovalan bağların kırılmasına; DNA'da timin dimerlerinin oluşmasına (Şekil 57-4); proteinlerin çapraz bağlanmasına; serbest radikallerin üretimine neden olabilir. UV radyasyonu epidermal hücrelerin ilk birkaç tabakasının ötesine nüfuz etmeye de soğurulmadaki yüksek verimlilik hasarın ciltte hızla birikmesine neden olabilir. DNA ve RNA'daki nükleotid bazları UV radyasyonu soğurmada özellikle etkili olduğundan oldukça mutajeniktir. Bu nedenle, yoğun güneş ışığına uzamış maruziyet hücrenin kendi onarım kapasitesini aşabilecek çoklu DNA hasarlarının birikimine yol açabilir ve bu da tedavi edilmezse bazıları agresif olarak proliferasyon olablen melanomlara öncülük edebilir.

Protein Glikasyonu Sıklıkla Hasar Verici Çapraz Bağların Oluşumuna Yol Açır

Proteinlerdeki amin grupları ve nükleotitler, glukoz gibi bir indirgeyici şekere maruz kaldığında **glukasyon (glükosilasyon)** adı verilen bir işlemle bir eklenti oluşturabilirler. Bu süreçte ilk adım, şekerin aldehit ya da keton grubu

Biyokimyanın prensiplerini klinik tıp ile bağlantılı olarak baştan sona öğrenin

Biyokimyanın prensiplerini klinik tıp ile bağlantılı olarak baştan sona öğrenin.

Harper'ın Resimli Biyokimyasının otuz ikinci baskısı, en yüksek kalitede, tam renkli çizimleri; biyokimya ile hastalık durumları, hastalık patolojisi ve tıp pratiği arasındaki bağı vurgulamaya devam ederek birleştiriyor. Tıp ile ilgili çok sayıda örnek içeren bu saygın eser, tıp fakültesinde başarılı olmak için her öğrencinin anlaması gereken biyokimyanın temellerini anlaşılır ve özlü bir şekilde sunuyor.

Elli sekiz bölümün tamamı biyokimyanın tıbbi önemini anlamanıza yardımcı oluyor:

- > Altı yüzden fazla çizim içeren tam renkli sunum
- > En son bilgileri yansıtacak şekilde güncellenmiş bölümler
- > Biyokimyanın klinik önemini vurgulayan vaka sunumları
- > On bir kısmın her birinin sonunda yer alan değerlendirme soruları
- > Her bölümün amacını tanımlayan kutu içinde verilmiş hedefler
- > Önemli bilgileri özetleyen tablolar
- > Her bölümde konuların biyomedikal önemi ve özetini içeren bir alt bölüm

Tıp öğrencileri ve hekimler tarafından güncelliği ve konu işleme tarzı takdir gören Harper'ın Resimli Biyokimyası, ders ve sınavlar için esas olup biyokimyanın klinikle olan ilişkisini öğrenmek bakımından en iyi kaynaktır.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ



ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13

