

VETERİNER HEKİMLİĞİ

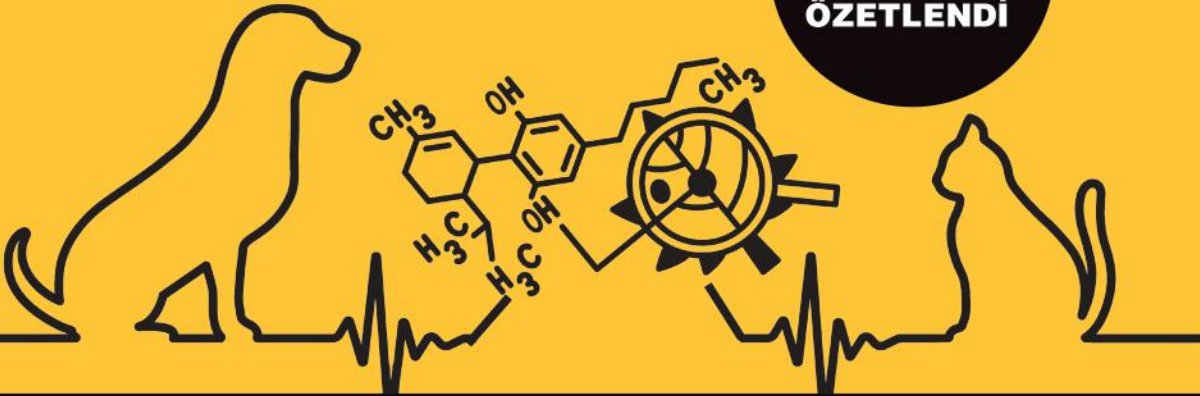
BİYOKİMYA

AKIL NOTLARI

Prof. Dr. Hamdi UYSAL

- Biyokimya Temel Kaynaklarının **Özetleri**
- Akılda Kalmayı **Kolaylaştıran Format**
- Kolay Öğrenmeyi Sağlayan **Tablolar**
- Öğrenmeyi Kolaylaştıran **Görseller**
- Uyarıcı **Dikkat Kutuları**

**BİLİNMESİ
GEREKENLER
ÖZETLENDİ**



**GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ**

VETERİNER HEKİMLİĞİ

BIYOKİMYA

AKIL NOTLARI

Referans Kaynaklar Sizin İçin Özetlendi !

Dr. Hamdi UYSAL

Ankara Üniversitesi



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

VETERİNER HEKİMLİĞİ BİYOKİMYA AKIL NOTLARI

Copyright © 2026

Bu Kitabın her türlü yayın hakkı **Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.**'ne aittir.

Yazılı olarak izin alınmadan ve kaynak gösterilmeden kısmen veya tamamen kopya edilemez;
fotokopi, teksir, baskı ve diğer yollarla çoğaltılamaz.

ISBN: 978-975-277-???-?

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 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

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



ÖNSÖZ

Bilindiği gibi **biyokimya**, “**yaşamın kimyası**”dır ve sağlık bilimlerinin temelini teşkil eder. Yaşamın normal ve patolojik evrelerinin temelinde biyokimyasal olaylar vardır. Biyolojik olayların açıklanması biyokimya bilimi ile mümkündür.

Biyokimya gibi olağanüstü güzellikte ve zenginlikte, bilgilerin baş döndürücü bir hızla arttığı bir bilim dalında, kitap yazmanın ne kadar güç ve emek ürünü olduğu açıktır. Sağlık alanında tıp, veteriner hekimlik ve diş hekimliği gibi branşlarda biyokimya bilimi geniş ölçüde kullanılmaktadır. Başta veteriner hekimliği olmak üzere sağlık alanında eğitim öğretim gören öğrencilerin biyokimya derslerini daha iyi anlaması ve kavramalarına yardımcı olabilecek bir Türkçe kitaba ihtiyaç vardı. Bu nedenle hazırlanan bu kitabın tıp, veteriner hekimlik ve diş hekimliği gibi sağlık bilimlerinde eğitim gören öğrencilere ve meslektaşlarımıza faydalı olacağına inanıyoruz

Kitap yazmak derin bilgi, büyük bir özveri ve emek ister. Türkiye’nin köklü üniversitelerinden deneyimli öğretim üyelerinin hazırlamış olduğu öğrencinin öğrenmesini kolaylaştıracak şekilde çok sayıda şekil ve çoktan seçmeli sorularla pekiştirilmiş böyle bir kitabın değerli öğrencilerimizin ve meslektaşlarımızın hizmetine sunulması kitabın yazarları için bir mutluluk kaynağı olmuştur. Ancak, kitapta görülebilecek noksanlıkların ve tüm çabaya rağmen olası baskı yanlışlarının hoşgörüsü ile karşılanacağına inanıyorum.

Değerli hocalarımızla birlikte özverili bir şekilde hazırlanan Biyokimya Akıl Notları kitabının lisans ve lisansüstü öğrencilerimize, konuya ilgi duyan okuyucularına ve bilim hayatına yararlı olmasını dilerim.

Teşekkür

Kitabın yazılması sırasında fedakarlık gösterip desteklerini esirgemeyen aile bireylerimiz başta olmak üzere, kitabın hazırlanmasına öncülük eden Sayın Prof. Dr. Ender Yarsan’a, kitabın hazırlık aşamasında destek ve yardımlarını esirgemeyen Güneş Tıp Kitabevleri personeli Sayın İhsan Ağın ile Sayın Dilek Doğanay’a ve kitabın dizgi ve düzenlemesini profesyonelce ve verimli bir şekilde yerine getiren Sayın Zafer Çeri’ye ve de özellikle kitabın şekil çizimlerine destek olan Güneş Tıp Kitabevleri Genel Yayın Yönetmeni Sayın Murat Yılmaz’a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2026

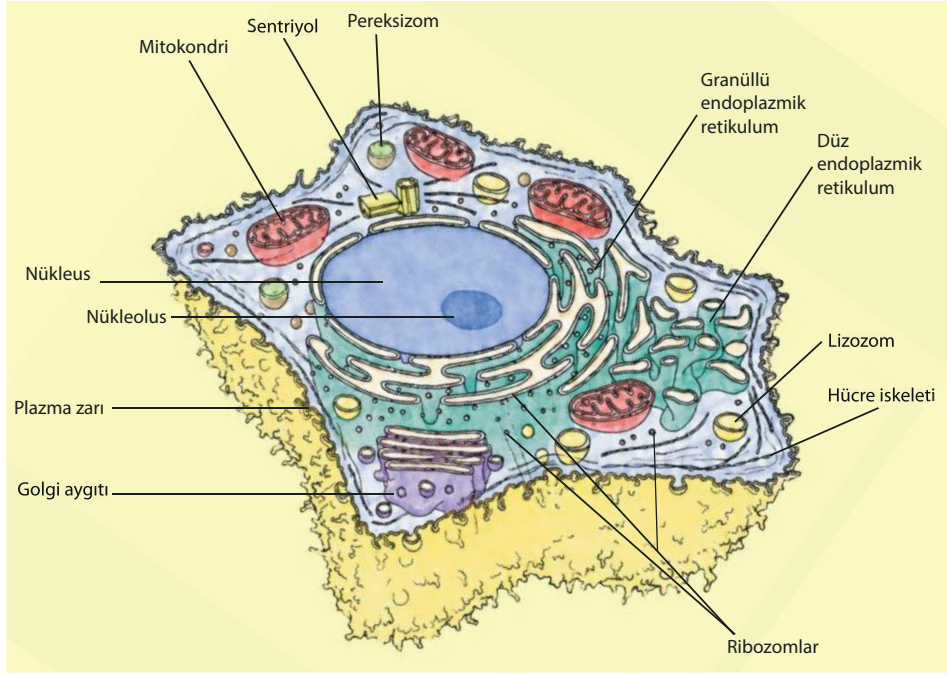
Prof. Dr. Hamdi UYSAL, Editör

Ankara Üniversitesi

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM 1:	BİYOKİMYANIN KONUSU VE AMACI.	1
	<i>Hamdi Uysal</i>	
BÖLÜM 2:	HÜCRE VE EKSTRASELLÜLER MATRİKS.	7
	<i>Hamdi Uysal</i>	
BÖLÜM 3:	BİYOFİZİKSEL KİMYA.	19
	<i>Berrin Salmanoğlu</i>	
BÖLÜM 4:	KARBONHİDRATLAR	29
	<i>Özkan Duru</i>	
BÖLÜM 5:	AMİNO ASİTLER	55
	<i>Ayşegül Bildik</i>	
BÖLÜM 6:	PROTEİNLER	67
	<i>Hamdi Uysal</i>	
BÖLÜM 7:	LİPİDLER	83
	<i>Hüseyin Serkan Erol</i>	
BÖLÜM 8:	ENZİMLER.	99
	<i>Öğünç Meral</i>	
BÖLÜM 9:	NÜKLEİK ASİTLER.	107
	<i>Görkem Kısmalı</i>	
BÖLÜM 10:	HORMONLAR	115
	<i>Nazmiye Güneş, Duygu Udum</i>	
BÖLÜM 11:	VİTAMİNLER.	137
	<i>Berrin Salmanoğlu</i>	
BÖLÜM 12:	MİNERALLER (BİYOELEMENTLER, ESER ELEMENTLER)	148
	<i>Betül Apaydın Yıldırım</i>	
BÖLÜM 13:	KARBONHİDRAT METABOLİZMASI	164
	<i>Sefa Çelik</i>	
BÖLÜM 14:	AMİNO ASİT METABOLİZMASI	141
	<i>Mesut Bünyami Halıcı</i>	

BÖLÜM 15:	PROTEİN METABOLİZMASI	177
	<i>Hasret Demircan Yardibi</i>	
BÖLÜM 16:	LİPİD METABOLİZMASI	213
	<i>Özgür Kaynar</i>	
BÖLÜM 17:	PURİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI	255
	<i>Görkem Kısmalı</i>	
BÖLÜM 18:	BESLENME BİYOKİMYASI	261
	<i>Mert Pekcan</i>	
BÖLÜM 19:	BAĞIŞIKLIK KİMYASI	271
	<i>Mert Pekcan</i>	
BÖLÜM 20:	KANSER BİYOKİMYASI	285
	<i>Gülşay Çiftci</i>	
BÖLÜM 21:	DOKU BİYOKİMYASI	301
	<i>Gülcan Erbil Avcı</i>	
BÖLÜM 22:	BİYOENERJETİK BİYOKİMYASAL REAKSİYONLARDA ENERJİ DEĞİŞİMİ VE ATP'NİN ROLÜ	355
	<i>Sefa Çelik</i>	
BÖLÜM 23:	KLİNİK ENZİMOLOJİ	367
	<i>Öğünç Meral</i>	



Şekil 2.2. Hücrenin yapısı

Çekirdek

Ökaryotik hücreleri prokaryotlardan ayıran önemli bir fark olan çekirdekte, genetik bilgiler yer almaktadır. Hücre genomunun yer aldığı çekirdek, hücrenin kontrol merkezidir. DNA replikasyonu, transkripsiyonu ve RNA oluşumu çekirdekte olmaktadır. Çekirdek, enzimler aracılığı ile tüm hücrel aktivitelere kontrol etmektedir.

Çekirdek, hücrenin genetik bilgisini kromozomlar içinde DNA olarak depo eder. Çekirdek **iç** ve **dış nükleer zar** olmak üzere çift zar ile çevrilidir. Bu iki zar sitozol ve çekirdek arasında moleküllerin geçişine olanak sağlayan **nükleer por** (gözenek) adı verilen yerlerde kaynaşmış olup, bu porlar sayesinde moleküller (haberci ribonükleik asit (mRNA) proteinler vb.) çekirdekle sitozol arasında gidip gelirler. Örneğin, gen ifadesinde rol oynayan çeşitli proteinler bu porlar yardımı ile sitozolden çekirdeğe geçerler. Dış nükleer zar genellikle granüllü endoplazmik retikulumun devamı halindedir. Çekirdek içerisinde **DNA**, **histon proteinlere** sıkıca sarılı olup kromozom denen kompleks yapılar içinde organize olmuştur. **Çekirdekçikler**, çekirdek içerisinde bulunurlar. Işık mikroskobu altında görünen çekirdekçik, çekirdek içerisinde ribozomal ribonükleik asit (rRNA) sentezinin gerçekleştiği bölgedir.

Mitokondri

Mitokondriler, besin maddelerinin CO₂ ve suya oksitlenerek adenozin 5'-trifosfatın (ATP) meydana geldiği, hücrel solunumun (oksidatif fosforilasyon) gerçekleştiği yerlerdir.

Bir mitokondri bir **dış zar** ve bir de **iç zara** sahip olup, bu iki zar arasında **zarlar arası bir bölgeye** sahiptir. Dış zar **porin** adı verilen proteinleri barındırması nedeniyle iç zardan daha geçirgendir. İç zar yüzey alanını genişletmek için içeri doğru katlanmış ve matrikse doğru uzanan **krista** adı verilen

büyük uzantıları içerir. İç zar, ATP sentezinde rol alan elektron taşınımı ve oksidatif fosforilasyonun gerçekleştiği yerdir. İçerideki **matriks** sitrik asit döngüsü ve yağ asitleri yıkımı gibi birçok metabolik tepkimenin gerçekleştiği yerdir. Ayrıca, matriks içerisinde bazı mitokondriyel proteinleri kodlayan mitokondriyel DNA da yer alır.

Endoplazmik retikulum

Endoplazmik retikulum (ER) birbirine bağlı bir zar kesecikleri (zar vezikülleri) ağı olan bu yapı iki belirgin bölüme ayrılır. **Granüllü endoplazmik retikulum (GER)** sitozolik yüzeyinde **ribozom** bulunduran, **zar** ve **salgı proteinlerinin biyosentez**lendiği yerdir. GER'un lümeninde proteinlerin sentez sonrası (post-translasyonel) modifikasyonunda (glukozilasyon, proteoliz vb.) görev yapan enzimler bulunur. **Düz (Granülsüz) endoplazmik retikulumun (DER)** yüzeyinde ribozomlar bulunmayıp, burada **fosfolipid biyosentezi** ve zehirli (toksik) bileşiklerin **detoksifikasyon tepkimeleri** gerçekleşir.

Golgi aygıtı

Düzleşmiş zar keseciklerinden oluşan bir sistem olan Golgi aygıtı hücrenin tasnif ve paketleme merkezidir. Golgi aygıtı zar veziküllerini GER'den alır ve onların içindeki proteinleri daha da modifiye eder. Bu proteinler Golgi aygıtında transit geçişleri süresince ilave **post-translasyonel modifikasyonlara** uğratılır, tasnif edilir ve farklı veziküller içerisinde paketlenirler. Bu veziküller, Golgi aygıtından kopup, sitozol boyunca geçerler ve plazma zarı ile kaynaşarak içeriklerini hücre dışına boşaltırlar (**ekzositoz**) veya organel zarları (lizozom vb.) ile kaynaşarak içeriklerini bu organelle aktarırlar.

Kan plazması (intravasküler sıvı) interstisyel sıvıya göre protein açısından daha zengindir. Burada da kolloid ozmotik kuvvetler suyun intravasküler boşluğa girmesine neden olur, ancak bu basınca ters etki yapan hidrostatik basınç sayesinde, damar içinde daha yüksek protein konsantrasyonu olması dengeli bozmaz.

ASİT-BAZ

Metabolik süreçlerde sürekli olarak asitler ve daha az ölçüde bazlar üretilir. Hidrojen iyonu (H^+) burada özellikle reaktiftir. Negatif yüklü proteinlere bağlanabilir ve yüksek konsantrasyonlarda genel yüklerini, yapılarını ve işlevlerini değiştirebilir. Hücre fonksiyonlarını sürdürmek için vücut, kandaki H^+ konsantrasyonunu dar bir aralıkta tutan karmaşık mekanizmalara sahiptir. Bu düzenleyici mekanizmalardaki aksamların ciddi klinik sonuçları olabilir.

Asit-baz dengesi, sıvı metabolizması ve elektrolit dengesi ile yakından ilişkilidir ve bir sistemdeki bozulmalar sıklıkla diğer sistemi de etkiler.

Asit-Baz Dengesi

Metabolizmada asit oluşumunda etkili iki sistem görülür;

Karbonhidrat Metabolizması ve Lipid metabolizması

Karbonhidrat ve yağ metabolizması her gün 15.000 ila 20.000 mmol arasında karbondioksit (CO_2) üretir. CO_2 kendi başına bir asit değildir, ancak karbonik anhidraz olarak bilinen enzimlerden birinin varlığında CO_2 kanda su ile birleşerek karbonik asit (H_2CO_3) oluşturur, daha sonraki aşamalarda hidrojen iyonu (H^+) ve bikarbonata (HCO_3^-) parçalanır. H^+ iyonu, eritrositlerdeki hemoglobine bağlanır ve alveollerdeki oksijenasyon sırasında salınır, bu sayede başka bir karbonik anhidraz önceki reaksiyonu tersine çevirir. Bu reaksiyon sayesinde, böbrekler tarafından atılan su (H_2O) ve her nefesle dışarı verilen karbondioksit (CO_2) sentezlenir.

Aşağıdaki nedenlerden dolayı daha düşük miktarlarda organik asit ortaya çıkar:

1. Glikoz ve yağ asitlerinin tam olarak metabolize olması sonunda laktik ve keto asitlerin ortaya çıkması,
2. Kükürt içeren amino asitlerin (sistein, metiyonin) sülfürik aside metabolize edilmesi,
3. Katyonik amino asitlerin (arginin, lizin) metabolizması
4. Diyetle alınan fosfatın hidrolizi

Yukarıda belirtilen metabolik yollarla ortaya "sabit" veya "metabolik" asit yükü dışarı atılamaz ve bu nedenle nötralize edilmeli veya böbrekler yoluyla atılmalıdır. Çoğu baz, anyonik amino asitlerin (glutamat ve aspartat) metabolizmasından ve HCO_3^- oluşumuna yol açan laktat ve sitrat gibi organik anyonların oksidasyonu ve tüketiminden kaynaklanır.

Asit-Baz Dengesinin Sağlanması

Asit-baz dengesi şu şekilde sağlanır:

1. Kimyasal tamponlama
2. Pulmoner aktivite
3. Renal aktivite

1. Kimyasal Tamponlama:

Kimyasal tamponlar, pH'daki değişikliklere direnen çözümlerdir. Hücre içi ve hücre dışı tamponlar, asit-baz dengesizliğine anında yanıt verebilir. Kemikler, özellikle asit yükleri sırasında tamponlamada da önemli bir rol oynar.

Bir tampon, zayıf bir asit ve onun konjuge bazından oluşur. Konjuge baz H^+ iyonunu bağlayabilir ve zayıf asit onu ortama serbest bırakarak H^+ iyon konsantrasyonundaki değişiklikleri en aza indirebilir.

Bir tampon sistemi, denge sabitine (pKA) yakın yerlerde pH değişikliklerini en aza indirir. Bu nedenle, vücutta birçok çift tampon sistemi bulunabilirken, sadece birkaçı fizyolojik olarak etkili olur.

Bir tampon sisteminin pH'ı ile bileşenlerinin konsantrasyonu arasındaki ilişki, Henderson-Hasselbalch denklemi ile tanımlanır:

$$pH = 6,1 + \log \frac{[HCO_3^-]}{[H_2CO_3]}$$

En önemli hücre dışı tampon, aşağıdaki denklemle açıklanan HCO_3^- / CO_2 sistemidir:



H^+ konsantrasyonundaki bir artış, denklemi sağa kaydırır ve CO_2 üretir. Bu önemli tampon sistemi çok ciddi kontrol altında tutulur. CO_2 konsantrasyonları alveolar ventilasyon ile tam olarak kontrol edilebilirken, H^+ ve HCO_3^- konsantrasyonları renal atılım ile tam olarak düzenlenebilir.

Diğer önemli kimyasal tamponlar hücre içi organik ve inorganik fosfatlar ve eritrositlerdeki hemoglobinin de bulunduğu proteinlerdir. Hücre dışı fosfat ve plazma proteinleri daha az önemlidir. Yiyecek alımıyla asit yükü oluşturulduğunda kemikler önemli bir tamponlar haline gelir. Kemikler önce H^+ karşılığında sodyum bikarbonat ($NaHCO_3^-$) ve potasyum bikarbonat ($KHCO_3^-$) salar. Uzun süreli asit etkisinde olan kemikler kalsiyum karbonat ($CaHCO_3^-$) ve kalsiyum fosfat ($CaPO_4^-$) salgılar. Kalıcı asidemi bu nedenle kemik demineralizasyonuna ve osteoporoza katkıda bulunur.

Henderson-Hasselbalch denklemine göre vücutta CO_2 artmasında ve HCO_3^- azalmasında pH'ın asit tarafa kayacağı; vücutta CO_2 azalmasında ve HCO_3^- artmasında ise pH'ın alkali tarafa kayacağı anlaşılır. Vücutta asit-baz dengesinin sağlanmasında etkili başlıca dört tampon sistemi vardır:

1. Karbonik asit/Bikarbonat tampon sistemi.
2. Primer fosfat/Sekonder fosfat tampon sistemi.
3. Asit protein/Proteinat tampon sistemi.
4. Asit hemoglobin/Hemoglobinat tampon sistemi.

2. Pulmoner pH Regülasyonu

CO_2 konsantrasyonu, akciğer hacim ve solunum hızındaki (dakika ventilasyonu) değişikliklerle tam olarak düzenlenir. pH'taki bir düşüş, arteriyel kemoreseptörler tarafından kaydedilir ve tidal hacimde veya solunum hızında bir artışa yol açar; CO_2 dışarı atılır ve kandaki pH değeri yükselir.

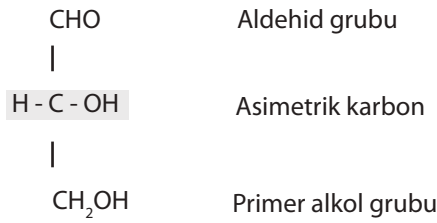
Hemen başlayan kimyasal tamponlamanın aksine, solunum düzenlemesi dakikalar ila saatler gerektirir. %50-75 arası bir verime sahiptir, ancak pH değerini tam olarak normalleştiremez.

Aldozlar

Üç karbonlu bir aldatrioz olan gliseraldehit doğada bulunan en basit aldozdur ve yapısı tüm aldozların yapısı hakkında fikir verir. Gliseraldehidin yapısı incelendiğinde;

1. karbondan aldozların fonksiyonel grubu olan aldehyd grubunun olduğu,
2. karbonun asimetrik karbon atomu olduğu,
3. karbondan ise alkol grubu bulunur. Bu alkol grubu, aldozların yanı sıra ketozlarda da bulunduğu için *primer alkol* grubu olarak adlandırılır.

Gliseraldehidin ortadaki 2. Karbonu dört farklı grup bağlı olması sebebi ile asimetrik karbon atomudur ve optikçe aktiftir. Bu Karbon atomu Kiral, Çiral veya Şiral gibi isimlerle isimlendirilir. Asimetrik karbon atomu olması sebebi ile de D ve L stereoisomeri bulunur.



Şekil 4.3. Gliseraldehidlerin yapısı

Gliseraldehitten farklı olarak doğada bulunan diğer aldozlarda, birden fazla asimetrik karbon atomu bulunur. Aldozların yapıları incelenecek olursa; 4 karbonlu aldetroz olan eritrozun gliseraldehide göre bir ilave olmak üzere

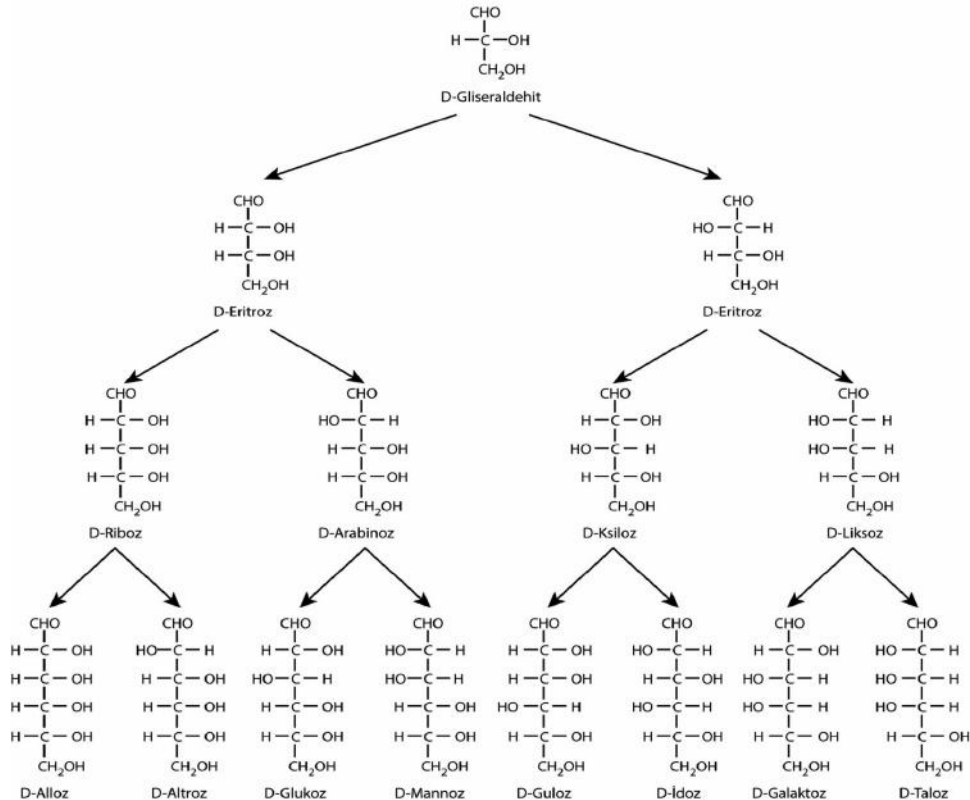
2 asimetrik karbon atomu vardır ve ilave asimetrik karbon atomunun yeri primer alkol grubundan bir önceki yerdir. 5 karbonlu Aldopentoz olan ribozda üç, aldohexoz olan 6 karbonlu glikozun, gliseraldehide göre üç ilave (toplam 4) asimetrik karbon atomu vardır. İlave asimetrik karbon atomları, son karbon olan primer alkol grubundan bir önceki yerdedir.

Doğada en yaygın olan monosakkarid, glikozdur. Gliseraldehidin primer alkol grubundan bir öncesine bir asimetrik karbon ilave edildiğinde pentoz fosfat metabolik yolunda önemli olan eritroz, ikinci bir asimetrik karbon daha ilave edildiğinde RNA nükleik asidinin yapısında yer alan riboz, üçüncü bir asimetrik karbon daha ilave edildiğinde alkoz oluşur. Alkoz, bir stereoisomer formdur, doğada bulunmaz. Glikoz, alkozdan 3. karbondan farklılık gösterir. 3. karbondaki farklılık, hidrojen ve hidroksil yeri değiştirmesi biçimindedir. Glikozda sadece 3. karbondan hidroksil solda, diğer tüm asimetrik karbonlarda (4. ve 5. karbonlarda) sağdadır.

Doğada glikoz kadar olmasa da galaktoz (süt şekeri laktozun yapısında bulunur) ve mannoz (bitki ve bakteri duvarı polisakkaridleri ile hayvansal hücrelerin zarlarının glikopeptidlerinin yapısında bulunur) gibi aldohexoz monosakkaridler de vardır.

Ketozlar

Üç karbonlu ketotrioz olan *dihidroksiaseton* doğada en basit ketozdur ve yapısı tüm ketozların yapısı hakkında fikir verir. Dihidroksiaseton yapısı incelendiğinde;



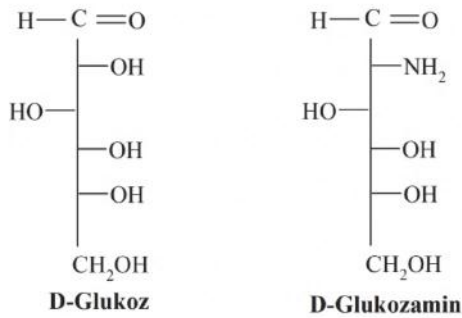
Şekil 4.4. Bazı aldozların yapısı

Amino Türevleri

Monosakkaridin -OH gruplarından birinin yerine amin grubu (-NH₂) bağlanmıştır. En bol bulunan aminoşekerler D-Glikozamin, D-Galaktozamin ve bunların N-asetil türevleridir. Çoğunlukla hücre membranının yapısındaki polisakkarid ve glikosfingolipidlerin yapısında bulunur.

Glukoz → Glukozamin (kitinde, bazı heteropolisakkaridlerde; örn: Heparin)

Galaktoz → Galaktozamin (kıkırdakta, bazı heteropolisakkaridlerde örn: kondroitin sülfat)

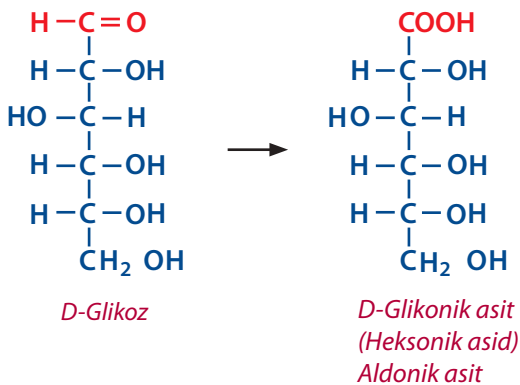


Şekil 4.18. Amino türevleri

Asit Türevleri (Şeker Asitleri)

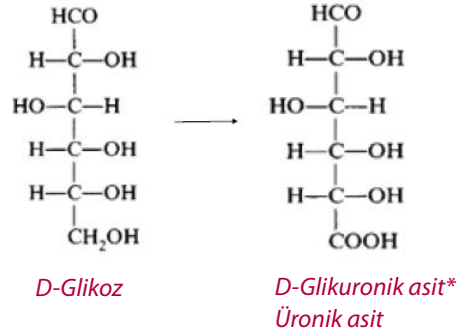
Monosakkaridlerin karbonil gruplarının (C=O) ve/veya terminal -OH gruplarının -COOH grubuna oksitlenmesiyle oluşur. Ketozlar şeker asidi oluşturmazlar. Fizyolojik öneme sahip şeker asitleri aldonik ve üronik asitlerdir.

Aldonik asitler: Bir aldozun aldehyd grubunun (H-C=O), karboksil grubuna (-COOH) oksitlenmesiyle oluşur. Aldoz heksoz ise heksozik asid oluşur.



Şekil 4.19. Aldonik asit oluşumu

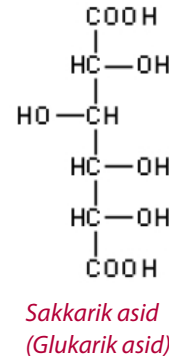
Üronikasitler: Monosakkaridlerin terminal -OH gruplarının -COOH grubuna oksitlenmesiyle oluşur. D-glikozun primer alkol grubunun oksitlenmesiyle D-Glukronik asit oluşur. Aldozheksoz ise heksozik asid oluşur.



Şekil 4.20. Üronik asit oluşumu

Glukuronik asid, organizmada fenoller, aromatik asitler, ilaçlar vb. ksenobiyotiklerin zehirsizleştirme reaksiyonlarında kullanılır.

Sakkaritler: Hem aldehid hem primeralkol grubunun -COOH grubuna değişmesiyle oluşur.



Şekil 4.21. Glukarik asit

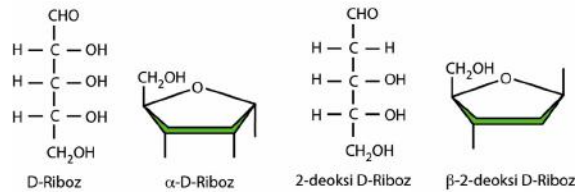
• Dezoksi Türevleri

Monosakkaridin bir veya birkaç -OH grubundan oksijenin ayrılmasıyla oluşur.

-CHOH → -CH₂ (Deoksiriboz → Riboz)

CH₂OH → -CH₃ (L-Galaktoz → Fukoz - sütteki polisakkaridler, kan grubu maddeleri,

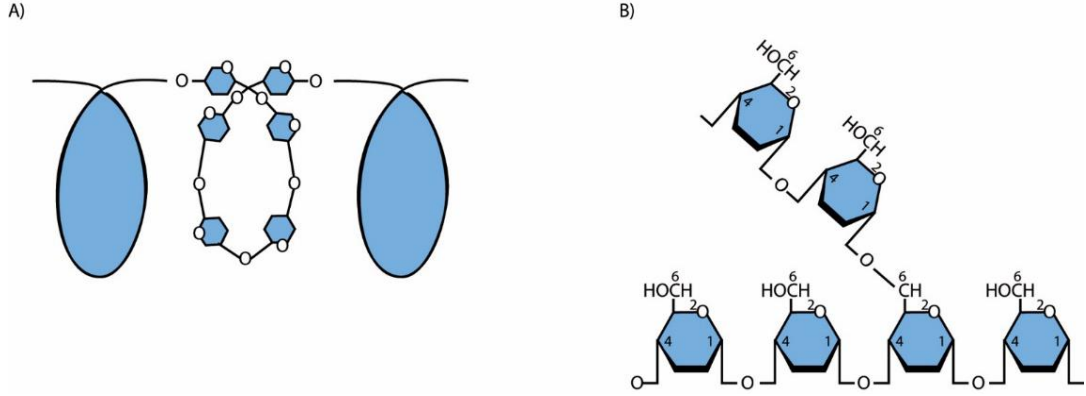
L-Mannoz → Ramnoz -bitki polisakkaridleri)



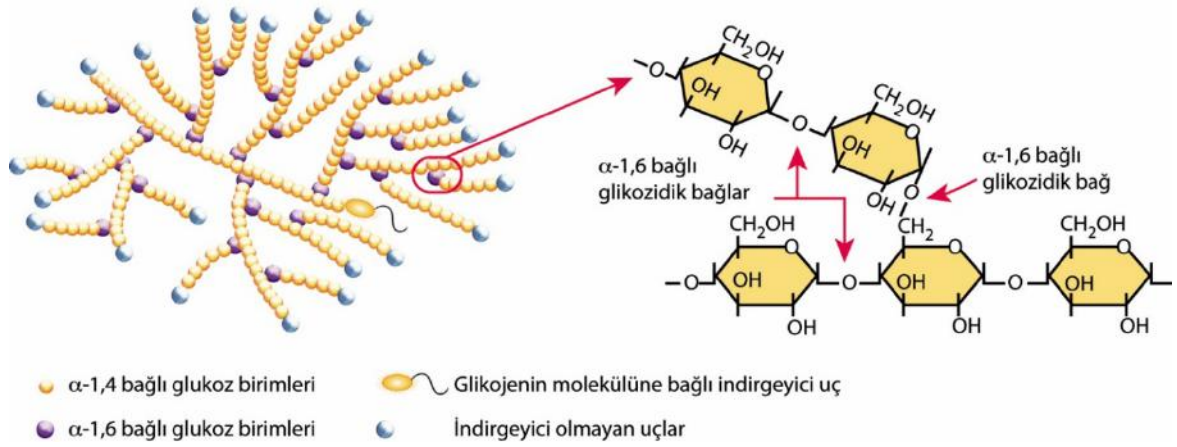
Şekil 4.22. Deoksiriboz ve riboz

• Alkol Türevleri (şeker alkolleri)

Monosakkaridlerin karbonil grubunun -OH grubuna indirgenmesiyle oluşan polihidrik alkollerdir. Monosakkaritlerin aldehit veya keto gruplarının indirgenmesiyle oluştuğundan indirgeyici özellik göstermezler.



Şekil 37. Amiloz ve amilopektin



Şekil 4.38. Glikojen

Glikojen:

Hayvansal kaynaklı depo polisakkarittir. En çok karaciğer ve kasda bulunur. İnsanda karaciğerin yaklaşık %10 kadarı, kasın ise yaklaşık %1 kadarı glikojendir. Kas kütlesinin büyüklüğünden dolayı kastaki glikojen deposu, karaciğerdekinden yaklaşık 3-4 kat daha fazladır. Yapısı nişastanın aynıdır. Bu yüzden yaygın olarak hayvansal nişasta da denir. Sadece dallanma sıklığı farklıdır. Yapısal monosakkaridi glikozdur. Yapısı amilopektine benzer. Yani glikoz kalıntıları düz bir zincir oluşturacak şekilde α(1→4) glikozid bağıyla bağlanmış ve α(1→6) bağıyla dallanmalar yapmıştır. Amilopektinden tek farkı dallanmanın daha sık (Her 8-12 glikoz biriminde bir) olmasıdır. Bu sık dallanma özelliği, insana ve hayvana önemli avantaj sağlar. Çok sık dallanmış olması sayesinde çok sayıda uçtan çok çabuk glikoz koparılabilir ve çok çabuk enerji verebilir. Bu özellik esas enerji deposu olan yağ deposunun daha yavaş enerji verışı göz önüne alındığında çok değerlidir. Glikoz kalıntıları α(1→4) glikozid bağıyla olduğundan glikojenin indirgeyici değildir.

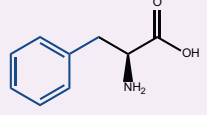
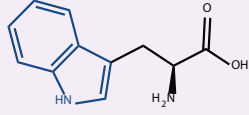
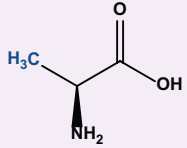
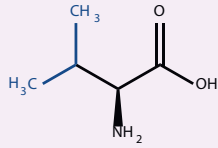
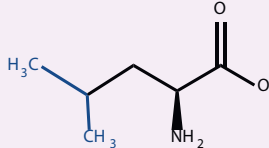
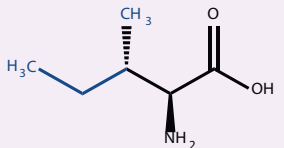
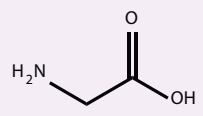
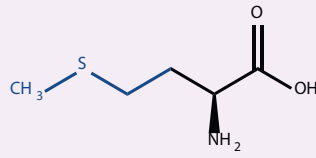
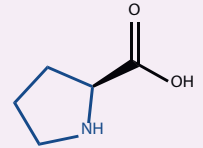
Karaciğer, yemek aralarında kana glikoz vererek ya da yemeklerden sonra kanda yükselen glikozu glikojene dönüş-

türerek kan glikozunun belirli sınırlar arasında korunmasını sağlar. Kas glikojeni ise enerji takviyesi için kullanılır. Buna rağmen insandaki glikojen miktarı, mutlak açlıkta ancak 12 saat kadar yaşamasına yeter.

Dekstrinler: Nişastanın sindirimle yıkımı sırasında açığa çıkan, belli bir dallanma derecesine sahip ara ürünlerdir. Besinlerle alınan nişastanın sindirimi tükürük bezleri ve pankreasın salgılanan α-amilaz enzimiyle gerçekleştirilir. Bu enzim sadece → α(1→4) glikozid bağına etkilidir ve sonuçta maltoz, maltotrioz ve sinir dekstrinleri denilen bileşikler açığa çıkar.

İnulin, bazı bitkilerde depo karbonhidrat olarak bulunan bir fruktandır. Yer elması, soğan, sarımsak ve enginar da bulunur. Yapısı esas olarak β(2→1) bağıyla bağlanmış D-fruktoz birimlerinden oluşur ve çoğu zaman zincirin ucunda bir glikoz kalıntısı bulunabilir. İyotla renk vermez, sıcak suda çözünür. İnsan sindirim enzimleriyle hidrolize edilemediği için sindirilemez bir diyet lifi/prebiyotik olarak kabul edilir. Klinik ve fizyolojik çalışmalarda glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde kullanılmıştır.

Tablo 5.2. Amino asitlerin R gruplarına göre sınıflandırılması

Alt grup	Amino Asit	Kısaltma	Önemi	Kimyasal yapısı
Nonpolar R gruplu Amino Asitler				
Aromatik	Fenilalanin	Phe, F	- Tirozine dönüştürülür, tirozinde L-DOPA'ya dönüştürülür - Serotonin üretimine müdahale eder	
	Triptofan	Trp, W	- İndol grubu içerir - Serotonin ve niasin için öncül	
Alifatik	Alanin	Ala, A	- Piruvat kinazın inhibisyonu - Glukoneogenez - Dokulardan karaciğere nitrojen taşınması - Transaminasyon	
	Valin	Val, V	- Glutamin ve alanin sentezi - Kaslarda yüksek konsantrasyonda bulunan dallı zincirli amino asit	
	Lösin	Leu, L	- Kaslarda yüksek konsantrasyonda bulunan dallı zincirli amino asit - Glutamat dehidrogenaz aktivatörü	
	İzolösin	Ile, I	- Glutamin ve alanin sentezi - Kaslarda yüksek konsantrasyonda bulunan dallı zincirli amino asit	
	Glisin	Gly, G	- En küçük amino asit - R, tek bir protondur - Esnek - Nöroinhibitör - Pürin ve serin sentezi - Porfirinlerin sentezi	
Kükürt	Metiyonin	Met, M	- Oksidant - Epinefrin, kreatin ve melatonin sentezi gibi birçok transmetilasyon reaksiyonunda metil vericisi - Birçok biyoreaksiyonda bir metil donörü olan S-adenosil-L-metiyonin (SAM) olarak	
Sıklık	Prolin	Pro, P	- α-Karbon birincil amin içeren bir halka oluşturur - Esnek değil - İkincil yapılarda kıvrımlar oluşturur - Kolajen yapısı ve işlevi - Nörolojik fonksiyon - Osmoprotektan	

Devamı

Tablo 5.4. Standart amino asitlerin pK değerleri

Amino Asit	pK ₁ (-COOH)	pK ₂ (-NH ₃ ⁺)	pKR (R grup)	pI
Nonpolar R grup				
Glisin	2.34	9.60		5.97
Alanin	2.34	9.69		6.01
Valin	2.32	9.62		5.97
Lösin	2.36	9.60		5.98
İzolösin	2.36	9.68		6.02
Prolin	1.99	10.96		6.48
Fenilalanin	1.83	9.13		5.48
Triptofan	2.38	9.39		5.89
Metiyonin	2.28	9.21		5.74
Polar Yüksüz R grubu				
Serin	2.21	9.15	13.6	5.68
Treonin	2.11	9.62	13.6	5.87
Tirozin	2.20	9.11	10.07	5.66
Sistein	1.96	8.18	10.28	5.07
Asparajin	2.02	8.80		5.41
Glutamin	2.17	9.13		5.65
Asidik R grubu				
Aspartik asit	1.88	9.60	3.65	2.77
Glutamik asit	2.19	9.67	4.25	3.22
Bazik R grubu				
Lizin	2.18	8.95	10.53	9.74
Arjinin	2.17	9.04	12.48	10.76
Histidin	1.82	9.17	6.00	7.59

bu için pKa değerlerinin ortasındaki pH'dır: $(2.2 + 4.3)/2 = 3.25$. Benzer şekilde, protonlandığında pozitif yüklü iki grup içeren lizin pI'si 9.75'dir, glisininkinden çok daha yüksektir (Şekil 5.9b,c).

Amino Asitlerin Karboksil ve Amino Gruplarının Reaksiyonları

Amino asitlerin α -karboksil ve α -amino grupları benzer kimyasal reaktivite gösterir; yan zincirler ise fonksiyonel grupların kimyasal yapısına bağlı olarak spesifik reaksiyonlara katılır. Bununla birlikte, peptit bağı ve disülfid köprüsü oluşumu, protein yapısı üzerindeki etkilerinden dolayı önemlidir. Polipeptitler, peptit bağları ile birbirine bağlanan amino asitlerden oluşan polimerlerdir. Peptid bağı, peptit veya protein zincirinin bir amino asidin karboksil grubunun bir sonraki amino asidin amino grubuna kovalent bağla bağlanmasıyla oluşur (Şekil 5.10).

1. Amino asitler, ninhidrin ile reaksiyona girerek kolayca tayin edilebilir ve miktarları belirlenebilir. Şekil 5.11'de gösterildiği gibi, ninhidrin (triketohidrin hidrat), güçlü bir oksitleyici ajandır ve α -amino asitlerin CO_2 ve NH_3 grubuyla reaksiyona girerek, amino asitten bir karbon daha az karbon içeren bir aldehit üretir. Reaksiyonun ürünleri elde

edilen aldehit, amonyak, karbon dioksit ve ninhidrinin indirgenmiş bir türevidir olan hidrindantindir. Bu şekilde üretilen amonyak, hidrindantin ve başka bir ninhidrin molekülü ile reaksiyona girerek 570 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülebilen mor bir ürün (**Ruhemann's Purple**) verir. **Prolin** ve **hidroksiprolin** gibi α -imino asitler, 440 nm'de sarı renkli ninhidrin ürünleri vererek bunların α -amino asitlerden ayrıtılmasını sağlar.

2. Metal iyonları amino asitlerle kompleks şelatlar oluşturabilir. Enzimatik veya yapısal biyokimyasal sistemlerde işlev gören metal iyonları arasında demir, kalsiyum, bakır, çinko, magnezyum, kobalt, manganez, molibden, nikel ve krom bulunur. Metal iyonları, proteinlerin biyolojik aktivitesini ortadan kaldırmak için amino asit fonksiyonel gruplarıyla reaksiyona girebilir. Çözünmeyen sülfürler oluşturan ağır metal iyonları (örn., HgS, PbS, CuS, Ag₂S) karakteristik olarak sistein kalıntıların sülfhidril gruplarıyla reaksiyona girer. Reaktif-SH grubu, proteinin biyolojik aktivitesinde yer alıyorsa, hidrojenin yer değiştirmesi ve S atomuna büyük bir metal atomunun eklenmesi genellikle protein yapısında büyük bir değişikliğe ve fonksiyon kaybına neden olur. Bu özellikten dolayı metal zehirlenmelerinde, antidot olarak protein çözümleri içirilir.

Myoglobin

Myoglobin, oksijen bağlayıp depolayan bir proteindir. Tek bir polipeptid zincirinden oluşan, yaklaşık 18.000 Da (dalton) molekül kütleline sahip ve 153 amino asitten meydana gelen küçük, kompakt bir yapıdır. Yapısal olarak 8 adet α -heliks, kısa bağlantı zincirleri ile bir araya gelerek kompakt yapıyı oluşturur. Bu yapının iç kısmında, oksijenin bağlandığı “hem” grubu bulunur. Myoglobin; iskelet ve kalp kasında bulunur. Suda yaşayan ve dalış yapan yunus, balina gibi hayvanlarda toplam kas proteinlerinin %8’ini myoglobin oluşturur.

Myoglobinde hem grubunun çevresinde hidrofobik bir ortam vardır. Bu ortam, hem molekülünün merkezindeki demirin +2 değerlikte (Fe^{2+}) tutulması ve oksijen tarafından +3 (Fe^{3+}) değerliğiyle yükseltgenmemesi için kritiktir. Aksi takdirde demir, (Fe^{3+}) formuna yükseltgenir ve oksijen bağlayamaz. Aynı durum hemoglobin molekülü için de geçerlidir. Yükseltgenmiş demir iyonu (Fe^{3+}) içeren bu işlevsiz molekülere **metmyoglobin** ve **methemoglobin** adı verilir.

Myoglobin, tek bir hem molekülü içerdiği için tek bir oksijen molekülü (O_2) bağlar. Oksijenin bağlandığı **hem molekülü**, protoporfirin IX halka sistemi içerir (Şekil 6.3). Dört pirol halkasının metilen köprüleri ile bağlanmasından oluşan **porfirin halkası** düzlemseldir ve myoglobin/hemoglobinin yanı sıra klorofil, sitokrom ve katalaz moleküllerinde de bulunur. Protoporfirin IX molekülünde pirol halkalarına yan zincir olarak 4 tane metil, 2 tane vinil ve 2 tane propiyonil grubu bağlanmıştır.

Merkezdeki demir (Fe) atomunun 6 koordinasyon bağından 4 tanesi pirol halkalarının azot atomları, beşincisi globin zincirindeki **F8-Histidin (proksimal histidin)** kalıntısı tarafından doldurulmuştur. Altıncı bölgeye ise (O_2) molekülü bağlanır. Oksijen bir taraftan demir atomu ile koordinasyon yaparken, diğer tarafında **E7-Histidin (distal histidin)** kalıntısı bulunur. Myoglobin ve hemoglobin moleküllerine oksijen bağlanmasıyla **oksimyoglobin** ve **oksihemoglobin** meydana gelir. Oksijen bağlanmış moleküllerin absorpsiyon spektrumları, elektron dağılımlarındaki değişiklik nedeniyle deoksijene (oksijensiz) formların spektrumlarından farklıdır.

Hemoglobin

Hemoglobin, kırmızı kan hücrelerinde (eritrositler) bulunan ve dokulara oksijen taşıyan konjuge, globüler bir proteindir. Yapısal olarak bir “hem” (prostetik grup) ve bir “globin” (protein) kısmından oluşur. Hemoglobin molekülü, 4 adet hem grubu ve 4 adet globin zincirinin birleşmesiyle meydana gelen tetramerik bir yapıdır (4 Hem + 4 Globin = Hemoglobin).

Hemoglobinin Fonksiyonları

- 1. Oksijen Taşınması:** Akciğerlerden dokulara oksijen (O_2) taşır.
- 2. Karbondioksit Taşınması:** Solunumla dışarı atılmak üzere, dokularda oluşan karbondioksiti (CO_2) akciğerlere taşır.
- 3. Tampon Görevi:** Kan pH'ının dengede kalmasına yardımcı olur.

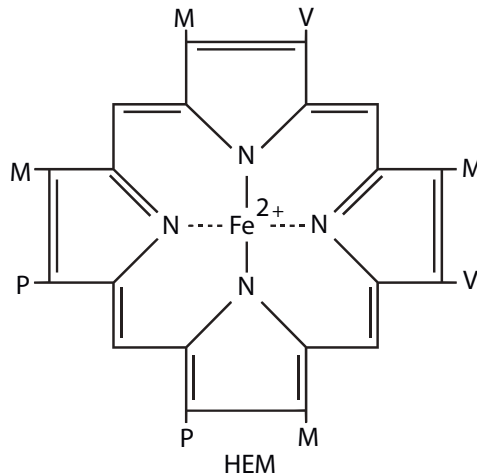
Yapısal Özellikleri

Hemoglobin, 2 α (alfa) ve 2 β (beta) olmak üzere dört polipeptid zincirinden oluşan tetramerik bir yapıdır. Bir hemoglobin molekülünde 4 adet oksijen (O_2) bağlayabilen 4 hem grubu bulunur.

- Amino Asit Dizilimi:** Alfa zincirleri 141, beta zincirleri ise 146 amino asitten oluşur. Zincirlerdeki amino asit dizilimi myoglobine büyük ölçüde benzediği için, her bir alt birimin üç boyutlu yapısı birbirine ve myoglobine benzer.
- Uç Yapılar:** Her iki zincir amino (N-) ucunda valin ile başlar. Alfa zincirinin karboksil (C-) ucunda Arjinin (Arg), beta zincirinin C-ucunda ise Histidin (His) bulunur.
- Konformasyon:** Molekül, bütün olarak küresel (globüler) bir yapı sergiler. Farklı zincirler arası etkileşimler (α - β) oldukça kuvvetlidir.

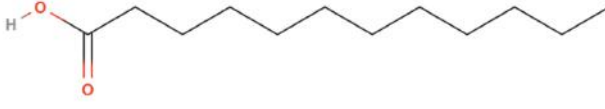
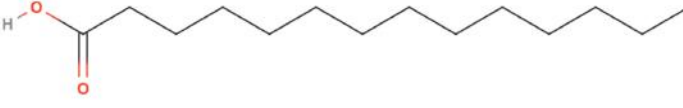
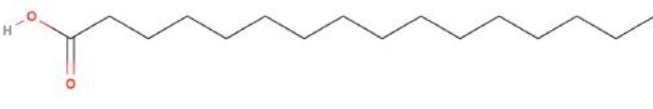
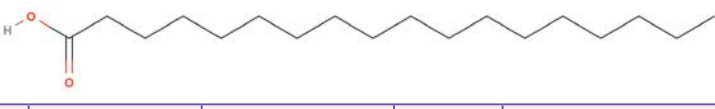
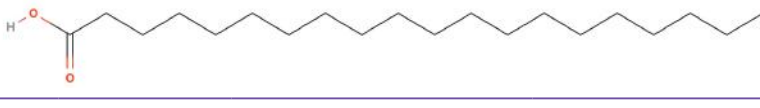
Hem Molekülü ve Bağlanma Özellikleri

Hem moleküllerinin konumu myoglobindekine benzer. Merkezdeki iki değerlikli (Fe^{2+}) demir atomuna oksijen bağ-



Şekil 6.3 Hem halka sistemi

Tablo 7.2. Doymuş Yağ Asitleri

Yağ Asidi	Sistemik Adı	Kimyasal Formülü	Türü	Kaynakları
Laurik Asit	n-dodekanoik asit	$C_{12}H_{24}O_2$	Doymuş	Süt ürünleri, hindistan cevizi yağı
				
Miristik Asit	n-tetradekanoik asit	$C_{14}H_{28}O_2$	Doymuş	Hindistan cevizi yağı, palmye yağı, hayvansal kaynaklar
				
Palmitik Asit	n-ekzadekanoik asit	$C_{16}H_{32}O_2$	Doymuş	Hayvansal kaynaklar, süt ürünleri, hindistan cevizi yağı
				
Stearik Asit	n-oktadekanoik asit	$C_{18}H_{36}O_2$	Doymuş	Hayvansal kaynaklar, kakao yağı, shea yağı
				
Araşidik Asit	n-eikozanoik asit	$C_{20}H_{40}O_2$	Doymuş	Fıstık yağı, yer fıstığı, kabak çekirdeği, baharatlar
				

mitik asit yerine palmitat olarak isimlendirmek daha doğru olur. Zincirdeki karbon sayısına göre 2-6 karbon içerenler kısa zincirli, 8-14 orta zincirli, 16-22 uzun zincirli ve 24'den daha fazla karbona sahip zincirden oluşanlar çok uzun zincirli yağ asitleri olarak sınıflandırılırlar. Kısa zincirli yağ asitleri iyonlaştıktan sonra karboksil tarafı hidrofilik iken zincirin hidrokarbon kısmı hidrofobik özellik gösterir. Zincir uzadıkça hidrofobik özellik daha baskın olacağından sudan önemli bir kuvvetle ayrışır. Bu sebeple metabolizmada taşınması gereken yağ asitleri serbest değil albümine bağlı olarak taşınırlar.

YAĞ ASİTLERİ FARKLI KİMYASAL ÖZELLİKLERE SAHİPTİR

Çözünürlük

Yağ asitlerinin moleküler yapısı apolar özelliğinde uzun bir hidrokarbon zincirine sahip olduğundan suda ve polar çözücülerde çözünmezler. Diğer yandan yağ asitleri eter, hekzan, tolüen, kloroform, bütanol, propanol, etil asetat, aseton, etanol ve metanol gibi apolar çözücülerde çözünebilirler. Apo-

lar çözücülerde zincir uzunluğuna ve doymuşluk özelliğine göre yağ asitlerinin çözünme derecesi değişiklik gösterebilir. Bu nedenle yapılacak analizlerde çözücüler hedeflenen yağ asitlerinin çözünürlük özellikleri dikkate alınarak belirlenir.

Erime Noktası

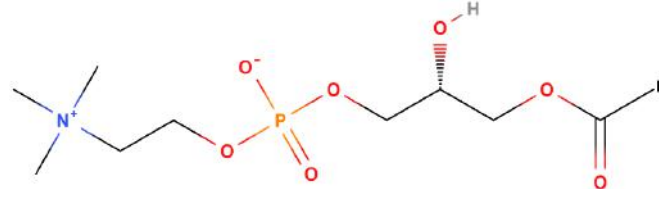
Yağ asitlerinin erime noktası temelde 2 önemli faktöre bağlıdır:

a) Hidrokarbon zincirinin doymuşluk seviyesi

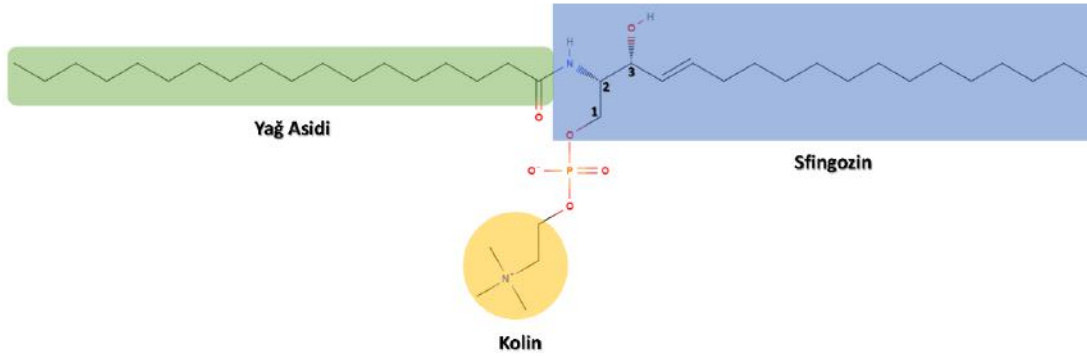
Hidrokarbon zincirindeki çift bağ sayısı ile erime noktası birbirine ters orantılıdır. Doymamış yağ asidi miktarı fazla olan zeytin yağı gibi yağlar oda şartlarında sıvı formdadır. Doymamış yağ asitlerinin sert yapıdaki çift bağlar düşük termal enerjili koşullarda moleküllerin daha kolay birbirlerinden ayrılmasına neden olurlar. Margarin gibi doymuş yağ asidi seviyesi yüksek yağlar moleküllerin birbirinden uzaklaşması için gereken termal enerji daha yüksek olacağından erime noktası yükselir ve oda şartlarında katı formdadır.

b) Hidrokarbon Zincirinin Uzunluğu

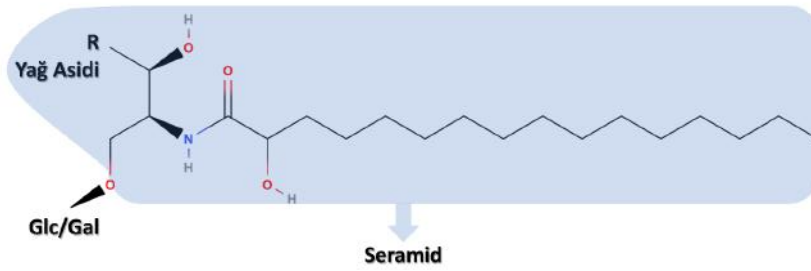
Yağ asidi zincir uzunluğunun artması doğru orantılı olarak erime noktasını yükseltir. Sekiz veya daha az zincir uzunluğuna sahip yağ asitlerini ihtiva eden yağlar fizyolojik şartlar-



Şekil 7.12. Lizofosfatidilkolin



Şekil 7.13. Sfingomyelin



Şekil 7.14. Glikolipit

galaktoserebrositin sentezinde ve yıkımında meydana gelen ara ürünlerin başında gelir. Ayrıca bu yapıya bağlı yağ asitleri sfingozine bağlı yağ asitlerinden farklıdır. Glikoserebrositlerde 24 karbonlu lignoserik, nervonik, serebronik ve oksinervonik asit gibi yağ asitleri bulunur.

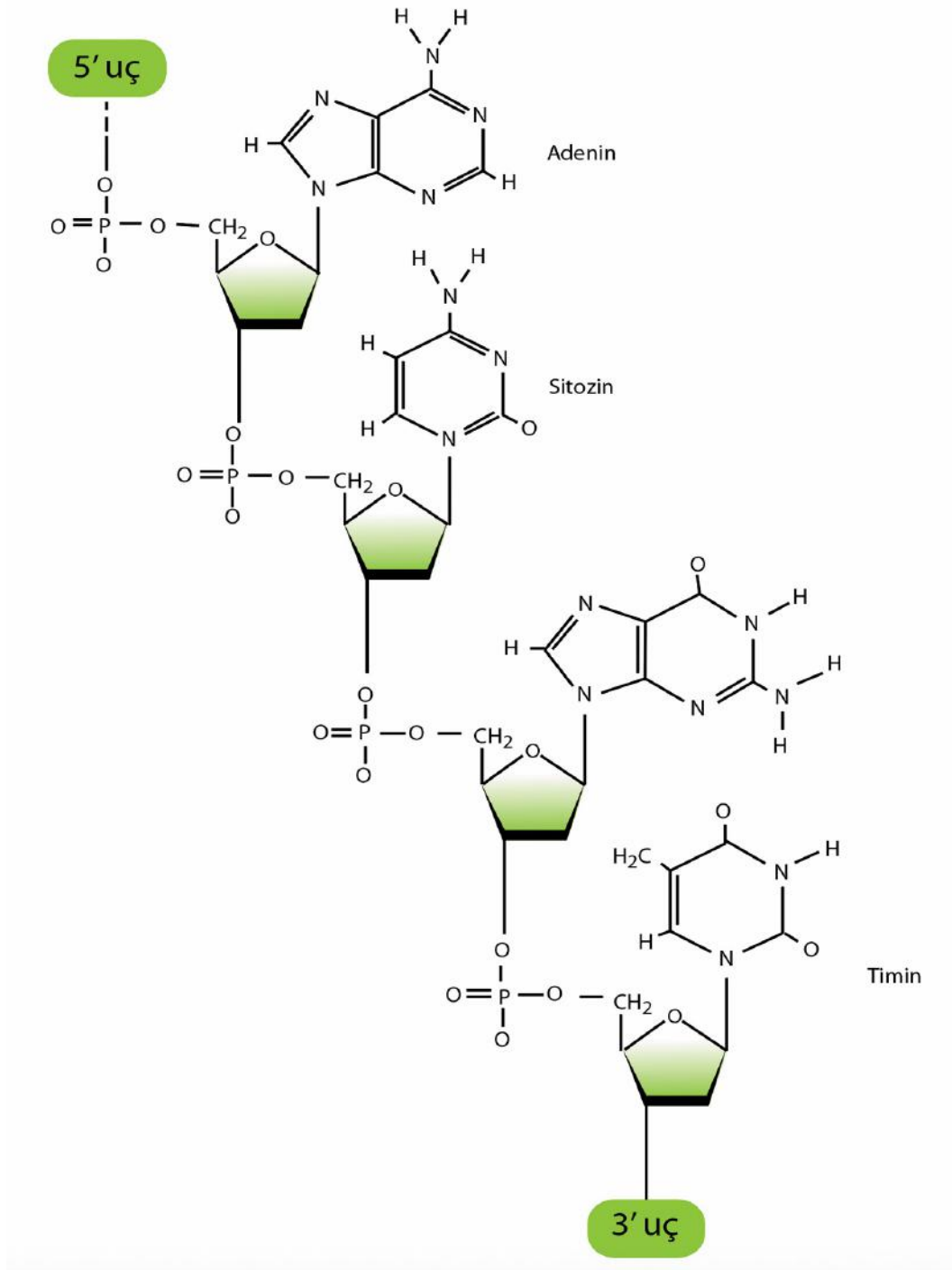
Sülfatidler; galaktoserebrositler ile sülfirik asidin esterleridir. Özellikle sinir dokusunda önemli seviyede yer alırlar (Şekil 7.15).

Globositler; çok sayıda monosakkaritten oluşan zincirin seramide bağlanmasıyla oluşan yapıdır (Şekil 7.16). Fizyolojik pH'da nötr durumda olduklarından nötral glikolipitler olarak da isimlendirilirler. Sinir dokusu dışında çoğu organın yapısında bulunması sebebiyle diğer glikolipitlerden ayrılırlar.

Gangliositler; yapılarında globositlerden farklı olarak sialik asit bulundurulur. Glikosfingolipit sınıfında olan gangliositler bir veya daha fazla sayıda heksozlar ve heksozaminlerden oluşan oligosakkarit zincirleri ile 9 karbonlu

şeker asidi türevi olan n-asetilnöraminik asit (NANA) olarak tanımlanan sialik asit yapısını içerirler (Şekil 7.17). Sinir dokusunun ganglion hücrelerinde ve özellikle sinir uçlarında bulunur. Gangliositler, yapılarında bulunan NANA sayısına ve oligosakkarit birimlerinin uzunluğuna göre sınıflandırılırlar. İsimlendirmede "GM" tek NANA bulunduran gangliositi ifade ederken "GD", "GT" ve "GQ" sırasıyla iki, üç ve dört NANA yapısı bulunduğunu gösterir. Gösterimde GM, GD, GT ve GQ harflerinden sonra gelen rakam (GM1, GM2, GM3, GD1, GD2, ...) şekerlerin ince tabaka kromatografi analizinde göç hızlarına göre (GM3>GM2>GM1) sıralarını ifade eder. Örneğin GM1 en ağır molekül olduğundan plakada yukarıdan aşağı GM3, GM2 ve GM1 olarak sıralanır. Sonra GD3 ile bu sıralama diğerlerinde de benzer şekilde devam eder.

Glikolipitler hücre zarlarında ve diğer hücre yapısında önemli görevler üstlenirler. Bu görevler;



Şekil 9.4. Polinukleotid zinciri

tidler, adenin, guanin, sitozin ve urasil (timinun yerine geçen) bazları ile eşleşir.

İkincil yapı: RNA molekülündeki bazların hidrojen bağlarından kaynaklanan yapısıdır. Bazların bu bağları, RNA'nın çift sarmal bir yapısının oluşmasına izin vermez, ancak RNA molekülleri tek zincirli bir yapıda kendi kendine katlanarak belirli bir şekil alabilirler. Bu şekillere örnek olarak, saç tokası

şeklindeki stem-loop yapısı veya daha karmaşık yapılar olan ribozomal RNA örnek gösterilebilir.

Üçüncül yapı: RNA molekülünün tamamının katlanmasıyla oluşan üç boyutlu yapıdır. Bu yapı, RNA molekülünün işlevini belirleyen kritik bir faktördür ve protein sentezine dahil olan RNA molekülleri, üçüncül yapılarına bağlıdır.

- Vaskularizasyonu mevcuttur.
- Bazı organlar tamamen endokrin hücrelerden meydana gelirler. (Hipofiz, tiroid, paratiroid...)
- Bazı organlar da endokrin hücreler içerir. (Hipotalamus, pankreas, gonadlar...)
- Salgılarını bir kanal aracılığı ile vücut boşluklarına veren dış salgı bezlerine ekzokrin (exocrine) bezler denir (Tükürük, gözyaşı bezleri).

Gerçek anlamda hormonlar 3 şekilde etki edebilirler:

1. Diğer bir organda etki (Endokrin etki, Nöroendokrin etki)
2. Komşu hücrede etki (Parakrin etki, Nörokrin etki)
3. Sentezlendikleri hücrede etki (Otokrin etki)

1. Diğer Bir Organda Etki:

a) Endokrin etki: Endokrin hücrede sentezlenen ve plazmaya verilen bir maddenin, uzakta bulunan hedef dokuda oluşturduğu karakteristik etkiye endokrin etki adı verilir. Örn/ TSH'nin tiroit bezine olan etkisi.

b) Nöroendokrin etki

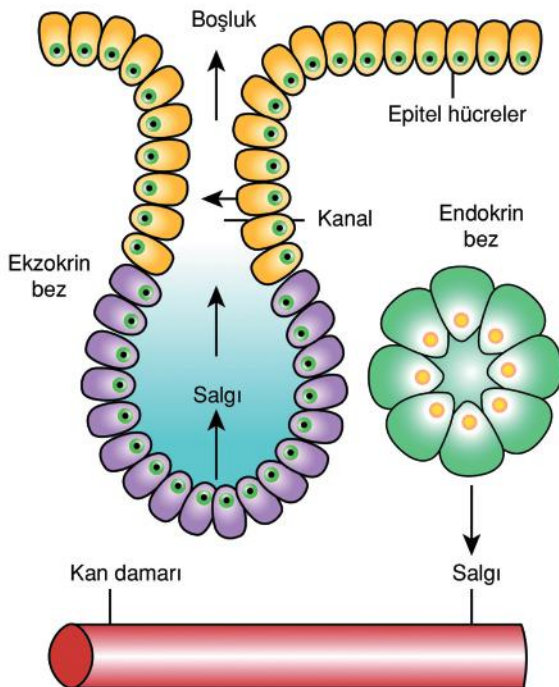
Sinir ucunda sentezlenen ve hücre dışı ortama salıverilen bir maddenin uzakta bulunan hedef dokuda gösterdiği etkidir.

Örn/ Bağırsağa gelen otonom sinir sistemine ait (Splanchnik) sinir ucunda sentezlenen Norepinefrin'nin kalp kası üzerine etkisi

2. Komşu Hücrede Etki:

a) Parakrin etki:

Endokrin hücrede sentezlenen, hücre dışı ortama salıverilen bir maddenin yakında bulunan hedef dokuda gösterdiği etki. Örn/ Pankreas adacıklarının δ hücrelerinden salıverilen somatostatinin, α ve β hücrelerine etkisi



Şekil 10.1. Endokrin ve Ekzokrin bez

b) Nörokrin Etki:

Sinir hücresinde sentezlenen, hücre dışı ortama salıverilen maddenin yakında bulunan hedef dokuda gösterdiği etki. Örn/ Kalpteki sinir uçlarında sentezlenen Norepinefrin'nin kalp kası üzerine olan etkisi

3. Sentezlendikleri Hücrede Etki (Otokrin Etki):

Bir hücrede sentezlenen bir maddenin yine sentezlendiği hücre üzerinde gösterdiği etki. Bu iki türlü olabilir.

Birinci yol: Sitoplazmada sentezlenir ve etkisini burada gösterir.

İkinci yol: Hücrede sentezlendikten sonra hücre dışına salınır. Membran reseptörleri yoluyla etkisini gösterir.

Otokrin etkiye örnek olarak büyüme faktörleri ve bazı sitokinler verilebilir. Dışardan gelen uyarıya karşı monositlerin içinde sitokinlerden interlökin-1 üretildikten sonra salınarak kendi membran reseptörlerine bağlanarak etkisini gösterir.

B. Hedef Hücre/Doku/Organ:

Klasik olarak hedef doku, bir hormona karşı özgün biyokimyasal veya fizyolojik yanıt verebilen bir dokudur. Bir hormonun birden fazla hedef dokusu olabilir.

Örnek: Tiroit TSH'nin spesifik hedef bezidir. Tersine insülin pek çok dokuyu etkiler.

Hedef dokunun hormona verdiği yanıtı belirleyen faktörler:

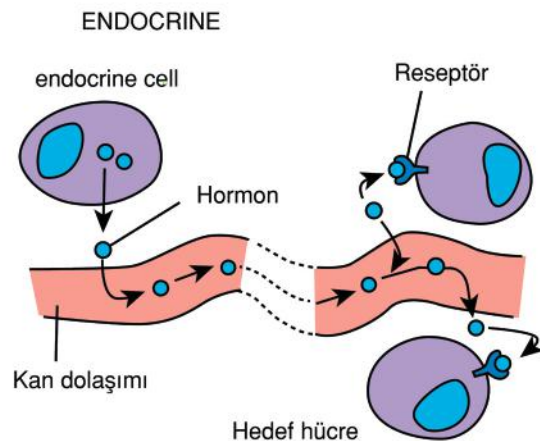
1. Hormonun sentez ve salınma hızı
2. Hedef ve kaynak yakınlığı
3. Eğer plazmada mevcut iseler, özgün taşıyıcı proteinler ile birleşme ve ayrışma hızı
4. Hormonun inaktif formlarının aktif şekle dönüşüm hızı
5. Hormonun kandan temizlenme hızı

Hormonların Salgılanma Şekilleri:

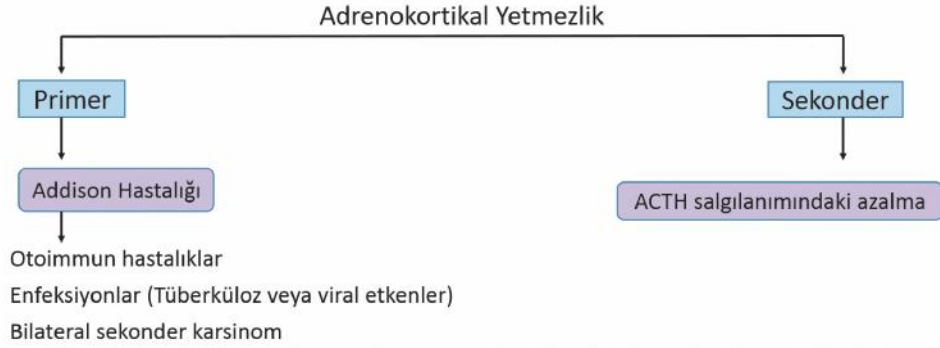
- Steroit hormonlar ve tiroit hormonları basit difüzyonla hücre dışına salıverilir.
- Protein yapılı hormonlar ile katekolaminler ekzositozla salınır.

Hormon Salgılanışının Kontrolü:

Hormonların salgılanmaları negatif ve pozitif geriye doğru besleme (feedback) mekanizmaları ile kontrol edilmektedir.



Şekil 10.2. Endokrin etki



Şekil 10.14. Adrenokortikal yetmezlikler

Sekonder adrenal yetmezlik olan ACTH salgılanımındaki azalmalarda hiperpigmentasyon yoktur ve aldosteron bu bozukluktan etkilenmez.

Adrenal Korteks Hiperfonksiyonu

Kortizol salgılanmasındaki artış:

- Cushing sendromuna
- Hiperaldosterinizm
- Virilismus'a (adrenal androjenlerin artışı) sebep olur.
-

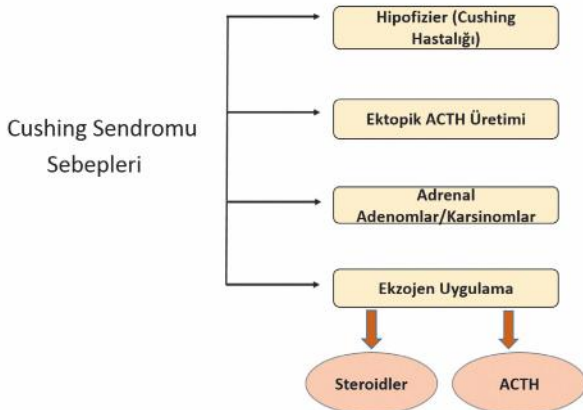
Cushing Sendromu: Tabloda da görüldüğü gibi Cushing Sendromu çeşitli nedenlerle oluşmaktadır. Hipofizden fazla miktarda ACTH salgılanması cushing hastalığına sebep olurken, hipofiz haricinde ACTH salgılayan adenom ve karsinomlar veya dışarıdan ACTH verilmesi bu sebeplerin başlıcalarıdır.

ACTH üretiminin artışı kesin belli değildir ama hipofizden basofil hücrelerindeki adenom buna büyük etken olarak gösterilirken CRF salgılanmasının artması da bir başka nedendir. Ayrıca bronşların küçük hücreli karsinomları da ACTH artışına sebep olduğu bilinmektedir. Evcil hayvanlarda iatrojenik hiperadrenokortisizm (Cushing's Sendromu) yaygınlığında cinsiyetin, yaşın, türün bir önemi yoktur. Önemli olan ekzojen glukokortikoid uygulamalarının ne kadar süredir, ne kadar dozda, hangi yolla (kas içi, damar içi, pomad, göz damlası vs.) ve hangi patolojik bozukluk nedeniyle uygulan-

mış olduğudur. Irk yatkınlığı olarak ise köpeklerde en çok Poodle, Boxer, Dachshund, Boston Terrier, Beagle, German Shepherd, Golden Retriever ırkları predispozitedir. Kedilerde ise en çok Domestic Short-Hair, Domestic Long-Hair, Siyam, Persiyan, Abyssinian, Russian Blue ırkları predispozitedir.

Klinik Bulgular:

- **Polifaji:** Kedilerde daha az görülen bir bulgu iken köpeklerde daha sık gözlenmektedir. En sık rastlanan nedeni hipofiz makro-adenomunun ve artan beyin omurilik sıvısının açlık merkezine yaptığı baskıdır.
- **Abdominal Genişleme:** Sarkık karın, adrenal tümöre bağlı hiperadrenokortisizmi köpeklerde klasik bir bulgudur. Kranial abdominal silüetini hepatomegali, karın kaslarındaki kuvvetin azalması, karın içindeki yağ birikimini azalması ve bazen kaudalde ise polidipsiye bağlı genişletilmiş bir mesanenin kümülatif sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Hepatomegali, glikojen birikiminden kaynaklanır (yani "steroid hepatopati"). Kas kaybı, aşırı kortizol nedeniyle oluşan protein katabolizmasının doğrudan bir sonucudur. Glukokortikoidlerin katabolik etkilerine bağlı olarak yağların yeniden dağıtılması da abdominal genişleme sebebidir.
- **Kas Zayıflığı ve Uyuşukluk:** Adrenal tümöre bağlı hiperadrenokortisizmde genellikle 9 yaş üzeri köpeklerde daha sık gözlemlendiği için çoğunlukla hasta sahipleri bu durumun aslında yaşa bağlı veya kardiyolojik problemlere bağlı olduğunu düşünmektedir. Bu durumların ilerlemesi sonucunda ise stres kırıkları veya kas tendosusu ve ligament rupturları sekonder olarak meydana gelebilmektedir. Yine protein katabolizmasına bağlı olarak yüz kaslarının dejenerasyonu sonucu 'moon face - ay yüz-lülük' görünümü dikkatleri çeker. Boyunda kalınlaşma meydana gelir.
- **Alopesi ve Kaşıntı:** İlgili ve bilinçli hasta sahipleri için aslında en belirgin ve ilk göze çarpan klinik bulgu tüylerin dökülmesidir. Kıl dökülmeleri aşınma noktalarında başlayabilir (örneğin; kemiklerin öne çıktığı bölgeler) ve yavaş yavaş ilerler. Sonunda yanları, perineal bölgeyi ve karın bölgesini kaplayan bir alopesi şekillenir. Çoğu durumda, kıl dökülmesi simetrik ve gövdeyi içerir. Ancak sadece lateralde ya da yüzde yama şeklinde tüy dökülmesi de görülebilmektedir.



Şekil 10.15. Cushing sendromu sebepleri

aktivasyonundan daha yüksek K vitamini seviyeleri gereklidir. Eksik karboksillenmiş osteokalsinin yüksek seviyeleri, daha düşük kemik yoğunluğu ve yaşlılıkta artan kırık riski ile ilişkilidir.

Yara kanadığında, belli bir süre sonra kanama durur ve kabuk oluşur. Bu normal süreç, aslında kanın pıhtılaşması süresince devam eden karmaşık reaksiyonlar sonunda meydana gelir. Kan pıhtılaşması, K vitamininin dahil olduğu birkaç aşamada gerçekleşir. K vitamininin doğal olarak oluşan formlarından hiçbir zararlı yan etki beklenmemektedir.

K vitamininin işlevi ve eksiklik belirtileri, en önemli görevi olan kanın pıhtılaşmasındaki rolünün yetersizliği olarak ortaya çıkar.

SUDA ERİYEN VİTAMİNLER

Vitamin B1 (Tiamin)

Bir uluslararası birim (IU) = 0,003 mg tiamin hidroklorüre denk gelir. Tiamin bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenir ve serbest formda bulunur.

Günlük tiamin gereksinimi yaşa, metabolik duruma, bağırsak florasında bakterinin sentezleme derecesine ve diyetle tiamin parçalayıcı enzimlerin varlığına bağlıdır.

Esas olarak ince bağırsakta gerçekleşen emilimden sonra çoğunlukla Tiamin pirofosfat'a dönüştürülür, bu formda bir koenzim olarak piruvat dehidrojenaz, α -ketoglutarat dehidrojenaz ve transketolaz'ın katalize ettiği ve karbonhidratların metabolize edildiği reaksiyonlara kofaktör olarak katılır. Bu vitamin suda eridiği için fazlası organizmada depolanmaz, böbrekler yoluyla atılır. Tiaminin bulunmadığı diyetle birkaç haftalık beslenme süresinde, yetersizlik belirtileri ortaya çıkmaya başlar.

B1 vitamini ihtiyacı, hayvanın yaşına ve fizyolojik durumuna bağlıdır, ayrıca metabolizma hızı ve yemin bileşimi de bu miktarı etkiler. Tiamin karbonhidratların parçalanması reaksiyonlarına kofaktör olarak katıldığı için, rasyonda karbonhidrat miktarı arttıkça tiamine olan gereksinim de artar.

Tiamin, enerji kaynağı olarak piruvat ve laktat kullanan kalp kasında ve yüksek karbonhidrat döngüsüne sahip dokularda veya sinir özellikle sinir hücreleri için özel bir öneme sahiptir. Kanatlılarda koksidiöz tedavisinde kullanılan Amprolium, Vitamin B1 için antagonist etkilidir. Ayrıca bağırsak florasına zarar veren bir sindirim sistemi hastalığında hipovitaminöz B1 görülmesi olasıdır. Vitamin B1 yetersizliğinde bozulan karbonhidrat döngüsünde, piruvat ve laktatın biriktiği görülür. Uzun süreli eksiklik durumunda, özellikle merkezi sinir sisteminde hasar oluşması sonucunda ataksi,

koordinasyon bozukluğu, hiporefleksi gibi semptomlara, spazmlar ve opisthotonusa yol açar.

İlk olarak akla gelen soru, vitamin B'in karbonhidrat metabolizmasında kofaktör olarak görev yapması, sinir sistemi dokusunda bu kadar çok değişimlere yol açabilir mi?

Cevap evettir. Çünkü nörotransmitter sentezinde ve glikoz kullanımında azalma ile laktat birikimine bağlı olarak asidoz gelişmesi söz konusu semptomlarla bağlantıyı sağlar. Tiamin eksikliği nedeniyle, çeşitli nörotransmitterlerin sentez veya metabolizması bozulabilir. Bunlar özellikle glikoz kullanımı ile yakından ilişkili araçlardır. Bu aracı mediatörler arasında asetil kolin, nörotransmitter görevi olan bazı amino asitler, gama amnobotirik asit, glutamat ve aspartatı sayabiliriz.

Yapılan bilimsel araştırmalara göre B1 vitamini, kedilerde normal kalp fonksiyonunu sürdürmek için gereklidir. Ayrıca sıçanlarda yapılan araştırmalarda, bradikardi, kardiyak aritmiler ve genişlemiş atriyum gibi bulguların belirlenmesi, kedilerde de belirlenen bulgulara benzerliği dikkat çekicidir. Bu nedenle B1 vitamininin kalp fonksiyonunun sürdürülmesi için gerekli olduğu sonucu kanıtlanmış olarak ifade edilebilir.

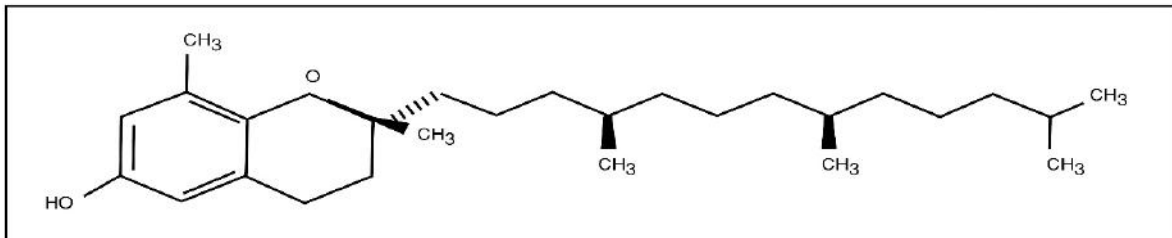
İnsanlarda beri-beri hastalığı, çizgili kaslarda felç ve atrofi gelişmesi; kalp kası zayıflığından kaynaklanan ölüm gibi tiamin eksikliğinin yol açtığı klinik semptomlar görülebilir. Klinik olarak iştahsızlıkla başlayan semptomlar anoreksi gelişmesiyle birlikte kilo kaybı ve verimde azalmalar olarak ortaya çıkar.

Vitamin B2 (Riboflavin)

Vitamin B2 veya Laktoflavin olarak da bilinir. Riboflavin bitkilerde ve mikroorganizmalarda sentezlenir ve esas olarak yapraklı sebzelerde, mayalarda, ayrıca sıcakkanlı hayvanlar ile balıkların tüm organlarında ve sütte bulunur.

B2 Vitamini, deri ve saç tabakasının yanı sıra kornea ve lensin sağlıklı olarak fonksiyonlarını yapabilmesi için gereklidir. Ayrıca, hematopoez, embriyogenez ve sinir sisteminin işlevsel olarak devamı için şarttır.

Riboflavin çoğu bitki ve hayvan dokusunda flavin mononükleotid (FMN) veya flavin adenin dinükleotid şeklinde bulunur. B2 vitamini, başta FMN ve FAD olmak üzere 60'tan fazla flavoprotein bir bileşeni olarak organizmada koenzimler, oksidasyon ve indirgeme süreçlerinde önemlidir. Bu nedenle çeşitli oksidatif işlemlerde merkezi konumdadır. Solunum zincirinde, sitrik asit döngüsünde, yağ asidi sentezinde ve yağ asidi parçalanmasında, amino asit oksidasyonu ve glutatyon indirgemesi kofaktör olarak rol alır.



Şekil 11.5. Vitamin E'nin Yapısı

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

SEFA ÇELİK

AMAÇLARIMIZ

Bu bölümü tamamladıktan sonra;

- Metabolizmanın genel işleyişini açıklayabilmeli
- Metabolik yakıtlara olan ihtiyacı ve ana hatlarıyla enerji harcanmasını tanımlayabilmeli
- Anabolik, katabolik ve amfibolik yolların ne anlama geldiğini örnekleriyle açıklayabilmeli
- Anaplerotik reaksiyonlar ne demek tanımlayabilmeli
- Açlık ve toklukta kanda metabolizmayı düzenleyen hormonların ve enerji verici substratlar ile metabolitlerin düzeylerinde meydana gelen değişiklikleri değerlendirebilmeli

BIYOMEDİKAL ÖNEMİ

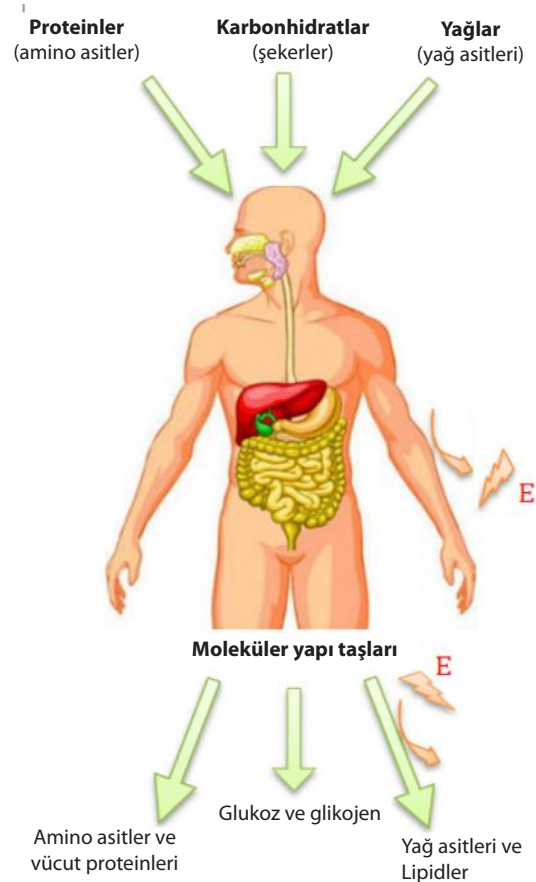
Biyolojik bir fabrika olan canlı vücudunun değişen arz ve talebe verdiği tepki muhteşem bir mekanizma ile kontrol edilir. Bu mekanizmanın işleyişi her zaman merak konusu olmuştur. Normal şartlar altında, tüm süreçler dengeli bir şekilde yürütülürken; arzın talebi aştığı durumda canlı vücudu fazla ham maddeleri envantere depolar. Arzın talebi karşılamadığında ise ihtiyaçları karşılamak için depolanmış malzemeler kullanır. Biyolojik fabrikalar asla çalışmaya ara vermezler. Öyle ki depolama veya enerji üretim süreçlerinden biri baskın olsa bile tüm faaliyetler her zaman aktiftir. Toplu olarak bu süreçler metabolizma olarak bilinir. Bazı metabolik reaksiyonlar enerji elde etmek için molekülleri parçalarken, diğerleri yeni moleküller üretmek için yapı taşlarını sentezler (Şekil 13.1). Metabolik süreçleri yürütmek için hücrelerde her an binlerce kimyasal reaksiyon meydana gelir. En aktif metabolik bölgeler karaciğer, kas ve beyin hücrelerini içerir.

DİNAMİK BİR SÜREÇ: METABOLİZMA

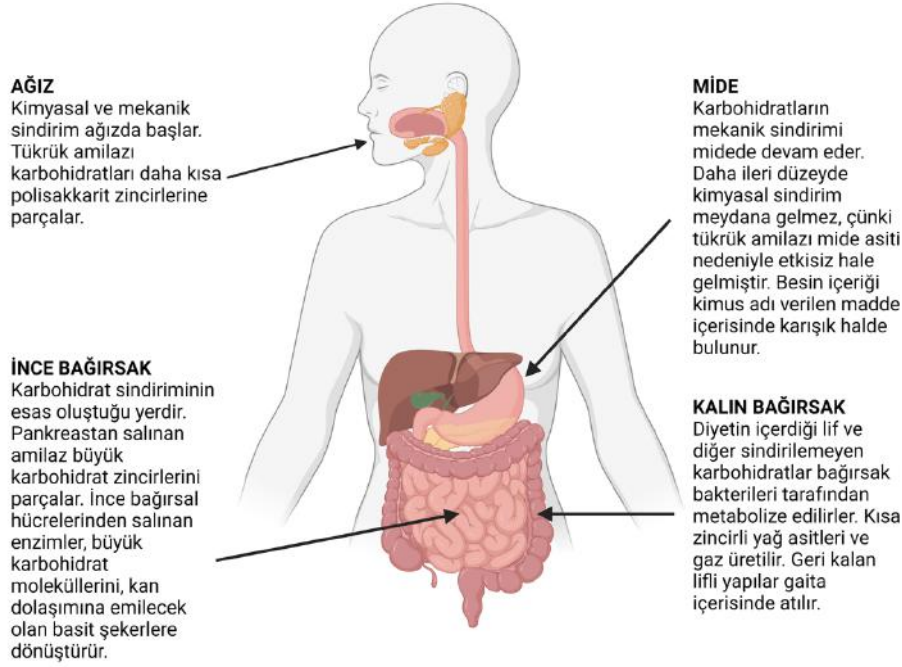
Metabolizma (Yunanca metabolē - bir değişiklik), canlı organizmalarda meydana gelen tüm kimyasal değişiklikleri kapsayan genel bir terimdir. Metabolik yol terimi, ya büyük bir bileşiği daha küçük birimlere ayıran (katabolizma) ya da daha küçük olanlardan daha karmaşık moleküller oluşturan (anabolizma) bir dizi kimyasal reaksiyonu tanımlar (Şekil 13.2). Örneğin, ekmek veya pirinç yediğinizde, sindirim sistemi nişastayı glukoz birimlerine ayırır. Hücreler, kas kasılmaları gibi aktiviteler için enerjiyi serbest bırakmak üzere bu glukoz birimlerini daha ileriye katabolize edebilir. Tersine, anabolik reaksiyonlar, mevcut glukoz moleküllerini alır ve bunları depolamak için glikojene çevirir.

Katabolizma ve anabolizma için çok sayıda metabolik olay örnek olarak verilebilir. Vücutta meydana gelen en

önemli katabolik reaksiyonlar arasında glikoliz, glikojenoliz, lipoliz, beta-oksidasyon olayları ile keton cisimlerinin, proteinlerin veya amino asitlerin parçalanması yer alır. Anabolik reaksiyonlardan bazıları ise glukoneogenez, glikojen,



Şekil 13.1. Metabolizma. Hücreler, besinlerden enerji elde etmek ve biyosentez için yapı taşları oluşturmak amacıyla metabolik reaksiyonları kullanır.



Şekil 13.9. Karbonhidratların sindirimi.

KARBONHİDRATLARIN EMİLİMİ

Karbonhidratların sindiriminin son ürünleri olan monosakkaritler glukoz, fruktoz ve galaktozdur. Glukoz, fruktoz ve galaktoz, ince bağırsağın mukoza epitel hücreleri tarafından emilir ve karaciğer tarafından kullanılmak üzere karaciğere taşınır veya vücudun geri kalanına dağıtılır.

Glukozun Emilimi

Glukozun emilimi, ince bağırsak lümeninden hem enerjinin kullanıldığı sodyum ko-transport sistemi ve hem de GLUT5 aracılı kolaylaştırılmış difüzyon yardımıyla gerçekleşir. Glukozun emiliminin nasıl olacağı bağırsak lümenindeki glukoz konsantrasyonuna bağlı olarak değişir. Yüksek glukoz varlığında kolayAynı durum galaktoz için de geçerlidir. Na aracılı aktif taşıma için gereken enerji, sodyum iyonu ve glukoz molekülünün taşıyıcı proteine bağlanmasıyla elde edilir. Epitel hücresinden glukoz emilimi, kolaylaştırılmış difüzyon yardımıyla portal vene gerçekleşir. Ne olursa olsun, sodyum iyonlarının hareketi hücreler arası boşluğa yanal olarak gerçekleşir. Buradan sodyumun kana taşınması, ATP'nin parçalanmasıyla serbest kalan enerji kullanılarak aktif taşıma ile olur (Şekil 13.10).

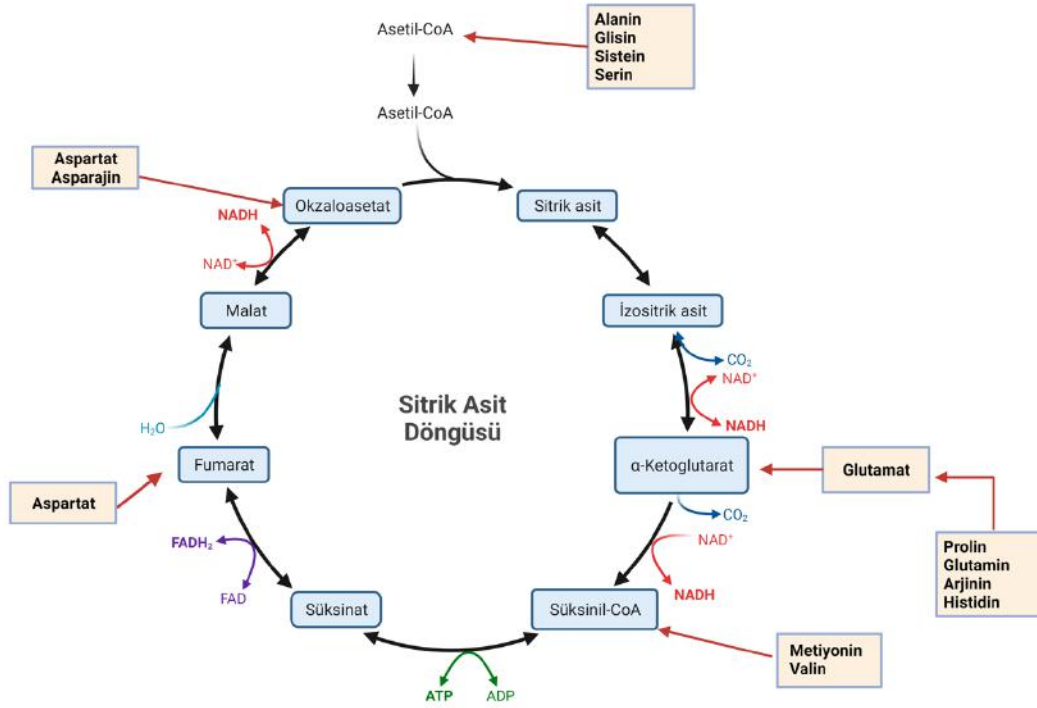
Fruktozun Emilimi

Fruktozun bağırsakta glukoz taşıyıcıları (GLUT) aracılığıyla, özellikle GLUT-2 ve GLUT-5 tarafından emildiği yaygın olarak kabul edilmektedir (Şekil 13.11). Fruktoz metabolizması

için iki ana yol vardır: Daha belirgin olan yol karaciğerde, diğeri ise iskelet kasında gerçekleşir. İskelet kasındaki fruktozun parçalanması glukozu benzer. Fruktoz metabolizması birçok düzenlenmiş reaksiyonu içerir ki, vücudun enerji durumunun yanı sıra fruktoz ile aynı anda tüketilen besinlere (örn. glukoz) bağlı olarak fruktoz metabolizması değişiklik arz eder. Mannoza kolaylaştırılmış difüzyonla emilir.

KARBONHİDRATLAR ÖNEMLİ YAPISAL VE METABOLİK ROLLERE SAHİPTİRLER

Bitkilerde glukoz, fotosentez yoluyla karbondioksit ve sudan sentezlenir ve nişasta olarak depolanır veya bitki hücre duvarlarının selülozunu sentezlemek için kullanılır. Hayvanlar karbonhidratları amino asitlerden sentezleyebilir, ancak çoğu sonuçta bitkilerden elde edilir. **Glukoz** en önemli karbonhidrattır. Çoğu diyet karbonhidratı, diyet nişastası ve disakkaritlerin hidrolizi ile oluşan glukoz olarak kan dolaşımına emilir ve diğer şekerler karaciğerde glukozu dönüştürülür. Başlıca metabolik yakıt olan glukoz vücuttaki diğer tüm karbonhidratların sentezinin öncüsüdür. Bunlar, enerji deposu olan **glikojen**; nükleik asitlerde **riboz** ve **deoksiriboz**; sütte laktoz sentezi için, glikolipidlerde, glikoproteinlerde ve proteoglikanlarda proteinle kombinasyon için rol oynayan **galaktoz** gibi karbonhidratlardır. Fizyolojik açıdan önemli olan disakkaritler içerisinde maltoz, sükröz ve laktoz başı çekmektedir.



Şekil 13.28. Glukojenik amino asitlerin glukoneogeneze giriş yolları.

Tablo 13.2. Diabetes Mellitus ve Bozulmuş Glukoz Düzenlemesi için Teşhis Kriterleri (Brutsaert, 2022).

Test	Normal	Bozulmuş Glukoz Düzenlemesi	Dişabet
AKŞ (mg/dL [mmol/L])	<100 (< 5.6)	100–125 (5,6–6,9)	≥ 126 (≥7,0)
OGTT (mg/dL [mmol/L])	<140 (< 7.8)	140–199 (7,8–11,0)	≥ 200 (≥11,1)
HbA1c (%)	<5.7	5.7–6.4	≥ 6,5
Rastgele glukoz (mg/dL [mmol/L])	<200 (<11.1)	—	Semptomları olan bir hastada >200 (>11.1)

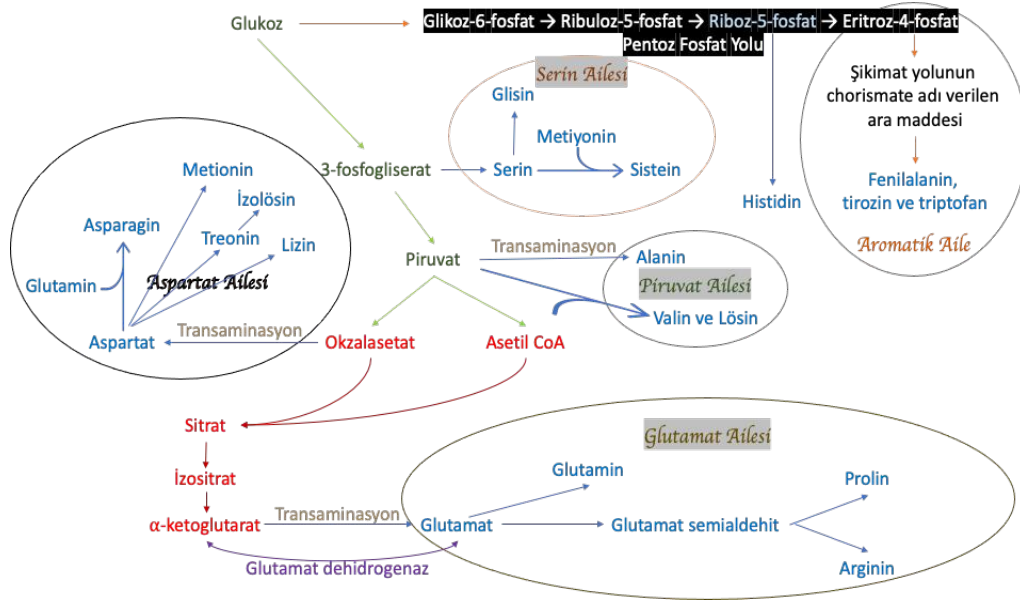
AKŞ = Açlık plazma glukozu; HbA1c = Glikozile hemoglobın; OGTT = Oral glukoz tolerans testi, 2 saatlik glukoz seviyesi

edilir. Hiperglisemi tedavi edilmediğinde göz, böbrekler, sinirler, kalp ve periferik damar sisteminde hasar gibi yaşamı tehdit eden birçok ciddi komplikasyona yol açabilir.

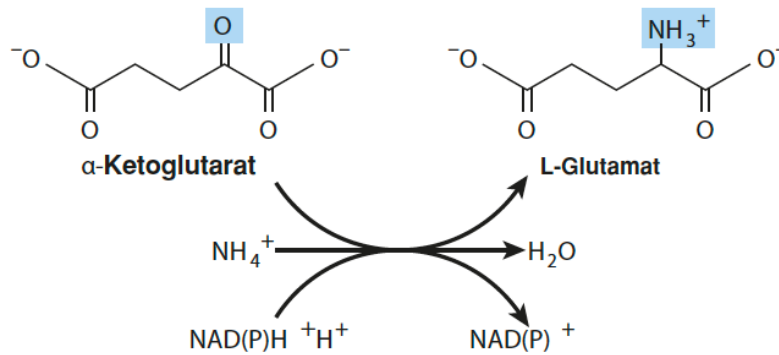
Hipoglisemi genellikle 70 mg/dL'nin altındaki bir plazma glukoz konsantrasyonu ile tanımlanır; ancak, plazma glukoz konsantrasyonları 55 mg/dL'nin altına düşene kadar belirti ve semptomlar ortaya çıkmayabilir. Diyabeti olmayan hastalarda hipoglisemi yaygın değildir, ancak meydana geldiğinde hipogliseminin birkaç ana nedeni olabilir. Bunlar farmakolojik, alkol, karşı düzenleyici hormon eksiklikleri ve adacık hücre dışı tümörler olabilir. Bunların dışında gebelikte fetüs gelişiminin hızlandığı dönemlerde annede beslenme yetersizliğine bağlı olarak ve prematüre bebeklerde yeterli yağ dokunun teşekkül etmemesi veya glukoneogenetik meka-

nizmaların henüz tam anlamıyla yeterli çalışmaması sonucunda hipoglisemi meydana gelebilir. Prematüre bebeklerin yaklaşık %30-60'ı hipoglisemiktir.

Bozulmuş glukoz toleransı (bozulmuş açlık glukozu), normal glukoz metabolizması ile diabetes mellitus arasında, yaşlanmayla birlikte daha yaygın hale gelen, bir geçiş durumudur. Diyabet için önemli bir risk faktörüdür ve diyabet başlangıcından yıllar önce mevcut olabilir. Genellikle çocukluk veya ergenlik döneminde ortaya çıkan **tip 1 diabetes mellitusta** (juvenil başlangıçlı veya insüline bağımlı diabetes mellitus), muhtemelen çevresel bir maruziyetle tetiklenen otoimmün pankreatik beta hücresi yıkımı nedeniyle insülin üretimi yoktur. Tip 2 diabetes mellitusta (erişkin başlangıçlı veya insüline bağımlı olmayan diabetes mellitus), hastalar



Şekil 14.2. Esansiyel olmayan amino asitlerin biyosentezi



Şekil 14.3. Glutamat dehidrogenaz tarafından katalizlenen reaksiyon (EC1.4.1.3).

Glutamat:

Glutamat, vücutta proteinlerin sentezinde ve nörotransmitter olarak kullanılabildiği gibi birçok biyokimyasal süreçte rol oynayan önemli bir amino asittir. Vücut, kendi ihtiyaçlarına göre glutamat üretir. Temel olarak α-ketoglutarattan glutamat dehidrogenaz aracılığı ile sentezlenir. İşte bu sürecin temel adımları:

Alfa-ketoglutarat: α-ketoglutarat, Krebs siklusunun (TCA devri veya sitrik asit döngüsü olarak da bilinir) bir parçasıdır. Bu siklus, hücresel solunumun bir aşamasıdır ve hücrelerin enerji üretimi için kullanılan metabolik bir yoldur. Alfa-ketoglutarat, bu siklusun dönüşümünün bir ürünüdür.

Glutamat sentezi: Glutamatın sentezi, α-ketoglutarat ile başlar, glutamat dehidrogenaz enzimi ile katalize edilir. Glutamatın sentezi sırasında amonyak (NH₃) molekülleri, reaksiyona katılır. Bu amonyak, glutamatın bir parçası haline gelecektir. İndirgenmiş aminasyon (sentez) yönünde NH₄⁺ ile NADH (veya NADPH) üretilmez, aksine tüketilir. Bu süreçte alfa-ketoglutarat, glutamata dönüşürken bir amonyum iyonu

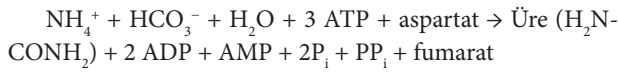
(NH₄⁺) ve bir NADH molekülü kullanılır (Şekil 14.3). Buna karşılık, NADH ve amonyak, glutamatın oksidatif deaminasyonu (yıkımı) sırasında açığa çıkar.

Sonuç olarak, Alfa-ketoglutaratın metabolizması sonucunda glutamat üretilir. Glutamat, vücutta pek çok farklı biyokimyasal reaksiyona katılabilir ve sinir hücrelerinde nörotransmitter olarak işlev görür. Ayrıca protein sentezi ve diğer biyolojik süreçler için de gereklidir. Bu süreç, hücresel enerji üretiminde ve amino asit metabolizmasında önemli bir rol oynar.

Glutamin:

Glutamin, glutamat amino asidinin bir türevidir ve bu iki amino asit birbiriyle sık sık etkileşimde bulunurlar. Glutamin sentezi sırasında, glutamat kullanılır. Glutamattan glutamin sentetaz aracılığı ile sentezlenir. Glutamin sentetaz enzimi, glutamat ve amonyakın reaksiyonunu katalize ederek glutaminin sentezini gerçekleştirir. Bu reaksiyon sırasında glutamat, amonyak (NH₃) ile birleşir ve glutamin haline gelir (Şekil 14.4).

Üre karaciğerde üre döngüsü ile sentezlenir. Daha sonra kan dolaşımına geçerek idrarla atılmak üzere böbreklere ulaşır. Üre döngüsü, sitrik asit döngüsünün keşfedilmesinden yaklaşık 5 yıl önce, 1932’de Hans Krebs ve Kurt Henseleit tarafından keşfedilen ilk döngüsel metabolik yoldur. Yolun genel reaksiyonu:



Üre döngüsü, amonyaktan üre nin sentezlendiği karmaşık bir biyokimyasal yoldur. Üre döngüsünde, üre nin azot atomlarının biri (daha önce anlattığımız proteinlerin metabolizması sırasında ortaya çıkan bir atık olan) amonyaktan, diğeri aspartattan, karbon atomunun ise bikarbonat (HCO_3^-) yoluyla karbondioksitten (CO_2) geldiği bir biyokimyasal süreçtir. Amonyak ve aspartat, üre döngüsünde ornitin adlı bir amino asit tarafından taşınır. Diğ er bir ifadeyle; 20 amino asitlik standart sette yer almayan ve proteinlerde bulunmayan bir amino asit olan ornitin, bu azot ve karbon atomlarının taşıyıcısıdır. Bu döngüde beş enzimatik reaksiyon yer alır ve bunlardan ilk ikisi mitokondride, diğ er üçü sitozolde gerçekleşir (Bkz. Protein Metabolizması).

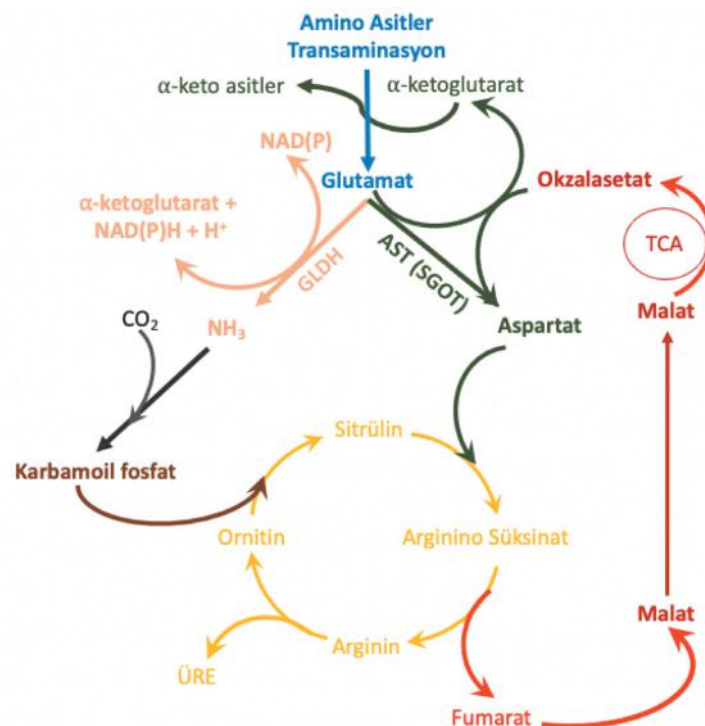
Protein metabolizması sırasında ortaya çıkan amonyak karaciğerde aktif bir şekilde gerçekleşen üre döngüsü aracılığıyla güvenli bir şekilde uzaklaştırılır ve zararlı etkileri önlenir. Üre döngüsü vücudumuzun azot dengesini korur/sağlar ve toksik birikimlerin önlenmesine yardımcı olur.

Argininosüksinaz tarafından fumarat sentezi, üre döngüsünü sitrik asit döngüsüne bağlar (Bkz. TCA devri). Fumarat, bu ikinci döngünün bir ara maddesidir ve daha sonra malata

hidratlanır, bu da okzaloasetata oksitlenir (Şekil 14.19). Okzaloasetatın birkaç olası kaderi vardır:

- Daha sonra üre döngüsüne geri beslenebilen aspartata transaminasyon; Oksaloasetat, aspartat ile reaksiyona girerek aspartat aminotransferaz enzimi aracılığıyla aspartata dönüşebilir. Bu reaksiyon sonucunda oksaloasetat üre döngüsüne geri dönebilir.
- Ya da sitrik asit döngüsü boyunca devam eden sitrat oluşturmak için asetil-CoA ile birleşme; Oksaloasetat, sitrat sentetaz enzimi aracılığıyla asetil-CoA ile birleşerek sitrata dönüşebilir. Bu reaksiyon, sitrik asit döngüsünde enerji üretimi için kullanılan adımlardan biridir.
- Glikoneogenez yoluyla glukoz dönüşüm; Oksaloasetat, glikoneogenez yoluyla glukoz dönüşebilir. Glikoneogenez, glukozun vücutta yeni sentezlenmesini sağlayan bir metabolik yol olarak önemlidir. Oksaloasetat, karbonhidrat metabolizmasında kullanılan bir ara üründür.
- Piruvata Dönüşüm; Oksaloasetat, piruvat karboksilaz enzimi aracılığıyla piruvata dönüşebilir. Bu reaksiyon sonucunda oksaloasetat, sitrik asit döngüsüne geri dönebilir ve enerji üretimi için kullanılabilir. Fumarat, sitrik asit döngüsünün bir ara maddesidir ve daha sonra malata hidratlanarak oksaloasetata dönüşür. Oksaloasetatin farklı kaderleri vardır:

Bu farklı kaderler, oksaloasetatın hücre içindeki enerji ve metabolik gereksinimlere göre çeşitli yollarla kullanılabileceğini göstermektedir.



Şekil 14.19. Üre Döngüsü TCA Devri İlişkisi

Ortaya çıkan bilirubin diglukuronid safraya ve daha sonra bakteriyel enzimler tarafından daha fazla metabolize edildiği ve son olarak dışkıyla atıldığı bağırsağa salgılanır. Kan, aşırı miktarda çözünmez bilirubin içerdiğinde, ciltte ve gözlerin beyazlarında birikerek sarı bir renk değişikliğine neden olur. Sarılık adı verilen bu durum, ya karaciğer fonksiyonlarının bozulmasının, safra kanalının tıkanmasının ya da eritrositlerin aşırı parçalanmasının göstergesidir.

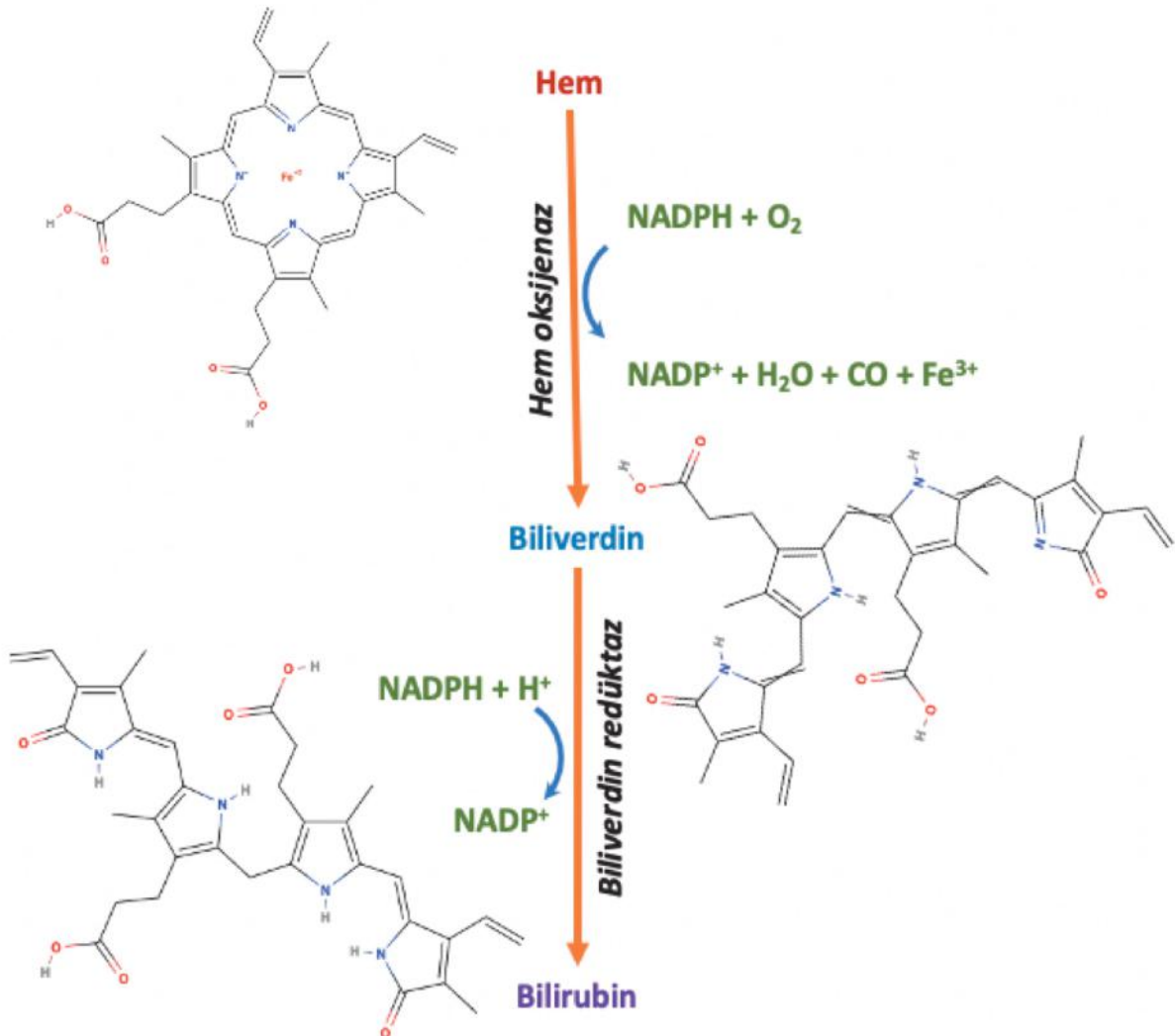
Destek Alabileceğiniz İnternet Siteleri:

- Protein Data Bank (PDB) - <https://www.rcsb.org/>
Bu web sitesi, proteinlerin yapısal bilgilerini ve amino asit dizilerini sağlar.
- National Center for Biotechnology Information (NCBI) - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>
NCBI, biyolojik bilgi kaynaklarına erişim sağlayan bir platformdur. PubMed ve GenBank gibi veritabanları içerir.
- Amino Acid Metabolism (KEGG Pathway) - <https://www.genome.jp/kegg/pathway.html>
KEGG Pathway, metabolik yolların interaktif bir harita-

sını sağlar ve amino asit metabolizmasını ayrıntılı olarak ele alır.

ÖZET

- Azot, amino asitler, proteinler, nükleik asitler, hormonlar ve vitaminler gibi canlıların temel besin öğelerinden biridir. Atmosfer, temel azot kaynağı olup, bitkiler ve organizmalar doğrudan atmosferdeki serbest azottan besin olarak yararlanamazlar. Azot döngüsü, atmosferdeki serbest azotun bitkiler ve diğer organizmalar tarafından kullanılabilir hale getirilmesi için hayati bir öneme sahiptir ve azot gazının nitrit ve nitratlara dönüşmesi, ardından amonyağa indirgenmesiyle başlar. Bu dönüşüm süreci, bazı toprak bakterileri, siyanobakteriler ve simbiyotik bakteri olan Rhizobium gibi mikroorganizmalar tarafından gerçekleştirilir. Amonyak daha sonra bütün organizmalar tarafından amino asitler, nükleotidler ve diğer azot içeren organik bileşiklere dönüştürülerek besin zincirine dahil edilir. İnsanlar da sebzeler, meyveler ve hayvanlar



Şekil 14.26. Hem'in yıkılması sonucu biliverdin ve bilirubin oluşumu

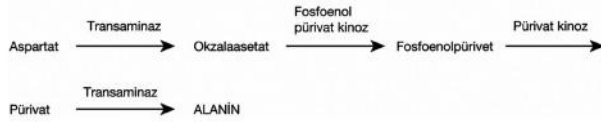
çok önemlidir. Protein sentezi için gerekli olan amino asitleri alır ve alanin, aspartat, glutamat ve dallı zincirli amino asitleri metabolize eder. Amino asitler, emilim sonrasında yani, açlık veya açlık sırasında kastan salınır.

Alanin ve glutamin, salınan a-amino asit nitrojeninin %50'den fazlasını oluşturur. Açlık sırasında, kasılma proteinerinin katabolizmasından toplam amino asit havuzu artar. Piruvata yol açan amino asitler, alanine transaminlenebilir.

Örneğin,

Aspartat aşağıdaki gibi Alanine dönüştürülür; Tepkime 1

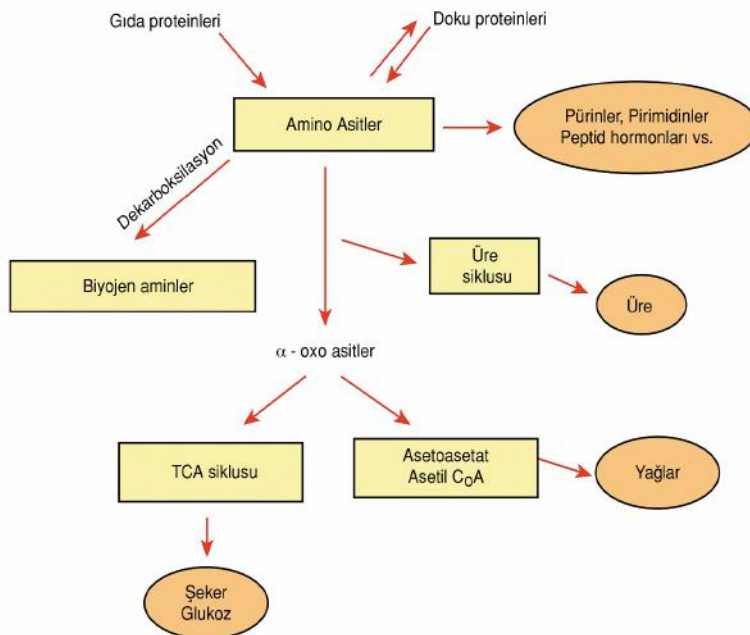
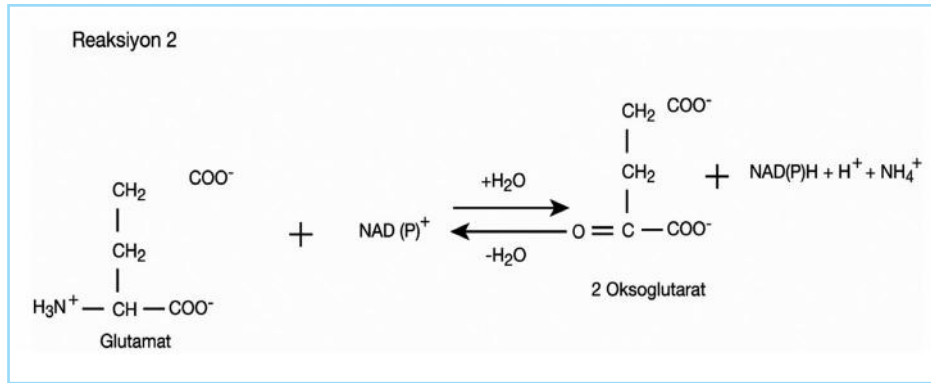
Tepkime 1 : Aspartat'ın Alanine Dönüşümü



Benzer şekilde, trikarboksilik asit (TCA) döngüsü ara metabolitlerine dönüşebilen amino asitler, oksaloasetata dönüşerek alanin üretir. Açlık veya karbonhidrattan fakir bir diyet alımı sırasında, piruvat dehidrojenazın yağ asitleri ve keton cisimlerinin oksidasyonu ile inaktive olması nedeniyle piruvat alanine dönüşür. Glutamin, glutamat ve amonyaktan glutamin sentaz katalizörlüğünde sentezlenir.

Glutamat ise, oksaloasetat ve asetil-CoA yoluyla TCA döngüsünde sitrattan üretilen a-ketoglutaratın transaminasyonu ile sentezlenir. Tüm amino asitler asetil-CoA üretebilir. Lösin ve lizin (yalnızca asetil-CoA'ya oksitlenen) hariç tümü, glutamat sentezini geliştirmek için a-ketoglutaratın net sentezinde kullanılabilir. Amonyak, glutamat dehidrojenaz ve AMP deaminaz reaksiyonlarında üretilir.

İnce bağırsağın mukozası diyetle alınan glutamin, glutamat, asparajin ve aspartatı oksidasyon yoluyla CO_2 ve H_2O 'ya veya laktat, alanin, sitrülün ve NH_3 'e dönüştürerek metabolize eder. Bu ara ürünler ve metabolize edilmemiş diyet amino



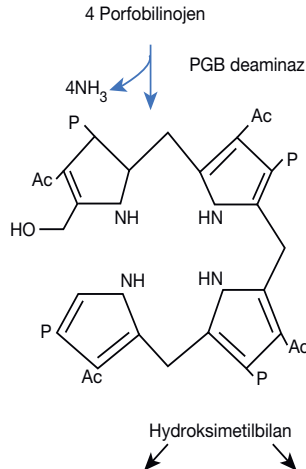
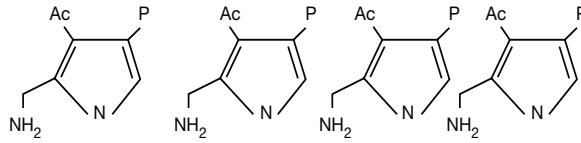
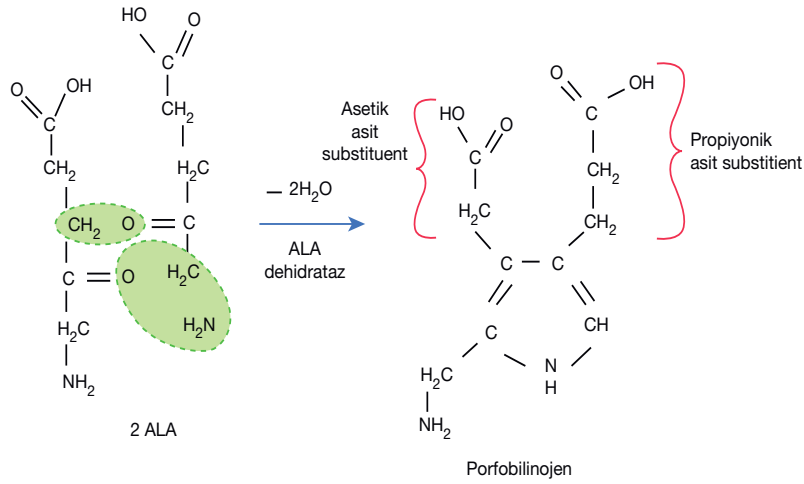
Şekil 15.5. Amino Asit Metabolizmasının özeti

Üre Siklusunun Genel Reaksiyonu

Karbamoil fosfat sentaz reaksiyonunda iki ATP molekülü ve argininosüksinat sentezinde bir ATP molekülü kullanılır. Bu nedenle, amino asitlerin oksidatif deaminasyonu ile üretilen NADH'nin mitokondriyal oksidasyonu sırasında ATP sentezlenmesine rağmen, üre sentezi enerji açısından pahalı bir süreç olarak kabul edilebilir. Argininosüksinat sentezi için gerekli olan hem amonyak hem de aspartat, glutamattan elde edilir. Amonyak, glutamat dehidrojenaz reaksiyonu ile oluşturulurken, aspartat, glutamat oksaloasetat transaminaz (GOT) reaksiyonu yoluyla glutamatin oksaloasetat ile transaminasyonu ile oluşturulur.

Üre döngüsünde oluşan fumarat, sitrat döngüsünün enzimleri tarafından malata ve ardından oksaloasetata dönüştürülür ve transaminasyon yoluyla daha fazla aspartat üretimi için kullanılabilir.

Üre sentezindeki anahtar enzimlerin çoğu mitokondride yer alır. Mitokondriyal enzimler arasında, özellikle glutamat oksaloasetat transaminaz, glutamat dehidrojenaz, karbamoil fosfat sentaz, ornitin transkarbamilaz ve N-asetilglutamat sentaz yer alır.



Şekil 15.14. Heme Biyosentezi

hormonal değişiklikler ve bazı ilaçlar tarafından indüklenebilir. Bu ilaçlar, sitokrom P-450'yi indükleyici olduklarından ve muhtemelen duyarlı deneklerde akut belirtileri hızlandırır. Başlıca hepatik porfiriler arasında akut aralıklı porfiri, variegate porfiri, kalıtsal koproporfi ve porfiri kutanea tar da bulunur. Başlıca eritropoietik porfiriler, kalıtsal eritropoietik porfiri ve eritropoietik protoporfiridir.

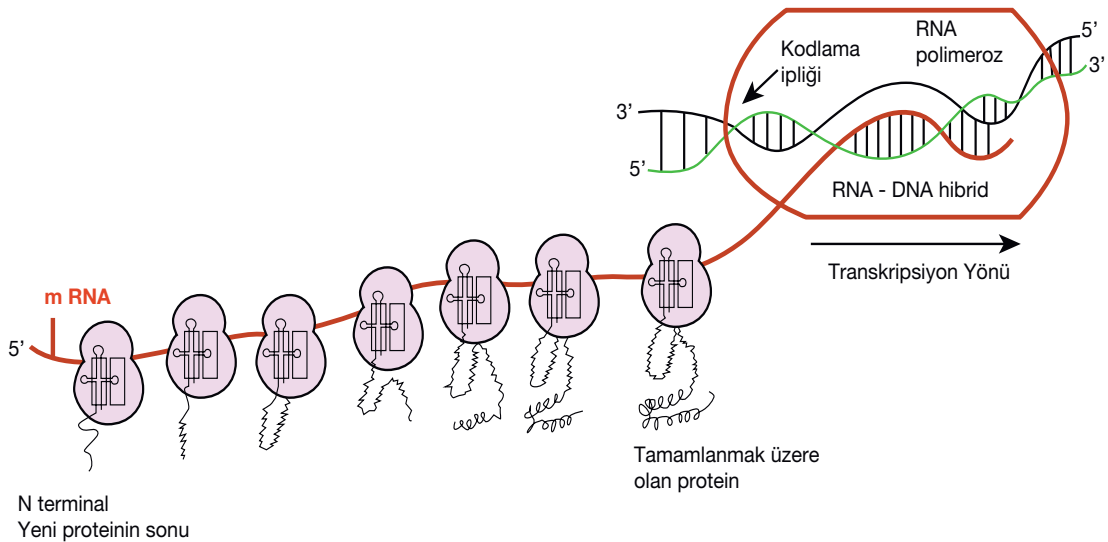
Hem Biyosentez yolu ve Porfirialar ve enzim defektleri

Hem Yıkımı

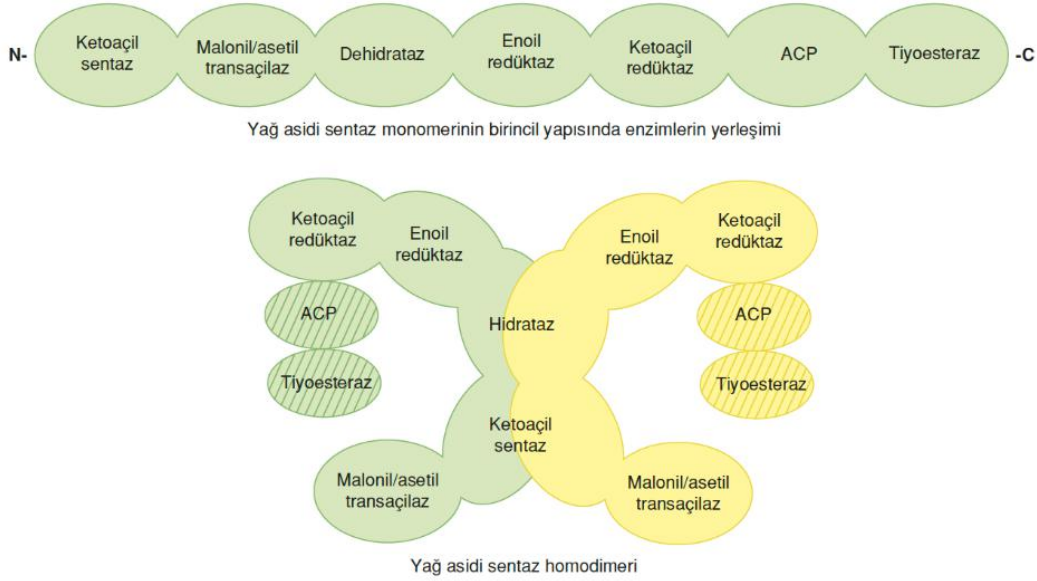
Memelilerde heme proteinleri parçalandığında, polipeptitler amino asitlere hidrolize edilirken, heme grupları demirle-rinden kurtulur ve bilirubine dönüştürülür. Karaciğere taşınmasından sonra, bilirubin, glukuronik asit ile birleştirilir

Tablo 15.3. Sindirim Sisteminin ana proteolitik enzimleri

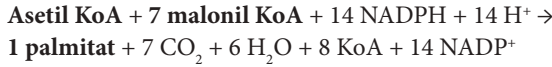
Enzim	Zimosen / Aktif form	Kaynak	Aktivasyon modu	Tercihen yıkıma maruz kalan bağlantılar	Optimum ph
Erdopeptidozlar					
Pepsinojen	Pepsin	Mide Mukozası	Ha ve atokatalitik	Phe, iyi ve Trp'nin -NH- grubuna katkıda bulunanlar	1.5 - 2.0
Tripsinojen	Tripsin	Pankreas	Enterokinaz ve atokatalitik	Lys ve Arg'nin -CO- grubu sağladığı yerler	7.0 - 9.0
Kimotripsinojen	Kimotripsin	Pankreas	Tripsin	Phe, Tyr, Trp ve daha az ölçüde Leu ve Met'n -CO- grubuna katkıda bulunanlar	7.5 - 9.0
Ekzopeptidozlar					
Prokarboksi peptidaz	Karboksi peptidaz	Pankreas	Tripsin	C terminal aminoasidi zincirinin geri kalanına bağlayan bağ	7.2
-	Amino peptidaz	Bağırsak epiteli	-	N terminal aminoasidi zincirinin geri kalanına bağlayan bağ	7.4
-	Dipeptidaz	Bağırsak epiteli	-	Dipeptit oluşturmak için iki aminoasidi birleştiren bağ	



Şekil 15.20. Bakteriyel Polisomlar; 70S ribozomu ve mRNA'nın hareketi ve protein zincirinin büyümesini gösteren diyagram



Şekil 16.3. YAS enzim kompleksi



Primer olarak kullanılan asetil KoA, palmitatın 15 ve 16 karbon atomlarını oluşturur. Sonraki tüm C2 ünitelerinin kaynağı malonil KoA'dır. Propionil KoA ise tek sayıda karbon atomuna sahip uzun zincirli yağ asitlerinin sentezi için primer görevi görür.

Yağ Asidinin Uzatılması ve Doymamış Hale Getirilmesi

Diyet kaynaklı veya de novo olarak sentezlenen palmitat uzatılma (elongasyon), doymamış hale getirilme (desatürasyon) ve hidroksilasyon reaksiyonlarıyla değişikliğe uğrayabilir. Asetil KoA'nın eklenmesiyle yağ asitlerinin uzatılması mitokondride gerçekleşir. Ancak, endoplazmik retikulumla bağlantılı enzimler (mikrozomal sistem) tarafından katalize edilen uzatılma reaksiyonları yağ asidinin uzatılması için en önemli sistem olduğu düşünülmektedir. Bu mikrozomal sistem asetil ünitelerinin indirgeyici olarak NADPH'yi kullanarak malonil KoA şeklinde doymuş (C10-16) veya doymamış (C18) yağ asitlerine eklenmesiyle meydana gelir. Reaksiyonların sıralaması yağ asidi sentaz tarafından katalize edilen reaksiyonlarındaki gibidir (Şekil 16.5).

Hayvanlar yağ asitlerini doymamış hale dönüştürebilen enzim sistemlerine sahip olmalarına rağmen uzun zincirli yağ asitlerinin 9. karbonunun ötesine bir çift bağ yerleştiremezler. Palmitattan palmitoleat üretilebilmesi ve stereattan oleat sentezlenebilmesi doymamış hale dönüştürmeye birer örnektir. Bu monoenoik yağ asitlerinin her biri 9,10-doymamış bileşiklerdir. Doymamış hale getirme sistemi (karmaşık işlevli oksidaz) endoplazmik retikulumda gerçekleşir ve şöyle özetlenebilir:



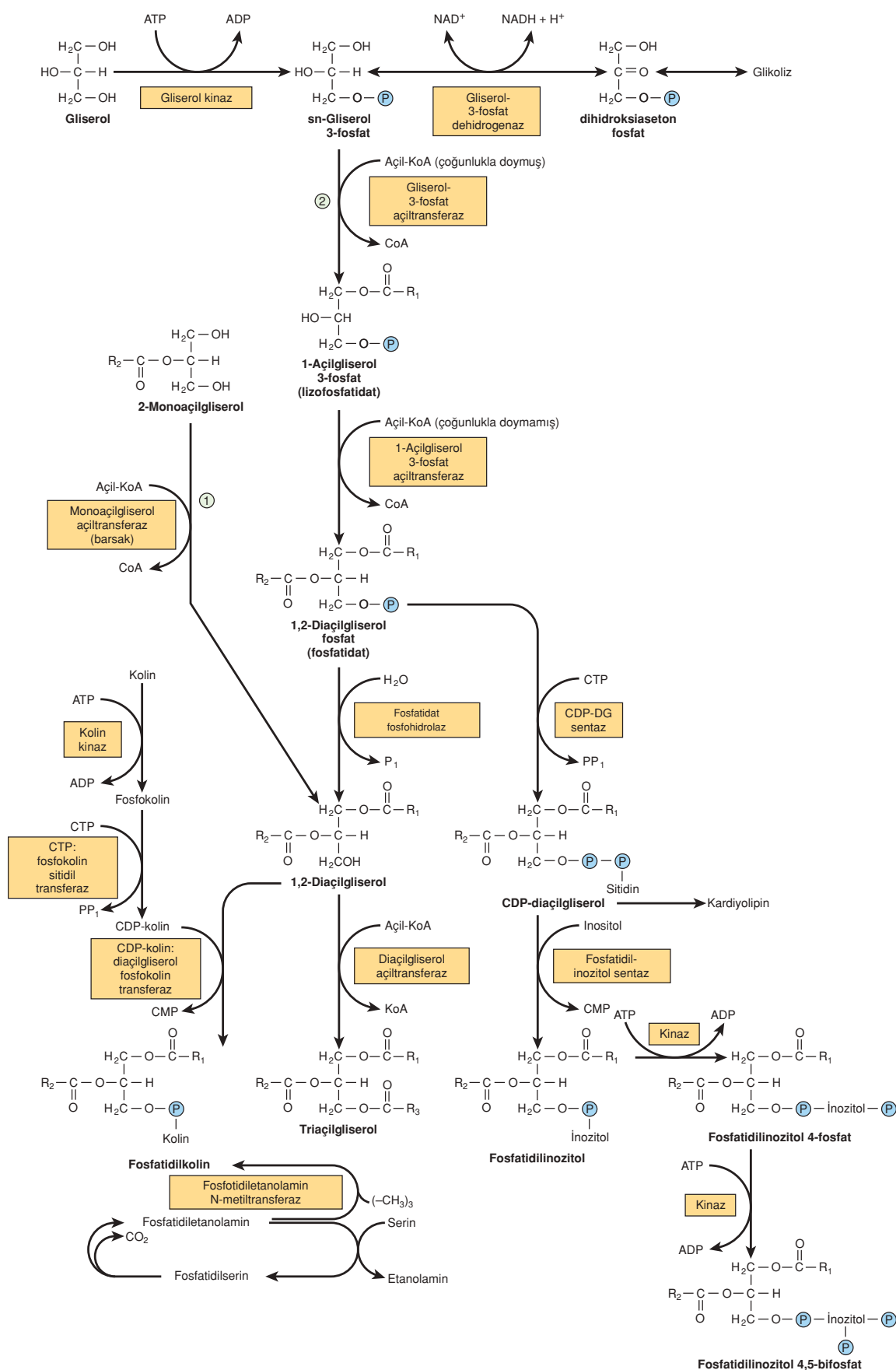
Çeşitli hayvan türlerinde, çift bağlar desatürazlar aracılığıyla yağ asitlerinin Δ^4 , Δ^5 , Δ^6 ve Δ^9 pozisyonlarına eklenebilir (Şekil 16.6). Oleattan ilave uzatılma ve/veya doymamış hale getirme reaksiyonlarıyla doymamış yağ asitlerinin değişik şekilleri oluşturulabilir. Oleat, omega-9 (ω -9) serisi doymamış yağ asitlerinin düzeyini artırır.

İki esansiyel yağ asidi olan linoleat ve linolenatın uzatılması ve doymamış hale getirilmesiyle diğer çoklu-doymamış yağ asitlerinin değişik şekilleri oluşur. Araşidonat ($\text{C}_{20}^{\Delta 5}$, 8,11,14) gibi ω -6 çoklu-doymamış yağ asitleri linolenattan sentezlenir. Balıkların yağında bulunan $\text{C}_{20}^{\Delta 5}$, 8,11,14,17 ve $\text{C}_{22}^{\Delta 4}$, 7,10,13,16,19 gibi ω -3 çoklu-doymamış yağ asitleri linolenattan sentezlenir.

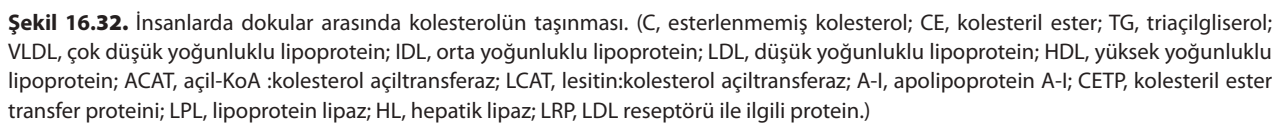
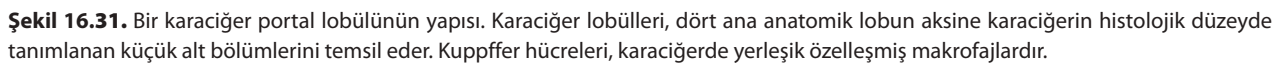
Araşidonik Asit Sentezi

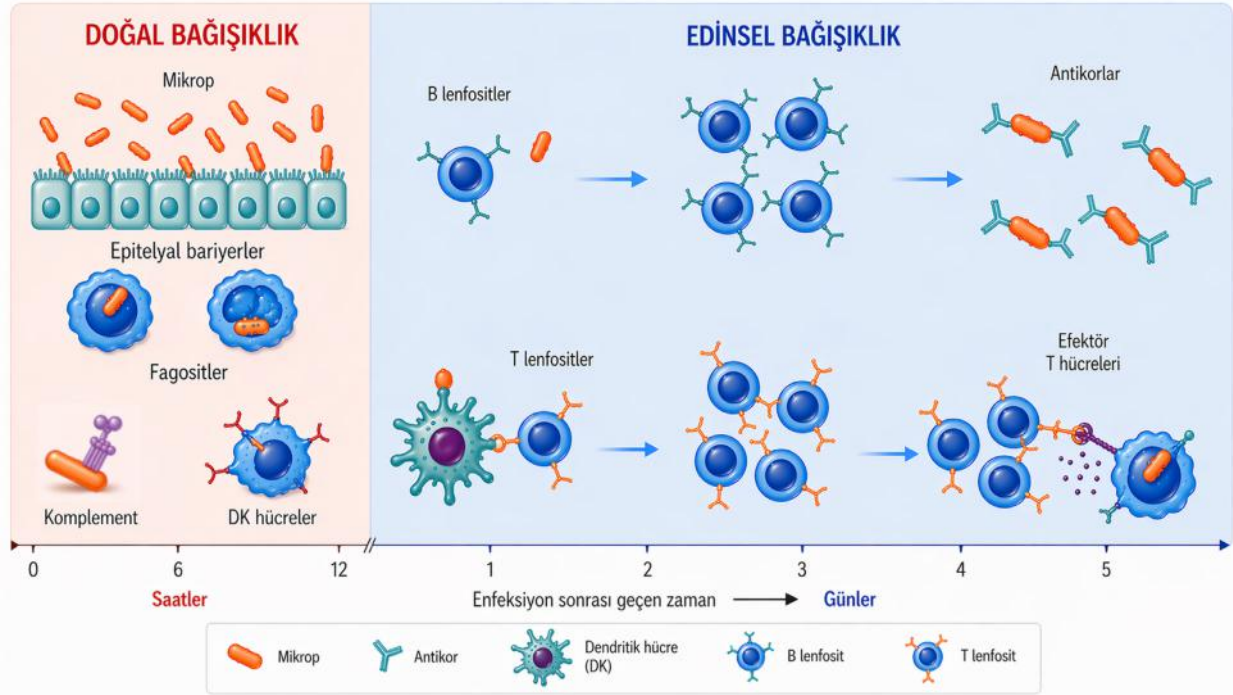
İnsanlar için biyolojik öneme sahip başlıca eikozanoidler, C_{20} omega-6 çoklu doymamış yağ asidinden (PUFA), yani araşidonik asitten türetilen bir grup moleküldür. Biyolojik olarak önemli eikozanoidler, linoleik asitten araşidonik aside giden reaksiyon yolunda üretilen dihomogamma-linolenik asitten (DGLA) türetilir. Araşidonik asit, hücre içinde ağırlıklı olarak membran fosfolipidlerinin C-2 konumunda bulunur ve PLA2'nin aktivasyonu ile fosfolipitten koparılır. Araşidonik asitin diyet kaynaklı ve doğrudan öncül maddesi, esansiyel yağ asidi olan linoleik asittir. Linoleik asit, 3 reaksiyonla araşidonik aside dönüştürülür (Şekil 16.7).

Δ^6 -desatürazın aktivitesi yavaştır ve enflamatuar durumların yanı sıra beslenme yetersizlikleri nedeniyle daha da yavaş hale gelebilir. Bu nedenle, araşidonik asit sentezi için maksimum kapasite, Δ^6 -desatürazın ürünü olan gamma-linolenik asit (GLA) üzerinden gerçekleşir. GLA, önce dihomogamma-linolenik aside (DGLA) ve ardından araşidonik aside dönüştürülür. Δ^6 -desatüraz gibi, Δ^5 -desatüraz aktivitesi de araşidonik asit sentezinde hız sınırlayıcıdır ve aktiviteleri diyet ve çevresel faktörlerden etkilenir. Δ^5 -desatürazın sınırlı aktivitesi



Şekil 16.17. Triaçilgliserol ve fosfolipidlerin biyosentezi (1, Monoaçilgliserol yolu; 2, gliserol fosfat yolu). Fosfatidiletanolamin, kolinden fosfatidilkolin oluşumu için gösterilene benzer bir yolla etanolamin'den oluşturulabilir.





Şekil 19.1. Doğal ve Adaptif Bağışıklığın Karşılaştırılması

Doğuştan Gelen Bağışıklık

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, enfeksiyona karşı patojenlerin girişini ve gelişmesini önleyen birkaç farklı birinci basamak bariyer içerir. Bu fiziksel, fizyolojik, kimyasal ve biyolojik bariyerlerin işlevlerindeki aksama klinik durumlarla sonuçlanabilmektedir.

Bununla birlikte, bu bariyerler kolonizasyon ve enfeksiyonu önlemek için çeşitli hücresel ve humoral ajanlarla (hem doğuştan gelen hem de adaptif bağışıklık sistemlerinden) paralel olarak çalışmaktadır.

Fiziksel Bariyerler

Bu bariyerler patojenlere karşı fiziksel bir engel oluşturur. En büyük bariyer, geniş bir yüzey alanına sahip olan ve vücudun dış yüzeylerinin çoğunu kaplayan deridir. Yüzeysel olarak, deri, sürekli olarak dökülen ve bu sayede kendisine tutunan mikropların uzaklaştırılmasını kolaylaştıran, çok sayıda ölü hücreden oluşmuş, keratinleşmiş epitel katmanına sahiptir.

Solunum, gastrointestinal ve idrar yollarının mukoza zarları da dış ortamla temas halindedir. Bunların en dış kısmındaki epitel tabakası sıkı bağlantılarla bir arada tutulmakta bu da onu daha derinlere ulaşabilecek patojenlerin erişimini engelleyecek kadar sağlam kılmaktadır.

Doğuştan gelen sistemin ait bir diğer fiziksel bariyer de bronşiyal sillerdir. Bu hücreler, patojenlerin solunum sisteminden kademeli olarak uzaklaştırılmasını sağlayan mukosiliyer aparatı oluşturur.

Bunlara ilaveten, bazı yüzeyler ve bileşenleri çeşitli salgılar tarafından sürekli desteklenir. Salgıların serbest akışı ve drenajı enfeksiyonların önlenmesinde önemlidir. Gözyaşı, idrar, tükürük, safra, pankreas salgıları, mukus ve yağ salgıları, patojenik tutunmayı ve vücut yüzeyleriyle temas süresini azaltarak üzerinden aktıkları yüzeyleri enfeksiyondan korumaya yardımcı olur. Bu akış engellenirse; durağan sıvı, çeşitli mikroorganizmaları besleyici ve enfeksiyonu destekleyici bir ortam haline gelir.

Fizyolojik Bariyerler

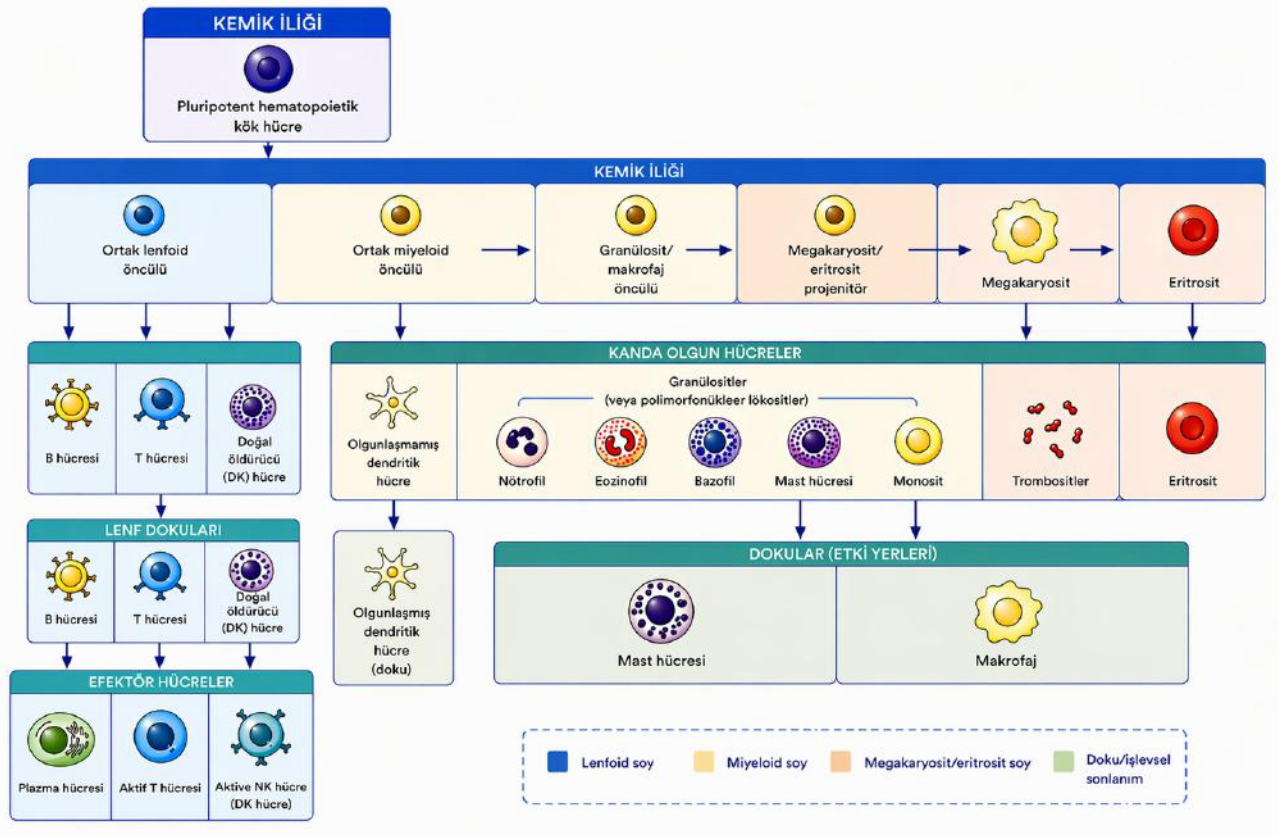
Vücudun fizyolojik bariyerleri, patojenlere yanıt olarak onları sistemden uzaklaştırmak için meydana gelen süreçlerdir ve konuma ve duruma bağlı olarak değişir. Başlıca fizyolojik bariyerler şunlardır:

- İshal
- Kusma
- Öksürük
- Hapşırık

Kimyasal Bariyerler

Genel olarak, enfeksiyona karşı iki ana kimyasal bariyer vardır. Birincisi, pH gibi mikro-çevresel faktörlerdir. Vücudun belirli bölgelerindeki nispeten düşük pH, patojen gelişimini engeller. Örneğin, vücudun aşağıda belirtilen bölgeleri asidik bir pH'ya sahiptir:

- Deri-pH 5,5
- Mide asidi-pH 1-3
- Vajina-pH 4,4



Şekil 19.2. Bağışıklık sisteminin hüresel bileşenleri

B hücresi popülasyonundan çıkarılır. Bu hücrelerin ortadan kaldırılması, bağışıklık sisteminin bu antijenleri yabancı olarak tanıma olasılığının azalmasını sağlar (immün tolerans). Ortadan kaldırılmayan hücreler (yani kendinden olmayan antijeni tanıyanlar) olgun naif B hücrelerine dönüşmeye devam eder, iliği terk eder ve antijenlerle karşılaşabilecekleri periferik lenfoid organlara girerler.

II. T hücreleri: T hücreleri, kemik iliği kök hücrelerinden gelişerek timusa gider ve burada kapsamlı bir seleksiyondan geçer. 3 ana T hücresi türü vardır (Şekil 19.4):

i) Yardımcı T (Th) hücreleri genellikle CD4'tür ancak CD8 de olabilirler. Th0 hücrelerinden aşağıdakilerden birine farklılaşırlar:

Th1 hücreleri: Genel olarak Th1 hücreleri sitotoksik T hücreleri ve makrofajlar aracılığıyla hücre aracılı bağışıklığı destekler ve bu nedenle özellikle hücre içi patojenlere (örneğin virüsler) karşı savunmada yer alır. Ayrıca bazı antikor sınıflarının üretimini de artırırlar.

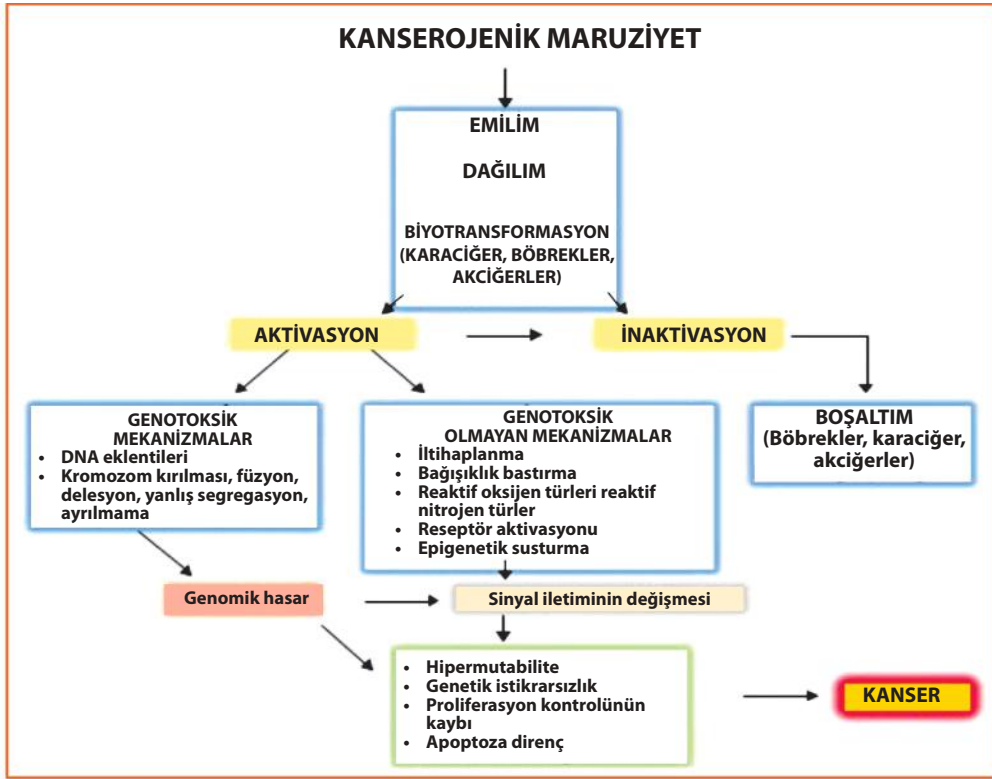
Th2 hücreleri: Th2 hücreleri özellikle B hücreleri tarafından antikor üretimini (humoral bağışıklık) teşvik etmekte uzmanlaşmıştır ve bu nedenle özellikle hücre dışı patojenlere (örneğin, bakteriler, parazitler) yönelik yanıtların yönlendirilmesinde rol oynar.

Th17 hücreleri: Th17 hücreleri doku enflamasyonunu teşvik eder.

ii) Düzenleyici (baskılayıcı) T (Treg) hücreleri immün yanıtların baskılanmasına aracılık eder ve genellikle Foxp3 transkripsiyon faktörünü eksprese eder. Timus içerisinde (doğal Treg) ya da periferde antijenle karşılaştıktan sonra (indüklenmiş Treg) geleneksel T hücrelerinden gelişen CD4 ya da CD8 T hücrelerinin işlevsel alt kümelerinden oluşurlar. Düzenleyici T hücreleri, immünosupresif özelliklere sahip dönüştürücü büyüme faktörü (TGF)-beta ve interlökin (IL)-10 gibi sitokinler salgılar veya immün yanıtı baskılar.

iii) **Sitotoksik:** Sitotoksik T (Tc) hücreleri genellikle CD8'dir ancak nadiren CD4 de olabildiği bazı çalışmalarda bildirilmiştir; hücre içi patojenleri, özellikle de virüsleri ortadan kaldırmak için hayati öneme sahiptirler. Tc hücreleri organ nakli reddinde rol oynar.

Seleksiyonda, self MHC molekülleri tarafından sunulan self antijene tepki veren (veya sunulan antijenden bağımsız olarak self MHC moleküllerine güçlü tepki veren) T hücreleri apoptoz ile elimine edilerek otoimmünite olasılığı sınırlandırılmaktadır. Sadece self MHC molekülleriyle kompleks oluşturmuş non-self antijeni tanıyabilen T hücreleri hayatta kalır; periferik kan ve lenfoid dokular için timusu terk ederler.



Şekil 20.3. Kimyasal bileşiklerin metabolik aktivasyonu ve genotoksik ve genotoksik olmayan etkiler.

(*Retrovirus* tip C, *Retrovirus* tip B) virusların kansere neden olabildikleri tespit edilmiştir.

Kanser oluşumunda genler ve bu karsinojenler arasındaki etkileşim önemli olmakla beraber diğer risk faktörleri de rol oynar. Yaş, kanser gelişiminde çok önemli bir faktördür. Yaşlanma ile kanser riski arasında doğru orantı bulunmaktadır. Bunun altında yatan neden, vücudun yaşlanması ile onarım mekanizmasının kademeli olarak bozulmasıdır. Yaşın yanı sıra, diğer risk faktörleri olarak yaşam tarzı (örn. sigara içmek, aşırı alkol almak, egzersiz eksikliği ve kötü beslenme) ve kötü çevresel faktörlere (örn. kirlilik) maruz kalmak gösterilmektedir.

İnsanlarda yaygın olarak görülen kanserler ve neden olan maddeler Tablo 20.1'de özetlenmiştir.

ANTİMUTAJENLER

Antimutajenler tümörün ilerlemesini durduran ya da yavaşlatan maddeler olarak tanımlanmaktadır. Doğada antimutajen olarak etkili olan birçok madde bulunmaktadır. A vitamini ve karotenoidlerin kanser oluşumunu tersine çevirdiği gösterilmiştir. E vitamini, serbest radikallerin ve süperoksitlerin neden olduğu hasarı önleyen bir antioksidan olarak görev görür. Anilin ile çalışan kişilerin düzenli olarak C vitamini alması yeni kanser vakalarının oluşmasını engellemiştir. Bitki yumruları, fasulye ve yapraklı sebzelerin tümör ilerlemesini engellediği gösterilmiştir. Zerdeçaldaki sarı madde olan Kurkumin'in mutasyonları önlediği bilinmektedir. Diyetin lif içeriğinin de kanser oluşumuna karşı

faydalı etkisi bulunmaktadır. Düşük protein ve düşük yağlı beslenmenin hayvan çalışmalarında kanser riskini azalttığı bildirilmiştir. Flavonoidler de antimutajenik özelliklere sahip fitokimyasallardır. Üzüm, çilek, ceviz gibi meyvelerde bulunan fenolik bileşiklerin antimutajenik etkisi bulunmaktadır. Yeşil çayın duman kaynaklı mutasyonlara karşı etkili olduğu gösterilmiştir.

KANSER GELİŞİMİNDE ROL OYNAYAN GENLER

Hücre döngüsü ile ilişkili olarak kanser gelişiminde rol oynayan genler başlıca iki gruba ayrılmaktadır: Bunlar; Onkogenler ve Antionkogenlerdir (Tümör baskılayıcı genler).

Normal koşullarda onkogenler ve antionkogenler hücre döngüsü ile hücrelerin büyüme ve bölünmelerini kontrol eder. **Protoonkogenler**, normal hücreler mutasyona uğradığında kanserli hale gelmesine neden olan hücre büyümesini ve bölünmesini ilerleten genlerdir. Belli başlı görevleri arasında; transkripsiyon, büyüme, apoptozun baskılanması, kromatin'in modifiye edilmesi ve hücre içi sinyal iletimi yer almaktadır. Bu ürünlerin aktiviteleri transkripsiyon, translasyon ve protein modifikasyonu seviyelerinde yapılan düzenlemenin de içinde bulunduğu çok çeşitli yollarla kontrol edilmektedir. Hücreler sessiz döneme (G0 evresi) girdiklerinde ve bölünmeyi sona erdirdiklerinde, birçok protoonkogen ürünün ifadesi de baskılanır. Ancak, kanser hücrelerinde bir ya da daha fazla protoonkogenin üzerindeki bu baskı ortadan kalkar ve bu genlerin aktiviteleri normal bir

karaciğere gelir ki burada albumininden ayrılır. Hepatositlere giren unkonjuge bilirubin **UDP-glukuronik asitle glukuronil transferaz** tarafından konjuge edilerek **konjuge bilirubine (direk bilirubin, bilirubin diglukuronidleri)** dönüştürülür. Safra kanalı ile barsağa dökülen bilirubin konjugatları ileumun son kısmı ve kolona geldiğinde fekal mikrobiyotanın **β -glukuronidazları** ile glukuronik asidinden ayrılır. Barsak bakterileri tarafından **ürobilinojenler** denilen renksiz bir grup tetrapirrol bileşiklerine indirgenir. Ürobilinojenlerin çoğu feçesle atılırken küçük bir kısmı pasif olarak kolondan geri emilerek portal dolaşımla hepatositlere geçer (**intrahepatik ürobilinojen siklusu**) ve safra içine verilerek karaciğerden uzaklaştırılır. Aynı zamanda karaciğerden sistemik dolaşıma verilen ürobilinojenler ise böbreklerde **sarı renkli ürobiline** okside edilerek idrarla atılır. Çoğu barsakta bulunan ürobilinojenler **sterkobilinojene** ve o da renkli **sterkobiline** dönüşür ki bu da gaitaya rengini verir (Şekil 21.3).

HEMOGLOBİN OKSİJENİ KOOPERATİF OLARAK BAĞLAR

Hemoglobin: Molekül pO_2 'nin fazla olduğu akciğerlerde oksijeni yüksek affinite ile bağlarken, pO_2 'nin az olduğu perifer dokularda ise kolayca serbest bırakmalıdır.

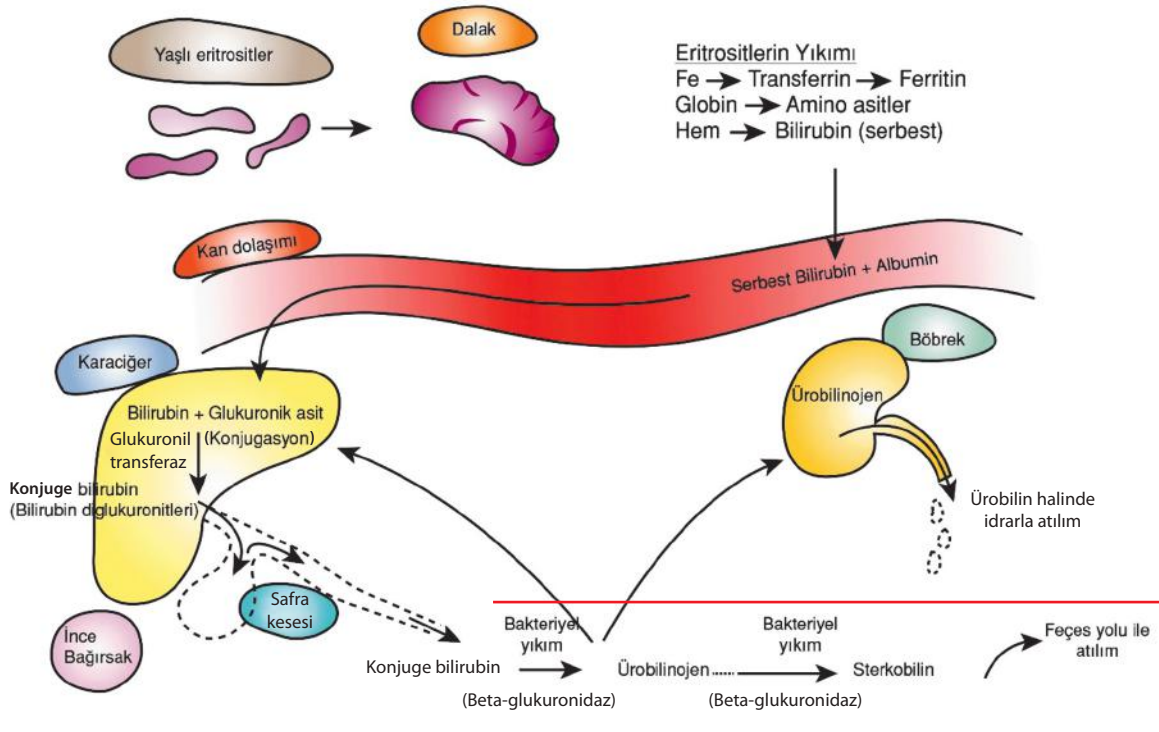
Bir Hb molekülü 4 adet Hem taşıdığından toplam 4 O_2 molekülünü bağlayabilir. 1 g Hb 1.34 ml oksijen taşır. Tek bir eritrosit yaklaşık 300 milyon Hb molekülü içerebilir ve böylece 1.2 milyara kadar oksijen molekülü bağlanıp taşıyabilir.

Hb'deki Fe^{+2} , 6 koordinasyon bağına sahiptir. Bunlardan dördü porfirin halka sisteminin azot atomlarına bağla-

nır. Beşinci bağ globindeki histidin amino asidinin azotu ile altıncı bağ ise oksijen molekülüne bağlanarak hemoglobini teşkil eder. Hb'e reverzibl olarak O_2 bağlandığında oluşan parlak kırmızı renkli bu yapıya **oksihemoglobin (HbO_2)** adı verilir. Oksihemoglobinde demir Fe^{+2} şeklinden Fe^{+3} şekline oksitlenmediğinden bu durum bir oksidasyon olayı olmayıp Hb'nin oksijenasyonudur. İlk oksijen molekülünün Hem'e kooperatif olarak bağlanması sonucu diğer Hem gruplarının da oksijene olan ilgisi artar ki buna **Hem-Hem etkileşimi** denir. Nitekim Hb'nin son bağlanan oksijene ilgisi ilk bağladığına göre 300 kat daha fazladır. Oksijenin reverzibl bağlanması ortamın pH'sı, oksijen kısmi basıncı (pO_2) ve 2,3-difosfoglisarat konsantrasyonuna bağlıdır. Akciğerlerde yüksek olan pO_2 (13.3 kPa) nedeniyle Hb oksijeni bağlarken düşük pO_2 'li (4 kPa) periferik dokularda ise serbest bırakır.

Hem-Hem etkileşimi: İlk O_2 molekülünün heme bağlanması diğer komşu altbirimlerinde konformasyonel değişimlere neden olur. Böylece T formundan R formuna geçiş ilkine göre diğer alt birimlerde daha kolay olur.

Hb'e oksijenin reverzibl bağlanması α, β -dimerleri arasındaki iyonik ve hidrojen bağlarının kopmasına, yapıdaki bir çift α, β alt dimerinin diğer α, β alt dimer çiftine göre ekseninde 15° 'lik bir dönüş yapmasına neden olur ki tetramer yapısı sıkışır. Bu durum demirin oksijene doğru hareketini sağlayarak Hem'in oksijene olan affinitesi artar. Sonuçta Hb'de dimerlerin oksijene ilgisinin fazla olduğu **R (relaks form) formuna** geçiş sağlanmış olur. Bu form yüksek pH, düşük pCO_2 ve düşük 2,3-difosfoglisaratın bulunduğu alveollerde tercih edilir. 2,3-difosfoglisarat RBC'lerde glikoliz yo-



Şekil 21.3. Eritrositlerin yıkımı

aldığı düşünülmektedir. **Titin, miyomesin ve miyozin**, sarkomerin merkezindeki kalın filamentleri A bandına tutturmak için bir ağ oluşturur. **Miyomesin, obscurin ve obscurin benzeri 1**, sarkomer boyunca kalın filament demetlerini birbirine bağlar ve kasılma sırasında kalın filamentler tarafından uygulanan kasılma kuvvetini eşitler.

Miyomesinin N-terminali, miyozin kalın filamentlerinin kuyruklarına bağlanırken, C-terminali, M-çizgisi içindeki miyomezin proteinlerinin dimerizasyonuna izin verir. Titinin C-terminali, miyomesin ile temas kurar ve birkaç miyomesin proteinini gevşek bir şekilde bir arada tutar. Bahsedilen yapılar ve bağlantılar M bandı için önemli olup sarkomerin dejenerasyonuna neden olur.

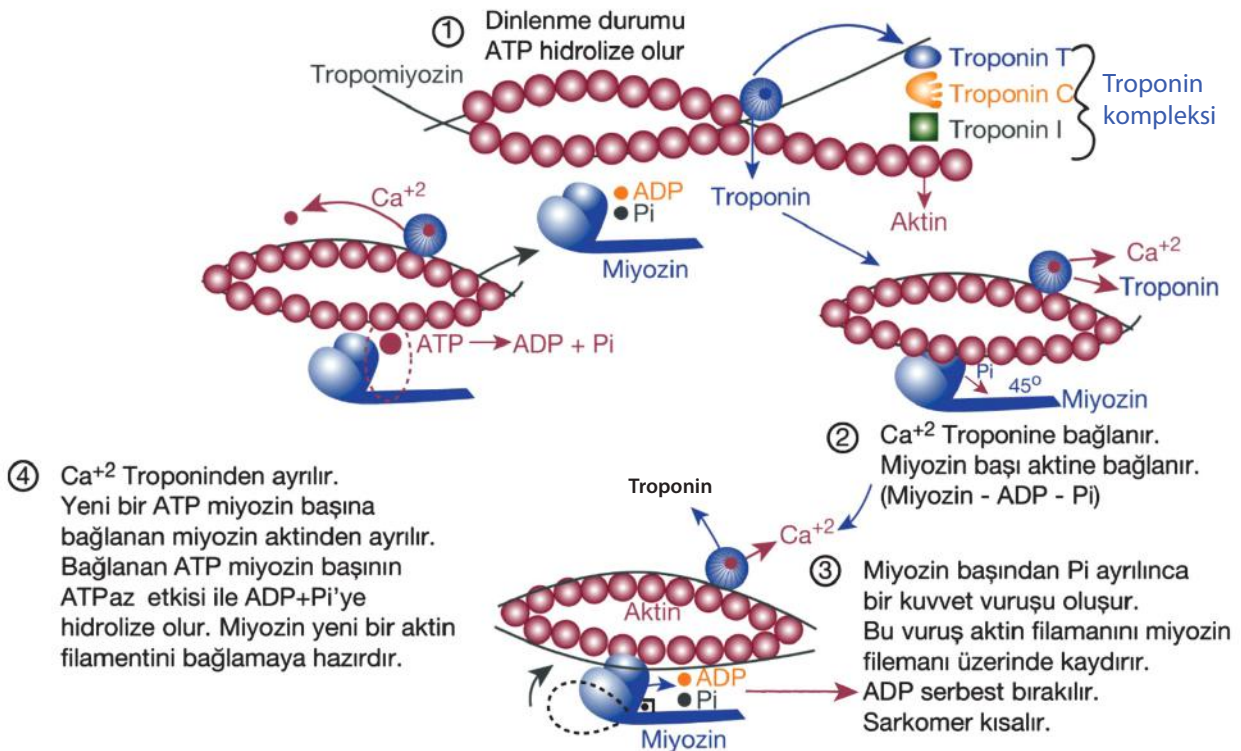
İnce filamentler belirli bir düzende kendilerine dik şekilde bulunan **Z diskine** bağlanır ki bu bağlantılar **dezmin, viementin ve α -aktinin** proteinlerini içerir.

KASILMANIN MOLEKÜLER MEKANİZMASI KAYAN FİLAN TEORİSİ İLE AÇIKLANIR

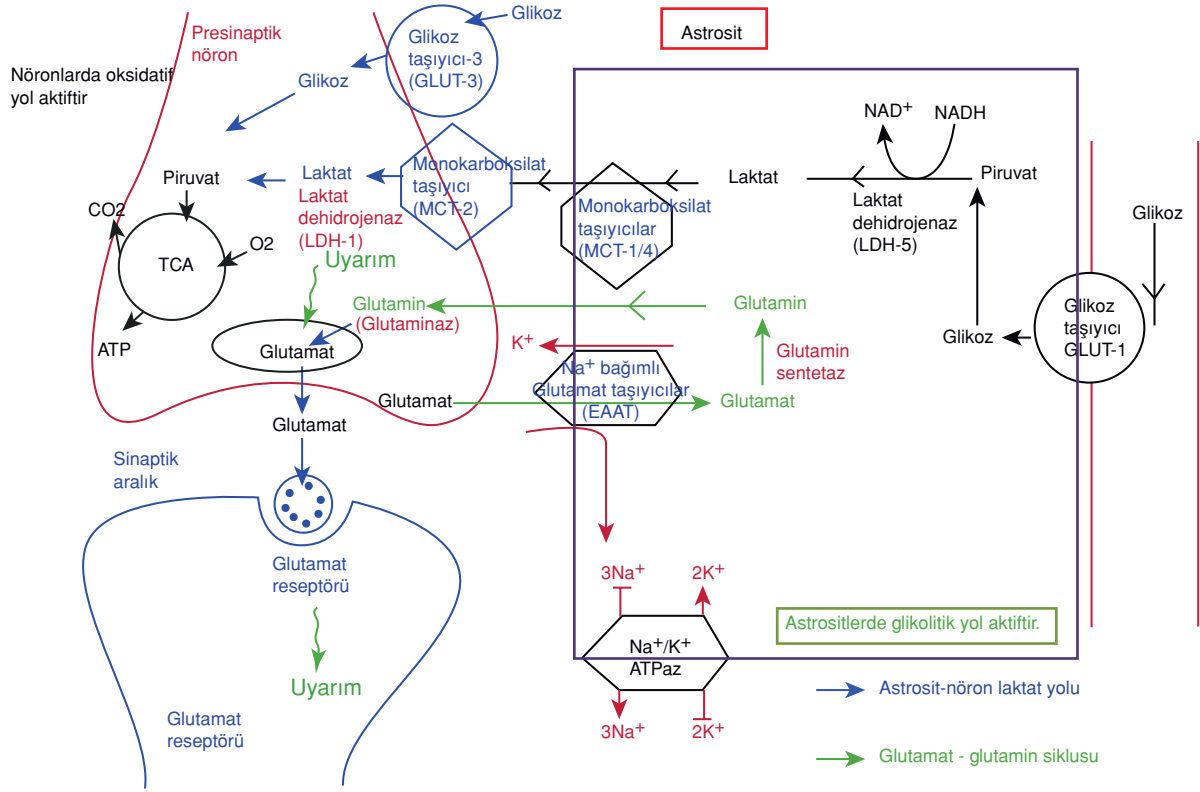
Kasılma kalın miyozin filamentlerinin ince aktin filamentleri üzerinde kayarak hareket etmesinden ibarettir. Bu esnada filamentlerin uzunluklarında değişim olmaz. Kasın kasılıp gevşemesi, **kayan filaman teorisi** adı altında gerçekleşen bir dizi moleküler olayları içerir. Kalın filamentlerden uzanan iki miyozin başından oluşan bir **miyozin çıkıntısı** çapraz köprü olarak bilinir. Her bir miyozin başının ise iki bağlanma yeri bulunur ki bunlardan biri adenozin trifosfat (ATP) ve

diğeri aktin bağlanması içindir. Buna göre kas kontraksiyonu globuler miyozin başlarının F-aktin filamentlerine döngüsel olarak bağlanması ve ayrılması şeklinde olur (**çapraz köprü döngüsü**) (Şekil 21.9).

- 1) Kasılma başlamadan önce miyozin çapraz köprülerinin başı ATP ile birleşir. Sonra miyozin başı **ATPaz (Mg^{+2} ye gerek duyar)** etkisi göstererek ATP'yi parçalar ki oluşan **ADP ve Pi** başa bağlı olarak kalır ve kullanılmak üzere enerji depolanmış olur.
- 2) ATP'nin bir miyozin başına bağlanması, miyosini daha önce bağlanmış olduğu aktinden ayırır ve böylece miyosinin başka bir aktin molekülüne bağlanmasına izin verilir. Açığa çıkan enerji miyozin başını dikey pozisyonda yeni bir güç vurum döngüsünü başlatmak üzere "hazır" hale getirir
- 3) Çapraz köprülerde, miyozin başları yeni bir aktin filamentine doğru 90 derecelik açı ile uzanır ancak henüz aktine bağlanmamıştır. (kas gevşektir)
- 4) İskelet kası motor bir sinirle uyarıldığında; sinir uç plağından salınan **asetil kolin** kas lifi sarkolemmasında Na^+ geçirgenliğini artırarak **membran depolarizasyonuna** neden olur. Bu uyarı **transvers tubul (T-sistemi)** adı verilen borucuklarla ve aynı zamanda miyofibriller arasına yerleşmiş **sarkoplazmik retikulum** aracılığı ile miyoflamentlere iletilir. Buna göre T-sistemi, kasın Z bandı hizasında sarkoplazmik retikulum ile temas halinde olup bu oluşan yapı **triad** adını alır. Sarkolemmadaki depolarizasyon buraya iletildiğinde Ca^{+2} 'nin sarkoplazmaya salınmasına neden olur ki konsantrasyonu 10^{-5} mol/L'e yükselir.



Şekil 21.9. Kasılmanın moleküler mekanizması



Şekil 21.15. Astrosit-nöron laktat yolu ve glutamat-glutamin yolu.

bondioksit ve suya dönüştürülür. Ayrıca glikoz pentoz monofosfat yoluna girdiğinde NADP sentezlenir ve bu reaktif oksijen türlerine karşı nöronların korunmasında önemlidir.

Presinaptik nöronda artan aktivite sonucu uyarıcı nörotransmitter olan glutamatın, **glutamat taşıyıcı** (EAAT3) ile sinaptik aralığa salınmasına neden olur. Salınan glutamat hem postsinaptik nörondaki reseptörleri uyarır. Bu arada astrositler, kendisine özgü **glutamat taşıyıcıları** (Na-bağımlı uyarıcı amino asit aktive edici taşıyıcılar olan EAAT1 ve EAAT2) yoluyla glutamata alırken 3Na^+ iyonu içeri ve K^+ dışarı atılır. Değişen hücre içi Na ve K dengesi Na^+/K^+ ATPaz ile tekrar sağlanır. Astrositlerdeki glutamat, **glutamin sentetaz** enzimi ile glutamine veya **glutamat dehidrojenaz** vasıtasıyla α -ketoglutarata dönüştürülür. Oluşan glutamin hücre dışı boşluğa geri salınır ve nöronlar tarafından alınarak **glutaminaz** tarafından tekrar **glutamata** dönüştürülür. Böylece beyindeki glutamat havuzu astrositler ile korunmuş olur. Bu yol **glutamat-glutamin** siklusu olarak bilinir (Şekil 21.15).

Hipoglisemi gibi durumlarda, glikojen ve amino asitler gibi alternatif enerji substratları sınırlı miktarda olmaları nedeniyle enerjiyi karşılamaya yetmez. Açlık, uzun süreli egzersiz ve diyabet gibi glikojen depolarının tükendiği ve enerjinin yağ asitleri oksidasyonundan karşılandığı durumlarda artan keton cisimlerinden **asetoasetat**, **β -hidroksibutirat** beyin dokusu tarafından kullanılabilir. β -Hidroksibutirat ve aseto-

asetat yağ asitlerinin aksine kan beyin bariyerini kolaylıkla geçebildiği için beyin için bir enerji kaynağıdır. Beyin, kan glikoz seviyeleri düşük olduğunda gerekli enerjisinin %60-70'ini keton cisimciklerinden karşılar. Bu cisimler, monokarboksilat taşıyıcılar 1 ve 2 tarafından beyne taşınır. 3 günlük açlık sonrası beyin, enerjisinin %25'ini keton cisimlerinden karşılar. Yaklaşık 24 gün sonra, keton cisimleri beyin ana yakıtı haline gelir ve beyin yakıt tüketiminin üçte ikisini keton cisimleri oluşturur. Bununla birlikte, son kanıtlar, besin kısıtlanması durumunda hafızayı korumak için glial hücrelerin lokal keton cisimlerini sentezleyerek nöronlara destek sağladığını göstermiştir.

NÖROTRANSMİTER MADDELER KİMYASAL SİNAPSLARIN VAZGEÇİLMEZİDİR

Nörotransmitter maddeler, sinaptik iletim sürecinde aksonların terminal ucundan salınarak nöronların birbirleriyle ve hedef hücrelerle iletişim kurmasını sağlayan endojen kimyasallardır.

Bir maddenin nörotransmitter madde olabilmesi için şu koşulları taşıması gerekir;

- Nöronda sentez edilebilmeli veya depolanabilir olmalıdır.

İkincil kemik dokunun yapısal olarak iki çeşidi vardır. Bunlar;

- Spongiyöz (süngerimsi) kemik; çok sayıda boşluklar içerir. Spongiyöz kemikte bulunan bu ağ şeklindeki boşluklar kemik iliği ve kan damarlarını içerir.
- Kompakt (sert) kemik; boşluk içermeyen yoğun alanlar şeklindedir.

Kemiğin gövde kısmı kompakt kemik dokusundan ibarettir. Sadece kemik iliği kavitesinin çevresinde az miktarda spongiyöz kemik bulunur. Kemik uçlarında ise spongiyöz kemik bol bulunurken, kompakt kemik sadece dış tabakada bulunur. Kemikte diyafizin ortasında ise kemik iliği bulunur. 2 tip kemik iliği vardır:

- Kırmızı kemik iliği, kan hücrelerinden oluşur. Yetişkinlerde kırmızı kemik iliği, sternum ve krsta iliaka gibi bölgelerde spongiyöz kemik boşluklarında bulunur. Kırmızı kemik iliği proteinden zengin, yağdan fakirdir. Kan yapımı kırmızı kemik iliğinde gerçekleşir.
- Sarı kemik iliği ise yağ hücrelerinden oluşur. Kan yapımı ile ilgisi yoktur. Fazla kan kaybı durumunda, sarı kemik iliği kırmızı kemik iliğine dönüşebilir (Şekil 21.23).

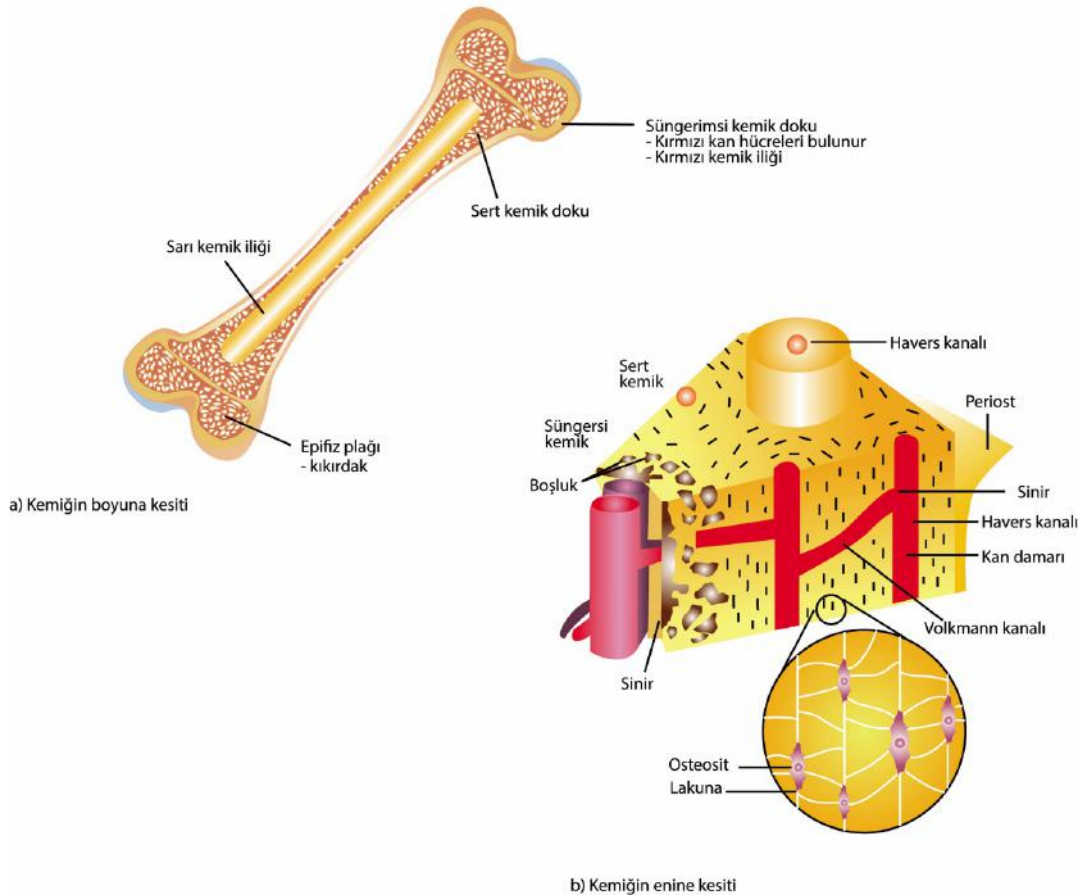
Canlılarda bulunan kemikler şekillerine göre uzun, kısa, yassı ve irregüler olmak üzere dört gruba ayrılırlar:

- Uzun kemikler: Boyutları ile diğer kemiklerden daha uzun olan kemiklerdir.
- Kısa kemikler: Uzunluk ve çapları hemen hemen birbirine eşit olan kemiklerdir.
- Yassı kemikler: İnce ve plak benzeri kemik çeşididirler. Kafatası gibi yassı kemiklerin her iki tarafı kompakt, içi veya ortası ise spongiyöz kemikten oluşur.
- Irregüler kemikler: Hiçbir kemik grubuna benzemeyen kemiklerdir.

Kemiğin gövde kısmına diyafiz, uç kısımlarına epifiz adı verilir. Diyafizin ortasında kemik iliği bulunur. Epifizlerdeki kıkırdak hücreleri bölündükçe ergenliğe kadar kemik büyümeye ve uzamaya devam eder. Kemiklerin dış yüzlerini (diğer kemiklerle eklem yaptıkları yerler hariç) örten örtüye periost adı verilir. Periostun kemiğe destek sağlama, beslenmesi, gelişimi ve onarılmasında önemli işlevleri vardır. Kemiğin eklem yapan kısımları ise kıkırdak ile kaplıdır.

KEMİK OLUŞUMU

Kemik, kemik oluşumu ve kemik yıkımı (rezorpsiyonu) süreçleriyle yenilenir. Bu süreçler osteoklastların (rezorpsiyon), osteoblastların (yapımı) ve osteositlerin (sürdürme) aktivitesine dayanır. Osteoklast hücrelerinin gerçekleştirdiği rezorpsiyon fazı yaklaşık 10 gün sürerken, ardından osteob-



Şekil 21.23. Kemiğin yapısı

VETERİNER HEKİMLİĞİ

BİYOKİMYA

AKIL NOTLARI

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

