

Eczacılık Fakóltesi

Biyokimya

Akıl Notları

Prof. Dr. *Samiye Yabanoğlu Çiftçi*



- Biyokimya Temel Kaynakları **Özetlendi.**
- Akılda Kalmayı **Kolaylaştıran İçerik.**
- Öğrenmeyi Kolaylaştıran **Görseller.**
- Uyarıcı Dikkat Kutuları ve **Nokta Bilgiler.**
- Kolay Öğrenme ve **Tekrara Uygun Format.**



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

Eczacılık Fakóltesi

Biyokimya



Akıl Notları

Referans Kaynaklar Sizin İçin Özetlendi !

Editör

Prof. Dr. Samiye Yabanoğlu Çiftçi

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakóltesi,
Biyokimya Anabilim Dalı



GÜNEŞ TIP
KITABEVLERİ

ECZACILIK FAKÜLTESİ BİYOKİMYA AKIL NOTLARI

Copyright © 2024

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: 978-975-277-985-3

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

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak biyokimyanın araştırma alanları da genişlemektedir. Bu alanların tamamını içeren bir kitaptansa farklı amaçlara hizmet edecek uygun içerikli kitaplara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kitaplar içeriklerine göre; çok fazla ayrıntı içeren “kapsamlı” düzey, “orta” düzey ve “temel” düzey olmak üzere kabaca üç gruba ayrılabilirler. Güncel kitapların çoğu “kapsamlı” düzeyde yazılmıştır, bu kitaplar okuyucuya olabildiğince ayrıntı sunmayı hedefler.

Daha az ayrıntı içeren, ilkeleri vurgulayan kapsamı belirli bir amaç doğrultusunda sınırlandırılmış “temel” düzey kitaplar ise bireylerin biyokimya yolculuğunda temelin sağlam olmasına ve daha fazla yarar sağlamasına hizmet eder.

Elinizdeki bu kitap olabildiğince özet olarak hazırlanmıştır: Makromolekülleri tanıtmayı, metabolik yolların nasıl organize edildiğine ve nasıl düzenlendiklerine özellikle vurgu yaparak temel metabolik yolları sunmayı ve bu yollardaki bazı patolojik durumlara dikkat çekmeyi hedeflemektedir.

Bu eserin oluşturulmasında emeği geçen tüm yazar hocalarıma teşekkür ederim. Bu kitabın, biyokimyanın büyüleyici dünyasına olan ilginizi sürdürmenize yardımcı olmasını ve bu bilgileri gelecekteki çalışmalarınıza entegre etmeniz için ilham olmasını umuyorum.

Saygılarımla,
Prof. Dr. Samiye Yabanoğlu Çiftçi

YAZARLAR

(Soyadına Göre Alfabetik)

Doç. Dr. İpek Baysal

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Hizmetleri
Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri
Programı

Prof. Dr. Samiye Yabanoğlu Çiftçi

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ayşe Ercan

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Zekiye Tuba Tüylü Küçükılınç

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

Arş. Gör. Ecz. Aysima Sezer

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

Dr. Öğr. Üyesi Seyhan Türk

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

Prof. Dr. Gülberk Uçar

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı

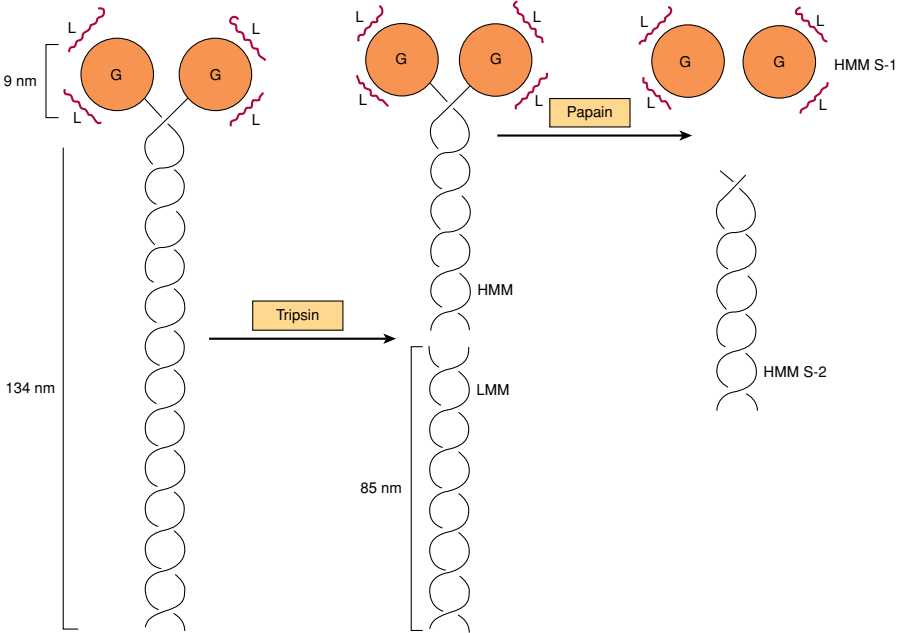
İÇİNDEKİLER

Bölüm 1:	SU	1
	<i>İpek Baysal</i>	
Bölüm 2:	AMİNO ASİTLER, PEPTİTLER VE PROTEİNLER	9
	<i>Zekiye Tuba Tüylü Küçükkılınç</i>	
Bölüm 3:	PROTEİNLERİN 3 BOYUTLU YAPISI.	25
	<i>Zekiye Tuba Tüylü Küçükkılınç</i>	
Bölüm 4:	PROTEİN FONKSİYONLARI.	41
	<i>Gülberk Uçar, İpek Baysal</i>	
Bölüm 5:	ENZİMLER.	55
	<i>Zekiye Tuba Tüylü Küçükkılınç</i>	
Bölüm 6:	NÜKLEOTİDLER VE NÜKLEİK ASİTLER	71
	<i>Gülberk Uçar, Ayşe Ercan</i>	
Bölüm 7:	DNA TABANLI BİLGİ TEKNOLOJİLERİ.	79
	<i>Ayşe Ercan</i>	
Bölüm 8:	BİYOLOJİK MEMBRANLAR VE TAŞIMA	81
	<i>Seyhan Türk</i>	
Bölüm 9:	BİYOSİNYALLEŞME	95
	<i>Samiye Yabanoğlu Çiftçi, Aysima Sezer</i>	
Bölüm 10:	BİYOENERJETİK ve BİYOKİMYASAL REAKSİYON TİPLERİ.	107
	<i>İpek Baysal</i>	
Bölüm 11:	GLİKOZ, GLUKONEOGENEZ VE PENTOZ FOSFAT	113
	<i>Samiye Yabanoğlu Çiftçi, Aysima Sezer</i>	
Bölüm 12:	SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ.	139
	<i>Samiye Yabanoğlu Çiftçi, Aysima Sezer</i>	
Bölüm 13:	YAĞ ASİTLERİNİN YIKIMI.	149
	<i>İpek Baysal</i>	
Bölüm 14:	AMİNO ASİT OKSİDASYONU VE ÜRE ÜRETİMİ	157
	<i>Gülberk Uçar, Zekiye Tuba Tüylü Küçükkılınç</i>	
Bölüm 15:	OKSİDATİF FOSFORİLASYON	177
	<i>Gülberk Uçar, Samiye Yabanoğlu Çiftçi, Aysima Sezer</i>	

Bölüm 16: AMİNO ASİTLERİN BİYOSENTEZİ	189
<i>Seyhan Türk</i>	
Bölüm 17: HORMON REGÜLASYONU	205
<i>Seyhan Türk</i>	
Bölüm 18: GENLER ve KROMOZOMLAR	215
<i>Ayşe Ercan</i>	
Bölüm 19: DNA METABOLİZMASI	221
<i>Ayşe Ercan</i>	
Bölüm 20: GENETİK BİLGİNİN İŞLENMESİ	229
<i>Ayşe Ercan</i>	
Bölüm 21: PROTEİN METABOLİZMASI	233
<i>Gülberk Uçar, Seyhan Türk</i>	
Bölüm 22: GEN İFADESİNİN DÜZENLENMESİ	247
<i>Seyhan Türk</i>	

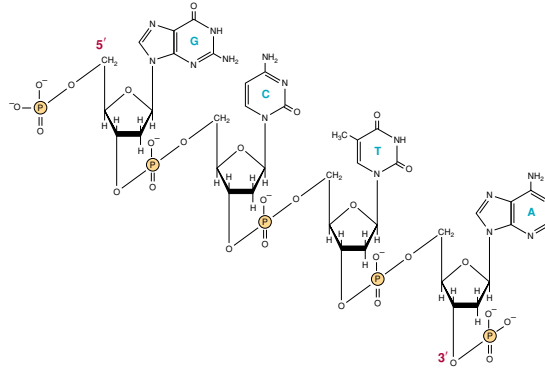
Miyozin

- Miyozin, 520 kDa büyüklüğünde bir proteindir ve altı polipeptit zincirden oluşur. Her miyozin molekülü, iki ağır zincir (her biri 220 kDa) ve iki çift hafif zincir (her biri 20 kDa) içerir. Bu büyük proteinin üç önemli biyolojik aktivitesi bulunur:
 - 1. Miyozin molekülleri, fizyolojik iyon gücü ve pH'a sahip çözeltilerde kendiliğinden filamentler oluşturabilir.
 - 2. Miyozin, ATP'yi ADP ve Pi'ye hidrolize eden bir ATPaz enzimidir.
 - 3. Miyozin, aktin'in polimerize edilmiş formuna bağlanabilir.
- Elektron mikrofileri, miyozinin uzun bir çubuğa bağlı çift başlı küresel bir bölgeden oluştuğunu göstermektedir. Bu çubuk, iki ağır zincir tarafından oluşturulan iki sarmallı, helisel bir yapıya sahiptir. Küresel başlar, hafif zincirlerin bağlı olduğu her bir ağır zincir parçasını oluşturur (Şekil 4-8).



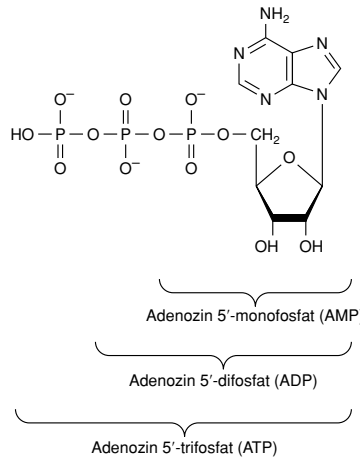
Şekil 4-8 • Miyozin molekülünün şeması.

- Miyozin, tripsin tarafından sınırlı proteoliz sonucu iki ana bölüme ayrılabilir: hafif meromiyosin (LMM) ve ağır meromiyosin (HMM). LMM, filamentler oluşturma yeteneğine sahip olmasına rağmen ATPaz aktivitesinden yoksundur. HMM ise filamentler oluşturamaz, ancak ATPaz aktivitesine sahiptir ve aktine bağlanabilir. HMM ayrıca papain adlı başka bir proteaz tarafından iki özdeş küresel alt parçaya (S1) ve bir çubuk şeklindeki alt parçaya (S2) bölünebilir.
- S1 alt fragmanı, X-ışını kristalografisi ile belirlenmiş ve bir ATPaz bölgesi, bir aktin bağlanma bölgesi ve iki hafif zincir bağlanma bölgesi içerir. Miyozinin proteolitik bölünmesi, esnek menteşe bölgelerinin bulunduğu protein içinde küresel S1 alanlarını çu-



Şekil 6-3 • DNA molekülünün bir kesiti. Bu kesitte pürin ve pirimidin bazları olan guanin (G), sitozin (C), timin (T) ve adenin (A), 2'-deoksiribozil kısımları nükleobazlara N-glukozidik bağ ile bağlı bir fosfodies-ter omurgası ile bir arada tutulmaktadır. Fosfodiester omurgası negatif yüklüdür ve polariteye (yani bir yöne) sahiptir. Tek zincirli bir DNA dizisi 5' den 3' yönüne yazılmaktadır (örneğin; pGpCpTpAp; burada G, C, T ve A dört bazı, P ise birbirine bağlı fosfatları temsil etmektedir).

- Nükleozid difosfat ve nükleozid trifosfat oluşturmak üzere eklenen ilave fosfat grupları bir önceki fosfat grubuna asit anhidrit bağıyla bağlanır.



Şekil 6-4 • ATP ve ATP'nin difosfat ve/-monofosfat yapıları.

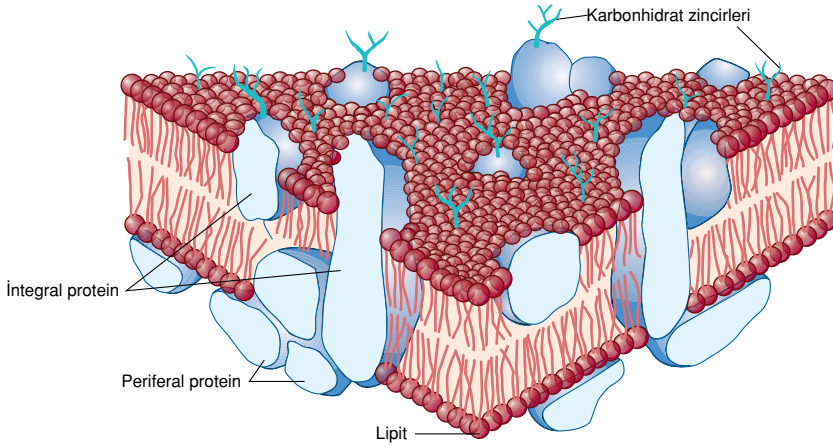
- Adenosin trifosfat, serbest enerjinin biyolojik dönüştürücüsüdür.
- ATP, memeli hücresinde serbest halde en çok bulunan nükleottiddir ve miktarı 1mmol/l'dir.
- Adenosin monofosfat cAMP yapısına katılarak sinyal iletiminde rol oynar.
- 2 asit anhidrit bağı ve 1 ester bağına sahip olan ATP yüksek grup transfer potansiyeline sahiptir.
- Her bir fosforil grubunun hidrolizine ait ΔG^0 değeri -30kJ/mol'dür.
- Asit anhidrit bağının her birinin hidrolizi sonucu açığa çıkan enerji nükleik asit polimerizasyonu gibi kovalent bağ sentezi içeren yüksek endergonik işlemlerde kullanılır.

B. Asimetrik ve Dinamik Düzeni

- Biyolojik zarlar asimetrik ve dinamik yapılar taşımaktadır.
- Proteinler zarlarda benzersiz yönelimlere sahiptir ve bundan dolayı dış yüzeyler iç yüzeylerden farklıdır.
- Fosfolipidlerin iç ve dış yüzey asimetrisi vardır, kolin içeren fosfolipidler genellikle dış tabakada bulunurken, aminofosfolipidler iç tabakada yer almaktadır.
- Zarlar integral ve periferik proteinleri içerir ve glikosfingolipidler ve glikoproteinler açısından oldukça değişken sayıda asimetri bulundurlur.

C. Sıvı Mozaik Modeli

- Sıvı mozaik model, hücre zarının dinamik ve heterojen bir yapı olarak anlaşılmasına olanak tanıyan geniş çapta kabul görmüş bir yapıdır. Zar sıvı mozaik modeli, Singer ve Nicolson tarafından 1972 yılında önerilmiştir ve bu model hücre zarlarının dinamik ve heterojen yapılarını açıklamak için sıklıkla kullanılmaktadır (Singer & Nicolson, 1972, "The Fluid Mosaic Model of the Structure of Cell Membranes") (Şekil 8-1).



Şekil 8-1 • Membran yapısının sıvı mozaik modeli. Bu model, hücre zarının lipid çift tabakası ve içerisinde dağılmış olan proteinlerin dinamik yapısını göstermektedir. Membran, proteinlerin gömülü olduğu veya bir yüzeyine bağlı olduğu iki moleküler lipid katmandan meydana gelir. Çoğu proteinler ve glikolipitler, dışa doğru yönlendirilmiş oligosakkarit yan zincirlere sahiptir. Yapı, hücre zarlarının esnek ve sıvı benzeri bir yapıya sahip olduğunu tasvir etmektedir. (Junqueira LC, Carneiro J: Basic Histology: Text & Atlas, 10th ed. McGraw-Hill, 2003' den izin ile kopyalanmıştır.)

- Floresanla işaretlenmiş integral zar proteinlerinin rastgele ve hızlı bir şekilde yeniden dağılabildiği gözlemleri, sıvı mozaik modeli için önemli deneysel kanıtlar sunmaktadır.
- Fosfolipidlerin yanal (yan yana) difüzyonu, zarın düzlemi içinde oldukça hızlıdır. Bu, fosfolipid çift katmanının, sıvı bir karaktere sahip olduğunu ve moleküllerin bu düzlem içerisinde rahatça hareket edebileceğini gösterir.
- Faz değişiklikleri - zar akışkanlığı - büyük ölçüde zarın lipid bileşimine bağlıdır. Zarın akışkanlığı, fosfolipidlerin kimyasal yapısı, doymamış yağ asidi kuyruklarının oranı, kolesterol miktarı ve lipid türlerinin karışımına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir.

2. Aktif Taşıma:

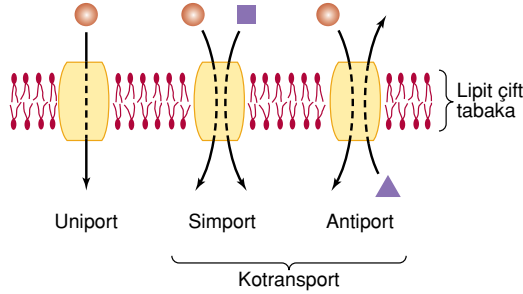
- Aktif taşıma, moleküllerin konsantrasyon gradyanına karşı hareketi için enerji gerektirir. Bu süreç genellikle ATP veya diğer enerji kaynaklarının kullanımını gerektirir ve iyonların veya diğer moleküllerin membranın geçişini sağlamak için kullanılır.

A. Primer Aktif Taşıma:

- Primer aktif taşıma, ATP'nin ADP + P_i'ye dönüşümü gibi ekzergonik bir kimyasal reaksiyon ile eşleşmiştir.
- Bu, çözücü hareketini elektrokimyasal gradyanın karşısında hareket ettirir.

B. Sekonder Aktif Taşıma:

- Bu taşıma türünde, bir molekülün enerjisiyle oluşan elektrokimyasal gradyan, başka bir molekülün taşınmasında kullanılır (Şekil 8-10). İki alt türü vardır:
 1. **Simport (Aynı Yönde Taşıma):** Bir molekül aşağı hareket ederken, enerjisi diğer molekülün de aşağı hareket etmesini sağlar.
 2. **Antiport (Zıt Yönde Taşıma):** Bir molekül aşağı taşınırken, enerjisi diğer molekülün yukarı taşınmasını destekler.
- Sekonder aktif taşıma, birincil aktif taşımanın yarattığı enerji gradyanını kullanır. Bu sayede hücre enerjisini daha verimli kullanarak taşıma işlemlerini gerçekleştirir.



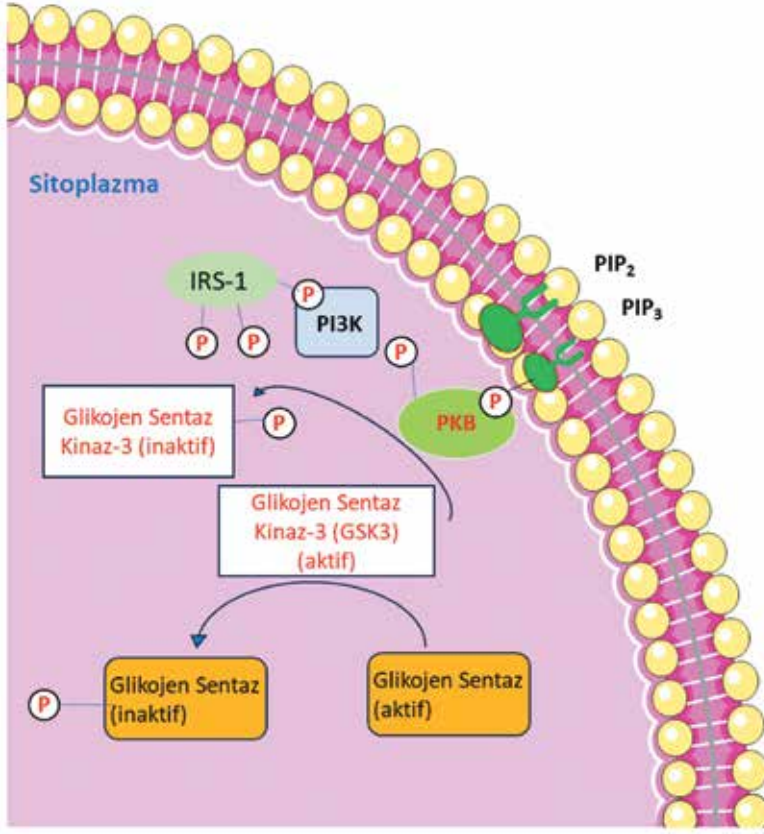
Şekil 8-10 • Taşıma sistemlerinin türlerinin şematik temsili. Taşıyıcı proteinler, taşıdıkları molekül sayısına ve hareketin yönüne göre kategorilere ayrılabilirler. Örneğin, uniprot taşıyıcı, taşınan molekülün intraselüler ve ekstraselüler konsantrasyonlarına bağlı olarak, aynı molekülü iki yönde de taşıyabilme kapasitesine sahiptir. (Alberts B, et al: Molecular Biology of the Cell. Garland, 1983' den izin ile yeniden çizilmiş ve kopyalanmıştır.)

3. Veziküler Taşıma:

- Plazma membranı, eksositoz ve endositoz yoluyla hücre dışı ortamla madde değişimi yapar (Şekil 8-11).

A. Endositoz:

- Hücrenin büyük molekülleri veya parçacıkları plazma membranıyla içine almasına izin verir.
- Zar, maddenin etrafında bir vezikül oluşturur ve daha sonra hücre içine taşınır.



Şekil 9-5 • İnsülin ile uyarılan PI-3K→ PKB sinyal yolağı.

GSK3, PKB ile inaktive edildiği için şekildeki glikojen sentaz fosforilasyonu gerçekleştirilemez. Glikojen sentaz aktif kalır. Glikojen yapımı hızlanır.

Enzim Aktivitesi Olmayan Reseptörler

- Ligand ile etkileştiğinde sitoplazmadaki tirozin kinazlarla birleşirler.
 - Reseptör ligand bağlanması ile dimerize olur ve protein kinaz JAK (*Janus kinaz*)'ı aktifleştirir. JAK, reseptörü ve STAT'ları (*signal transducers and activators of transcription*) fosforiller.
 - STAT'lar fosforillendiğinde dimerize olarak nükleusa girerler, burada DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu düzenlerler.
 - Büyüme hormonu, prolaktin, eritropoetin ve sitokin reseptörleri bu gruptadır.

Guanilat Siklaz Aktivitesi Olan Reseptörler

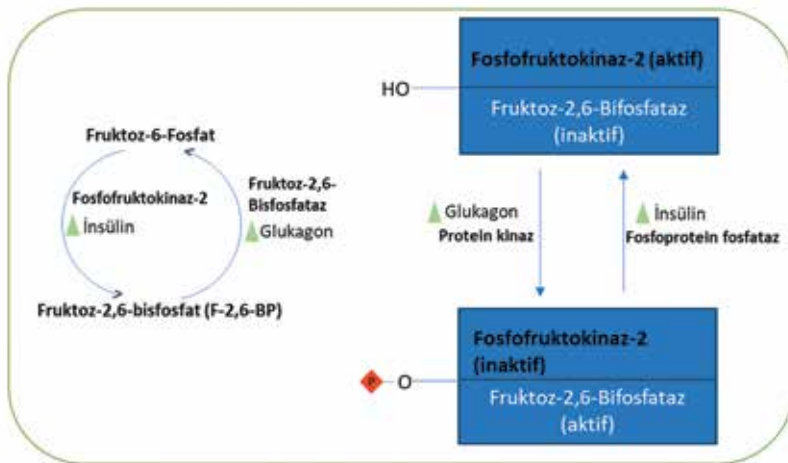
- ANF ve guanilin dahil çeşitli sinyaller, bu şekilde etki eder. Bu reseptörün uyarılması ile oluşan cGMP ikincil mesajcıdır. cGMP-bağımlı protein kinazı (PKG) aktive eder. PKG bir Ser-Thr kinazdır. Bu enzim, spesifik enzim hedeflerini fosforile ederek metabolizmanın düzenlenmesinde rol oynar. Guanilat Siklaz aktivitesi olan reseptörlerin ligandları ile uyarılması sonucu cGMP oluşumu şekil 9-6'da gösterilmiştir.

Glikolizde Gözetilmesi Gereken Dengeler

- Glukozun C iskeletinin akıbeti
- Pi, ADP girdisi, ATP çıktısı
- Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları elektron yolları
- Allosterik regülasyon: Heksokinaz, FFK-1, Pirüvat kinaz

Glikolizin Düzenlenmesi

- Heksokinaz enzimi glikolizde hız kısıtlayıcı basamağı katalizler.
- İskelet kasındaki ve karaciğerdeki heksokinaz izozimlerinin glukoz afiniteleri ve dene-timleri farklılık gösterir.
- Heksokinaz I, II ve III enzimin ürünü olan glukoz-6-fosfat ile allosterik olarak inhibe olurken karaciğerde bulunan glukokinaz, glukoz-6-fosfat ile inhibe olmaz. Hekzokinaz aktivitesi, glukagon ve insülin hormonlarının etkisiyle kovalan modifikasyon yoluyla düzenlenir. Glukagon hormonu etkisiyle enzim fosforillenir. Enzimin fosforile formu inaktiftir. İnsülin hormonu etkisiyle fosfataz enzimi aktive olarak heksokinazdaki fos-fat grubunu kopararak heksokinazı defosforile eder. Glukokinazın glukoz afinitesi di-ğer izozimlere göre düşüktür; düşük glukoz konsantrasyonlarında glukozu kullanamaz. Glukokinaz yüksek kan glukozunun dengelenmesinden sorumludur.
- Diğer hız kısıtlayıcı basamak fosfofruktokinaz-1'in katalizlediği tepkimedir.
- Enzim aktivitesi allosterik olarak ATP, sitrat ve yağ asitlerinin derişimlerinin artmasıyla inhibe olurken AMP, ADP ve fruktoz-2,6-bisfosfat derişimlerinin artmasıyla aktive olur.
- Fosfofruktokinaz-2 ise bifonksiyonel bir enzimdir. Fosfofruktokinaz-2'nin hormonal regülasyonu Şekil 11-3'te sunulmuştur.
- Enzim, glukagon etkisi ile aktive olan protein kinaz ile fosforile olur. Fosforile formun-da fruktoz-2,6-bisfosfataz aktivitesi gösterir. Fruktoz-2,6-bisfosfatı defosforile eder.
- İnsülin varlığında enzim fosfoprotein fosfataz ile defosforile olarak fosfofruktokinaz-2 aktivitesi gösterir. Fruktoz-6-fosfatı fosforilleyerek fruktoz-2,6-bisfosfat derişimini ar-tırır (Şekil 11-3).



Şekil 11-3 • Fosfofruktokinaz-2 enziminin hormonal regülasyonu.

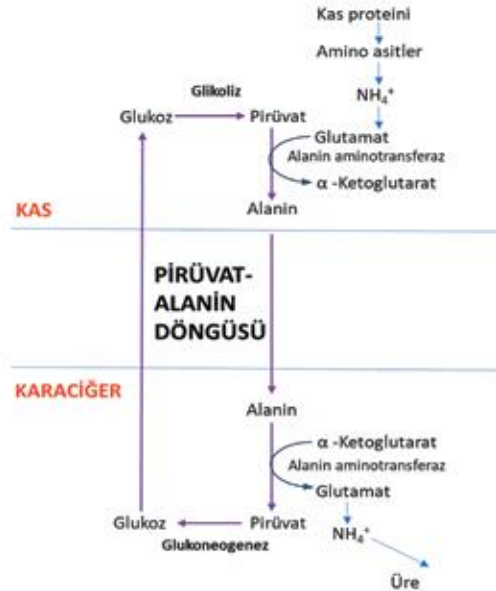
▲: ilgili reaksiyonu aktive eden hormonu göstermektedir.

- Laktat, mitokondrisi olmayan eritrositlerde ve glikoliz hızının sitrik asit döngüsü ve solunum zincirinin metabolik hızlarını aştığı çok aktif kaslarda meydana gelir.
- Kastaki aşırı egzersiz sonucunda anaerobik glikolizle oluşan **laktat** kan yoluyla karaciğere geri döner. Karaciğerde glukoneogeneze katılır.
- Oluşan glukoz tekrar kan yoluyla iskelet kasına taşınarak glikojene çevrilir. Bu döngüye CORİ döngüsü denir.
- CORİ döngüsü Şekil 11-19'da gösterilmiştir.

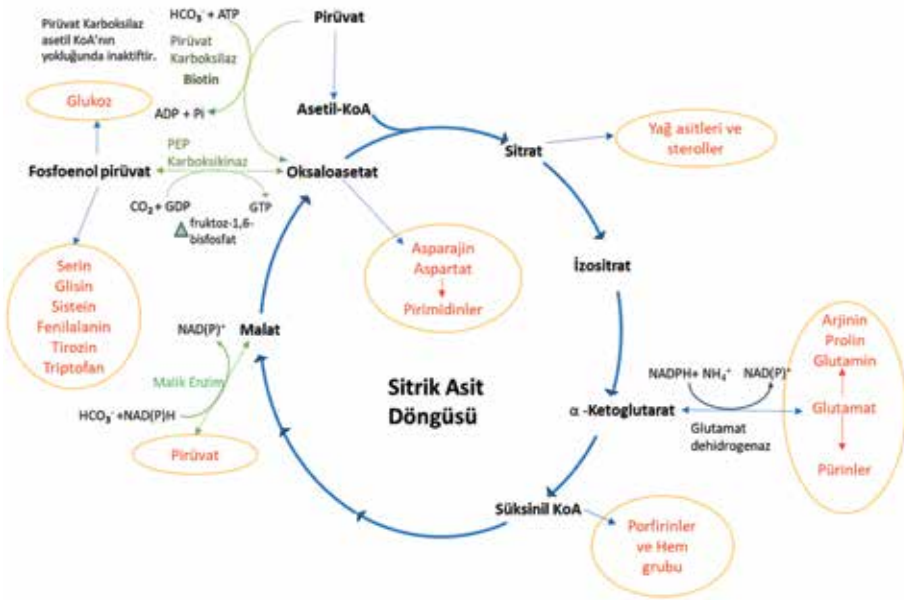


Şekil 11-19 • Aşırı egzersiz durumunda kas ve karaciğerde CORİ döngüsünün gerçekleşmesi

- Aminoasitler besinlerle alınan proteinlerden ve açlık durumunda kas proteinlerinin parçalanmasıyla elde edilir.
- Kasta glikoliz sonucu okside olan glukozun tekrar kazanılması için kas ve karaciğer arasında **pirüvat-alanin döngüsü** meydana gelir. Pirüvat-alanin döngüsü Şekil 11-20'de gösterilmiştir.



Şekil 11-20 • Kas ve karaciğer arasında gerçekleşen pirüvat-alanin döngüsü



Şekil 12-5 • Sitrık asit döngüsü ara ürünlerinin görev aldıkları diğer biyosentetik yollar. Yeşil okla gösterilenler sitrık asit döngüsü ara ürünlerini yerine koyan üç anaplerotik tepkimedir.

- Oksaloasetat glukoneogenezele glukozla dönüşür.
- Süksinil KoA hem O₂ (hemoglobinde ve miyoglobinde) hem de e⁻ taşıyıcısı olarak kullanılır. Porfirin halkasının hem gruplarının sentezinde merkezi rolü vardır.
- Sitrık asit döngüsü ara ürünleri biyosentetik öncüller olarak kullanılmak amacıyla uzaklaştırılabilirler, anaplerotik tepkimelerle de yerine koyulabilirler.
- Sitrık asit döngüsü ara ürünlerinin derişimi, ara ürünlerin diğer biyosentez yollarındaki harcanmaları ile anaplerotik tepkimelerin arasındaki denge nedeniyle sabit kalır.
- Anaplerotik tepkimeler Tablo 12-1’de yer almaktadır.

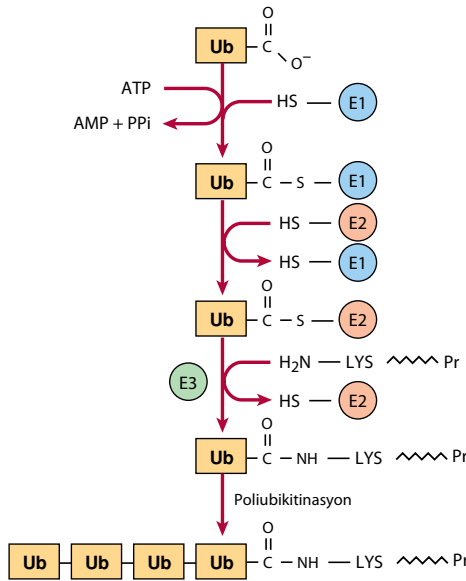
Tablo 12-1 • Anaplerotik Tepkimeler

Tepkimeler	Enzim	Gerçekleřtiđi doku/organizma
$\text{Pirüvat} + \text{HCO}_3^- + \text{ATP} \longleftrightarrow \text{Oksaloasetat} + \text{ADP} + \text{Pi}$	Pirüvat Karboksilaz	Karaciğer, böbrek
$\text{Fosfoenolpirüvat} + \text{CO}_2 + \text{GDP} \longleftrightarrow \text{Oksaloasetat} + \text{GTP}$	PEP Karboksikinas	Kalp, iskelet kası
$\text{Fosfoenolpirüvat} + \text{HCO}_3 \longleftrightarrow \text{Oksaloasetat} + \text{Pi}$	PEP Karboksilaz	Yüksek bitki, maya, bakteri
$\text{Pirüvat} + \text{HCO}_3 + \text{NAD(P)H} \longleftrightarrow \text{Malat} + \text{NADP}^+$	Malik Enzim	Yaygın olarak ökaryot ve bakterilerde

- Kan glikoproteinlerinin parçalanması, oligosakarit zincirlerinin indirgeyici olmayan uçlarından bir sialik asit kısmının kaybıyla başlatılır.
- Asialoglikoproteinler, karaciğer hücresi asialoglikoprotein reseptörleri tarafından içselleştirilir ve lizozomal proteazlar tarafından parçalanır.

ATP ve Ubikuitin'e Bağlı Protein Yıkımı

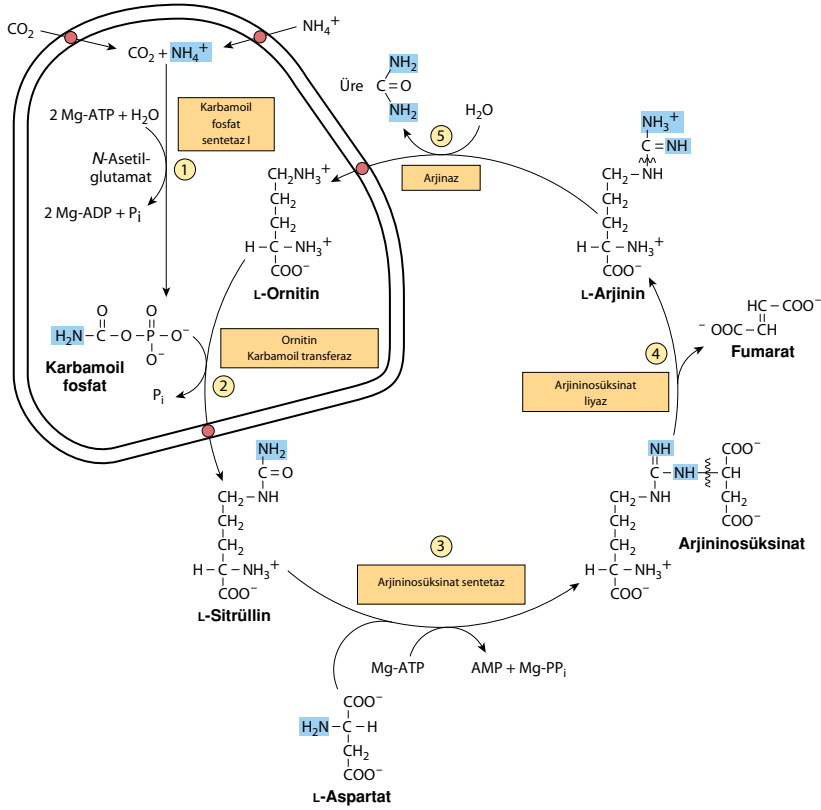
- Kısa yarı ömürlü proteinlerin, düzenleyici proteinlerin ve yanlış katlanmış proteinlerin parçalanması sitozolde meydana gelir, bu mekanizma ATP ve ubikuitin gerektirir.
- Ubikuitin, tüm ökaryotik hücrelerde bulunan küçük, korunmuş bir polipeptittir (8.5 kDa, 76 kalıntı). Parçalanma için birçok hücre içi proteini hedefler.
- Ubikitin moleküllerinin bağlanması, proteinlerin kaderini değiştirir ve genellikle onları bozunma için hedef alır.
- Bu süreç, üç anahtar enzimin (E1, E2 ve E3) farklı roller oynadığı bir dizi tepkimeyi içerir.
- E1-Aktive Edici Enzim: E1, ubikuitinin aktive edilmesinden sorumlu olan ilk enzimdir. E1, ubikuitinin terminal COOH grubu ile bir tioester bağı oluşturarak ubikuitini aktive eder. Bu tepkime için gerekli enerji, pirofosfatın (PPi) pirofosfataz tarafından hidrolizi ile sağlanır.
- E2- Ligaz: E2 ligaz görevi görür ve bir tioester değişim reaksiyonu yoluyla aktifleştirilmiş ubikuitini E1'den alır.
- E3 -Transferaz: E3 ubikuitinin E2'den hedef proteine transferini katalize eder. Bu transfer, ubikuitinin hedef protein üzerindeki bir lisil kalıntısının ε-amino grubuna bağlanmasını içerir.



Şekil 14-1 • Ubikuitin (Ub) proteinlere bağlanmasını içeren tepkimeler. Üç enzim bulunur. E1, aktifleştirici bir enzim, E2 bir transferaz ve E3 bir ligazdır. Tek bir enzim gibi gösterilmekle birlikte, çok sayıda E1 tipleri ve 500'den fazla tipte E2 vardır. Ubikuitin COOH ucu önce bir tioester oluşturur. PPi'nin hidrolizinin pirofosfataz ile eşleştirilmesi tepkimenin kolayca ilerlemesini sağlar. Tioester değişim tepkimesi aktive olmuş ubikuitini E2'ye aktarır. E3, ubikuitinin hedef proteinin lisil kalıntısının ε-amino grubuna transferini katalize eder. Tekrarlayan ubikitinleşme döngüleri Poliubikuitinasyon ile sonuçlanır.

Üre Döngüsünün Kontrolü

- CPS1 aktivitesi, sentez ve hidroliz arasındaki dengeye bağlı olan N-asetilglutamat tarafından düzenlenir.
- Diyetteki değişiklikler bireysel üre döngüsü enzimlerinin konsantrasyonlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Örneğin açlık durumunda, artan protein yıkımına eşlik eden artan amonyak üretimi nedeniyle enzim seviyeleri yükselir.

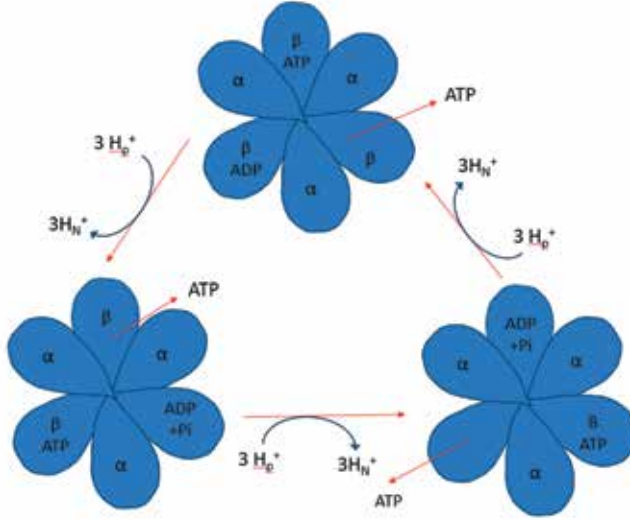


Şekil 14-10 • Üre biyosentezinin reaksiyonları ve ara maddeleri. Üre oluşumuna katkıda bulunan azot içeren gruplar gölgelendirilmiştir. ① ve ② numaralı tepkimeler karaciğer mitokondri matriksinde ve ③, ④ ve ⑤ numaralı reaksiyonlar karaciğer sitozolünde meydana gelir. CO_2 (bikarbonat olarak), amonyum iyonu, ornitin ve sitrullin, mitokondriyal matrikse, karaciğer mitokondrinin iç zarında mevcut olan özel taşıyıcılar (kırmızı noktalara bakınız) ile girer.

Üre Döngüsü Bozuklukları

- Üre döngüsünün her bir enzimindeki kusurlar tanımlanmış olup, bunlar hiperammonemiye, ensefalopatiye ve solunumsal alkalozu yol açmaktadır.
- Belirtiler arasında kusma, yüksek proteinli gıdalardan kaçınma, ataksi, sinirlilik, uyuşukluk ve zeka geriliği yer alır.

- ATP'nin sürekli sentezlenmesi için enzim ATP'nin çok sıkı bağlandığı ve serbest kaldığı çeşitli formları arasındaki bir döngüde bulunmalıdır.
- ATP Sentazla katalizlenen tepkimede temel enerji engeli ATP oluşması değil enzimden ATP'nin ayrılmasıdır.
- ATP sentazın F_1 alt biriminde ATP sentez mekanizması Şekil 15-3'te gösterilmiştir.



Şekil 15-3 • ATP Sentaz F_1 'in 3 aktif bölgesinde ATP sentezinin katalizlenmesi.

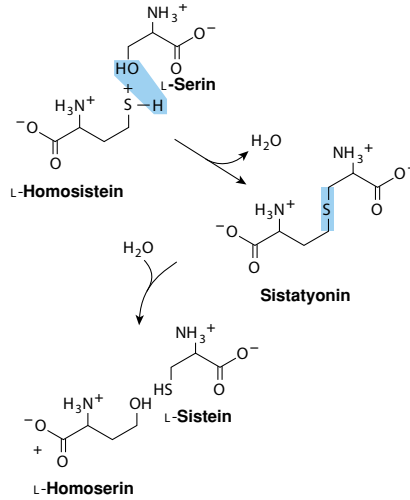
- F_1 'in 3 aktif bölgesi ATP sentezini dönerek katalizler (Şekil 15-3).
- Bir β alt birimi ortamdaki $ADP+P_i$ bağlar. β -ADP oluşur.
- Ardından alt birimde β -ATP değişimi olur ve ATP sıkıca bağlanır. Enzim düzeyinde $ADP+P_i$ ile ATP'nin dengeye gelmesi sağlanır.
- β -boş değişimi işe ATP'ye olan ilgi azalır ATP salınır. Bu alt birimi artık $ADP+P_i$ bağlamaya hazırdır.
- Alt birimlerin dönüşü protonların F_0 kanalından geçmesiyle sağlanır.
- Her 120° 'lik dönüşte γ farklı bir β birimiyle tutunur ve tutunma B-boş formuna doğru ilerler.
- γ alt biriminin tam bir döngüsü, her bir β alt biriminin kendine ait üç ayrı formdan sırayla geçmesini sağlar.
- Her döngü için üç ATP sentezlenir ve enzim yüzeyinden salınır.
- γ alt birimi aksi yönde dönerse, enzim ATP parçalar.
- F_1 alt biriminin kimyasal enerjiyi harekete çevirme etkinliği %100'e yakındır.

Glukozun Aerobik Oksidasyonu ile ATP kazancı

- Solunum zincirinde NADH ile taşınan her 2 elektron için $10 H^+$, süksinat ile taşınan her 2 elektron için $6 H^+$ pompalanır.

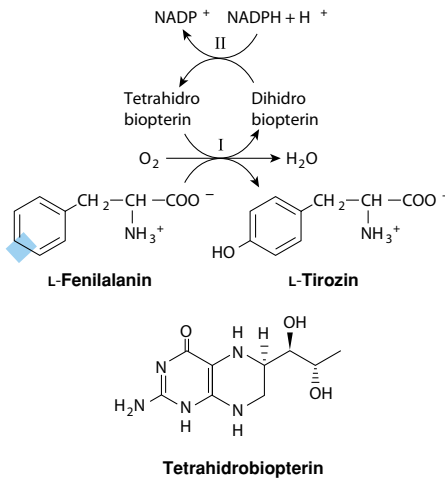
e. Sistein ve Tirozin

- Sistein: Metiyoninden sentezlenir. Metiyoninin homosisteine dönüşümünü takiben homosistein ve serin sistationin'i oluşturur, sistationinin hidrolizi ile sistein ve homoserin meydana gelir (Şekil 16-10).

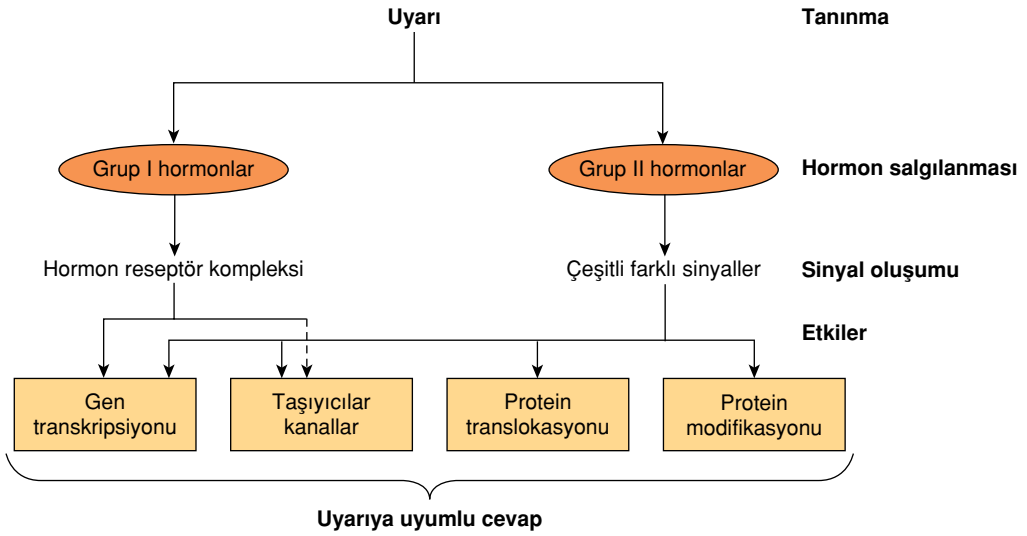


Şekil 16-10 • Homosisteinin ve serinin homoserin ve sisteine dönüşümü. Sisteinin kükürtü metiyoninden karbon iskeleti serinden gelir. Katalizörler sistationin β-sentaz (EC 4.2.1.22) ve sistationin γ-liyazdır (EC 4.4.1.1).

- Tirozin: Tirozin, fenilalanin hidroksilazın varlığında fenilalanininden oluşturulur (Şekil 16-11). Bu reaksiyon geri dönüşümsüzdür, bu nedenle diyet yeterli miktarda fenilalanin içeriyorsa tirozin besinsel olarak esansiyel değildir.



Şekil 16-11 • Fenilalanin hidroksilaz fenilalanini tirozine dönüştürür (EC 1.14.16.1) İki farklı enzimatik aktivite söz konusudur. Aktivite II, NADPH ile dihidrobiyoperterin indirgenmesini katalize eder ve aktivite I, O₂'nin H₂O'ya ve fenilalaninin tirozin'e indirgenmesini sağlar.



Şekil 17-1 • Hormonların bir uyarana karşı tepkilere katılımı. Fizyolojik ihtiyaçlar veya organizmanın bütünlüğüne yönelik tehditler, bir veya daha fazla hormonun salınmasını içeren bir tepki oluşturur. Bu hormonlar, hedef hücrelerde veya hücre içinde sinyaller oluşturur ve bu sinyaller, uyarana veya tehdide koordineli bir tepki sağlamak için çeşitli biyolojik süreçleri düzenler.

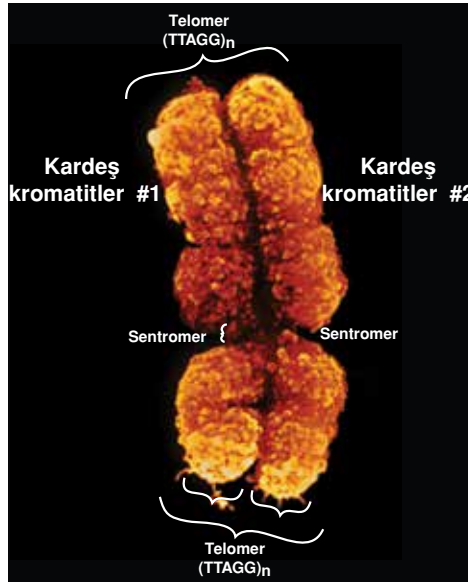
- **Grup I Hormonlar:** Lipofiliktir ve intrasellüler reseptörlerle etkileşime girer, böylece gen ifadesi üzerinde doğrudan etkileri vardır.
 - Bunlar, steroidler, tiroid hormonları ve retinoidler gibi lipofilik hormonlardır.
 - Bu hormonlar plazma zarını kolayca diffüz edebilir ve özgül intrasellüler reseptörlerle etkileşime girer.
 - Hormon-reseptör kompleksi daha sonra çekirdeğe taşınır, burada hormon yanıt elementleri (HRE'ler) adı verilen belirli DNA dizilerine bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenler.
- **Grup II Hormonlar:** Hidrofiliktir ve hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girerek intrasellüler sinyal etkinliklerinin kaskadlarını başlatırlar.
 - Bunlar, peptitler ve katekolaminler gibi hidrofilik hormonlardır.
 - Bu hormonlar plazma zarını geçemez, bunun yerine hücre yüzey reseptörlerine bağlanır.
 - Bu bağlanma, genellikle cAMP veya kalsiyum iyonları gibi ikincil habercileri içeren çeşitli intrasellüler sinyal yollarını aktive eder.

B. Grup I Hormonlarda Ligand-Reseptör Kompleksi Aracılığıyla Sinyal Regülasyonu

1. Sinyal Oluşumu

- Sinyal oluşumu, hormonların belirli bir fizyolojik yanıtı yol açan hücresel olayların bir kaskadını başlattığı süreçtir. Bu süreç, birkaç temel adıma ayrılabilir:
 - **Tanınma:** Hormon, hedef hücredeki özgül reseptörüne bağlanır.

- Süperkatlanmalar, ATP kullanan **topoizomeraz** isimli enzimler tarafından rahatlatılır.
- Kromozomun yapısına göz attığımızda **kardeş kromatid** adı verilen iki benzer yapının **sentromer** aracılığıyla birarada tutulduğu görülür. Her bir kromatid'in ucunda ise **telo-mer** adı verilen ve **5'-TTAGGG-3'** sekansının tekrarlarından oluşan bölgeler yer alır.
- **Telomeraz** enzimi telomer sentezinden sorumlu enzimdir ve telomerin uzunluğunun sabit tutulmasından sorumludur.
- Telomer bölgelerinin kısalması hücresel yaşlanma ve malign süreçlerle ilişkilendirilir.
- Bu sebeple telomeraz enzimi kanser kemoterapisi ve ilaç geliştirilmesinde hedef enzim olarak önem taşımaktadır.

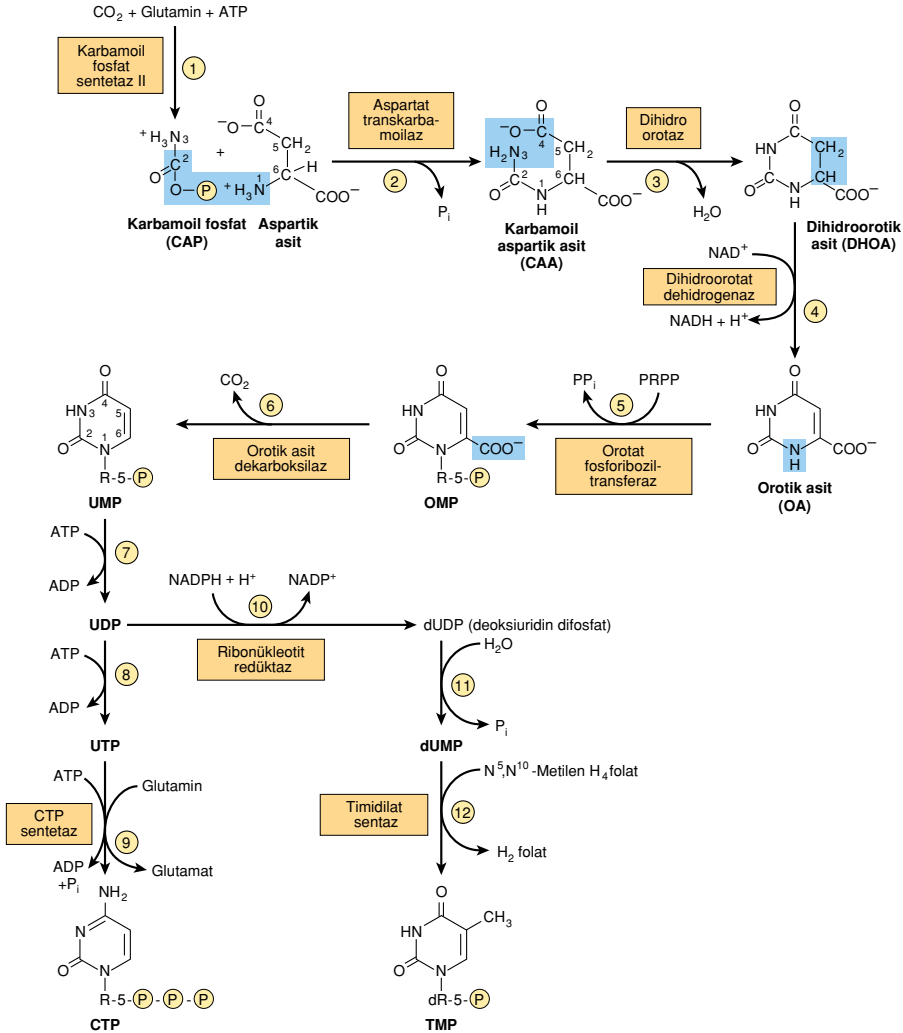


Şekil 18-4 • Mitozdaki 12. insan kromozomunun iki kardeş kromatidi. Kardeş kromatitleri bağlayan A + T bakımından zengin sentromerik bölgenin konumu, kromatitlerin en uçlarında bulunan dört telomerin ikisinde olduğu gibi, sentromerde biri diğerine tutturulmuştur. (Biophoto Associates / Photo Researchers, Inc. şirketinin izniyle yayımlanmaktadır).

- DNA'nın proteini kodlayan bölgeleri **ekzon** olarak adlandırılır genellikle protein kodlamayan **intron** olarak adlandırılan bölgelerle birbirinden ayrılmıştır.
- İntronlar, transkripsiyon işlemi sırasında uzaklaştırılır ve mRNA yapısına sadece ekzonlar aktarılır.
- Aşağıdaki şemada ekzonlar mavi renk ile işaretlenmiş olup intronlar yeşil renkle gösterilmiştir. İşlenmiş mRNA'da sadece ekzonların yer aldığı görülmektedir.

Pirimidin Biyosentezi

- Pirimidin halkası glutamin, aspartik asit ve CO_2 'den oluşur.
- Pirimidin Biyosentezi **Urasil** ve **Orotat**'ın üzerine PRPP eklenmesi ile başlayan bir dizi reaksiyon içerir.
- İlk kontrol basamağı reaksiyonun da ilk basamağı olan **karbamoil fosfat sentetaz** (CPS II) enzimidir. CPS I enzimi üre sentezinde görev almaktadır.
- Bu enzim UTP ile inhibe edilirken ATP ve PRPP ile aktive edilir.



Şekil 19-8 • Pirimidin nükleotitlerin biyosentez yolu.

Eczacılık Fakültesi

Biyokimya Akıl Notları

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 Filkir 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



ISBN: 978 975 277 985 3



9 789752 779853