

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2025
AĞUSTOS TUS'UNDA

200 SORUDA

190

REFERANS

TEMEL BİLİMLER 94 SORU
KLİNİK BİLİMLER 96 SORU



BIYOKİMYA

17 BRANŞ SORUSUNDA

COMPACTUS Referansı Olarak

14

SORU

KENDİ
BRANŞINDA

5

SORU

DİĞER
BRANŞLARDA

19

SORU

200 SORUDA
REFERANS

Değerli Hekim Arkadaşlar;

Öncelikle 17 Ağustos'ta yapılan TUS sınavında emeğinizin karşılığını almanızı tüm kalbimizle diliyoruz. Sonucun ne olursa olsun, bu yolculukta gösterdiğiniz azim ve disiplinin sizleri daima başarıya taşıyacağına inanıyoruz.

TUSEM kaynaklarımızın sınav sorularına verdiği **referans çalışmasını sizlerle paylaşmaktan gurur duyuyoruz.**

Eğitmenlerimiz titizlikle hazırladıkları çalışma kapsamında, **200 sorunun 190'ına kaynaklarımızdan birebir karşılık gelen sayfa ve içerikleri işaretlemiştir.** Bu süreçte en çok önem verdiğimiz nokta, referansların gerçekten birebir örtüşmesi olmuştur. Meslektaşlarımızın, alakasız ya da kenarından yakalanmış referansların güvenilir olmadığını çok iyi bildiklerinin farkındayız. Bu nedenle yalnızca doğru ve net örtüşen referansları dikkate aldık.

Bizim için asıl değer, referans sayısının fazlalığından ziyade, **öğrencilerimizin kursumuz aracılığıyla ne kadar net kazanım elde ettiğidir.** Eğitmenlerimiz, kaynaklarımızdaki bilgileri öğrenciye en anlaşılır ve kalıcı biçimde aktarmayı esas almış, bu hassasiyetle çalışmalarını sürdürmektedir.

Bu titizlikle hazırlanmış ve birebir sorularla örtüşen referanslarımızı sizlere **TUSEM'in güvenilirliği ve 30 yıllık tecrübesinin bir yansıması olarak gururla sunuyoruz.**

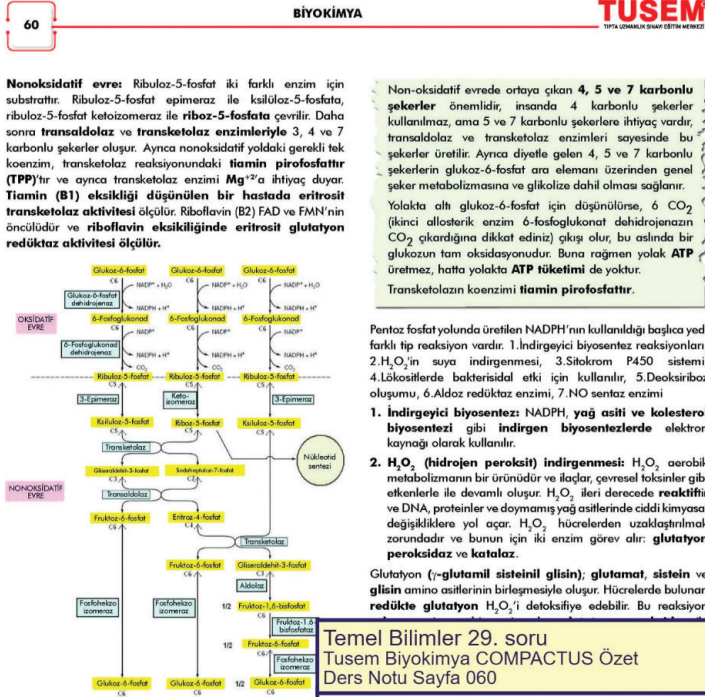
Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak?
pentoz fosfat yolu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR



Şekil: Pentoz fosfat yolu

Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşümlüdür. Riboz-5-fosfat kanda taşınan bir molekül değildir. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatların nonoksidatif yola geri çevirerek **fruktoz-6-fosfattan** sentezlerler.

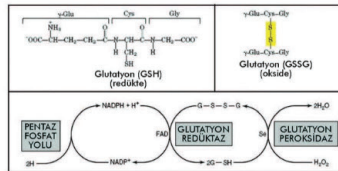
Yolun düzenlenmesi NADPH konsantrasyonu ile olur. HMY'nun ilk iki enzimi olan **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimleri allosteriktir ve ücre sitozolünde **NADPH** miktarının yükselmesiyle allosterik olarak inhibe olurlar. **İnsülin** ise bu yolun oksidatif evresinin iki enzimini defosforile ederek **aktif** ederken, **glukagon** enzimleri fosforilasyonla **inhibe** eder.

Pentoz fosfat yolu daima çok soru kıran **yolaktır** ve şu **spotların** daima bilinmesi önerilir:

Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz**dır, bu reaksiyonlara oksidatif ve geri dönüşsüz reaksiyonlar denir. Enzimler NADPH artışı ile allosterik olarak inhibe edilirken; insülin enzimleri defosforile aktif, glukagon enzimleri fosforile inhibe eder.

Yolağın giriş substratı ve son ürünü glukoz-6-fosfat, substratı ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolak yoktur.

Yolağın amacı **NADPH** üretmek ve **riboz-5-fosfat** üretmektir.



Şekil: Glutatyonun redükte ve okside durumu ve oksidan streslerin suya indirgenmesi

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanamaz, dolayısı ile NADPH üretimi azalır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği insanlarda hastalığa neden olan enzim eksikliklerinin **en sık** nedenidir. Birçok dokuda alternatif NADPH üretim yolları bulunurken (**malik enzim**) eritrositlerde tek yol HMY'dur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, NADPH üretiminin sadece HMY'na bağlı olduğu eritrositlerde, intrasellüler olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin ve peroksitlerin uzaklaştırılması azalır. Çünkü redükte glutatyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. İlaçlar ve enfeksiyonlar yatkın bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yemmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm). Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretmez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve

Orijinal Soru: Temel Bilimler 29

29. Eritrositlerin oksidan ajanlara korunmasında etkili metabolik yolak? pentoz fosfat yolu

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

oksidan streslerle başa çıkamaz. **Oksidan stres glukoze-6-fosfat eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonuçlanır.**
3. Sitokrom P450: Bu sistemin çalışabilmesi için **NADPH'**ya

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 061

etilden mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanılır. Oksijen bağımlı mekanizmalar miyeloperoksidaz ve serbest radikal sistemini içerirken, oksijen bağımsız mekanizmalar lizozomları ve bunların neden oldukları pH değişimlerini içerir.

Miyeloperoksidaz sisteminde fagositik hücreler, hücre membranlarına yerleşmiş **NADPH oksidaz** sistemi ile moleküler oksijeni **superoksit** (O_2^-) çevirirler. Oluşan **superoksit**, **superoksit dismutaz** enzimi ile H_2O_2 'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **miyeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 , klorür iyonları ile **hipokloröz asit** ($HOCl$) dönüştürülür ki bu bakteriyel etkilidir. Oluşan fazla hidrojen peroksit **katalaz** veya **glutathion peroksidaz**la nötralize edilir. NADPH oksidazın konjenital elakliğinde tekrarlayan piyoderi enfeksiyonları karakterize **"Kronik Granülomatöz Hastalık"** görülür.

Superoksit dismutaz, glutathion peroksidaz, selenyum, A-E-C vitaminleri, β -karoten, seruloplazmin, sistein ve katalaz vücutta bulunan başlıca antioksidanlardır.

5. Deoksiriboz oluşumu: Pürin ve pirimidin nükleotidlerinin DNA replikasyonuna prekursor olabilmeleri için, şekerinin deoksil yapılması gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.

6. Aldoz redüktaz: Glukozun sorbitole dönüştürülmesini yapan enzimdir ve NADPH kullanır. İlgili konu fruktoz metabolizmasında yer almaktadır.

7. NO sentaz enzimi: Arjinden nitrik oksit oluşumunu yapan enzim kompleksi çok sayıda koenzime ihtiyaç duyar: **NADPH**, **FAD**, **FMN**, **hem halkası** ve tetrahidrobiopterin.

KSENObİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler; ilaçlar, basın koruyucular, kimyasal kansinojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve bçcek ilaçlarını da içeren milyonlarca maddeyi içerir. Bu maddeler, herhangi bir yolla vücuda girerler, herhangi bir metabolik yararları yoktur, çoğu zaman da maruziyetleri zararlıdır. Bu maddelerin bir şekilde vücuttan atılması gereklidir. Ksenobiyotiklerin metabolizasyonunda ana organ **karaciğer**dir ve 30 kadar enzim görev alır.

Ksenobiyotiklerin metabolizasyonu (detoksifikasyon terimi de kullanılır) iki faz içerir. **Faz I**, ana reaksiyon olarak hidroksilasyonu içerir ve **monooksijenaz** sistem enzimleri tarafından katalizlenir. Monooksijenaz sistem enzimleri karaciğerde başta olmak üzere, enterositlerinde dahil olduğu pek çok hücrenin **düz endoplazmik retikulumunda (mikrozom)** bulunur. Bu enzimler hidroksilasyon dışında, deaminasyon, dehalojenasyon, dealkilasyon, epoksidasyon, peroksidasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizeleyebilirler.

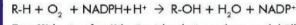
Hidroksilasyon, faz I'in ana reaksiyonudur ve **monooksijenaz** veya **sitokrom P450** denen enzimlerle gerçekleştirilir. Monooksijenaz reaksiyonları **NADPH** ve **moleküler oksijen** kullanır hepsi **tek yönlüdür** bazı izoformlar **indüklenebilirler**.

Karaciğer **mikrozom**larında bulunan monooksijenaz enzim sistemi, moleküler oksijeni kullanarak substratlarına bir hidroksil grubu (OH) ekler. **NADPH-sitokrom P450 redüktaz enzimi**, NADPH'tan **sitokrom P450**'ye (veya **sitokrom b5**) elektron transferini katalizler, indirgenmiş P450 moleküler oksijenin bir atomunun hidroksilasyonda kullanılmasını, diğer

BIYOKİMYA

61

atomunun ise suya dönüşmesini sağlar. Ayrıca Adrenal korteks mitokondrilerinde bulunan sitokrom P450 ise steroid hormon ve kolesterol hidroksilasyonlarında rol oynar.



Faz II'de, ise faz I'de ön işlemleri yapılmış moleküllere, polar moleküller konjuge edilerek suda çözünürlükleri artırılır. Faz II'de konjugasyon işlemleri, **glukronik asit, sülfat, asetat, glutatyon, metil** grubu ve **glisin** gibi moleküllerle yapılır. Ksenobiyotik metabolizmasında amaç, yabancı molekülün su çözünürlüğünü arttırmak ve idrar veya suda su gibi bir sulu bileşenle atılmasını sağlamaktır.

Glutathionun kullanıldığı yerler;

Ksenobiyotik faz II reaksiyonlarında konjugasyon amaçlı kullanılır.

Hidrojen peroksitin suya indirgenmesi sırasında glutathion peroksidaz için indirgen güç sağlar.

İndirgenmiş durumdaki enzimlerin $-SH$ gruplarının sağlanmasında önemli bir hücre içi indirgen ve antioksidandır.

Lökotrienlerin sentezlendiği lipooksijenaz yolunda, **LTA₄'ün LTC₄'e dönüştürümü** sırasında yapıya tam bir glutathion katlılır.

Bazı amino asitlerin böbrekte hücre zarından transferinde redükte glutathion taşıyıcı olarak rol alır. Bu dönüşümün ilk reaksiyonu γ -glutamil transferaz enzimi (GGT) tarafından katalizlenir. GGT safra kanallıkları ve renal tübüllerde bulunur; hepatobilyer hastalıklarda klinik olarak kullanılır.

Amino asit + GSH $\rightarrow$ γ -glutamil amino asit + sisteinilglisin

DiĞER MONOSAKKARİTLERİN METABOLİZMASI

FRUKTOZ METABOLİZMASI

Yıkıldığı zaman eşit oranda glukoz ve fruktoz açığa çıkaran sukroz, fruktozun en önemli kaynağıdır. Ayrıca fruktoz pek çok meyve, sebze ve balda serbest monosakkarit olarak bulunur. Dolayısı ile yemek sonrası kanda glukozun yanında yüksek oranda fruktoz bulunur. Glukozun aksine fruktoz insülin salınımı için zayıf bir uyarıcı olup, hücrelere **fruktoz girişi de insülinle bağımsızdır**. Fruktoz kas hücreleri ve adipositlere **GLUT5** ile girer. Fruktoz dokularda glukoz ve glikojene çevrilerek metabolize edilir.

Fruktozun da glukoz gibi ana metabolik yollara katılabilmesi için önce fosforile edilmesi gerekir. Bu **heksokinaz** veya **fruktokinaz**la yapılır.

Heksokinaz: Fruktozu, fruktoz-6-fosfata çevirerek glikolize dahil eder. Fruktoz için K_m 'i yüksektir, yani ilgisi azdır. Bu nedenle, karaciğerde aktivitesi düşüktür. Heksokinaz, kasta ise fruktoz metabolizması için temel yoldur.

Fruktokinaz: Fruktoz fosforilasyonunda karaciğerdeki ana enzimdir. Enzimin K_m değeri fruktoz için çok düşüktür, yani ilgisi yüksektir. Karaciğer, böbrek ve ince barsakta bulunur ve ATP'yi fosfat verici olarak kullanarak fruktozu, fruktoz-1-fosfata çevirir. Fruktokinaz kasta bulunmaz.

Karaciğer, böbrek ve ince barsak gibi glukoneogenetik dokularda, fruktokinaz ile oluşan fruktoz-1-fosfat, daha sonra **aldolaz B** enzimi sayesinde dihidroksiasetonfosfat (DHAP) ve D-gliseraldehitte yılır. DHAP direkt olarak glikolize veya glukoneogeneze girebilirken, gliseraldehit **triokinaz** enzimi ile gliseraldehit-3-P'a çevrilir ve glikolitik yola dahil edilir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 31

31. 5 yaşında tip I diyabet hastasının kan şekeri neden yüksek?
GLUT-4'ler insülin yokluğunda yeteri kadar çalışmadığı için

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 049

Maajör glukoz taşıyıcıları		
GLUT1	Eritrosit, beyin, böbrek, kolon ve plasenta	Glukozun bazal yakalanması (Km değeri en düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, pankreas β-hücreleri, ince barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreasın insülin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	Beyin, plasenta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	Yağ, kalp kası ve kası.	Glukozun insülinle uyarılan yakalanması (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	Fruktoz emilimi
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plasenta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plasenta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plasenta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tubüller	Glukozun ince barsakta Na ⁺ 'a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tubüller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradyentine karşı emilimi.

GLİKOLİZ

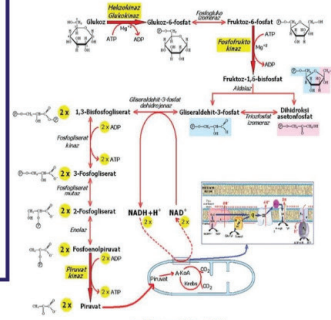
Glükoliz, glukozun pirüvata enerji elde etmek amaçlı oksidasyonudur ve sitozolda oluşur. Glükolitik yol, reaksiyonlarının hiçbirine oksijen ihtiyacı olmasına rağmen aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılır. Bunun tek sebebi glükoliz sırasında sitozolda oluşan indirgenmiş ekvivalentlerdir (NADH+H⁺). Gliseralehidit-3-fosfat dehidrojenaz enzimi ile katalizlenen gliseralehidit-3-fosfatın, 1,3-bisfosfoglisertata dönüşümü sırasında enzim, gliseralehidit-3-fosfattan kopardığı bir çift elektronu sitozolik NAD⁺'lara aktararak NADH+H⁺'a indirger. Her glukozun, iki piruvata oksidasyonunda iki çift elektron transportu olur, yani sitozolda iki NAD⁺, iki NADH+H⁺'a indirgenir. NAD⁺ yoktan var olmaz yani her hücrenin sitozolünde NAD⁺ miktarı sabittir. Eğer bu NADH+H⁺'lardaki elektronlar bir şekilde tekrar tüketilip NAD⁺'a yükseltgenmezse, sitozoldeki NAD⁺'lar tükenince glükoliz durur. Glükoliz sırasında sitozolda oluşan NADH+H⁺'ların tüketim şekline göre glükoliz aerobik ve anaerobik olmak üzere ikiye ayrılır.

Aerobik glükoliz de pirüvata kadar oksidasyon olur ve mitokondrisi olan hücrelerde oksijen varlığında gerçekleşir. Oluşan piruvat mitokondri matrisine taşınır ve Krebs döngüsünde CO₂ ve H₂O'ya kadar yakılır. Sitozolda her glukozun 2 piruvata oksidasyonu sırasında oluşan 2 NADH+H⁺ molekülü, gliserol

OKİMYA

49

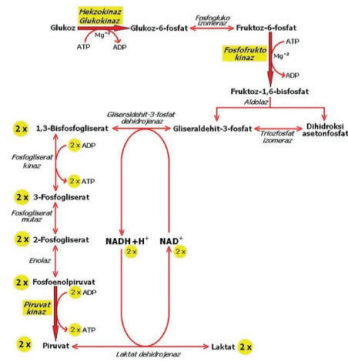
fosfat veya malat-aspartat mekiği kullanılarak mitokondri iç zarında bulunan ETZ'ne taşınır. Böylece elektronları ETZ'ne aktaran NADH+H⁺'lar NAD⁺'a dönüşür ve sitozolda NAD⁺ miktarı yüksek tutulmaya çalışılır.



Şekil: Aerobik glükoliz

Hücrenin mitokondrisi ve oksijeni varsa, glukozdan elde ettiği piruvattan mitokondri matrisine ileri oksidasyona gönderir. NADH+H⁺'lardaki elektronları ETZ'ne malat-aspartat veya gliserol fosfat mekiklerinden biri ile aktarır ve böylece hücre sitozolünde glükolizin devamı için NAD⁺ miktarını yüksek tutar. Buna aerobik glükoliz denir.

Anaerobik glükolizde ise 1 mol glukoz, 2 mol laktata okside olur. Eritrositlerin mitokondrisi yoktur ve anaerobik glükoliz yapmak zorundadır. Eritrosit mitokondri içermediği için glükolitik yolda oluşan NADH+H⁺'ları son basamak olan piruvattan laktata dönüşümünde NAD⁺'a çevirmek zorundadır. Hücre sitozolünü NAD⁺ yönünde fazla tutmak için piruvat laktata çevirir.



Şekil: Anaerobik glükoliz

Glükoliz de ilk allosterik basamak, glukozun fosforilasyonudur. Bu reaksiyon için bir ATP harcanır. ATP'den koparılan fosfat glukozun 6. karbonuna takılır ve glukoz-6-fosfat oluşturulur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 33

33. Ürik asit artışı görülmez?
adenozin deaminaz eksikliği

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

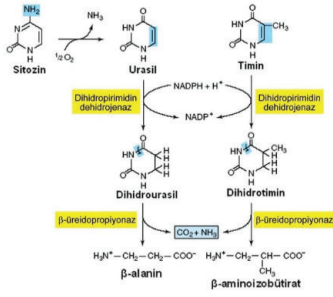
95

PIRİMİDİN SENTEZİNİN KONTROLÜ

Pirimidin biyosentezinin ilk reaksiyonu olan karbamoil fosfat sentaz II reaksiyonu UTP ve pürin nükleotitleri tarafından inhibe edilirken, PRPP tarafından aktive edilir.

PIRİMİDİN NÜKLEOTİTLERİNİN YIKIMI

İnsan hücrelerinde pürin halkaları kırılıp açılmazken, pirimidin halkası açılarak, β -alanin ve β -aminoizobütirat gibi suda daha kolay çözünen maddelere parçalanabilir. β -alanin'den asetik-KoA, β -aminoizobütirattan ise süksinil-KoA oluşur ve böylece pirimidinlerin yıkım ürünleri enerji metabolizmasına dahil edilebilir. β -alanin ayrıca, kasta görev yapan karnozin ve anserininde endojen öncüdür. **Pirimidin yıkımının arttığı durumlarda idrarda β -aminoizobütirat artar.**



Şekil: Pirimidin nükleotitlerinin yıkımı

PÜRİN VE PİRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

PÜRİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Gut: Ürik asit pürin yıkımının son ürünüdür ve artmış pürin yıkımı, kan ürik asit seviyelerini artırır. Su çözünürlüğü kısmı olması sebebiyle kanda belli bir seviyenin üzerine çıkması

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 095

Primer Gut: Primer gut, ürik asitin fazla üretimi veya yetersiz renal atılımı veya ikisinin kombinasyonundan oluşur. Genetik olarak, PRPP sentaz enziminde; enzimin yükselmiş V_{max} 'ı, substrat olan riboz-5-fosfata artmış ilgisini ve feedback inhibisyonu rezistansı gibi birçok genetik aktivite bozukluğu tesbit edilmiştir. Enzimin artmış aktivasyonu pürin nükleotitlerinin artmış senteziyle sonuçlanır. **Delaysı ile artmış üretimin sonucu da pürinlerin artmış yıkımı ve hiperürisemidir.** Sekonder Gut ise masif hücre ölümüyle giden kanserlerde görülür ve tümör lizis sendromu olarak bilinir. Tedavide üç farklı klinik durum için ilaç kullanılır; 1-gut artritini tedavi etmek için, 2- akut atakları önlemek için, 3- serum ürat konsantrasyonlarını düşürmek için.

Kolşisin, non-steroid antienflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve analjezikler kullanılır. Probenesid, sülfipirazon ve allopurinol gibi ilaçlar serum ürik asit seviyelerini düşürmede etkilidir.

Allopurinol, hipoksantin yapısal analogüdür ve ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu azaltır. Allopurinol ayrıca HGPRTaz enzimi ile allopurinol ribonükleotitlerine dönüşür; allopurinol ribonükleotitleri, hem PRPP konsantrasyonunu azaltarak ürik asit oluşumunu azaltır hem de pürin sentezinin ikinci allosterik enzimi PRPP-glutamil amidotransferaz enzimini inhibe eder.

Febuksostat, ksantin oksidazı inhibe eden nispeten yeni bir ilaçtır. **Rasburikaz**, ürik asiti hızla suda çözünen allantoina dönüştürür ve kan ürik asit seviyelerini hızlı düşürmede etkilidir ve özellikle tümör lizis sendromunda kullanılır. **Probenesid** ve **Sülfipirazon** ürik asitin renal atılımını artırarak etki gösterir.

Lesch-Nyhan sendromu: X'e bağlı kalıtlı, neredeyse tamamen erkeklerde görülen **Hipoksantin guanin**

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 095

temel ve karakterize bir hastalığıdır.

Von Gierke hastalığı: Glukoz 6-fosfataz enzimi eksikliği sonucu gelişir. Bu hastalarda glukagon hakimiyeti sırasında, hem glukoneojenezin hem de glikojenolizis son basamağı gerçekleştirilemez. Bu yüzden, bu hastalarda hücre içinde glukoz-6-fosfat artar. Artan glukoz-6-fosfat pentoz fosfat yolunu hızlandırır ve daha çok riboz-5-fosfat üretir. Riboz-5-fosfat, PRPP sentezinin hem substratı hem de pozitif allosterik efektörüdür. Bu yüzden PRPP sentez aşırı aktif hale gelir ve ihtiyacı üzerinde pürin sentezler. Pürinlerin fazlası yıkım yollarına yönlendirilir ve **hiperürisemi** gelişir.

Adenozin deaminaz eksikliği: Otozomal resesif kalıtlı ciddi kombine immün yetmezlik tablosudur. Bu hastalarda hem timus kaynaklı T lenfositler hem de kemik iliği kaynaklı B lenfositler az veya işlevsizdir. Enzim replasmanı veya kemik iliği transplantasyonu yapılmaz ise infanter enfeksiyon sebebiyle kaybedilir.

Ksantinüri: Ksantin oksidaz eksikliği sonucu hipopürisemi ve hipoksantin ve ksantin artmış atılımı bulunur.

PIRİMİDİN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Pirimidin katabolizmasının son ürünleri olan CO_2 , NH_3 , β -alanin ve β -aminoizobütirat suda oldukça iyi çözünüldükleri için pirimidin katabolitlerinin fazla üretimi önemli bir klinik bozukluğa yol açmaz.

Orotik asidüri: Otozomal resesif kalıtlı, tip I orotik asidüri **orotik fosforiboziltransferaz** ve **orotidilat dekarboksilaz** aktivitesi baliğin şekilde yetersizdir, tip II orotik asidüri de ise sadece **orotidilat dekarboksilaz** aktivitesi eksiktir.

NÜKLEİK ASİTLERİN YAPISI VE FONKSİYONLARI

Nükleik asitlerin monomerik birimleri nükleotitlerdir; her bir nükleotit üç ana bileşen içerir 1- beş karbonlu bir şeker (riboz), 2- ribozun beşinci karbonuna bağlanmış fosfat grubu ve 3-ribozun birinci karbonuna bağlanmış heterosiklik azotlu bir baz. DNA; adenin (A), guanin (G), sitozin (C) ve timin (T) bazları içerirken, RNA ise adenin, guanin, sitozin ve urasil (U) içerir. DNA'da **deoksiriboz**, RNA'da ise **riboz** şeklinde beş karbonlu şeker bulunur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 34

34. Elektroforezde hangisi alfa-2 bandındadır?
haptoglobin ve seruloplazmin

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

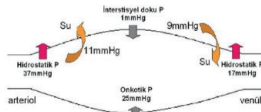
İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BİYOKİMYA

27

Plazma protein elektroforezinin doğru yorumlanması için kapiller bileşkede ki Starling kuvvetlerinin iyi anlaşılması gerekir. Arteriolde hidrostatik basınç yaklaşık 37 mmHg kadardır. Buna karşı koyan interstisyel basınç (doku basıncı) 1 mmHg, plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç (onkotik basınç) ise yaklaşık 25 mmHg'dır. Böylece arteriollerden sıvı interstisyel aralığa doğru iten 11 mmHg'lık net bir basınç vardır. Venüllerde ise hidrostatik basınç 17 mmHg'ya düşerken, onkotik ve doku basınçları ise çok değişmeden kalır (25 mmHg, 1 mmHg). Dolayısı ile suyu tekrar dolaşıma çeken 9 mmHg'lık net bir güç oluşmaktadır. Bu kuvvetlere "Starling Kuvvetleri" denir. Starling kuvvetleri birbirine zıt ve rakam olarak da güçlü iki basıncın (hidrostatik basınç ve onkotik basınç) farklarıyla kapiller bileşkede su giriş-çıkışlarını açıklar.



Şekil: Starling kuvvetleri

Hidrostatik basınç kandaki suyun oluşturduğu basınçtır ve dışı doğru bir itim gücü oluştururken, onkotik basınç kandaki proteinlerin oluşturduğu basınçtır ve suyu vasküler yatağa tutabilmek için bir çekim gücü oluşturur. Plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basınç değişikliklerinin Starling kuvvetleri üzerine ve su dağılımı üzerine etkisi yorumsal açıdan önemlidir.

Plazma onkotik basıncı arttığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu arttığında), arterioller uçtan su yeteri kadar dışarı çıkmaz, venüller uçtan olması gerekenden fazla su emilir, sonuç olarak ekstrasvasküler alanlarda kalması gereken su damar içine çekilir. **Plazma onkotik basıncı azaldığında** (plazma proteinlerinin konsantrasyonu azaldığında), arterioller uçtan olması gerekenden fazla su dışarı çıkar, venüller uçtan olması gerekenden az su damar içine geri çekilir, sonuç vasküler yatağa kalması gereken su ekstrasvasküler alanlarda bırakılır. Bu durumda hastada klinik olarak ödem gelişir. Dolayısı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonu her bireyde sabit tutulmaya çalışılır.

Plazma proteinlerinin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. İmmunoglobulinlerin sentez yeri plazma hücreleridir. Klinik olarak plazma protein elektroforezi yorumlamak için immünoglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğer çıkışlıdır diyebiliriz. Çoğu glikoprotein yapıdadır (albumin, prealbumin ve RBP şeker kalıntısı içermez, saf proteindir).

Plazma proteinleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılırsa beş ayrı bant görülür ve bu bantlarda yer alan proteinler aşağıdaki gibidir.

SPE bölgesi	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
Prealbumin	Prealbumin (-)	Transport proteini (T3, T4)	Nutrisyonel durumu ve karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: karaciğer sirozu, inflamasyon, malnutrisyon. Arttığı durumlar: Kronik renal hastalık ve Hodgkin Hastalığıdır.
	Retinol bağlayıcı protein (RBP) (-)	Transport proteini (Vitamin A-retinol)	
Albumin	Albumin (-)	Transport proteini, onkotik basıncın sürdürülmesi, amino asitlerin endojen kaynağı.	Nutrisyonel durumu, karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: Malnutrisyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu ve diğer birçok hastalık.
	α_1 -antitripsin (+)	Antiproteaz.	α_1 bantının %90'ını oluşturur. Konjenital ektaktikinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantil hepatit oluşur.

Temel Bilimler 34. soru

Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 027

	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
α_2	Haptoglobin (+)	Serbest Hb'ni bağlar ve transport eder.	Artmış düzeyleri hepatosellüler tümörleri gösterebilir. İntravasküler hemolizde azalır, akut inflamasyonda artar.
	α_2 -makroglobulin	Antiproteaz.	Nefrotik sendromda dramatik olarak $\uparrow$, pankreatit ve prostat Ca'da $\downarrow$.
	Seruloplazmin (+)	Bakır metabolizmasında rol alır.	Wilson hastalığında azalır, Cu toksisitesinde artar.
	Transferrin (-)	Demir transportu	Demir eksikliğinde $\downarrow$, inflamasyonda $\downarrow$.
β	Hemopexin	Dolağımdaki hem molekülünü bağlar.	Hemolitik olaylarda $\downarrow$.
	β -lipoprotein (LDL)	Lipitleri taşır.	
	C3 (+), C4 (+)	İmmün sistem faktörü.	
	Fibrinojen (+)	Koagülasyon faktörü	β ile γ bölgesi arasında bulunur.
	β_2 mikroglobulin (+)	Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alır.	Renal tübüler fonksiyonun göstergesidir. Özellikle renal transplant rejeksiyonunun ve B hücreli tm'lerin izlenmesinde yararlıdır.
γ	CRP (+)(+)	İmmün fonksiyon.	β - γ bölgesine göç eder. Nonspesifik fakat en hassas akut faz reaktanıdır.
	IgG (+)	İmmün fonksiyon (en yüksek konsantrasyonlu Ig'dir).	Monoklonal artışı myeloma gibi B hücreli tümörlerde görülür.
	IgA (+)	İmmün fonksiyon.	Monoklonal artışı karaciğer sirozunda izlenir.
	IgM (+)	İmmün fonksiyon, (erken cevap).	Monoklonal artışı Waldenström's makroglobulinemisinde izlenir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 35

35. H zincir yapısı epsilon olan Ig hangisidir?
IgE

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 026

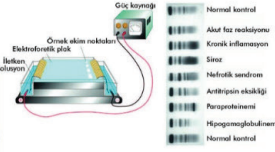
TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

İnsanlarda beş H zincir sınıfı bulunur ve CH bölgelerinde farklılıklar ile ayrılır. Böylece γ , α , μ , δ ve ϵ ile sembolize edilen ve H zincirlerine göre sınıflanan beş ayrı immunoglobulin sınıfı (IgG, IgA, IgM, IgD ve IgE) ortaya çıkar. C_H bölgelerindeki yapısal farklılıklara dayanarak ayrılabilen **kappa** (κ) ve **lamda** (λ) şeklinde iki genel hafif zincir tipi mevcuttur. Bir immunoglobulin molekülü daima iki κ veya iki λ hafif zinciri içerir (ancak hiçbir zaman κ ve λ 'nın karışımı değil). Antikorlar ve antijenler arasındaki etkileşimlerden **non-kovalan güçler** ve bağlar (elektrostatik ve van der Waals kuvvetleri, hidrojen ve hidrofobik bağlar) sorumludur.

- Serumda immunoglobulinlerin konsantrasyonları en yüksekte en düğüye doğru **GAMDE** sırasıyla gider. GAMDE sıralamasında içerdikleri karbonhidrat miktarları da artar.
- IgA kanda monomerik, salgılarda dimerik bulunur. IgA salgılara geçen tek immunoglobulindir.
- IgM pentamerik yapıdadır ve bu yüzden en büyük immunoglobulindir. Bu yüzden hem IgA'nın dimerik formunda hem de IgM'nin pentamerik formunda zincirleri bir arada tutan **joining (J)** zinciri vardır.
- IgG ve IgM kompleman fiksasyonu yapar. IgG

sudan sonra en fazla bulunan moleküller olan proteinleri analiz etmek için sık kullanılan bir yöntemdir. Farklı amaçlarla, farklı protein gruplarını ayırmak için çok sayıda özel elektroforez tipi kullanılır.

Teknik olarak elektroforez bir plastik ayarda, elektrik iletkenliği yüksek bir sıvı içine yerleştirilen bir elektroforetik plaka ekilen proteinlerin, elektriksel yüklerine göre ayrılmasıdır. Proteinler negatif veya pH değişimiyle negatif yüklenebilir moleküllerdir ve katot (- kutup) tarafına ekilirse, anoda (+ kutup) doğru hareketlenir. Belli bir süre uygulanan elektriksel alan sonrası elektroforetik plakta proteinler hareketlenir ve birbirinden farklı bölgelerde konumlanırlar. Daha sonra elektroforetik plak bir boyalı muamele edilir ve elektriksel alanda birbirinden ayrılan proteinler boyayı tutar ve saydam plak üzerinde boyalı bantlar halinde görünür hale gelir.



Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 026

ImmunoglobulinG (IgG): IgG, en fazla miktarda bulunan immunoglobulindir (%70-75) ve yapısında %3 kadar karbonhidrat içerir. Bakteri ve virüslere karşı olarak üretilen IgG sınıfı antikorlar küçük ve çözünür yabancılara karşıdır. Komplemanı fiks ederek bakterinin ölümüne yol açar. Bakteriyal toksinleri ve virüsleri nötralize eder. Plazmadan geçebilir.

ImmunoglobulinA (IgA): Serum immunoglobulinlerinin %10-15 kadardır. IgA, %10 oranında karbonhidrat içerir. IgA1, IgA2 ve sekretuar IgA şekilleri bulunur. Sekretuar IgA bakteri ve virüslerin mukozalara yapışmasını önler.

ImmunoglobulinM (IgM): Neonatal dönemde sentez edilen ilk immunoglobulindir. Dolaşımda bulunan immunoglobulinlerinin %10 kadardır. IgM yapısında %12 oranında karbonhidrat bulunur. Dolaşımdaki en büyük immunoglobulin molekülüdür ve klasik kompleman aktivasyonunu başlatan en güçlü Ig'dir. Akut enfeksiyon döneminde ilk sentezlenen Ig'dir. Kronik hastalıklarda yükselmesi de akut etagi gösterir. Hem IgM'de hem de IgA'da "J zinciri" denen bir polipeptit IgM pentamerlerinin ve IgA dimerlerinin bir arada tutulmasına yardımcı olur.

ImmunoglobulinD (IgD): Monomerik yapıda olan ve %12 oranında karbonhidrat içeren IgD, immunoglobulinlerinin %1 kadardır.

ImmunoglobulinE (IgE): Bazofillerin ve mast hücrelerinin yüzey membranlarında yer alan IgE, serumda çok düşük miktarda bulunur. IgE moleküllerine antijen bağlanmasıyla mast hücrelerinden histamin ve diğer vazodilatör aminler salınır. Saman nezlesi, astma, ürtiker ve ekzama gibi alerjik olaylarda görülen tip1 aşırı duyarlılık reaksiyonları IgE ile ilişkilidir. Parazitik enfestasyonlara karşı savunmada rol alır.

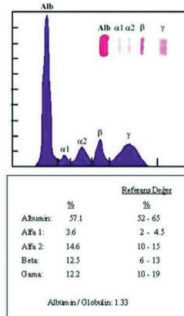
PLAZMA PROTEİNLERİ VE ELEKTROFOREZ

Plazma; su, elektrolitler, metabolitler, proteinler ve hormonlardan oluşur. Plazmanın su ve elektrolit içeriği tüm ekstrasetüller sıvılar ile aynıdır. Plazmada total protein içeriği **7,0-7,5 g/dL** civarındadır.

Plazmada bulunan proteinleri **elektroforez** yöntemi ile ayırdığımızda beş ana bant ortaya çıkar. Elektroforez, serumda

Solda elektroforetik cihazın şematik görünümü, sağda ise elektroforetik işlem sonrası plakanın fotoğrafı görülmektedir. Fotoğrafta sağ taraftan (örnek ekim yerleri), sola doğru elektriksel alanda yürümüş ve ardından boyalı muamele sonrası, görünür hale gelmiş proteinler görülmektedir.

Aşağıdaki şekilde şeklin üst bölümünde görülen kırmızı boyalı tutulumları elektroforetik plakanın boyalı tutulumlarının görüntüsüdür. Boyalı tutulumu ve bu bölgedeki protein konsantrasyonu koreledir. Densitometri isimli cihaz boyalı tutulumlarını hassas bir şekilde okur ve altta görülen grafiği çizer. Bundan sonraki yorum eğri altında kalan alanlara ya da proteinlerin bir yüzde dilim içinde kapladığı alanlara bakılarak yapılır. Şeklin sağ tarafında her bir bant için olması gereken normal %'desel aralıkları görülmektedir.



İLGİLİ NOTLAR

Orijinal Soru: Temel Bilimler 36

36. Karaciğerde bulunan GLUT hangisidir?
GLUT-2

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

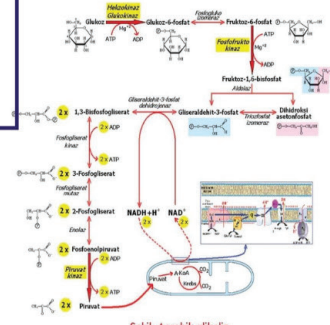
Temel Bilimler 36. soru		
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 049		
GLUT1	böbrek, kolon ve plsentta	(Km değeri en düşük, yaklaşık 1 mM).
GLUT2	Karaciğer, pankreas β -hücreleri, ince barsak ve böbrek	Glukozun hızlı yakalanması ve salınması, karaciğer ve böbrekte fazla glukozun kandan alınması, pankreasın insülin salınması (Km değeri çok yüksek 15-20 mM)
GLUT3	Beyin, plsentta ve testis	Glukoz yakalanması (Km değeri düşük).
GLUT4	Yağ, kalp kası ve kası.	Glukozun insülinle uyarılan yakalanması (Km değeri 5 mM)
GLUT5	İnce barsak ve testis	Fruktoz emilimi
GLUT6	Dalak, lökosit ve beyin	
GLUT7	İnce barsak, kolon, testis ve prostat	
GLUT8	Testis ve sperm akrozomu	
GLUT9	Karaciğer, böbrek, barsak, akciğer ve plsentta	Barsak ve böbrekte ürat ve glukoz transportu
GLUT10	Kalp, akciğer, beyin, karaciğer, kas, plsentta, böbrek ve pankreas	Glukoz ve galaktoz taşınımı
GLUT11	Kalp kası ve iskelet kası	Glukoz ve fruktoz taşınımı
GLUT12	Kalp kası, iskelet kası, prostat ve plsentta	
SGLT-1	İnce barsak ve renal tubüller	Glukozun ince barsakta Na^+ 'a bağlı etkin yakalanması
SGLT-2	Renal tubüller	Böbrek proksimal tübülünde konsantrasyon gradiyentine karşı emilimi.

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

49

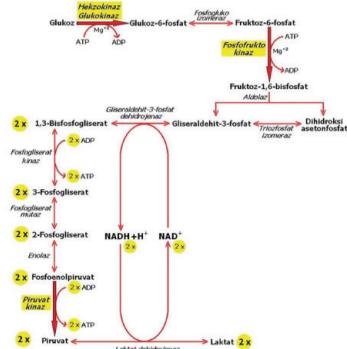
asetat veya malat-aspartat mekiği kullanılarak mitokondri zarında bulunan ETZ'ne taşınır. Böylece elektronları ETZ'ne katan $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'lar NAD^+ 'a dönüşür ve sitozolde NAD^+ miktarı yüksek tutulmaya çalışılır.



Şekil: Aerobik glikoliz

Hücrenin mitokondrisi ve oksijeni varsa, glukozdan elde ettiği piruvattan mitokondri matrisine ileri oksidasyona gönderir. $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'lardaki elektronları ETZ'ne malat-aspartat veya gliserol fosfat mekiklerinden biri ile aktarır ve böylece hücre sitozolünde glikolizin devamı için NAD^+ miktarını yüksek tutar. Buna **aerobik glikoliz** denir.

Anaerobik glikolizde ise 1 mol glukoz, 2 mol laktata okside olur. **Eritrositlerin mitokondrisi yoktur ve anaerobik glikoliz yapmak zorundadır.** Eritrosit mitokondri içermediği için glikolitik yolda oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'ları son basamak olan piruvattan laktata dönüştürür. NAD^+ 'a çevirmek zorundadır. Hücre sitozolünü NAD^+ yönünde fazla tutmak için piruvattan laktata çevirir.



Şekil: Anaerobik glikoliz

Glikoliz de ilk allosterik basamak, glukozun fosforilasyonudur. Bu reaksiyon için bir ATP harcanır. ATP'den koparılan fosfat glukozun 6. karbonuna takılır ve glukoz-6-fosfat oluşturulur.

GLİKOLİZ

Glikoliz, glukozun pirüvata enerji elde etmek amaçlı oksidasyonudur ve **sitozolda** oluşur. Glikolitik yol, reaksiyonlarının hiçbirine oksijen ihtiyacı olmasına rağmen aerobik ve anaerobik olarak ikiye ayrılır. Bunun tek sebebi glikoliz sırasında sitozolde oluşan indirgenmiş ekvivalentlerdir ($\text{NADH} + \text{H}^+$). **Gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enzimi ile katalizlenen gliseraldehit-3-fosfatın, 1,3-bisfosfoglisertata dönüşümü sırasında enzim, gliseraldehit-3-fosfattan kopardığı bir çift elektronu sitozolik NAD^+ 'lara aktararak $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'a indirger. Her glukozun, iki piruvata oksidasyonunda iki çift elektron transportu olur, yani sitozolde iki NAD^+ , iki $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'a indirgenir. NAD^+ yoktan var olmaz yani her hücrenin sitozolünde NAD^+ miktarı sabittir. Eğer bu $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'lardaki elektronlar bir şekilde tekrar tüketilip NAD^+ 'a yükseltgenmezse, sitozoldeki NAD^+ 'lar tükenince glikoliz durur. Glikoliz sırasında sitozolde oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'ların tüketim şekline göre glikoliz **aerobik** ve **anaerobik** olmak üzere ikiye ayrılır.

Aerobik glikoliz de pirüvata kadar oksidasyon olur ve **mitokondrisi olan hücrelerde oksijen varlığında** gerçekleşir. Oluşan piruvat mitokondri matrisine taşınır ve Krebs döngüsünde CO_2 ve H_2O 'ya kadar yıkılır. Sitozolda her glukozun 2 piruvata oksidasyonu sırasında oluşan 2 $\text{NADH} + \text{H}^+$ molekülü, **gliserol**

Original Soru: Temel Bilimler 37

37. Keton yapımında ve yıkımında ortak enzimler?
tiyolaz ve β -hidroksibütirat dehidrojenaz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TİPİ UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

69

Peroksizom ve mitokondri dögüleri arasındakı çok yakın birinci basamaklı Mitokondride, çig bağ olusumuna yol açan ilk reaksiyonda elektronlar açil-KoA dehidrojenaz enziminin prostetik grubu FAD üzerinden koenzim Q₁₀ (ETZ₂)¹ tasimircan peroksizomlarda direk olarak Q₁₀’ye aktarilir ve H₂O₂ olusur. Bu kuvvetli potansiyel hasas oluslurucu oksidan hiza **katalaz** tarafından H₂O ve O₂’ye parçalanir. Peroksizomal β -oksidasyon ayrica sasi asit olusum sirasinda kolesterol yan zincirincis kasilmasindasinda rol oynar. Peroksizomlar **ere fosfolipitlerini (plazmalojenler)**, kolesterolün ve dolakulün sentezinde de rol alirlar.

YAĞ ASİTLERİNİN α VE Ω -OKSİDASYONU

Yağ asitlerinin yıkımında iki yol daha gözlemlenmiştir. Bunlardan ilki yine **peroksizomal α -oksidasyon** olup, bu yol KoA türevlerine gereksinim göstermez, α -karbonundan her seferinde bir karbon birimi koparıp ve ATP üretmez. Özellikle **dallı zincirli yağ asitlerinin oksidasyonunda** önemlidir.

Refsum hastalığı, bitkisel kaynaklı besinlerde bulunan **fitanik asit**in (dallı zincirli yağ asitidir) birikimi ile karakterizedir. Fitanik asit C_{30} karbonunda bulunan bir metil grubu yüzünden β -oksidasyona uğrayamaz ve α -oksidasyon ile metabolize edilebilir. Bu hastalarda α -oksidasyon defekti vardır ve **fitanik asit** birikir.

Zellweger sendromu (serebrohepatorenal) ise peroksisomların bütün dokularda yokluğu ile karakterizedir. Uzun zincirli yağ asitleri (C_{26} - C_{30}) edilemez ve beyinde birikir. Ayrıca, saf asit sentezi ve plazmalarda sentezi gibi genel peroksisom işlevlerinde genel bir kayıp görülür.

o-oksidasyon ise ER'da sitokromlardaki p450'yi kapsayan hidroksilaz enzimleri ile gerçekleştirilir.

KETON CİSİMLERİ

Suda çözünebilen, lipid yapılı moleküller olup, karaciğer mitokondrilerinde yağ asitlerinin oksidasyonu sırasında oluşurlar. Normalde **asetoasetat** ve **β-hidroksibütilir** gibi keton cisimlerinin kan seviyeleri çok düşüktür. Açlık sırasında ise keton cisimî değerleri yükselir. Keton cisimleri karbondioksit azlığına yanıt olarak kanda artar. Uzun dönem açlıkta ise, aetoasetat ve β-hidroksibütiliratin artan kan konsantrasyonları, **beynin** de keton cisimlerini verimli olarak kullanmasını olanak tanır.

Keton cisimlerinin sentez hızı, **hormona duyarlı lipazın** etkisiyle adipoz dokudan triasilgliserollerin hidrolizi ile kana salınan yağ asitlerinin konsantrasyonuna bağlıdır. Keton cisimlerinin sentezinin düzenleyici basamağı **hormona duyarlı lipazdır**. İnsülin, hormona duyarlı lipazı baskılar ve bu yüzden insülin **antiketojenik**; glukagon (epinefrin, glukokortikoidler, GH ve ACTH) ise, hormona duyarlı lipazı uyarır bu yüzden **ketojeniktir**.

KETON CİSİMLERİNİN BİYOSENTEZİ

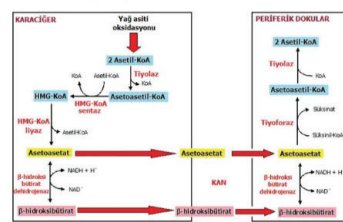
Keton cisimlerinin kaynağı **asetil-KoA** molekülleridir. Karaciğer mitokondrilerinde, β -oksidasyon ile parçalanan yağ asitleri **asetil-KoA** oluşturur ve bunlar glikata keton cisim yapımı için kullanılır. **Keton cisimlerinin biyosentezi karaciğerde mitokondrial matriste gerçekleşir.** Sentezin ilk aşamasında, iki **asetil-KoA** molekülünden **asetoasetil-KoA tiyolaz enzimi ile asetoasetil-KoA** sentezlenir. Asetoasetil-KoA ketogenez için başlangıç materyalidir ve aynı zamanda yağ asitlerinin β -oksidasyonunda kalan son dört karbonlu yağ asitidir. Yani asetoasetil- KoA yağ asitlerinin karaciğerdeki mitokondrial β -oksidasyonunda doğrudan da oluşabilir.

Sonra asetoadetil-KoA'ya üçüncü bir asetil-KoA'nın asetil kısmı, **hidroksi-metilglutaril-KoA sentaz** (HMG-KoA sentaz) enzimi ile katılır ve **β -hidroksi- β -metilglutaril-KoA (HMG-**

KoA) sentezlenir. Sonra **HMG-KoA liyaz** enzimi HMG-KoA'yı asetik-KoA ve asetoasetata (asetoasetik asit) parçalar. HMG-KoA sentaz ve **HMG-KoA liyaz** karaciğer mitokondrisinde olduğu için karaciğer keton sentezleme yeteneği olan tek organdır. Asetoasetatın dekarboksilasyonu ile yavaş bir şekilde kendiliğinden **aseton** oluşurken, **β -hidroksibütirat dehidrojenaz** enzimi ile de **β -hidroksibütirat** indirgenebilir.

Temel Bilimler 37. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 069

tarafından enerji amaçlı okside edilir.



Şekil: Keton yapım ve yıkımı.

Kolesterol ve keton asitleri sentezi aynı reaksiyonlarla başlar ve HMG-CoA oluşumuna kadar aynı enzimleri kullanır. HMG-CoA iki sentezde ortak ara üründür; tek farkta; keton sentezi karaciğerde mitokondriyal, kolesterol sentezi ise sitoplazmikdir.

KETON CİSİMLERİNİN KULLANIMI

Karaciğerde yapılan keton cisimleri kana verilir ve ihtiyacı olan periferik dokular tarafından alınır. Gelen asetoasetat, KoA kaynağı olarak **süksinil-KoA'nın** kullanıldığı bir reaksiyona asetoasetil-KoA'ya çevrilir. Bu reaksiyonu **süksinil-KoA:asetoasetil-KoA transferaz (tiyofراز)** enzimi yapar. Süksinil-KoA keton cisimlerinin oksidasyonunda aktivatör rol oynar. Oluşan asetoasetil-KoA **tiyolaz** enzimi ile iki aseto-KoA'ya dönüştürülür.

Karaciğer dışı dokular mitokondrial matrikslerinde HMG-KoA sentaz ve **HMG-KoA liyaz** içermediği için keton cismi sentezleyemezler. Bunun yanında karaciğer de **tiyoforaz** içermediği için keton cismi kullanamaz. **Sadece iki hücre keton cisimlerini yakıt olarak kullanamaz, karaciğer ve eritrosit.**

Açlık sırasında açlık hormonu **glukagon**du. Glukagon, yağ dokusuna lipoliz yaptıkç **giren hormon duyurılı lipazı** aktifler. Serbest yağ asitleri kana çıkar ve açlıkta mitokondriyal chain birçok dokü tarafından enerji amaçlı okside edilir. Karaciğerde açlık sırasında kandan bol miktarda serbest yağ asitler çıkar, yağ asitleri mitokondriyal chain (açlıkta glukagon sitozolunda malonil-CoA varlığında baskılamaz ve CPT-1 aktifler), yağ asitlerini oksidasyonunda gerektirdiği ATP ile de yüksek miktardaki glukoneojenizi sağlar. Bu arada karaciğer mitokondriyal giren yağ asitlerinin ortalama %30'u keton cismi sentezine yönlendirilir. Bu yüzden keton cismi konsantrasyonu **hormon duyurılı lipazı** aktivitesi ile ilişkilidir.

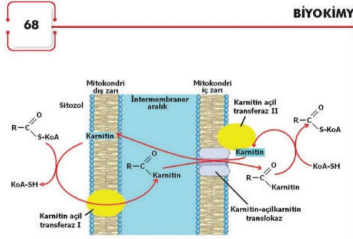
Orijinal Soru: Temel Bilimler 38

38. yağ asiti β-oksidasyonunda görevli enzimlerin sırası?
Dehidrojenaz-Hidrataz-Dehidrojenaz-Tiyolaz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR



Şekil: Uzun zincirli yağ asitlerinin karnitin aracılığıyla taşınması.

Kısa ve orta zincirli yağ asitleri karnitinden bağımsız sistemle mitokondri matrisine taşınır da, uzun zincirli yağ asitleri için böyle bir sistem yoktur. Karnitin aracılığıyla yağ asiti oksidasyonunun hız kısıtlayıcı aşamasıdır ve düzenleme noktasıdır. **Malonil-KoA, karaciğerde CPT-I'ı inhibe eder.**

Depo TAG'lar, kas kasılması ve açlık sırasında glukoneogenez için temel enerji kaynaklarıdır. Yetersiz biyosentez, renal kaçağa bağlı karnitin yetersizliği ve genetik olarak karnitin-açıl transferaz I ve II defektleri; azalmış glukoneogeneze bağlı **hipoketotik hipoglisemi** başta olmak üzere, hiperamyonemi, kardiyomyopati, kas krampları, halsizlik ve ölüme kadar değişen klinik belirtiler ortaya çıkarır (yeni doğanda özellikle de preterm bebeklerde görülür).

Karnitin eksikliği olan hastalarda yağ asitleri mitokondriye girip oksitlenemediği için **yüksek miktarda lipid kaslarda birikir**. Bu hastalara oral karnitin ve orta zincirli yağ asitlerinden zengin diyet uygulanır. **CPT-I** eksikliğinde sadece karaciğer etkilenir ve azalmış yağ asiti oksidasyonu ile birlikte hipoglisemi ve ketojenez görülür. **CPT-II** eksikliğinde ise iskelet kasında uzun zincirli yağ asitleri metabolik yollarla kullanılamaz, myoglobinemi ve egzersiz sonrası güçsüzlük ortaya çıkar. DM tedavisinde kullanılan **sülfonilüre grubu ilaçlar** (tolbutamid ve gliburid) da **CPT-I'**ı inhibe ederek yağ asiti oksidasyonunu ve hiperglisemiyi azaltırlar.

Karnitin, esansiyel amino asitler olan **lizin** ve **metiyonin** amino asitlerinden **karaciğer** ve **böbrekte** sentezlenir, kas başta olmak üzere diğer dokulara gönderilir. Önce metiyoninin aktif şekli S-adenozil metiyonin, lizin amino asitine üç adet metil grubu aktarır ve **trimetil-lizin** üzerinden karnitine dönüşür. Kırmızı et başta olmak üzere diyetle karnitin alınır. Karnitin kayıpları **hemodiyalizde** de görülebilir, ayrıca organik asitürisi olan hastalarda karnitin, organik asitlerle konjuge şekilde atılarak kaybedilir.

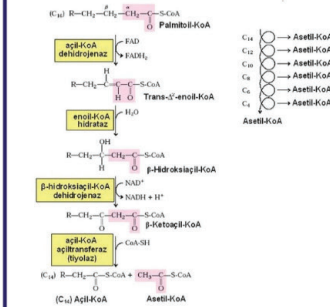
YAĞ ASİTLERİNİN β-OKSİDASYONU

Yağ asiti ikiye karbonlu asetil birimleri halinde yıklılır. Yıkım sırasında oksidasyon yağ asitinin β-karbonunda gerçekleştiği için bu olaya **β-oksidasyon** adı verilir. Mitokondrial matrisse giren yağ asitlerinin oksidasyonu üç aşamada gerçekleşir (sentezleri sitozoldür, yıkımları mitokondriyal).

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 068

β-oksidasyonda her asetil-KoA dört enzimle katalizlenen dört ardışık reaksiyonla koparılır. İlk enzim mitokondri iç zana yerleşik FAD prostetik grubu taşıyan **açıl-KoA dehidrojenaz** enzimidir. Yağ açıl-KoA'dan uzaklaştırılan elektronlar FAD'a transfer edilir ve FADH₂'ye indirgenerek solunum zincirine aktarılır ve sonuçta 1,5 ATP kazanılır. **Hipoglisin**, orta ve uzun zincirli yağ asitlerini okside eden **açıl-KoA dehidrojenazı** inhibe eder ve karaciğerde hem ATP sentezi hem de **glukoneogenez** baskılanır, hipogliseminin görüldüğü Jamaika kuma hastalığı gelişir.

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 068



Şekil: Yağ asitlerinin mitokondrial matrisinde gerçekleşen β-oksidasyonu

İkinci aşamada **enoyl-KoA hidrataz** enzimi ile yapıya su sokular **L-β-hidroksi-açıl-KoA** elde edilir. Üçüncü aşamada **β-hidroksi-açıl-KoA dehidrojenaz**, α-keto-açıl-KoA üretilirken elektron alıcısı olarak NAD⁺ kullanılır. Elde edilen NADH+H⁺ solunum zincirindeki NADH dehidrojenaza (kompleks I) aktararak 2,5 ATP elde edilir. Dördüncü ve son basamakta **açıl-KoA asetil transferazla** (tiyolaz da denir) asetil KoA zincirinden koparılır. Böylece yağ asiti 2 C kısalmış olur ve aynı dörtlü döngü tekrar başlar.

Oksidasyonun her turunda, uzun zincirli yağ asitinden bir molekül **asetil-KoA**, 1 NADH+H⁺ ve 1 FADH₂ oluşur. Bu reaksiyon döngüsü bir palmitatın parçalanması için 7 kez tekrarlanır. Sonuçta palmitoil-KoA örneği için; 8 asetil-KoA, 7 NADH+H⁺ ve 7 FADH₂ elde edilir. Sonuçtaki toplam aşağıdaki gibi olur.

8 Asetil KoA	→ TCA →	80 ATP
7 NADH	→ ETZ →	17,5 ATP
7 FADH ₂	→ ETZ →	10,5 ATP

Bir palmitatın tam oksidasyonundan gelen enerji eldesinin toplamı **108 ATP**'dir. **Tiyokinaz (açıl-KoA sentetaz)** reaksiyonu ile aktive edilirken 2 ATP harcadığından net enerji kazanca **106 ATP** olmaktadır.

Yağ asitlerinin mitokondrial matrisse taşınması yağ asitlerinin oksitlenmesinde **hız kısıtlayıcı basamak** ve en önemli düzenleme noktasıdır. Yağ açıl-KoA'lar mitokondriye bir kez girdi mi, asetil-KoA'ya oksitlenmeleri kaçınılmaz olur. Yağ asiti mitokondrial β-oksidasyonunun düzenleyici enzimi **karnitin-açıl transferaz I**'dir ve allosterik inhibitörü **malonil-KoA**'dır.

YAĞ ASİTLERİNİN PEROKSİZOMAL β-OKSİDASYONU

Peroxisomlarda da reaksiyon zinciri mitokondri ile benzerdir, oluşan ara bileşikler KoA türevleridir ve oksidasyon işlemi yine dört basamakta gerçekleşir. Peroxisomlara yağ asiti girişi karnitine gereksinim göstermez ve genelde **çok uzun zincirli yağ asitlerinin ön yıkımları burada gerçekleşir**. Çok uzun zincirli yağ asitleri mitokondri iç zana geçip mitokondri matrisine girmezler, bu yüzden kimyasal oksidasyonla gerçekleşmez. Peroxisom bunların ön katalizmasını ve mitokondri iç zana geçebilecek karbon sayısını gelmesini sağlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 40

40. Tümör ve belirteç eşleştirmesi yanlış olan?
tiroid medüller karsinomu- tiroglobulin

Tussem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tussem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BİYOKİMYA

37

Laktat dehidrojenaz: Birçok kanserde artmış hücre yakını yansıyacak şekilde yükselmiştir.

Nöron-spesifik enolaz: Küçük hücreli akciğer kanseri, nöroblastom, feokromasitoma, karsinoid sendrom, tiroid medüller kanseri, melanom ve pankreatik endokrin tümörlerde artar.

Prostatik asit fosfataz: PSA kullanıma girdikten sonra, prostat kanserlerinde önemini kaybetmiştir. Prostat kanserlerini erken saptamada PSA çok daha sensitiftir.

Prostat spesifik antijen (PSA): PSA, tripsin, kimotripsin ve elastaz gibi **serin proteaz ailesindendir** ve benzer etkinliğe sahiptir. En umut verici tümör markardır. Çünkü neredeyse tüm tümör markları içinde kanser taraması, evrelemesi, tedavi izlemi ve rekürrenslerinde kullanılan tek markardır. Prostat kanserlerinin erken evre tanılandı tedavi sonuçları yüz güldürücüdür. PSA prostat kanserine değil, prostat dokusuna özeldir. Dolayısı ile benign prostat hipertrofisinde de artar. PSA'nın bu iki hastalığa yönlendirmede cut-off değerleri farklıdır ve hasta yaşı ile korelasyonu prostat kanserinde tarama amaçlı kullanılabilir. Prostat kanserlerinin evrelenmesi ve tedavi izleminde PSA başıyla kullanılır.

Ürokinaz-plazminojen aktivatör sistem: Meme kanserlerinde

Temel Bilimler 40. soru
Tussem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 037

karsinomlarında ektopik olarak salgınır.

Kalsitonin: Tiroid parafoliküler C hücrelerinden salgılan kalsitonin, tiroid medüller karsinomlarında yükselir.

Human koryonik gonadotropin (hCG): Gebelikte, trofoblastik

hastalıklarda (tümör marker olarak en sık kullanım alanı), germ hücre tümörlerinde ve nonseminomatöz testis tümörlerinde yükselir. Nonseminomatöz testis tümörlerinde AFP ile birlikte kullanılır ve hCG yükseldiği ile tümör boyutu ve prognoz arasında korelasyon vardır.

3. ONKOFETAL ANTJENLER

Alfa fetoprotein (AFP): Hepatosellüler ve seminom dışı germ hücre karsinomlarında kullanılan bir tümör markardır. Hepatosellüler karsinomların tedavi takibinde kullanılır; yükselmesi, tümörün tam çıkarılmadığını veya metastaz gösterir. AFP, hCG ile birlikte nonseminom testis tümörlerinde kullanılır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA): Kolorektal, gastrointestinal, akciğer ve meme kanserlerinde en çok kullanılan markardır. CEA, hücre membranı glikoproteinleri ailesindendir. CEA, adı geçen kanserlerin izleminde kullanılır.

4. SİTOKERATİNLER

Epitel hücrelerinin sitoskeletal yapısında bulunur. Doku polipeptit antijen (TPA), doku polipeptit spesifik antijen (TPS), sitokeratin 19 ve squamoz hücre karsinoma antijen (SCCA) kullanılan sitokeratin markarlardır.

5. KARBONHİDRAT MARKIRLAR

Karbonhidrat markırlar, tümör hücre yüzeyinden veya tümör hücrelerinden sekrete edilen antijenlerdir.

CA 15-3 (CA=karbonhidrat antijen): Meme kanserlerinde, hastalığın ve tedavinin izlemi için kullanılır.

CA 549: CA 15-3 gibi meme kanserlerinde kullanılır.

CA 125: Epitelial over tümörlerinin takibinde kullanılır.

CA 19-9: Kolorektal ve pankreatik karsinomlarda izlem markarı olarak kullanılır.

4

BİYOLOJİK OKSİDASYONLAR
VE OKSİDATİF
FOSFORİLASYON

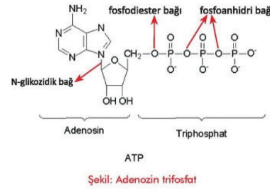
BİYOENERJİTİĞİN İLKELERİ

Biyolojik enerji çevrimleri, tüm doğal olayları idare eden bazı fizik yasalarına göre gerçekleşir. Termodinamiğin 2 temel yasası vardır:

1. Bir sistemin çevresi dahil total enerjisi sabittir. Enerji şekil değiştirebilir; veya bir bölgeden diğer bir bölgeye taşınabilir, ancak yaratılmaz veya yok edilemez.
2. Bütün doğal olaylarda evrenin **entropisi** artar. Entropi, bir sistemin düzensiz veya rasgele oluşunun düzeyini temsil eder.

Gibbs serbest enerjisi (G) sabit basınç ve sıcaklıktaki bir tepkime sırasında iş yapabilen enerji miktarı olarak tanımlanır. ΔG eğer (-) ise bu tepkimede serbest enerji kaybı vardır yani **ekzergoniktir** ve kendiliğinden ilerler. ΔG eğer (+) ise bu tepkime ancak dışardan serbest enerji verilerek yürütülebilir yani **endergoniktir**. $\Delta G=0$ ise sistem dengededir ve hiçbir net değişiklik olmaz. **Entalpi (H)**, tepkime sisteminin ısı içeriğidir. Isı salan bir kimyasal tepkimeye ekzotermik ΔH (-) veya ısı alan tepkime sistemleri endotermik ΔH (+) değerdedir.

Katabolizma organizmadaki ekzergonik tepkimeleri ifade ederken, **anabolizma** üretilen kullanılan yapımların tepkimelerini ifade eder ve endergoniktir. Katabolizma ve anabolizmanın ikisine birden **metabolizma** denir.



ATP, adenin, riboz ve 3 adet PO_4 içeren bir nükleozid trifosfattır ve **daima Mg^{2+} ile birlikte görev yapar**. Adenin ve riboz glikozidik bağ ile birleşir ve adenozini oluşturur (N-glikozidik bağ). Fosfat grupları, şekere fosfodiester bağı ile bağlanır. Son iki fosfat ise yüksek enerjili **asit anhidrit (veya fosfoanhidrit)** bağı ile bağlıdır. Son iki fosfatın ya da son fosfatın, ATP molekülünden kopması enerji açığa çıkarır.

ATP molekülündeki uçtaki **fosforik asit anhidrit** bağının (**fosfoanhidrit**) hidrolitik kopması, üç negatif yüklü fosfattan birini ayırır. Hidroliz sonucu ATP, HPO_4^{2-} ve ADP^{3-} ye parçalanmış olur. ADP^{3-} 'nin son fosfatının hidrolizi, yani ADP ve P_i 'ye parçalanması yüksek oranda ekzergoniktir ($\Delta G = -30.5 \text{ kJ/mol}$). ATP 'nin katıldığı tepkimelerde fosforil veya pirofosforil grubu önce bir enzim ya da substrata aktarılır ve buna **kovalent** olarak bağlanır, daha sonra bu enzim ya da substratın serbestleştirilir. Bununla birlikte bazı tepkimeler ise sadece ATP 'nin (veya GTP 'nin) doğrudan hidrolizinden elde edilen enerjiye ihtiyaç duyarlar.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 42

42. Mor kapaklı tüpte yanlış sonuç veren biyokimyasal markırlar?
yüksek potasyum ve düşük kalsiyum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

33

veya geri dönüşümsüz (irreversible) olarak ikiye ayrılır. Geri dönüşümlü inhibisyon da kendi içinde **yarışmalı (competitive)**, **yarışmasız (non-competitive ve un-competitive)** ve **karışık tip (mixed inhibition)** olmak üzere dört farklı alt tipe ayrılır.

Yarışmalı (kompetitif) inhibisyon: Bu inhibisyonunda inhibitör madde, enzimin aktif bölgesine bağlanmak için substrat ile yarışır. İnhibitör aktif bölgeyi işgal ettiğinde enzimin substrata bağlanmasını önler. Çoğu yarışmalı **inhibitörün yapısı substrata benzerdir ve substrat analogu** olarak adlandırılır. Yarışmalı inhibitörlerin etkisi ortamdaki substrat konsantrasyonu arttırılarak ortadan kaldırılabilir (**Vmax değerine ulaşır**). Ancak yarışmalı inhibitörler enzime ait **Km değerini yükseltirler. Sonuçta yarışmalı inhibisyonunda; substrat konsantrasyonunu yeterli kadar arttırmak şartıyla Vmax değişmezken, Km değeri büyür.**

Yarışmasız (non-kompetitif) inhibisyon: Substrat ve inhibitör enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Bu tip inhibisyon Vmax'a tipik etkisi ile dikkat çeker. **Vmax azalır** ve bu substrat konsantrasyonu arttırılarak inhibisyon ortadan kaldırılamaz. Yarışmasız inhibisyon da **Km değişmez** çünkü inhibitörler substratın enzime bağlanmasını engellemaz. Bu nedenle enzim, yarışmasız inhibitörün varlığından bağımsız olarak daima aynı Km'i gösterir. **Sonuçta yarışmasız non-kompetitif inhibisyonunda Vmax azalırken, Km değeri değişmez.**

Yarışmasız (un-kompetitif) inhibisyon: Substrat ve inhibitör yine enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Non-kompetitiften farkı, serbest enzime bağlanamaz, sadece enzim-substrat kompleksi oluştuysa bağlanır ve genellikle iki veya daha fazla substratı olan enzimlerde görülür. **Hem Vmax hem de Km değeri azalır.**

Karışık tip inhibisyon (mixed inhibition): Substrat ve inhibitör yine enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Hem serbest enzim, hem de enzim substrat kompleksi inhibitörün hedefidir.

Geri dönüşümsüz (irreversible) inhibisyon: Burada inhibitörler, genellikle enzime kovalent olarak bağlanır ve enzim substrat arasındaki ilişkiyi bozarak ürün oluşumunu engellerler. Geri dönüşümsüz inhibisyon, inhibitör ortamdaki uzaklaştırılma dahi inhibisyon kalıcıdır.

ENZİM AKTİVİTESİNİN KONTROLÜ

Metabolik yollarda kontrolü sağlayan enzimler, metabolik yollarda tek tek ele alınacak ve düzenlenme mekanizmaları her biri için ayrıntılı olarak yer geldiği zaman tartışılacaktır. Burada genel özelliklerinden ve genel düzenlenme mekanizmalarından bahsedilecektir.

Allosterik enzimlerin (düzenleyici enzim, hız kısıtlayıcı enzim, bir metabolik yolun kontrol enzimi), genel özelliklerinin bilinmesi metabolizmanın yorumlanması açısından önemlidir.

1. Allosterik enzimlerin, substratlarına **ilgileri değişebilir**, bu sayede bir reaksiyon sistemini hızlandırır veya yavaşlatır.
2. Allosterik enzimler, genellikle çoklu polipeptit zincirlerinden oluşur.
3. Substratlarına **kooperativite** gösterirler. Kooperativite, enzimin bir polipeptit zincirine bağlanan bir molekülden sonra diğer polipeptit zincirlerinin de etkilemesini ve ilgili değişimini ifade eder.
4. Allosterik enzimlerin **substratları çoğu zaman aktivatörlerdir**.
5. Allosterik enzimlerin üzerlerinde negatif ve pozitif allosterik efektörlerinin bağlanacağı, **efektör bağlanma bölgeleri** vardır. Bu bağlanma bölgeleri enzimin aktif bölgesinden başka bir yerdedir.

6. Allosterik enzimlerin **hepsi tek yönlüdür**. Katalizlediği reaksiyonu geri çeviremezler. Çoğu zaman reaksiyonu tersine bir başka allosterik enzim çevirir.
7. Allosterik enzimlerin katalizlediği basamaklarda **aktivasyon enerjisi engelleri** yüksektir. Bunun anlamı, enzim yoksa çok az substrat bu aktivasyon enerjisi engelini aşabilir ve kendiliğinden reaksiyonu gerçekleştirebilir. Ayrıca çoğu allosterik basamakta serbest enerji değişimi (ΔG) oldukça büyüktür.
8. Allosterik enzimlerin tümünün **kinetik eğrileri sigmoidaldır**. Sigmoidal eğri, substratına ilgisi değişen bir proteini ifade eder (hemoglobin gibi).
9. Allosterik enzimler **Michaelis-Menten kinetiğine uymazlar**.
10. Allosterik enzimlerin hızı üç farklı mekanizmayla düzenlenir.

Allosterik etkileşim: Hızı arttıran (**pozitif allosterik efektör** veya **allosterik aktivatör**) ya da azaltan (**negatif allosterik efektör** veya **allosterik inhibitör**) moleküller enzime spesifik bölgelerden bağlanır ve enzimin hızını değiştirirler. Bu bağlanma bölgeleri enzimin aktif bölgesinin dışında, efektörlerin bağlanması için özel bölgelerdir. Efektörler yapısal olarak substrata benzemezler. Bu düzenlenmede **sanjeler içinde** enzimin aktivitesi hızlanır veya yavaşlar.

Kovalent modifikasyon: Allosterik enzimler, hormonlarla düzenlenir (insülin ve glukagon gibi). Hormonların bu enzimler üzerine yaptığı etki kovalent olarak bir fosfat grubunun bağlanması (**fosforilasyon**) veya koparılmasıdır (**defosforilasyon**). Serin, treonin ve tirozin aminoasitleri kullanılır. Etki **dakikalar içinde** ortaya çıkar.

Enzim sentezindeki değişiklikler: Allosterik enzimlerin hücre içindeki miktarları, genetik düzeyde, sayıca arttırılabilir veya sayıca azaltılabilir. Genetik ekspresyon düzeyindeki bu değişiklikler **saatler/günler içinde** oluşur.

Serum: Bir kan örneği, antikoagülan madde içermeyen bir tüpe alınır (boş bir tüp) ve santrifüj edilirse üstte kalan berrak san renkli kısmı adı serumdur. Serumun içinde pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.

Plazma: Bir kan örneği antikoagülan madde üzerine alınır ve santrifüj edilirse, üstte kalan berrak san renkli kısmı adı plazmadır. Plazma içinde fibrinogen dahil olmak üzere tüm

Temel Bilimler 42. soru Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 033

antikoagülanları, etkeni **ammonium-EDTA** aktive ederek gösterir. **Faktör IX ve faktör XI** bağlar.

EDTA: Kalsiyum ve magnezyum gibi divalent katyonlara bağlanan, şelatlayıcı bir ajandır. Kalsiyuma bağlanarak pıhtılaşmayı önler. EDTA üzerine alınan kan örneğinde; **kalsiyum, magnezyum ve alkalen fosfat** düşüklük, **potasyum** yaşamla bağdaşmayacak düzeyde yüksek ölçülür.

Sodyum sitrat: Kalsiyuma şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Oksalat: Kalsiyumu şelatlayarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Sodyum forid: Alınan kan örneğinde eritrositler başta olmak üzere tüm hücrelerde glikolizi (glikolitik yolda) **enolaz** enziminin inhibisyonuna bloke eder ve glukoz konsantrasyonlarını sabit tutar. Böylece örnek bekleyecekse eritrosit başta olmak üzere kan hücrelerinin glukozu kullanması engellenir ve bekleyen örnekte olan glukoz düşüşü engellenmiş olur. Yine aynı amaçla **iyodoasetat** kullanılır, iyodoasetat glikolizde **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enziminin inhibisyonudur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 43

43. nükleusta DNA üzerindeki “response element” ile etkileşime girerek etkisini gösteren?
D vitamini

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

110

BİYOKİMYA

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

3. Steroid hormonları: Dört çeşit steroid hormonu yapı ve eylem bakımından farklılık gösterir; bunlar androjenler (C19), östrojenler (C18), progesterinler (C21) ve kortikosteroidlerdir (C21). Hepsi kolesterolden sentezlenir ve salınımları en az bir peptit hormonu tarafından düzenlenir. Ayrıca D3 vitamininin hormonal formu (kalsitriol) kolesterolden sentezlenir.

4. Eikozenoidler: ω6 sınıfından bir yağ asiti olan arachidonic asitten köken alırlar, lipit yapılı kısa mesafeli hücre içi hormonlardır.

Hormonlar için bir diğer sınıflamada reseptörlerinin lokalizasyonuna göre. Çünkü hormon reseptörleri üç farklı şekilde konumlanabilirler.

Nükleer reseptörler: tiroid hormonunun (T₃), retinoik asit ve D vitamini reseptörleri nükleerdir.

Sitozolik reseptörler: steroid hormon reseptörleri sitozoliktir.

Hücre membran reseptörleri: hücre membranından geçemeyen suda çözünen hormonların reseptörleri bu şekildedir. Protein/peptit/glikoprotein yapılı hormonların ve katekolaminlerin reseptörleri hücre membranındadır.

Hormonların Reseptör Lokalizasyonları ve Kullandıkları İkinci Habercileri

I. Hücre içi reseptörüne bağlananlar	
Androjenler	Mineralokortikoidler
Östrojenler	Retinoik asit (reseptörü nükleer)
Progesteronlar	Kalsitriol (reseptörü nükleer)
Glukokortikoidler	Tiroid hormonları (T ₃ ve T ₄ , reseptörleri nükleer)
II. Hücre yüzey reseptörlerine bağlananlar	
A. İkinci haberci cAMP kullananlar	B. İkinci haberci cGMP kullananlar
ACTH	Atrial natriüretik peptit (ANP)
Antidiüretik hormon	Brain natriüretik peptit (BNP)
β2-adrenerjik katekolaminler	Nitrik oksit (NO)
Karyonik gonadotropin (hCG)	
Kortikotropin salgılatıcı hormon	
Kalsitonin	
Folikül stimulan hormon (FSH)	
Luteinizeyan hormon (LH)	
Melanosit stimulan hormon	
Paratiroid hormon	
Tiroid stimulan hormon (TSH)	
Lipotropin (LPH)	
Glukagon	
Somatostatin	
C. İkinci haberci olarak kalsiyum ve/veya fosfatidilinositol kullananlar	D. İkinci haberci olarak kinaz veya fosfataz kaskadı kullananlar
Asetikolin (muskarink)	Epidermal büyüme faktörü (EGF)
Antidiüretik hormon (vasopresin)	Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
Anjiyotensin II	Sinir büyüme faktörü (NGF)
α1-adrenerjik katekolaminler	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
Gonadotropin salgılatıcı hormon	İnsülin
Oksitosin	IGF I ve IGF II
Trombosit kaynaklı büyüme fak.	Adiponektin
P maddesi	Leptin
Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH)	Karyonik somatomammotropin
Gastrin	Entropoietin
Kolesistolikinin	Prolaktin

Tabloda grup I hücre içi reseptörlere bağlanan hormonlar lipofiliktir ve tüm membranları çok kolay ve taşıyıcıya gerek duymadan geçerler. Bu yüzden **reseptörleri de hücre içindedir**. Lipofilik olmaları sebebiyle kan gibi sulu bir fazda taşıyıcı proteinlere bağlanmak ve taşınmak zorundadırlar. Proteinlere bağlı oldukları için, plazmadaki yarı ömürleri de uzamış olur. Biyolojik olarak aktif hormon proteinlere bağlı olan değil

serbest olan şekilleridir. Etkilerini genetik ekspresyon düzeyinde proteinlerin sentezini artırıp/azaltarak yaptıkları için etkileri geç bağlar ve geç sonlanır.

Grup II hormonlar ise suda çözünen hormonlardır ve hücre membranlarını geçemezler ve bu yüzden **reseptörleri membrandır**. Ayrıca suda çözündükleri için kan gibi sulu bir fazda taşınım problemi oluşturmazlar, taşınım için proteinlere bağlanmalarına gerek yoktur, proteinlere bağlanmadıkları için plazmadaki yarı ömürleri kısadır. Etkileri hızlı başlar ve hızlı sonlanır.

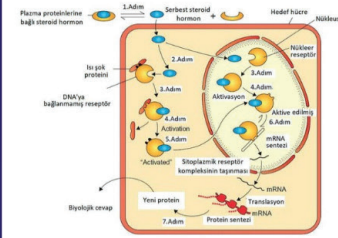
Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 110

NÜKLEER RESEPTÖRLER

Tiroid hormonu, kalsitriol (D vitamini) ve retinoik asit reseptörleri nükleerdir, kromatin yapısında DNA'ya bağlı olarak bulunurlar. Bu nükleer reseptörler, steroid hormon reseptörlerine çok benzer ve DNA bağlayıcı proteinlerin aynı “süper ailesine” aittir. DNA bağlanma bölgesinde, reseptör iki adet “çinko parmak amino asit dizilimi” ile DNA'ya bağlanır. Bağlantı DNA üzerinde **spesifik bir nükleotit dizini** ile gerçekleşir, bu bölgeye “**hormona cevap element**”i, hormone response element, **HRE**” denir. Arkasından gen bölgesinde transkripsiyon aktive olur ve RNA polimeraz II promotor bölgeye bağlanarak hızlandırılmış bir transkripsiyon başlatır.

STEROİD HORMON RESEPTÖRLERİ

Steroid hormon reseptörleri, tiroid hormonu, retinoik asit ve kalsitriol reseptörlerini de içeren geniş bir DNA bağlayıcı protein ailesine aittir. Glukokortikoidler, mineralokortikoidler, östrojenler androjenler ve progesteronlar için, hepsi farklı genler tarafından kodlanan spesifik reseptörler vardır.



Steroid hormonların etki mekanizmasında ilk adım, hormonun plazma taşıma proteininden ayrılması ve plazma zarından difüzyon yoluyla hücreye girmesinden oluşur. İkinci aşamada hormon, sitoplazmada veya çekirdekte bulunan reseptörlere bağlanır. **Glukokortikoid ve aldosteron reseptörleri sitoplazmada, östrojen ve progesteron reseptörleri ise çekirdekte bulunur. Tiroid hormonu, retinoik asit ve 1,25-dihidroksivitamin D reseptörlerinin hepsinin çekirdekte bulunduğunu hatırlayın.** Reseptörün aktivasyonu adım 3 ve 4'te gerçekleşir. Reseptörler, hormonun yakınında reseptör molekülünün fonksiyonel durumunu koruyan bir ısı şok proteini (HSP 90) ile komplekse oluşturmıştır. 5. adımda aktive edilmiş sitoplazmik reseptörler, bir nükleer por yoluyla çekirdeğe yer değiştirir. 6. adımda, aktive edilmiş reseptör, hormonla düzenlenen genin transkripsiyonunu tetikler (veya inhibe eder). Yeni sentezlenen mRNA, sitoplazmaya geçerek ribozomlar tarafından translyasyon işlemi için kullanılmaya başlar (adım 7).

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

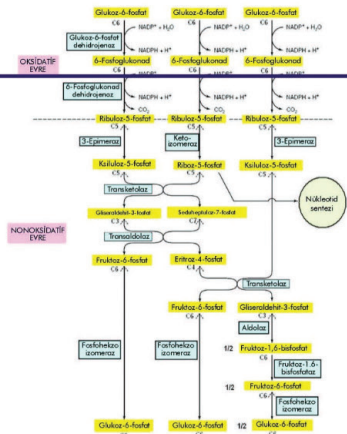
60

BİYOKİMYA

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 060

karbonlu şekerler oluşur. Ayrıca nonoksidatif yoldaki gerekli tek koenzim, transketolaz reaksiyonundaki **tiyamin pirofosfat (TPP)**tır ve ayrıca transketolaz enzimi Mg^{2+} 'a ihtiyaç duyar. **Tiyamin (B1) eksikliği** düşünülen bir hastada eritrosit transketolaz aktivitesi ölçülür. Riboflavin (B2) FAD ve FMN'nin öncüsüdür ve riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi ölçülür.



Şekil: Pentoz fosfat yolu

Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşlüdür. Riboz-5-fosfat kanda tayınan bir molekül değildir. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatlarını nonoksidatif yolu geri çevirerek **fruktoz-6-fosfattan** sentezlerler.

Yolun düzenlenmesi NADPH konsantrasyonu ile olur. HMY'nun ilk iki enzimi olan **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz** enzimleri allosteriktir ve hücre sitozolünde **NADPH** miktarının yükselmesiyle allosterik olarak inhibe olurlar. İnsülin ise bu yolun oksidatif evresinin iki enzimini defosforile ederek **aktive** ederken, **glukagon** enzimleri fosforilasyonla **inhibe** eder.

Pentoz fosfat yolu daima çok soru çıkaran yoldaktır ve şu spotların daima bilinmesi önerilir:

Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz**dır; bu reaksiyonlara oksidatif ve geri dönüşsüz reaksiyonlar denir. Enzimler NADPH artışı ile allosterik olarak inhibe edilirken; insülin enzimleri defosforile aktive, glukagon enzimleri fosforile inhibe eder.

Yolağın giriş substratı ve son ürünü glukoz-6-fosfat, substrat ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolak yoktur.

Yolağın amacı **NADPH** üretmek ve **riboz-5-fosfat** üretmektir.

Non-oksidatif evrede ortaya çıkan **4, 5 ve 7 karbonlu şekerler** önemlidir, insanda 4 karbonlu şekerler kullanılmaz, ama 5 ve 7 karbonlu şekerlere ihtiyaç vardır, transaldolaz ve transketolaz enzimleri sayesinde bu şekerler üretilir. Ayrıca diyetle gelen 4, 5 ve 7 karbonlu şekerlerin glukoz-6-fosfat ara elemanı üzerinden genel

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 060

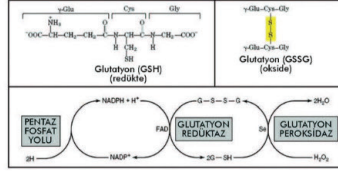
glukozun tüm oksidasyonunu buna bağlamak yoldaki ATP üretmez, hatta yolağa ATP tüketimi de yoktur. Transketolazın koenzimi **tiyamin pirofosfat**tır.

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'nın kullandığı başlıca yedi farklı tip reaksiyon vardır. 1. İndirgeyici biyosentez reaksiyonları, 2. H_2O_2 'in suya indirgenmesi, 3. Sitokrom P450 sistemi, 4. Lökositlerde bakterisidal etki için kullanılır, 5. Deoksiriboz oluşumu, 6. Aldoz redüktaz enzimi, 7. NO sentaz enzimi

1. **İndirgeyici biyosentez:** NADPH, yağ asidi ve kolesterol biyosentezi gibi indirgen biyosentezlerde elektron kaynağı olarak kullanılır.

2. **H_2O_2 (hidrojen peroksit) indirgenmesi:** H_2O_2 , aerobik metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H_2O_2 ileri derecede **reaktif** ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. H_2O_2 hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: **glutatyon peroksidaz** ve **katalaz**.

Glutatyon (γ -glutamil sisteinil glicin): glutamat, sistein ve glicin amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur. Hücrelerde bulunan **redükte glutatyon** H_2O_2 'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon **selenyum** içeren bir enzim olan **glutatyon peroksidaz** ile katalizlenir ve koruyucu etkisi olmayan **okside glutatyon** oluşur. NADPH kullanan ve yapısında FAD içeren bir flavoenzim olan **glutatyon redüktaz** ise bu okside glutatyonu tekrar redükte glutatyonla çevirir.



Şekil: Glutatyonun redükte ve okside durumları ve oksidan streslerin suya indirgenmesi

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanamaz, dolayısı ile NADPH üretimi azalır. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliği insanlarda hastalığa neden olan enzim eksikliklerinin **en sık** nedenidir. Birçok dokuda alternatif NADPH üretim yolları bulunurken (**malik enzim**) eritrositlerde tek yol HMY'dur. Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, NADPH üretiminin sadece HMY'na bağlı olduğu eritrositlerde, intrasellüler olarak oluşan serbest oksijen radikallerinin ve peroksidlerin uzaklaştırılması azalır. Çünkü redükte glutatyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. İlaçlar ve enfeksiyonlar yatkın bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yenmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm). Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretmez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve

Orijinal Soru: Temel Bilimler 45

45. Eritrosit transketolaz aktivitesi düşük olan hasta, hangi vitamin eksik?
Tiyamin

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BI

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 105

Kabul edilebilir missens mutasyonlar: Hemoglobinin β zinciri için yapısal genetik kabul edilebilir missens mutasyonun bir örneği, görünüşte sağlıklı kişinin kırmızı hücrelerinde elektroforetik olarak değişikliğe uğramış hemoglobinin varlığının gösterilmesi ile saptanabilir. Hemoglobinin Hükari, hemoglobinin β zincirinde 61. pozisyonda lizin yerine asparajin vardır.

Kısmen kabul edilebilir missens mutasyonlar: Kısmen kabul edilebilir missens mutasyon en iyi örnek orak hücreli anemide bulunan hemoglobinin S'dir. β zincirinin 6. pozisyonunda normalde bulunan glutamik asidin yerini valin alır ve hemoglobinin S anormal olsa da oksijen bağlamakta ve bırakmaktadır.

Kabul edilemez missens mutasyonlar: Hemoglobindeki kabul edilemez missens mutasyon fonksiyonu olmayan hemoglobinin molekölüne neden olabilir. Mesela, hemoglobinin M mutasyonları hemoglobinin α -zincirinin 58. konumunda histidin yerine tirozin geçmesiyle oluşur. Hemoglobinin M'de Fe^{2+} 'nin Fe^{3+} 'e okside olarak methemoglobin oluşturur ve methemoglobin oksijen taşıyamaz.

Değişik mRNa üretimine neden olan çerçeve kayması (frameshift) mutasyonları nükleotitlerin **delesyon** (kayıp) veya **insersiyon**undan (eklenme) kaynaklanmaktadır. Üçlü baz delesyonları ve insersiyonları kısmen ilimli değişiklikler oluştururken, üçlü katlanı olmayan mutasyonlar çerçeve kayması mutasyonlarına neden olur ve genellikle hedeflenen proteinle ilgili olmayan bir protein sentezi ile sonuçlanır.

eksikliğinde ATP üretimi azalacağı için hücre fonksiyonları bozulur. Tiamin eksikliğine yol açan en önemli sebep alkolizmdir. Tiamin eksikliği iki tip klinik bozukluğa yol açar.

Beriberi: Yaş beriberide plevral-peritoniyal efüzyon ve asit görülürken, kuru beriberide polinöropati, kardiyak tipte ise kardiyomyopati ön plandadır.

Wernicke (ensefalopati)-Korsakoff (psikez) sendromu: Kronik alkoliklerde sıklıkla görülür. Ensefalopati bulguları, ataksi, konfüzyon ve göz kaslarında paralizasyon, psikoz ise anoreksi ile karakterizedir.

Tiamin eksikliği olan hastalarda tanı için eritrositlerde transketolaz aktivitesi ölçülür.

RIBOFLAVİN (B2 VİTAMİNİ)

Riboflavin, yapısında **izalloksazin** halkası bulunur. **Flavin mononükleotit (FMN)** ve **flavin adenin dinükleotit (FAD)**, vitaminin biyolojik aktif şekilleridir ve bu moleküllerin reaktif bölgesini oluşturur. FMN ve FAD, oksidoredüktaz grubu birçok enzimlerin prostetik grubu olarak işlev görür. Hem FMN hem de FAD, iki hidrojen atomu (ve iki elektronu) bağlayarak $FMN\dot{H}_2$ ve $FAD\dot{H}_2$ 'ye indirgenirler. FMN ve FAD flavoenzimlere sıkıca bağlanırlar yani **prostetik grup** şeklinde bulunurlar.

Riboflavin eksikliğinde daha çok ektodermal kökenli dokular etkilenir. Seboreik dermatit, angular stomatit, dilde deskuamasyon-inflamasyon (magenta dil) ve çelazis (ağız köşelerinde çatlaklar ve fissürler) ile seyredir. Eritrosit **glutatyon redüktaz** aktivitesi riboflavin eksikliği hakkında fikir verir.

NİASİN (NİKOTİNAMİT, NİKOTİNİK ASİT, B3 VİTAMİNİ)

Niasin, triptofan amino asitinden endojen olarak sentezlenir. Diyetle alınan her 60mg triptofan 1mg niasine eşdeğerdir.

Ham **nikotinik asit** hem de **nikotinamid**, niasinin biyolojik aktivitesine sahip diğer formlardır. Nikotinamid adenin dinükleotit (NAD^+) ve nikotinamid adenin dinükleotit fosfat ($NADP^+$) nikotinamid halkası vasıtasıyla etkilerini gösterirler ve **oksidasyon-redüksiyon** reaksiyonlarında koenzim olarak görev alırlar.

NAD bağımlı dehidrojenazlar genellikle oksidatif yollarındaki oksidoredüksiyon reaksiyonlarında, NADP bağımlı dehidrojenazlar ise indirgeyici biyosentez reaksiyonlarında işlev görürler. Bu tepkimelerde birer **hidrid (H^-)** iyonu olarak indirgenmiş halleri olan, $NADH+H^+$ ve $NADPH+H^+$ 'ya dönüşürler.

NAD^+ , **ADP-riboz** kaynağı olarak da görev alır. ADP-riboz, proteinlerin **ADP-ribozlaşması** için ve nükleoproteinlerin **poliADP-ribozlaşması** (DNA tamir mekanizmalarında rol oynar) için gereklidir.

Triptofandan nikotinamid sentezi sırasında **B6** ve **B2** vitaminlerine gerek vardır. Bu vitaminlerin eksiklikleri de endojen sentezi azaltarak niasin eksikliğine sebep olabilirler.

Niasin eksikliğinde pellagra tablosu görülür. Pellagra triptofanın niasine dönüşümünün yeterli olmadığı durumlarda da görülür. Bunlar; dönüşümde rol oynayan **piridoksin** ve **riboflavin** eksikliği, triptofanın aşırı serotonin sentezinde kullanıldığı malign **karsinoid sendrom**, triptofan emiliminin bozuk olduğu **hartnup hastalığı** ve B6 vitamininin otlarının artığı **izoniazid** tedavisidir. Pellagra, fotosensitif dermatit ile karakterizedir. İlerleyen dönemlerde, daire ve demarşa tabloya eklenir ve fatal olabilir.

Niasin yağ dokusunda lipolizi güçlü bir şekilde inhibe eder. Ayrıca karaciğerde yağ asitlerinden **trigliserit** ve **VLDL yapımı da azalır**. VLDL yapımının azalmasıyla dolayısıyla LDL dönüşümü de baskılanır ve hem trigliserit hem de kolesterol düzeyi düşürülebilir. Bu etkisinden dolayı niasin **Tip IIb hiperlipoproteinemi tedavisinde** kullanılır.

9

VİTAMİNLER

SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Kobalamin (B12) hariç vücutta depo edilmeyip fazla miktarda alındıklarında değişmeden idrarla atıldıkları için toksik dozlara ulaşmaları nadirdir. **Diyetle sürekli alınmaları zorunludur**,

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 105

TİAMİN (B1 VİTAMİNİ)

Tiamine, tiamin difosfortransferaz enzimi aracılığıyla ATP'den bir pirofosfat grubunun transferiyle aktif şekli olan **tiamin pirofosfat (TPP)** veya **tiamin difosfat** oluşur. Tiyamin pirofosfat, etkin bir aldehit biriminin aktarıldığı enzimsel tepkimelerin bir koenzimidir. Bu tip tepkimelerin iki tipi vardır:

1. **α -Keto asitlerin oksidatif dekarboksilasyonunda**
 - **α -ketoglutarat dehidrojenaz:** α -ketoglutarat $\rightarrow$ Süksinil CoA
 - **pirüvat dehidrojenaz:** pirüvat $\rightarrow$ asetik CoA
 - Lösin, izoleüsin ve valin gibi dallı zincirli amino asitlerin metabolizmasında rol oynayan **dallı zincirli α -keto-asit dehidrojenaz** (veya dekarboksilaz)
2. **Transketolaz** reaksiyonunda α -ketollerin yıkımı ve oluşumunda koenzim olarak rol oynar.

Tiamin eksikliğinde TPP'nin koenzim olarak kullanıldığı tepkimeler engellenir ve α -ketoglutarat, pirüvat, dallı zincirli aminoasitler, pentoz şekerler birikir. Hücrelerin enerji metabolizmasında (özellikle sinir sisteminde) pirüvat ve α -ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonun anahtar bir rol oynadığı düşünülürse tiamin

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR



BIYOKİMYA

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

KLİNİK ENZİMOLOJİ

Plazma enzimleri iki ana grup olarak sınıflandırılır. Bunlardan birincisi, başta karaciğer olmak üzere organlar tarafından sentezlenip plazmaya salınan enzimlerdir. Bu enzimler plazmada aktifler ve "plazmaya özgü" veya "plazmada fonksiyonel" enzimler olarak adlandırılır. Plazmaya özgü enzimlere örnek; lipoprotein lipaz, pseudokolinesteraz, pıhtılaşma faktörleri (veya proenzimleri) ve plazmin gibi pıhtı parçalayan enzimlerdir. İkinci ise normal hücre turnover'ı sırasında hücrelerden plazmaya salgılanan enzimlerdir. Normalde bunlar intrasellüler enzimlerdir ve bu enzimlerin plazmada herhangi bir fonksiyonu yoktur. Bunlara da "dokuya özgü" veya "nonfonksiyonel plazma" enzimleri denir.

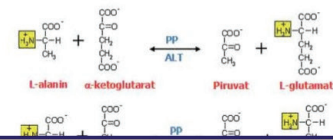
HEPATOBİLİYER SİSTEM ENZİMLERİ

AMİNOTRANSFERAZLAR (TRANSAMİNAZLAR)

Transaminazlar, bir amino asit ile bir α-ketoasit arasında amin grubu transferi yaparlar. Birçok amino asitin transaminazı vardır; AST ve ALT dışında transaminaz grubu enzimlerin kan seviyesindeki değişikliklerin herhangi bir klinik anlamı olmadığı için ölçümleri de yapılmaz.

AST/SGOT (Aspartat amino transferaz veya serum glutamik oksaloasetik transferaz): Aspartattan bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarıp ve kendisi oksaloasetata dönerken α-ketoglutaratı glutamata çevirir. Tüm transaminazlar gibi AST'de prostetik grup olarak pirodoksal fosfat veya amin içeren formu pirodoksamin fosfat kullanır. AST, aspartatın sentez ve yıkımında önemli bir enzimdir. AST, karaciğerde mitokondriyal diğer dokularda sitozolik yerleşir. AST kalp kası, iskelet kası, karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Myokard enfarktüsünde, karaciğer hastalıklarında ve kas yıkımıyla giden hastalıklarda serumdaki AST aktivitesinde artma tespit edilir.

ALT/SGPT (Alanin amino transferaz veya serum glutamik püruvik transferaz): Alaninden bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarıp ve kendisi püruvata dönerken α-ketoglutaratı glutamata çevirir. Bu enzim de kofaktör olarak pirodoksal fosfat kullanır. ALT ana olarak karaciğer ve böbrekte bulunur; ALT sadece sitoplazmik yerleşimli bir enzimdir. Her iki reaksiyonda da amin grubunun koparılması ve transferi işlemini prostetik grup pirodoksal fosfat yapar.



Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 034

Transaminazların arttığı durumlar; akut ve kronik hepatitler, yağlı hepatit, ekstrahepatik safra yolu obstrüksiyonu, şok veya karaciğer iskemisi, sağ kalp yelmeliğine bağlı akut konjesyon, metabolik karaciğer hastalıkları, toksik hepatitler, karaciğer neoplazileri ve sistemik hastalıklar olarak sayılabilir. Karaciğer hastalıkları, transaminazları yükselten en önemli patolojilerdir. Non-alkolik karaciğer yağlanması transaminazları artıran en sık sebeptir.

AST hem kalp hem de karaciğer hastalıklarında artarken, ALT sadece karaciğer hastalıklarında artar, bu yüzden **ALT karaciğer için daha spesifik**dir. Karaciğerin parankimal hastalıklarında ALT artışı nadiren gözlenir. Kalp hastalıklarındaki AST artışı, kalp kasında AST miktarının diğer dokulara göre göreceli daha fazla olmasından kaynaklanır. AMİ'de 6-8 saatte artmaya başlar, 18-24 saatte pik yapar ve 4-5 günde normale döner. AST aktivitesinin maksimum değerleri kardiyak hasarın derecesi ile kabaca orantılıdır.

ALKALEN FOSFATAZ (ALP)

Hücre membranında lokalizedir ve pH 10 civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP, karaciğer, kemik, plasenta, ince barsak epitel ve böbreklerde yüksek miktarda yer alır. ALP ölçümleri iki grup hastalıkta önem kazanır; hepatobilyer hastalıklar ve osteoblastik aktivitenin arttığı kemik hastalıkları.

ALP ölçümündeki en büyük sorun, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayırımının yapılabilmesi) karar verilebilir. Dolayısıyla kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

Karaciğer izoenzimi: İsayı kemik izoenziminden daha dayanıklıdır. Yüksek bulunan bir ALP düzeyi ayırımı için 56°C'de inkübe edilir ve tekrar ölçülür. Eğer yine yüksek saptanırsa ALP'nin karaciğer izoenzimi olduğu düşünülür.

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtılma tamamıyla yok olur. Ayrıca laktinle de presipite olur. Kemikte osteoblastik aktivite sırasında artar.

Plasenta izoenzimi: Özellikle 3. trimesterde gebelerde rastlanır. Gebeliğin son dönemlerinde tüm gebelerde ALP yükseldir ve herhangi bir patolojiye işaret etmez.

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 034

Kasınardaki alaninamin izoenzimin varlığı.

Hepatobilyer hastalıklar, serum ALP aktivitesinin artmasına neden olur. Safra kanalı tıkanmasına yanıt olarak karaciğerde ALP sentezi artar. Karaciğer kanserlerinde ve metastazlarında da serum ALP aktivitesi yüksek seyreder.

Osteoblastik aktivite artış ile giden hastalıklar da ALP'yi artırır. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine Paget hastalığında rastlanır. Osteomalazi, raşizim, primer-sekonder hiperparatiroidizm, osteojenik kemik kanserleri ve lenk kemiklerin ilavesine dâhil ALP'nin kemik izoenzimlerinin arttığı diğer durumlardır. Ergenlik döneminin sonuna kadar çocuklarda osteoblastik aktivite yüksek olduğu için ALP seviyeleri de erişkinden yüksektir (çocuklarda referans aralığı da erişkinden yüksektir).

GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ (GGT)

Renal proksimal tübül, karaciğer, pankreas ve ince barsak GGT'nin en fazla bulunduğu bölgelerdir. Çoğu karaciğer kökenlidir. GGT, hücre membranında önemli oranda bulunur; amino asitlerin ve peptitlerin, γ-glutamil peptitleri şeklinde hücre içine alınmasını sağlar. Aşağıdaki reaksiyonu katalizleyerek, glutatyonla birlikte amino asit ve küçük peptitlerin membranıdan taşınmasından sorumludur (γ-glutamil siklusu).

Amino asit + GSH → γ-glutamil amino asit + sisteinilglisin
Serumda bulunan GGT özellikle hepatobilyer sistemden gelir ve tüm hepatobilyer sistem hastalıklarında serumda GGT aktivitesi artar. Özellikle hepatobilyer hastalıkların en sensitif göstergesidir ama spesifitesi düşüktür.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

TUSEM®
 TİPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BİYOKİMYA

35

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yükseliğiyle beraber değerlendirildiğinde, ALP yükselmesinin karaciğer kökenli olup olmadığını destekler. ALP ile birlikte yükselmeleri karaciğer patolojilerine işaret ederken, GGT normal sınırlardayken ALP yükselmesi kemik patolojilerini düşündürür.

GGT mikrozomal bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indikasyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. Mikrozomal enzim sistemini stimüle eden ilaçlarda da indüklenebilir (fenobarbital, antidepresanlar, anti-konvülsanlar ve kontraseptifler).

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yükseliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobiler hastalıklar dışında artmaz. Hepatobiler hastalıkların en **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestatik da yükselirler.

Glutamat dehidrojenaz (çinko içeren mitokondrial bir enzimdir ve karaciğer hasarında artar) ve **lösin aminopeptidaz** (hepatobiler hastalıklarda artar) hepatobiler sistemin diğer enzimleridir.

İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ

KREATİN KİNAZ (CK)

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

İskelet kasi ve kalp kasi başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondrial yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meydana gelir.

CK-BB (CK1): Başlıca beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur.

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur.

CK-MM (CK3): İskelet kasi, kalp kasi gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur.

CK-MB, akut miyokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrofilere artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofil çocuklarda

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH)

Glikolitik yolağa son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan ve tüm hücrelerde bol miktarda bulunan, sitoplazmik bir enzimdir. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirinden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, **EDTA** tarafından inhibe edilir.

LDH beş farklı izoenzimi olan bir tetramerdir. LDH izoenzimleri dördüncü yapı düzeyinde farklılaşır. Sonuçta beş farklı tip izoenzim oluşur ve bu izoenzimlerin dokulardaki yoğunlukları farklıdır.

LDH1 → HHHH veya H₄ → Kalp kasi
LDH2 → HHHM veya H₃M → Eritrosit
LDH3 → HHMM veya H₂M₂ → Akciğer, lenfosit, dalak ve pankreas
LDH4 → HMMM veya HM₃ → İskelet kasi
LDH5 → MMMM veya M₄ → Karaciğer

LDH1 elektroforezde anoda doğru en hızlı göç eden fraksiyondur (LDH5 ise en yavaş). Diğerleri de numara sırasına göre göç ederler.

Eritrosit sitozölü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım taktiğindeki hatalar sırasında oluşan kan tıptı içindeki **hemolizlerde**, örnekte **LDH hemen yükselir**, hemoliz daha şiddetliyse AST ve potasyum yükselmeleri de eşlik eder.

Plazmada en fazla bulunan, eritrosit kaynaklı izoform LDH2'dir.

LDH yükseltileri; miyokard enfarktüsünde (LDH1), hemolizde (LDH2) ve karaciğer (LDH5), böbrek-akciğer (LDH3) ve iskelet kasi hastalıklarında (LDH4) artar.

AMI'de 12-18 saate artmaya başlar, 48-72 saate pik yapar ve 6-10 günde normale gelir.

KARDİYAK TROPONİNLER

Kontraktil proteinlere tutunmuş troponinler üç farklı subünitten oluşur; **Troponin-C** (kalsiyum bağlayan komponent), **troponin-I** (inhibitor komponent) ve **troponin T** (tropomyozin bağlayan komponent). Troponinler, enzimatik aktiviteye sahip olmayan proteinlerdir ve iskelet kasi ve kardiyak kas kökenlidir. Troponin-C, kardiyak ve çizgili kasta aynıdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. **Kardiyak spesifik troponin T (cTnT)** ve **kardiyak spesifik troponin I (cTnI)** ise kalbe spesifiktir. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima miyokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut miyokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markarlardır ve 2-6 saate yükselmeye başlarlar. Normal referans değerlere 4-14 gün sonra dönerler.

MYOGLOBİN

Tüm kas dokusunda bulunan ve oksijeni depolayan proteindir; troponinler gibi enzim aktivitesine sahip değildir. Her türlü kas yıkımında yükselir. AMI'da en erken yükselen markardır (1. saate genellikle yükselmiştir). Myoglobinin, idrarla atıldığı için, myoglobinin yükselen kan seviyeleri ile birlikte myoglobininürde sıklıkla olmaktadır.

NATRİÜRETİK PEPTİTLER

Üç tane natriüretik peptit izole edilmiştir; ANP (atrial natriüretik peptit), BNP (brain natriüretik peptit) ve CNP (C-tipi natriüretik peptit). ANP ve BNP kardiyak myositlerde üretilirken, CNP endotelial hücre kökenlidir. ANP ana olarak atriumdan köken alırken, BNP ventrikül kökenlidir. ANP ve BNP azalmış kardiyak output sebebiyle genilen myositlerden salgırlar; miyokardiyat artmış gerginlik kalp yetmezliğinin sonucudur. Böylece ANP ve BNP aşırı volüm yüklenmesi sebebiyle genilen myokard dokusundan salınırlar, volümü azaltmak için idrar çıkışı artırmaya çalışırlar. Serum BNP seviyeleri kalp yetmezliğinin tanı ve takibinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 46

46. hemolizde, lösemi, lenfoma, onkolojik hastalarda kullanılan enzim?
Laktat dehidrojenaz

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yüksekliğiyle beraber değerlendirildiğinde, ALP yükselmesinin karaciğer kökenli olup olmadığını destekler. ALP ile birlikte yükselmeleri karaciğer patolojilerine işaret ederken, GGT normal sınırlardayken ALP yükselmesi kemik patolojilerini düşündürür.

GGT **mikrozomal** bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. Mikrozomal enzim sistemini stimüle eden ilaçlarda da indüklenebilir (fenobarbital, antidepresanlar, anti-konvülsanlar ve kontraseptifler).

5'-NÜKLEOTİD AZ (5'-NT)

5'-nükleotidaz, pürin nükleotitlerinin yıkımında etkilidir ve nükleit-5-monofosfatlardan (AMP ve GMP) fosfat grubunu koparır.

5'-NT da aynı GGT gibi, ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobiller hastalıklarda artmaz. Hepatobiller hastalıkların en **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestatik de yükselir.

Glutamat dehidrojenaz (çinko içeren mitokondrial bir enzimdir ve karaciğer hasarında artar) ve **lösin aminopeptidaz** (hepatobiller hastalıklarında artar) hepatobiller sistemin diğer enzimleridir.

İSKELET KASI VE KALP KASI ENZİMLERİ

KREATİN KİNAZ (CK)

Kreatin ve ATP'den kreatin fosfat reaksiyonunu çift yönlü katalizler ve aktivasyonu için Mg^{2+} iyonu gerektirir:



İskelet kasi ve kalp kasi başta olmak üzere, beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistem de yer alır. Sitoplazmik ve mitokondriyal yerleşim gösterir. M ve B polipeptit zincirleri olmak üzere iki farklı subünitten meydana gelir.

CK-BB (CK1): Başlica beyin, gastrointestinal sistem ve üriner sistemde bulunur.

CK-MB (CK2): Kalp kasında oldukça yüksektir, az miktarda çizgili kaslarda bulunur.

CK-MM (CK3): İskelet kasi, kalp kasi gibi tüm çizgili kas dokusunda bulunur.

CK-MB, akut miyokard enfarktüsünde 4-6 saatte yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte normale döner. CK-MB mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar.

Total CK seviyeleri tüm musküler distrofielerde artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofil çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı komplekştir. CKBB+IgG kompleksi vücuttan elimine edilemez ve çok yüksek miktarlara ulaşır.

LAKTAT DEHİDROJENAZ (LDH)

Glikolitik yolağa son basamak olan piruvat laktat dönüşümünü çift yönlü yapan ve tüm hücrelerde bol miktarda bulunan, sitoplazmik bir enzimdir. Bu yüzden en küçük doku hasarında kanda konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, **EDTA** tarafından inhibe edilir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

LDH beş farklı izoenzimi olan bir tetramerdir. LDH izoenzimleri dördüncü yapı düzeyinde farklıdır. Sonuçta beş farklı tip izoenzim oluşur ve bu izoenzimlerin dokulardaki yoğunluldan farklıdır.

LDH1	→	HHHH veya H_4	→	Kalp kasi
LDH2	→	HHHM veya H_3M	→	Eritrosit
LDH3	→	HHMM veya H_2M_2	→	Akciğer, lenfosit, dala ve pankreas
LDH4	→	HMMM veya HM_3	→	İskelet kasi
LDH5	→	MMMM veya M_4	→	Karaciğer

LDH1 elektroferezde anoda doğru en hızlı göç eden fraksiyondur (LDH5 ise en yavaş). Diğerleri de numara sırasına göre göç ederler.

Eritrosit sitozölü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım tekniğindeki hatalar sırasında oluşan kan tıpı içindeki **hemolizlerde**, örnekte **LDH hemen yükselir**, hemoliz daha şiddetliyse AST ve potasyum yükselmeleri de eşlik eder.

Plazmada en fazla bulunan, eritrosit kaynaklı izoform LDH2'dir.

LDH yükseklikleri; miyokard enfarktüsünde (LDH1), hemolizde (LDH2) ve karaciğer (LDH5), böbrek-akciğer (LDH3) ve iskelet kasi hastalıklarında (LDH4) artar.

AMI'de 12-18 saatte artmaya başlar, 48-72 saatte pik yapar ve 6-10 günde normale gelir.

KARDİYAK TROPONİNLER

Kontraktıl proteinlere tutunmuş troponinler üç farklı subünitten oluşur; **Troponin-C** (kalsiyum bağlayan komponent), **troponin-I** (inhibitor komponent) ve **troponin T** (tropomyozin bağlayan komponent). Troponinler, enzimatik aktiviteye sahip olmayan proteinlerdir ve iskelet kasi ve kardiyak kas kökenlidir. Troponin-C, kardiyak ve çizgili kasta aynıdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. **Kardiyak spesifik troponin T (cTnT)** ve **kardiyak spesifik troponin I (cTnI)** ise kalbe spesifiktir. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima miyokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut miyokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markirlardır ve 2-6 saatte yükselmeye başlarlar. Normal referans değerlere 4-14 gün sonra dönerler.

MYOGLOBİN

Tüm kas dokusunda bulunan ve oksijeni depolayan proteindir, troponinler gibi enzim aktivitesine sahip değildir. Her türlü kas yıkımında yükselir. AMI'da en erken yükselen markirdir (1. saatte genellikle yükselmiştir). Myoglobin, idrarla atıldığı için, myoglobinin yükselen kan seviyeleri ile birlikte myoglobininde sıklıkla olmaktadır.

NATRIÜRETİK PEPTİTLER

Üç tane natriüretik peptit izole edilmiştir: ANP (atrial natriüretik peptit), BNP (brain natriüretik peptit) ve CNP (C-tipi natriüretik peptit). ANP ve BNP kardiyak myositlerde üretilirken, CNP endotelial hücre kökenlidir. ANP ana olarak ağızdan köşken alırken, BNP ventrikül köşkenlidir. ANP ve BNP azalmış kardiyak output sebebiyle gerilen myositlerden salınırlar, miyokardta artmış gerilimle kalp yetmezliğinin sonucudur. Böylece ANP ve BNP aşın volüm yüklenmesi sebebiyle gerilen miyokard dokusundan salınırlar, volümü azaltmak için idrar çıkışını arttırmaya çalışırlar. Serum BNP seviyeleri kalp yetmezliğinin tanı ve takibinde kullanılır.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 17

17. Korpus luteumun ana görevi...

Östrojen ve progesteron sentezi yaparak gebeliğin devamlılığını sağlamak

120

BİYOKİMYA

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

olan **monoamin oksidazdır (MAO)**. COMT yine S-adenozil metonin kullanarak metil transferi yapar ve katekolaminlerin inaktivasyonunu gerçekleştirir. Katekolaminlerin yıkım ürünlerinden idrarda en yüksek konsantrasyonda bulunan metabollit (%70) 3-metoksi-4-hidroksimandelik asittir (**vanililmandelik asit, VMA**).

ADRENAL MEDÜLLER FONKSİYONDAKİ BOZUKLUKLAR

Adrenal medüller hormonların aşırı üretimi yıkıcı olacaktır. Bu tür katekolamin fazlalıkları, adrenal medüller kromaffin hücrelerinin tümörleri ve/veya adrenal bezin dışında yer alan kromaffin dokusu tümörleri olan hastalarda **feokromositoma** görülür. Feokromositomaların sıklıkla geliştiği bir bölge, aortun çatılarına bölgesindeki bir feokromosit topluluğu olan **Zuckermandi organıdır**. Feokromositoma, genellikle potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sonuçları olan **hipertansiyon** ile karakterizedir. Feokromositoma şüphesi olan hastalarda biyokimyasal tarama, 24 saatlik idrar örneğinde epinefrin, norepinefrin ve metabollitlerinin (metanefrin, normetanefrin, dihidroksifenilglisik ve vanililmandelik asidin) ölçülmesinden oluşur.

GONAD HORMONLARI

Genotipik cinsiyet ya homogametik (XX) ya da heterogametik (XY). İnsanlarda ve diğer memelilerde, homogametik (XX) eşleştirme programları yumurtalık gelişimini ve oosit oluşumunu (oogenez), heterogametik (XY) eşleştirme ise testis gelişimine ve spermatogenez yol açar. Bir Y kromozomunun varlığında SRY geni, DAX-1'in geninin etkisini antagone eder. SRY geni, Y kromozomunun cinsiyet belirleyici bölgesidir, DAX-1 geni ise X kromozomu üzerinde doza duyarlı cinsiyet değişim bölgesi veya adrenal hipoplazi kritik bölgesidir. Fetal gonadlar SRY tarafından testislere dönüştürüldükten sonra, testosteron ve **Müllerian-inhibitör madde (MIS)** müteakip cinsel farklılaşmayı kontrol eder. MIS, kadın genital yollarına dönüştürülen Müllerian kanalının gerilemesine neden olur. Testosteron ise epididim, vas deferens ve vezika seminalis gibi erkek iç genital organlarına dönüştürülen **Wolffian kanalının** gelişimini destekler.

Gonadın birbirleriyle ilişkili iki işlevi vardır: gametogenez ve hormon üretimi. Her iki süreç de hipotalamik gonadotropin salgılatıcı hormon (**GnRH**) tarafından kontrol edilen ve hipofizden salınan iki hormon tarafından; **luteinize edici hormon (LH)** ve **folikül uyarıcı hormon (FSH)** tarafından kontrol edilir. Gametogenezde cinsiyetler arasındaki bariz fark, dişide yumurta (ootid) ve erkeklerde sperm (spermatozoa) oluşumudur. Over ve testisler aynı steroid hormonları üretir, ancak bunların salgılanma şekilleri ve miktarları farklıdır. Testosteron hem erkeklerde hem de kadınlarda bulunmasına rağmen, erkekteki seviyesi dişidekinin yaklaşık 18 katıdır; tersine, dişideki dolaşımdaki östradiol seviyeleri, erkektekinin yaklaşık 3-15 katıdır.

TESTİSLER

Spermatogenezin Düzenlenmesi ve Sertoli Nöroendokrin Eksen: Sertoli hücreleri, testislerin seminifer tübüllerini kaplayan epitel hücreleridir. İşlevleri, spermatojenik dönüşüm geçiren hücrelere (yani spermatozifler ve spermatozifler) besinsel ve hormonal destek sağlamaktır. Sertoli hücreleri, androjen bağlayıcı protein (ABP) üretimi için FSH stimülasyonuna ihtiyaç duyar. Testosteron için yüksek bir afinitye sahip olan ABP seminifer tübüllerde yüksek testosteron seviyelerini korur ve böylece spermatogenezin desteklenmesini sağlar.

Testiküler Steroidogenezin Düzenlenmesi ve Leydig Nöroendokrin Eksen: Leydig hücreleri, LH tarafından düzenlenen kolesterolden pregnenolon sentezleyen steroidojenik hücrelerdir. Sentezde hız sınırlayıcı basamak, adrenalde olduğu gibi **taşına proteini StAR** aracılığıyla kolesterolün mitokondri iç zarından matrisa geçmesidir. Kolesterolden pregnenolon oluşumu basamakları ve enzimleri, adrenal, testis ve overde aynıdır. Yetişkin testislerin steroid çıktısının en büyük kısmı olan testosteron sentezler.

Ön hipofiz **5α-redüktaz** aktivitesi, testosteronu **DHT'ye (dihidrotestosteron)** dönüştürür, oluşan DHT hipofizden LH çıkışı azaltır. Testosteron aynı zamanda GnRH salınımını da baskılar bu da LH salınımını üzerine ikinci bir inhibisyon yaratır. **5α-redüktaz** içeren hedef dokularda testosteron, DHT'ye çevrilir DHT oluşumu daima testisler dışında 5α-redüktaz içeren dokularda gerçekleşir ve DHT testosterondan çok daha güçlüdür.

OVERLER

Adet döngüsü, her biri yaklaşık 2 hafta süren foliküler faz ve

Temel Bilimler 17. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 120

progesteron için sitozolik reseptörlerin sentezlemesi için uyarılır. Foliküler östrojen üretimi FSH ve LH'ye bağlıdır.

Luteal faz, progesteronun baskın olduğu fazdır. Yumurtlama sırasında rüptüre olan folikül, progesteron ve östradiol üreten **korpus luteuma** dönüşür. Bu dönemde uterus endometriumu progesteronun etkisi altında sekretuar hale gelir. Luteal faza yaklaşık 5 gün kala, endometrium implantasyon için bir blastosist kabul etmeye hazır, ancak döllenme olmadığında korpus luteum yaklaşık 12 gün sonra dejenere olur; steroid üretimi sona erer ve endometrium yapısı bozulur (menstrüasyon). Adetin ilk günü adet döngüsünün ilk günüdür.

İNSAN KORYONİK GONADOTROPİN (HCG)

Fallop tüpündeki ootidin döllenmesinden sonra, zigot uterus boşluğuna girdiğinde bir blastosiste dönüşür. Ovulasyon sonrası yedinci günde, blastosist endometriumu tamamen gömülür; mitotik aktif sitotrofoblast ve mitotik olmayan insityotrofoblast olarak farklılaşmıştır. İnsityotrofoblast, ovulasyon sonrası yaklaşık 6-8 haftalık hamilelikte maksimum seviyelere ulaşılana kadar artan miktarlarda HCG üretmeye devam eder. HCG, korpus luteumu ovulasyondan sonraki sekizinci günden itibaren progesteron üretmeye devam etmesi için uyarır ve böylece korpus luteumu lutealiden korur.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 27

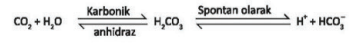
27. Fetal Hb, oksijen-Hb disosiasyon eğrisini hangi tarafa doğru kaydırır...
SOLa

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

21

doku seviyesinde eritrosit içinde reaksiyon bikarbonat oluşumu yönündedir (sağa doğru). Akciğere gelen eritrositlerde ise bu olay tersine döner ve kandan alınan bikarbonat ve H⁺ birleşir ve reaksiyon karbondioksit oluşum yönüne (sola doğru) döner. Bu taşınım karbondioksitin periferden akciğere %80 ile ana taşınım yoludur.



Son olarak periferden akciğere taşınım karbondioksitin %15-20 kadan doğrudan hemoglobinin polipeptit zincirlerine bağlanır ve taşınır (karbaminohemoglobin şeklinde). CO₂, hemoglobinin moleküllerinin globin zincirlerinin amino gruplarına (N-terminal veya amino terminal ucuna) bağlanır ve bir karbamat oluşturur (COO⁻).

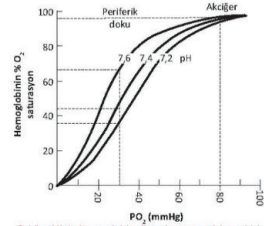


Bu sayede zincirlerin amino terminal ucunda yük (+) dan (-) ye döner, bu yük değişimi, dört farklı zincirden oluşan hemoglobinin moleküllerinin α ve β zincirleri arasındaki tuz köprü oluşumunu teşvik eder, bu tuz köprüleri hemoglobinin molekülünü T formu gibi zorlar ve oksijene ilginin azalmasını sağlar (eğri sağa kayar). Böylece karbondioksit hemoglobine negatif allosterik etkötürü olur. Bu tuz köprüleri aynı zamanda hemoglobinin T formunu da kararlı hale getirir (stabilize ederler).

Proton (H⁺) konsantrasyonu veya pH'nin hemoglobinin üzerine etkisi:

Bir hücrenin metabolik aktivitesinin ilk göstergesi artmış PCO₂ ikinci göstergesi ise azalan pH'dır (artan H⁺ konsantrasyonu). Protonlar, hemoglobinin içindeki birkaç amino asitten birine (özellikle zincirler üzerinde farklı yerlerdeki histidin amino asitlerine) bağlanır. Bu sayede hemoglobinin ve histidin amino asitinin tampon etkisi ortaya çıkar.

Hemoglobinin moleküllerine H⁺ ve O₂'nin ters ilgiyle bağlanmasına "Bohr etkisi/Bohr effect" denir. pH düşüşünde (yüksek proton konsantrasyonu) hemoglobinin O₂'yi kolayca bırakır yani hemoglobinin oksijene olan ilgisi azalır ve oksijen disosiasyon eğrisi sağa kayar. Histidin amino asitlerinin üzerine bağlanan protonlar yeni pozitif yükler oluşturmaya başlar. Bu yük değişimi yeni tuz köprülerinin oluşmasını sağlayarak, hemoglobini R durumundan T durumuna geçiş için zorlar. Bu durum hemoglobinin oksijene ilgisini azaltır (eğri sağa kayar) ve hemoglobinin geri kalan oksijenlerini daha kolay kaldırır. Bu tuz köprüleri aynı zamanda hemoglobinin T formunu da kararlı hale getirirler (stabilize ederler). Akciğerde ise yüksek PO₂ altında, hemoglobinin oksijenlenmeye başlamasıyla (T'den R'ye geçiş) protonlar bağlı oldukları histidinlerden ayrılır ve tuz köprüleri kopmaya başlar.



Şekil: pH'nin hemoglobinin disosiasyon eğrisine etkisi

Eritrosit içi 2,3-bisfosfoglisarat (2,3-BPG)

konsantrasyonunun hemoglobinin üzerine etkisi:

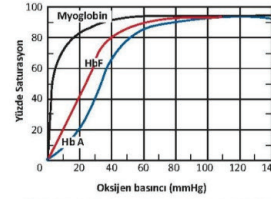
2,3-bisfosfoglisarat (2,3-BPG, 2,3-difosfoglisarat), hemoglobinin oksijene olan ilgisini azaltır. Hemoglobine oksijen ve 2,3-BPG bağlanması arasında ters bir ilişki (aynı CO₂ ve H⁺'de olduğu gibi) vardır. 2,3-BPG gereği halinde glikolitik yolağa ara bir ürün olan 1,3-bisfosfoglisarat eritrosit içinde sentezlenir (rapoport-Luebering dengesi). Her bir hemoglobinin tetrameri zincirleri arasındaki başlıca bir tane 2,3-BPG bağlayabilir. Bu sayede hemoglobine bağlanan 2,3-BPG, her iki β-zincirinin amino terminal grupları arasında yeni tuz köprüleri oluşturur, böylece hemoglobinin oksijen ilgisini azaltır ve disosiasyon eğrisini sağa kaydırır. Aynı zamanda bu bağlantı hemoglobinin T formunu da yine kararlı hale getirir (stabilize eder).

Akciğerde hemoglobinin oksijenlenirken (T'den R'ye geçiş) 2,3-BPG'nin bağlandığı cep daralmaya başlar ve 2,3-BPG fiziksel bir itilme yapıdan ayrılır (sadece T formu bağlanabilir). Bu sayede tuz köprüleri kopunca, hemoglobinin R formu geçiş

Temel Bilimler 27. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 021

yükü amino asitleri olan lizin ve histidin sayesinde bağlanır.

Hemoglobinin F'nin gamma (γ) zincirinde 2,3-BPG'nin bağlanacağı yerde histidin yerine serin amino asidi vardır (valin ve lizin yine aynı pozisyonda yer alır). 2,3-BPG yapısındaki fosfatlar sayesinde üzerinde iki adet negatif yük içerir, normalde Hemoglobinin A'nın β-zincirlerinde lizin ve histidin gibi pozitif yüklü amino asitlere iyonik etkileşimle bağlanır. Hemoglobinin F'ye bağlantı bölgesinde ise lizin yine aynı yerde olmakla birlikte, histidin yerine serin vardır. Serin amino asiti 2,3-BPG ile bağlanamaz, böylece bağlantı sadece lizin amino asiti üzerinden gerçekleştiği için; 2,3-BPG hemoglobinin F'ye daha zayıf bağlanır. Dolayısı ile 2,3-BPG'nin hemoglobinin F'nin T formunu kararlı hale getirmesi üzerine etkisi daha azdır. Hemoglobinin F'nin Hemoglobinin A'ya göre oksijene daha yüksek bir afinité göstermesinin (Hb F'nin disosiasyon eğrisi bu yüzden Hb A'nın solundadır) ve plasenta düzeyinde anne hemoglobininin oksijeni çalabilmesinin sebebi, hemoglobinin F'deki bu bağlantı farkıdır.



Şekil: Myoglobin, hemoglobinin A ve hemoglobinin F'nin oksijen disosiasyon eğrileri

KOAH, yüksek irtifa ve hipoksi gibi hemoglobinin yeterli oksijenlenemediği durumlarda ve kronik anemide, 2,3-BPG'nin eritrosit içindeki miktarı artar. Doku oksijenlenmesinin azaldığı her durumda 2,3-BPG miktarı eritrosit içinde artar. 2,3-BPG'yi artıran en önemli fizyolojik sebep irtifa yükselmesidir.

Orijinal Soru: Temel Bilimler 28

28. Lenf damarının parazit ile tıkanması durumunda interstisyel alanın hidrostatik basıncında hangi durum gözlenir....
Hidrostatik basınç ARTAR (ödem)

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

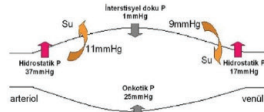
Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 28. soru

Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet Ders Notu Sayfa 027

Plazma protein elektroforezinin doğru yorumlanması için kapiller bileşimde ki Starling kuvvetlerinin iyi anlaşılması gerekir. Arteriolde hidrostatik basınç yaklaşık 37 mmHg kadardır. Buna karşı koyan interstiyel basınç (doku basıncı) 1 mmHg, plazma proteinlerinin oluşturduğu osmotik basınç (onkotik basınç) ise yaklaşık 25 mmHg'dir. Böylece arteriolde sıvı interstiyel aralığa doğru iten 11 mmHg'lık net bir basınç vardır. Venülerde ise hidrostatik basınç 17 mmHg'ya düşerken, onkotik ve doku basınçları ise çok değişmeden kalır (25 mmHg, 1 mmHg). Dolayısı ile suyu tekrar dolaşıma çeken 9 mmHg'lık net bir güç oluşmaktadır. Bu kuvvetlere "Starling Kuvvetleri" denir. Starling kuvvetleri birbirine zıt ve rakam olarak da güçlü iki basıncın (hidrostatik basınç ve onkotik basınç) farklarıyla kapiller bileşimde su giriş-çıkışlarını açıklar.



Şekil: Starling kuvvetleri

Hidrostatik basınç kandaki suyun oluşturduğu basınçtır ve dışı doğru bir itim gücü oluştururken, onkotik basınç kandaki proteinlerin oluşturduğu basınçtır ve suyu vasküler yatağa tutabilmek için bir çekim gücü oluşturur. Plazma proteinlerinin oluşturduğu onkotik basınç değişikliklerinin Starling kuvvetleri üzerine ve su dağılımı üzerine etkisi yorumsal açıdan önemlidir.

Plazma onkotik basıncı arttığında (plazma proteinlerinin konsantrasyonu arttığında), arterioller uçtan su yeteri kadar dışarı çıkamaz, venüler uçtan olması gerekenden fazla su emilir, sonuç olarak ekstrasvasküler alanlarda kalması gereken su damar içine çekilir. **Plazma onkotik basıncı azaldığında** (plazma proteinlerinin konsantrasyonu azaldığında), arterioller uçtan olması gerekenden fazla su dışarı çıkar, venüler uçtan olması gerekenden az su damar içine geri çekilir, sonuç vasküler yatağa kalması gereken su ekstrasvasküler alanlarda bırakılır. Bu durumda hastada klinik olarak ödem gelişir. Dolayısı ile plazma proteinlerinin konsantrasyonu her bireyde sabit tutulmaya çalışılır.

Plazma proteinlerinin çoğunun sentez yeri karaciğerdir. Immunoglobulinlerin sentez yeri plazma hücreleridir. Klinik olarak plazma protein elektroforezi yorumlamak için immunoglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğer çalıştır diyebiliriz. Çoğu glikoprotein yapıdadır (**albumin**, **prealbumin** ve **BBP** şeker kalıntısı içermeyen, saf proteindir).

Plazma proteinleri agaroz jel elektroforezi ile ayrıştırılırsa beş ayrı bant görülür ve bu bantlarda yer alan proteinler aşağıdaki gibidir.

SPE bölgesi	Protein	Fonksiyonu	Klinik özellikleri
Prealbumin	Prealbumin (-)	Transport proteini (T3, T4)	Nutrisyonel durumu ve karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: karaciğer sirozu, inflamasyon, malnutrisyon. Arttığı durumlar: Kronik renal hastalık ve Hodgkin Hastalığıdır.
	Retinol bağlayıcı protein (RBP) (-)	Transport proteini (Vitamin A-retinol)	
Albumin	Albumin (-)	Transport proteini, onkotik basıncın sürdürülmesi, amino asitlerin endojen kaynağı.	Nutrisyonel durumu, karaciğer fonksiyonunu gösterir. Azaldığı durumlar: Malnutrisyon, nefrotik sendrom, inflamasyon, karaciğer sirozu ve diğer birçok hastalık.
	α_1 -antitripsin (+)	Antiproteaz.	α_1 bantının %90'ını oluşturur. Konjenital eksikliğinde erken dönemde amfizem ve sirozla sonuçlanan infantil hepatit oluşur.
	α_1 -asit glikoprotein (+)	Akut faz reaktanı.	Enflamasyon, kanser ve ağır travmalarda artar.
	α_1 -lipoprotein (HDL)	Transport proteini.	
α_2	α_2 -fetoprotein	Temel fetal protein.	Artmış fetal düzeyleri nöral tüp defektini gösterir, yetişkinde artmış düzeyleri hepatosellüler tümörleri gösterebilir.
	Haptogloblin (+)	Serbest Hb'ni bağlar ve transport eder.	Intravasküler hemolizde azalır, akut inflamasyonda artar.
	α_2 -makroglobulin	Antiproteaz.	Nefrotik sendromda dramatik olarak ↑, pankreatit ve prostat Ca'da ↓.
	Serüloplazmin (+)	Bakır metabolizmasında rol alır.	Wilson hastalığında azalır, Cu toksisitesinde artar.
β	Transferrin (-)	Demir transportu.	Demir eksikliğinde ↑, inflamasyonda ↓.
	Hemopexin	Dolaşımdaki hem molekülünü bağlar.	Hemolitik olaylarda ↓.
	β -lipoprotein (LDL)	Lipitleri taşır.	
	C3 (+), C4 (+)	İmmün sistem faktörü.	
	Fibrinojen (+)	Koagülasyon faktörü	β ile γ bölgesi arasında bulunur.
γ	β_2 mikroglobulin (+)	Tüm çekirdekli hücrelerin yüzeyinde yer alır.	Renal tübüler fonksiyonun göstergesidir. Özellikle renal transplant rejeksiyonunun ve B hücreli tm'lerin izlenmesinde yararlıdır.
	CRP (+)(+)	İmmün fonksiyon.	β - γ bölgesine göç eder. Nonspesifik fakat en hassas akut faz reaktanıdır.
	IgG (+)	İmmün fonksiyon (en yüksek konsantrasyonlu Ig'dir).	Monoklonal artışı myeloma gibi B hücreli tümörlerde görülür.
	IgA (+)	İmmün fonksiyon.	Monoklonal artışı karaciğer sirozunda izlenir.
	IgM (+)	İmmün fonksiyon, (erken cevap)	Monoklonal artışı Waldenström's makroglobulinemisinde izlenir.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 113

113.hepsidin ile hangisi yanlış ?
ferroportin ile demir emilimini artırır

30

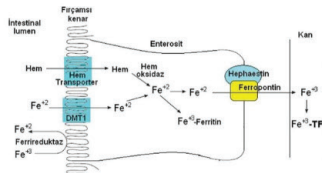
BIYOKİMYA

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

demir bağlama kapasitesi (TIBC) demir ve transferrin demir bağlayan bölgelerin %30'u doludur. Bu doluluğun azalması demir oksidatifliğine işaret ederken, bu doluluğun artması ise demir yükünün artması anlamına gelir.

Barsaktan diyetle gelen demir ferröz (Fe^{2+}) formunda emilir. Fe^{2+} proksimal duodenumda, **divalent metal transporter (DMT1)** ile emilir. DMT1, Mn^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Cu^{2+} ve Pb^{2+} 'u da taşıyabilir. Barsak lümeninde bulunan Fe^{3+} 'ün barsaktan emilimi yoktur, bu yüzden Fe^{3+} 'ye indirgenmesi gerekir. Barsak lümeninde Fe^{3+} 'ü Fe^{2+} 'ye redükte ederek emilimini artıran etkenlerden biri diyetle alınan **C vitamini** (non-enzimatik indirgenme), diğeri ise apikal membranda lokalize **ferreredüktaz enzimidir (enzimatik indirgenme)**.

Enterosit içine giren demir ya ferritine bağlanır, ya da enterositin bazolateral yüzeyinden **ferroportin** kanalı sayesinde kandaki transferrine aktarılır. Kanda demiri ilgili dokular arasında taşıyan transferrin de Fe^{3+} bağlar. Bu yüzden enterosit içindeki +2 değerlikli demirin transferrine bağlanmadan yine +3'e okside edilmesi gerekir bunu enterositin bazolateral yüzeyindeki **hephaestin** yapar. Hhephaestin yine bakar içeren ve **ferro-oksidad aktivitesine** sahip bir enzimdir. Serüloplazminde ferro-oksidad aktivitesi sayesinde bu işlemi kan da dahil organizmada her yerde yapabilir.



Şekil: Demirin barsaktan emilimi, transferrin ve ferritin tarafından bağlanması

Transferrin miktarında yükselmeler demir eksikliği anemisinde ve gebelikte görülür. Transferrin bir negatif akut faz reaktandır bu yüzden enflamasyonda miktar düşer.

FERRİTİN

Demir metabolizması ile ilişkili bir protein olan ferritinin görevi demir depolamaktır. Ferritin küre benzeri bir proteindir ve demiri

Klinik Bilimler 113. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 030

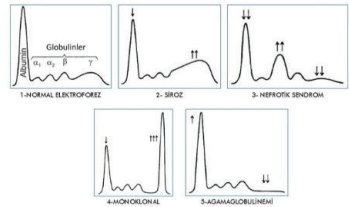
Karaciğerde sentezlenen küçük bir protein olan **hepcidin** demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Hepsidin, ferroportine bağlanarak, ferroportinin hücre içine alınımını ve yıkımını sağlar. Böylece hepsidin sentezi arttıkça demirin diyetten girisi kısıtlanır, hepsidin sentezinin azalmasıyla diyetten demir girişi artar. Demir ihtiyacına göre hepsidin üzerinden diyetten demir girişi dengelenir. Hepsidin ekspresyonun düzenlenmesinde **hemojuvelin** isimli bir protein rol oynar.

AMİLOİDOZ

Amiloidozda, hücre arası interstisyel bölgede çeşitli suda çözünmeyen fibriller proteinlerin birikimi ile dokuların fonksiyonunun bozulmasıdır. Bu fibriller genellikle çeşitli plazma proteinlerinin proteolitik yıkımlarıyla oluşmuş β -kvrımlı (veya pili) **tabaka** yapısındadır. 20'nin üzerinde farklı protein

sudanmıştır. Primer amiloidozda biriken protein immuglobulin hafif zincirlerindendir. Sekonder amiloidozda, serum amiloid A proteinin parçacıkları birikir. Ailesel amiloidozda ise transtren gibi bazı plazma proteinlerinin mutant formlarının birikmesiyle oluşur.

Proteinlerin yanlış katlandığı ve biriktiği tablolara: **Prion hastalıkları** (PrP^{sc} protein birikir), **Alzheimer hastalığı** (β -amiloid ve Tau birikir), **Amiloidoz**, **Parkinson** (α -sinüklein birikir), **Huntington hastalığı**, **spinocerebellar ataksi**, **Amyotrofik Lateral Skleroz (ALS)** ve **frontotemporal lobar dejenerasyon**.



Şekil: Patolojik elektroforez paternleri

Klinik açıdan bazı tipik elektroforezlerin yorumlanması önemlidir.

- Normal elektroforez**
- Siroz:** Sirozda karaciğerin sentez fonksiyonu bozulmuştur. Immuglobulinler dışında tüm plazma proteinleri karaciğerde sentezlenip salındığı için immuglobulinler dışında tüm plazma proteinlerinin konsantrasyonu, dolayısı ile plazma onkotik basıncı düşer. Organizma plazma onkotik basıncını toparlamak için immuglobulinlerin sentezini artırır. Elektroforezde tipik görüntü albumin, α 1 ve α 2 bantlarında düşüş ve γ bandında artış ve bunun sonucu görülen β - γ köprüleşmesidir. Immuglobulinler β -bandının içine doğru göçer (özellikle IgA) ve bu iki bant arasındaki boşluğu doldururlar. Sonuç olarak; Immuglobulinlerin artışı sirozun tipik görüntüsü β - γ köprüleşmesini oluşturur. Immuglobulinler içinde β ve γ arası boşluğu dolduran ana immuglobulin sınıfı **immuglobulin A**'dır.
- Nefrotik sendrom:** Nefrotik sendromda başta albumin olmak üzere küçük proteinlerin renal kaçışı vardır. Dolayısı ile karaciğer albumin sentezini artırır fakat kaçışı karşılayamaz ve plazma onkotik basıncı düşme eğilimindedir. Plazma onkotik basıncının düşmesi, Starling kuvvetlerini bozar ve hastada ödem kliniği görülür. Organizma onkotik basıncı yükseltmek için renal kaçışı mümkün olmayan iki proteinin sentezini artırır; **α 2-makroglobulin** ve **haptoglobulin**. Elektroforezde düşük albumin, yükselmiş α 2-bantı tipik görüntüdür.
- Monoklonal gamopati:** Monoklonal gamopatiler de bir immuglobulin sınıfı veya hafif zincirler sentezlerini artırır. Elektroforezde tipik görüntü albumin benzeri sert ve sivri bir pikin γ -bandında görülmesidir.
- Agamaglobulinemi, Hipogamaglobulinemi:** Genetik olarak immuglobulinlerin sentez defekti vardır ve γ -bandı çok düşük görülür.

Orijinal Soru: Klinik Bilimler 124

124.DNA tamir defekti+BCC+SCC+Melanom
Kseroderma Pigmentozum

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

Tusem COMPACTUS Özet Ders Notu

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BİYOKİMYA

101

Mismatch Onarım (yanlış eşleşme): DNA kopyalandığında oluşan hataları düzeltir. Mesela adeninin karşısına timin yerine yanlışlıkla sitozin gelebilir. Kalıp DNA'da bulunan GATC sekanslarının adenin bazları **metillenirken** yeni zincirde metillenme olmaz. Eğer uygun baz bulunursa GATC endonükleaz mutasyona sahip ipliği GATC'ye karşılık gelen bölgeden keser. Daha sonra elsonükleaz bu ipliği sindirerek hatalı DNA'yı çıkarır ve polimerazlar bölgeyi tekrar uygun bazlar ile doldurur. Uygun baz bulunmazsa sık görülen kalıtsal kanserlerden biri olan **hereditör nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC)** ile ilişkilendirilmiştir.

Baz Eksizyon Onarımı: Pürinlerin N-glikozidik bağının termal labilitésinden dolayı spontan olarak ortaya çıkan DNA depürinasyonu 37°C'de 5000-10.000 hücre/gün oranında gerçekleşmektedir. Spesifik enzimler depürinasyona uğramış bölgeyi tanımakta ve fosfodiester omurgası bozulmaksızın uygun pürin direkt yerleştirilmektedir. DNA üzerinde bulunan sitozin, adenin ve guanin bazları deaminasyon ile sırasıyla; urasil, hipoksantin ve ksantine dönüşür. Bu bazların hiçbirinin normalde DNA'da bulunmaması nedeniyle spesifik **N-glikozilazların** bu anormal bazların tanınması ve DNA'dan çıkarması şarttır. Bazın çıkarıldığı defekt bölgesi işaretlenir ve apürinik veya apirimidink endonükleazın abazık şekeri eksize etmesine olanak tanınır.

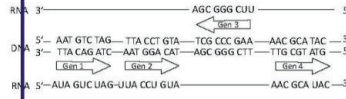
RNA SENTEZİ, İŞLENMESİ VE MODİFİKASYONU

DNA'dan RNA molekülünün sentezi RNA polimeraz enzim grubunun ve birçok ilişkili proteinin rol aldığı kompleks bir süreçtir. Primer transkriptin sentezi için gerekli genel adımlar; başlangıç (inisiasyon), uzama (elongasyon) ve sonlanma (terminasyon). DNA ve RNA sentezi birbirinden aşağıdaki balmalardan farklıdır:

1. RNA sentezinde deoksiribonükleotitler değil **ribonükleotitler** kullanılır.
2. Tamamlayıcı baz olarak timin yerine **urasil** kullanılır.
3. RNA sentezinde görev alan enzim RNA polimeraz transkripsiyona başlamak için **primer gerektirmez**. RNA polimeraz bir nükleotidin ribozunun 3'-OH grubu ile diğer nükleotidin ribozunun 5' ucundaki fosfat grubunu fosfodiester bağı ile bağlar.
4. Genomun sadece **belirli bir kısmı RNA'ya kopyalanırken**, DNA replikasyonu sırasında genomun tümü kopyalanır.
5. RNA transkripsiyonu sırasında **düzeltilme fonksiyonu** mevcut değildir.

Bir DNA kalıbından, **RNA polimeraz (DNA bağımlı RNA polimeraz)** sayesinde gerçekleşen RNA sentezine **transkripsiyon** denir. RNA polimeraz enzimleri, DNA'nın kalıp iğindeki bilgiyi RNA'ya transkribe eden altı farklı protein grubundan (5 parça enzimin çekirdek kısmını oluşturur, altına parça yapıdan ayrılabilen sigma (σ) parçasıdır) oluşan oldukça büyük enzimlerdir, enzimnin çalışması için çinko (Zn) gereklidir.

RNA polimeraz enzimi de kodlama işlemini ancak 3'→5' yönündeki zinciri okuyarak yapar ve buna karşılık gelen antiparalel 5'→3' RNA zincirini sentezler. RNA molekülüne transkribe edilen veya kopyalanan zincir (3'-5' yönündeki zincir; template strand), **kalıp DNA zinciri** olarak isimlendirilir. Diğer DNA zinciri (kalıp olmayan DNA zinciri ve 5'-3' yönündeki zincir; coding strand) sıklıkla **genin kodlama zinciri** olarak isimlendirilmektedir. Böyle adlandırılmasının nedeni, timin urasil değişikliği dışında kodlanan RNA ile 5'→3' DNA zincirinin aynı baz içeriğine sahip olmasıdır.



PROKARYOTİK RNA SENTEZİ

RNA sentezi üç fazda gerçekleşir; **inisiasyon (başlama)**, **elongasyon (uzama)** ve **terminasyon (sonlanma)**. Genellikle transkripsiyon başlangıç noktasının 25-30 baz çifti öncesinde **TATA kutusu (TATA box)** denen bir bölge mevcuttur. Sentez sırasında **transkripsiyon faktörleri** denen proteinler DNA'ya bağlanmak için gereklidir.

RNA polimeraz, DNA kalıbı üzerinde **promotor** denilen bölgeye bağlanır ve DNA kalıbını 3'→5' yönünde okur ve bir sonlanma dizisine ulaşıncaya kadar 5'→3' yönünde tek sarmallı bir RNA molekülü sentezler.

Transkripsiyon başladıktan ve birkaç nükleotit yerleştirildikten sonra RNA polimeraz enziminin subunitlerinden biri olan sigma (σ) alt parçası yapıdan ayrılır. Uzama fazı boyunca DNA çift zinciri açılır uygun baz yerleştirilir. RNA molekülünün 5' ucundan oluşmaya başlaması takip ederken RNA molekülünün **elongasyonu** 5' ucundan 3' ucuna doğru, kalıba antiparalel olacak şekilde devam eder.

Klinik Bilimler 124. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 101

Nükleotit Eksizyon-Onarımı: Bu mekanizma 30 baz uzunluğuna kadar olan hasarı DNA bölgelerinin replasmanında kullanılmaktadır. Bu tür bir DNA hasarına en sık **ultraviyole (UV)** ışığın oluşturduğu siklobütan **pirimidin-pirimidin dimerleri** ve sigara içiminin oluşturduğu benzo[*a*]piren-guanin bileşikleri, oksidan stresler ve interkalasyon ajanlar sebep olur. İyonizan radyasyon, kanser kemoterapi ilaçları ve çevrede bulunan çeşitli kimyasallar, baz modifikasyonu, zincir kırıkları, karşı iplikler üzerindeki bazlarda çapraz bağlanmalar ve diğer birçok defekte neden olmaktadır. Bu defektler nükleotit eksizyon-onarımı ismi verilen bir süreç ile onarılır. **Xeroderma pigmentosum (XP)** otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Klinik sendrom güneş ışığına (ultraviyole) aşırı duyarlılık ile ardından multipl cilt kanserlerinin oluşumu ve erken yaşta ölümü içermektedir. Cilt kanseri gelişme riski 1000-2000 kat artmıştır. Xeroderma pigmentosum hastalarının hücre kültürlerinde nükleotit eksizyon-onarımı süreci açısından düşük aktivite gözlemlenmektedir. Cockayne sendromu ve trichothiodistrofi yine bu onarımın kusuru ile ilişkilidir.

Homolog rekombinasyon ve homolog olmayan uğram birleşmesi: ikisi de DNA'nın çift zincir kırıklarını onarır. İkisi **homolog olmayan uğram** hücre döngüsünün G₂/M fazında gerçekleşir. G₂/M fazlarındaki çift zincir kırıkları homolog olmayan uğram birleşmesi ile onarılır; S₂ ve M fazında ise bu kırıklar homolog rekombinasyon ile tamir edilir.

DNA ve kromozomun bütünlüğü siklinlerin ve siklin bağımlı kinazların (CDK) da katıldığı bir süreçle tüm hücre döngüsü boyunca takip edilir. Takip, hücre döngüsünün dört farklı noktasında yapılır ve eğer bu kontrol noktalarından herhangi birinde defekt tespit edilirse onarım yapılmıyca kadar döngünün ilerlemesi durdurulur. Tümör süpresör bir protein olan **p53**, G₁ ve G₂ kontrol noktalarında kritik rol oynamaktadır.

Artan p53 seviyeleri, beraberinde hücre döngüsünü geciktiren gen topluluklarına aktive eder ve bu sayede **siklin bağımlı kinazların** inhibisyonuna sebep olur. Siklin bağımlı protein kinazların inhibisyonu ise hücre döngüsünün ilerleyişini durduracaktır. Eğer DNA hasarı onarılmıyacak düzeyde ise hücre p53'e bağlı şekilde **apoptozise** gider. Bu durumda p53, apoptozisi indükleyen bir grup genin aktivasyonuna neden olur.

ANKARA	Ziya Gökalp Cad. No: 3 (Sosyal İşhanı) Kat: 5 Kızılay/ANKARA 0 (312) 435 05 00
İSTANBUL	Beyazıtğa Mah. Topkapı Cad. No: 1 Kat: 3-4-5 Topkapı/İSTANBUL 0 (212) 523 10 00
ADANA	Yeni Baraj Mah. 68053 Sok. Aydın 6 Apt. No: 8/B Seyhan/ADANA 0 (322) 224 63 23
ANTALYA	Güllük cad. (Soytaş Ulukut İş Merkezi) Kat: 7 No: 10/27 Muratpaşa/ANTALYA 0 (242) 243 88 22
BURSA	Asimbey Cad. No: 12 Görükle Mah. B blok Daire: 2 Nilüfer/BURSA 0 (224) 441 74 14
EDİRNE	İstasyon Mahallesi Atatürk Bulvarı Libra Teras Evleri A blok Kat:2 No:193 D:16 MERKEZ /EDİRNE
ERZURUM	Lala Paşa Mah. İzzet Paşa Cad. Ömer Erturan İş Merkezi Kat: 1 No: 3 Yakutiye/ERZURUM 0 (442) 233 35 85
KOCAELİ	28 Haziran Mah. Turan Güneş Cad. No: 273 Kat: 1 İzmit/KOCAELİ 0 (553) 144 08 55
KONYA	Sahibi Ata Mahallesi Mimar Muzaffer Cad. Zafer Alanı Abide İş Merkezi: Kat: 4 Meram/KONYA 0 (332) 351 95 23
SAMSUN	Cumhuriyet Mah. 65. Sokak No: 3 Kat: 1 Atakum/SAMSUN 0 (362) 431 93 39



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



@tusemegitim



www.tusem.com.tr

