

2026 TUS 1. DÖNEM

Temel Bilimler 94 soru • Klinik Bilimler 97 soru



BIYOKİMYA

200/20

Biyokimya COMPACTUS kitabımız toplamda
20 soruya referans vermiştir.

18/14

18 Biyokimya sorusunun 14'üne referans vermiştir.



Değerli Hekim Arkadaşlar;

Öncelikle 15 Mart'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 191'ine 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 elde ettikleri net kazanımlardır.** Eğitmenlerimiz, kaynaklarımızdaki bilgileri öğrencilere en anlaşılır ve kalıcı biçimde aktarmayı esas almakta ve bu hassasiyetle çalışmalarını sürdürmektedir.

Bu titizlikle hazırlanmış ve birebir sorularla örtüşen referanslarımızı sizlere **TUSEM'in güvenilirliği ve 31 yıllık tecrübesinin bir yansıması olarak gururla sunuyoruz.**

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 29

29. glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde eritrositte hangisi yanlıştır?

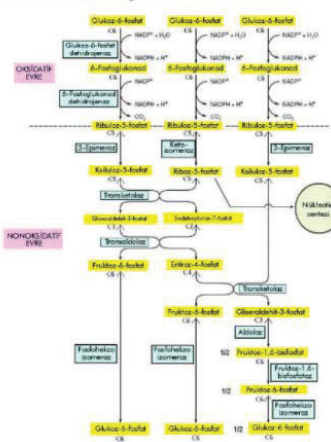
İLGİLİ NOTLAR

60

BİYOKİMYA



Nonoksidatif evre: Ribuloz-5-fosfat iki farklı enzim için substrattır. Ribuloz-5-fosfat epimeraz ile ksüloz-5-fosfata, ribuloz-5-fosfat ketoizomeraz ile riboz-5-fosfata çevrilir. Daha sonra **transaldolaz** ve **transketolaz enzimleriyle** 3, 4 ve 7 karbonlu şekerler oluşur. Ayrıca nonoksidatif yoldaki gerekli tek koenzim, transketolaz reaksiyonundaki **tiyamin pirofosfat (TPP)** ve ayrıca transketolaz enzimi **Mg²⁺**'a ihtiyaç duyar. **Tiyamin (B1) eksikliği düşünülen bir hastada eritrosit transketolaz aktivitesi ölçülür.** Riboflavin (B2) FAD ve FMN'nin öncüllüdür ve **riboflavin eksikliğinde eritrosit glutatyon redüktaz aktivitesi ölçülür.**



Şekil: Pentoz fosfat yolu

Nonoksidatif evrenin reaksiyonlarının hepsi geri dönüşlüdür. Riboz-5-fosfat kanda bulunan bir molekül değildir. HMY'nun çok aktif olmadığı hücreler riboz-5-fosfatı nonoksidatif yolu geri çevirerek **fruktoz-6-fosfat** 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 **aktif** ederken, **glukagon** enzimleri fosforilasyonla **inhibe** eder.

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

- Allosterik enzimler **glukoz-6-fosfat dehidrojenaz** ve **6-fosfoglukonat dehidrojenaz**, 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-fosfattır, substratı ve son ürünü aynı olan başka metabolik yolağı 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 şeker metabolizmasına ve glikolize dahil olması sağlanır.

Yolağı alı glukoz-6-fosfat için düşünülürse, 6 CO₂ (ikinci allosterik enzim 6-fosfoglukonat dehidrojenazın CO₂ çıkardığına dikkat ediniz) çıkar olur, bu aslında bir glukozun tam oksidasyonudur. Buna rağmen yolağı **ATP** üretmez, hatta yolağı **ATP** tüketimi de yoktur.

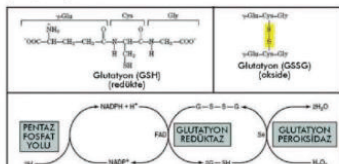
Transketolazın koenzimi **tiyamin pirofosfat**tır.

Pentoz fosfat yolunda üretilen NADPH'nin kullandığı başka yedi farklı tip reaksiyon vardır. 1.İndirgeyici biyosentez reaksiyonları, 2.H₂O₂'in suya indirgenmesi, 3.Sitokrom P450 sistemi, 4.Lökositlerde bakterisidal etki için kullanılır, 5.Deoksiriboz

Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 060

metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H₂O₂ ileri dercede **reaktif** ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. H₂O₂ hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: **glutatyon peroksidaz** ve **katalaz**.

Glutasyon (γ-glutamil sisteinil glisin): glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur. Hücrelerde bulunan **redükte glutatyon** H₂O₂'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon **selenyum** içeren bir enzim olan **glutasyon peroksidaz** ile katalizlenir ve koruyucu etkisi olmayan **okside glutatyon** oluşur. NADPH kullanarak ve yapısında FAD içeren bir flavoenzim olan **glutasyon redüktaz** ise bu okside glutasyonu tekrar redükte glutatona çevirir.



Şekil: Glutasyonun 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 baka 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

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 29

29. glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde eritrositte hangisi yanlıştır?

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

BIYOKİMYA

61

olandan streslerle başa çıkamaz. **Oksidan stres glukoz-6-fosfat eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonuçlanır.**

3. **Sitokrom P450:** Bu sistemin çalışabilmesi için NADPH'ya ihtiyaç vardır. Bu sistem birçok alifatik ve aromatik bileşiğin detoksifikasyonunda rol oynar. Ksenobiyotik metabolizması, nitrözasyon ve detoksifikasyon sitokrom p450 sistemi ile gerçekleşir.

4. **Lökositler ve fagositler:** Nötrofil ve monositler fagosit ettileri mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar miyeloperoksidaz ve serbest radikal sistemini içerirken, oksijen bağımsız mekanizmalar lizozomları ve bunların neden oldukları pH değişimlerini içerirler.

Myeloperoksidaz sisteminde fagositik hücreler, hücre membranlarına yerleşmiş NADPH oksidaz sistemi ile moleküler oksijeni **süperoksit** (O_2^-) çevirirler. Oluşan süperoksit, **süperoksit dismutaz** enzimi ile H_2O_2 'ye indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **myeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 , klorür iyonları ile **hipokloröz asit** ($HOCl$) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkilidir. Oluşan fazla hidrojen peroksit **katalaz** veya **glutathion peroksidaz**la nitrözale edilir. NADPH oksidazın konjenital eksikliğinde tekrarlayan pyojenik enfeksiyonlarla karakterize **"Kronik Granülomatöz Hastalık"** görülür.

Süperoksit 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 olabilmesi için, şekerinin deoksil yapılması gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.

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

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

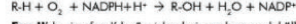
KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler; ilaçlar, bəsin koruyucular, kimyasal kanserojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve bəcek 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 atılmaları 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 karaciğer başta olmak üzere, enterositlerinde dahil olduğu pek çok hücrenin **düz endoplazmik retikulumunda (mikrozom)** bulunur. Bu enzimler hidroksilasyon dışında, deaminasyon, dehalojenasyon, desülfitasyon, epoksidasyon, peroksijenasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

Hidroksilasyon, faz I'ın ana reaksiyonudur ve **monooksijenaz** veya **sitokrom P450** denen enzimlerle gerçekleşir. Monooksijenaz reaksiyonları NADPH ve moleküler oksijen kullanır hep **tek yönlüdür** bazı izoformlar **indüklenbilir**ler. Karaciğer **mikrozomlarında** 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

atomunun ise suya dönüşmesini sağlar. Ayrıca Adrenal korteksi 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 konjugat olarak suda çözünürlükleri artırılır. Faz II'de konjugasyon işlemleri, **glukronik asit, sülfat, asetat, glutathion, metil** grubu ve **glisin** gibi moleküllerle yapılır. Ksenobiyotik metabolizmasında amaç, yabancı moleküllerin su çözünürlüğünü arttırmak ve idrar veya safra gibi bir sulu bileşenle atılmasını sağlamaktır.

Glutathionun kullanıldığı yerler;

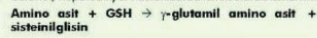
Ksenobiyotik faz II reaksiyonlarında konjugasyon amaçlı kullanılır.

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 lipoksijenaz yolunda, **LTA₄'ün LTC₄'e dönüştürümü** sırasında yapıya tam bir glutathion katılır.

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



Diğer Monosakkaritlerin Metabolizması

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 kandaki 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 **hekzokinaz veya fruktokinaz** yapılır.

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

Fruktokinaz: Fruktoz fosforilasyonunda karaciğerdeki ana enzimdir. Enzimin K_m değeri fruktoz için çok düşüktür, yani ilgisiz yüksektir. Karaciğer, böbrek ve ince barsakta bulunur ve ATP'yi fosfat vericisi 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 dihidroksil-asetonfosfat (DHAP) ve D-gliseraldehide yikılır. DHAP direkt olarak glikolize veya glukoneogeneze girebilirken, gliseraldehit **triokinaz** enzimi ile gliseraldehit-3-P'a çevrilir ve glikolitik yola dahil edilir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 30

30. hangi enzimin fosforile olduğunda aktivitesi artar?

İLGİLİ NOTLAR

58

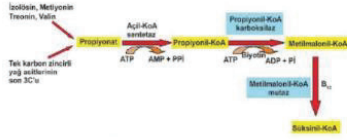
BIYOKİMYA

TUSEM®
TİPİ UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

taşıyan amino asitler olan **alanin** ve **glutamin** özellikle önemli glukojenik amino asitlerdir. Bunların karaciğer mitokondrisinde amino grupları koparılır ve alanin piruvata, glutamin de α -ketoglutarata dönerek glukoneogeneze yönlendirilir.

Gliserol yağ metabolizmasının bir ürünüdür ve **gliserol kinaz** enzimi gliserolu ATP hidroliziyle gliserol-3-fosfata çevirebilir. Gliserol-3-fosfat, gliserol-3-fosfat dehidrojenaz enzimi ile dihidroksiaseton fosfata döner, buradan glukoneojenetik yola girer.

İnsan daire 16C, 18C gibi çift sayıda karbon içeren yağ asitlerini sentezler; 15C, 17C gibi tek sayıda karbon içeren yağ asitlerini sentezleyemez, tek sayıda karbon içeren yağ asitleri diyetle alınır. Bu yağ asitleri de okside olurken en sonunda **propiyonata** yıkılırlar. Propiyonat, **süksinil KoA**'ya çevrilir ve oksaloasetat üzerinden glukoneojenetik yola girer. **İzoleüsin**, **metiyonin**, **treonin** ve **valin** amino asitleri de propiyonat üzerinden süksinil-KoA'ya dönüşürler. Propiyonat önce ağıl KoA sentetaz enzimi ile propiyonil-KoA'ya, sonra da **propiyonil KoA karboksilazla** metilmalonil-KoA'ya döner. Metilmalonil-KoA ise **metilmalonil-KoA mutaz** (koenzim B12 vitamini) ile süksinil-KoA'ya döner ve Krebs döngüsü üzerinden diğer metabolizmasına dahil olur. Bu yüzden Bu yüzden B12 eksikliğinde metilmalonatın kan miktarı artar ve idrarda yüksek miktarda metilmalonat atılımı görülür (metilmalonik asidüri). Vücutta B12 vitamini koenzim olarak kullanır iki enzim çok önemlidir ve unutulmamalıdır. Bunlardan biri **metilmalonil-KoA mutaz** enzimidir, diğeri homosisteinden metiyonin sentezleyen **metiyonin sentaz** enzimidir.



Şekil: Propiyonatın glukoneogeneze giriş yolu

GLUKONEOGENEZİN KONTROLÜ

Karbonhidrat metabolizmasındaki diğer düzenleyici enzimler gibi glukoneogenez enzimleri de üç değişik mekanizma ile düzenlenir: Allosterik etkileşimler, kovalent modifikasyon ve enzim sentez hızında değişiklikler. Piruvat karboksilazın pozitif allosterik aktivatörü mitokondri matrisinde yükselen **asetil KoA** seviyeleridir. Karaciğer sitoplazmasında artan **fruktoz-2,6-bisfosfat** seviyeleri ise **fruktoz-1,6-bisfosfat**ın allosterik inhibitörüdür.

İnsülin varlığı, glukoneogenez ve lipoliz düzenleyici enzimlerinin düşük aktivitede çalışmasına neden olur. Glukagon hakimiyetinde ise, cAMP seviyeleri hücre içinde yükselerek glükolizi ve lipojenizi inhibe ederken, glukoneogenez ve lipolizi aktive eder. **Glukagon**, **epinefrin** gibi hücre içinde cAMP miktarını artıran hormonlar glukoneogenezin tek yönlü dört enzimini (**piruvat karboksilaz**, **PEPCK**, **fruktoz-1,6-bisfosfat** ve **glukoz-6-fosfat**) ve glükolizin tek yönlü üç enzimini (**glukokinaz**, **PFK-1** ve **piruvat kinaz**) fosforile eder. Glukagon ve epinefrinin yaptığı bu fosforilasyona glukoneogenez yönünde çalışan düzenleyici enzimler aktif hale geçerek cevap verirken, glükoliz yönünde çalışan düzenleyici enzimler inaktif hale geçerek cevap vermez. Glukagon hakimiyetinde net sonuç glükolizin (ve lipojenezin) inhibisyonu ve glukoneogenezin ve lipolizin aktivasyonudur.

İnsülin ise bir taraftan **fosfodiesterazı** aktifleyerek cAMP azalmasına yol açarken, diğer taraftan hücre içinde bir **protein**

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 058

insülin hakimiyetinde olan yoktur ve bu yolların allosterik enzimleri.

- Glükoliz:** Glukokinaz/hekzokinaz, fosfofruktokinaz-1, fosfofruktokinaz-2 ve piruvat kinaz
- Glukojen sentezi:** Glukojen sentaz
- Lipojenез:** Asetil-KoA karboksilaz
- Pentoz fosfat yolu:** Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz, 6-fosfoglukonat dehidrojenaz
- Kolesterol biyosentezi:** Hidroksi metil glutaril (HMG)-KoA reduktaz
- Piruvat'ın asetil-KoA'ya oksitlenmesi:** Piruvat dehidrojenaz enzim kompleksi
- Lipoproteinlerin kullanımı:** Lipoprotein lipaz

Glukagon hakimiyetinde olan yollar ve bu yolların allosterik enzimleri.

- Glukoneogenez:** Glukoz-6-fosfat, fruktoz-1,6-bisfosfat, fruktoz-2,6-bisfosfat, piruvat karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksilkinaz (PEPCK)
- Glukojenoliz:** Glukojen fosforilaz
- Lipoliz:** Hormona duyarlı lipaz

İnsülin membrandaki reseptörüyle etkileşir ve ikinci habercileriyle hücre içindeki tüm enzimleri defosforile eder. İnsülin hakimiyetinde çalışan yolların allosterik enzimleri defosforile aktifken, glukagon hakimiyetinde çalışan yolların allosterik enzimleri defosforile inaktiftir.

Glukagon membrandaki reseptörüyle etkileşir. Hücre içindeki cAMP miktarını artırarak protein kinaz A'yı aktifler ve tüm enzimleri fosforile eder. Glukagon hakimiyetinde çalışan yolların allosterik enzimleri fosforile aktifken, insülin hakimiyetinde çalışan yolların allosterik enzimleri fosforile inaktiftir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 31

31. hangi ETZ elemanın kofaktörü bakırdır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BİYOKİMYA

31

3

ENZİMLER

ENZİMLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Enzimler, olağanüstü katalitik güce sahip, oldukça özelliği **proteinler**dir. Substratları için yüksek özgüllüğe sahiptirler, sadece tek tip reaksiyonu katalizlerler ve kimyasal tepkimeleri mühşik derecede hızlandırır. Sıvı çözeltilerde, optimum pH ve sıcaklıkta işlev görürler. Enzimler ayrıca **stereospesifik**tirler, yani D-izomer için reaksiyon gerçekleştiren bir enzim aynı molekülün L-izomeri için reaksiyon gerçekleştiremez. Birçok enzim spesifik organellerde lokalizedir. Enzim moleküllerinde **aktif bölge** denilen özel bir cep veya yuva bulunur. Substrat enzimin aktif bölgesine bağlanır. Katalitik RNA molekülleri hariç tutulmak kaydıyla (**Ribozimler**) bütün enzimler **protein yapısındadır**.

Enzimlerin genel özellikleri

1. Enzimler bir kimyasal reaksiyonun **hızını artırırlar**.
2. Katalizledikleri reaksiyon sırasında tüketilmeyen **protein yapı** katalizlerdir (katalitik aktiviteyi RNA'lar hariç).
3. Enzimler tepkimeyi **aktivasyon enerjisini azaltarak** hızlandırır.
4. Enzimle katalizlenen reaksiyonlar, katalizlenmeyenlere göre $10^3 - 10^7$ kez daha hızlıdır.
5. Enzimler bir veya birkaç substrat ile etkileşir fakat sadece tek tip kimyasal reaksiyonu katalizlerler.
6. Enzimler birbirlerine çok benzeyen substratlar arasında ayırım yapabilen çok özgüllü moleküllerdir.
7. Enzimler **optik özgüllük** gösterirler.
8. Enzimler kanda ve hücrelerde çok az miktarda bulunduğu için enzim niceliğinin ölçümü zordur. Bu yüzden bir enzimin niceliğini ölçmek için örnekteki enzim tarafından katalizlenen tepkimenin hızı ölçülür; ölçülen hız, var olan aktif enzimin milyarıyla doğru orantılıdır. Enzim ölçümlerinde **IU (internasyonal ünite)** birimi kullanılır: optimal koşullarda, 1 dakikada, 1 µmol substrat ürüne çeviren enzim miktarı 1 IU'dur.

Enzimlerin sınıflandırılması

Enzim sınıfı	Katalizlediği tepkime türü
1. Oksidoredüktazlar	Elektron taşınması ve oksidasyon-reduksiyon tepkimeleri, hidrojen ve hidrid iyonu taşınması.
2. Transferazlar	Grup taşınması (glukozil, metil, amino veya fosfori gibi).
3. Hidrolazlar	Su eklenerek (hidrolitik) kimyasal bağların koparılması (C-C, C-O, C-N ve diğer bağlar gibi).
4. Liyazlar	Çifte bağların grup eklenerek açılma tepkimeleri; C-C, C-O ve belli C-N bağlarının grup çıkılarak çifte bağ oluşumu.
5. İzomeraazlar	Yapısal veya geometrik izomerlerin birbirine dönüşümünü katalizlerler.
6. Ligazlar	ATP kullanılarak C-C, C-O, C-N ve C-S kimyasal bağların oluşumunu katalizler.

KOENZİMLERLE İLGİLİ GENEL KAVRAMLAR

Birçok enzim **kofaktör** veya **koenzim/prostetik grup** denilen ve enzimlerin katalitik aktivitelerini artıran moleküllere ihtiyaç duyarlar. Koenzim/prostetik grup veya kofaktör denilen bu enzim yardımcıları non-protein yapıdadır.

Kofaktörler, enzimin ihtiyaç duyduğu kimyasal komponentlerdir ve genellikle inorganik iyonlardır (Fe^{+2} , Mg^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} gibi).

Prostetik gruplar, enzime çok sıkı bağlı organik veya metallo-organik daha kompleks gruplardır ve çoğu zaman vitamin türetilen non-protein yapıdadır. Bağlanış **kovalent** veya **nonkovalent** olabilir. Enzim ve yardımcı grup çözüldükten sonra birbirlerine bağlıdır, prostetik grup hangi enzim üzerine bağlaya sadece o enzimin katalitik aktivitesinden sorumludur, benzer işi yapan diğer enzimlerle çalışmaz.

Koenzimler, enzime gevşek olarak bağlanan organik veya metallo-organik daha kompleks gruplardır ve çoğu zaman vitamin türetilen organik yapıdadır. Bağlanış **kovalent** veya **nonkovalent** olabilir. Enzim ve yardımcı grup çözüldükten sonra birbirlerine bağlıdır, prostetik grup hangi enzim üzerine bağlaya sadece o enzimin katalitik aktivitesinden sorumludur, benzer işi yapan diğer enzimlerle çalışmaz.

Suda çözünen B vitaminleri birçok koenzim ve prostetik grubun yapısının önemli bir parçasını oluşturur. **Nikotinamid (B3)**, redoks tepkimelerinin koenzimleri olan **NAD⁺** ve **NADP⁺**'nin; **riboflavin (B2)** yine redoks tepkimelerinin prostetik grupları olan **FMN** ve **FAD**'ın birer bileşeni olarak hizmet ederler. **Pantotenik asit (B5)** asil gruplarının taşıyıcısı olan **koenzim A**'nın bir bileşenidir. **Tiaminden (B1)** oluşan tiamin pirofosfat, α-ketokasitlerin dekarboksilasyonuna katılırken, **folik asit** ve **kobalamin (B12)** koenzimleri tek karbon metabolizmasında görev alan enzim yardımcılarıdır.

Enzimin, kofaktör/koenzim/prostetik gruplarıyla birlikte katalitik

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 031

inorganik elementler.

Cu⁺² (bakır)	Sitokrom oksidaz, Monoamin oksidaz, Lizil oksidaz, askorbat oksidaz, tirozinaz, süperoksit dismutaz, dopamin-β-hidroksilaz
Fe⁺² ve Fe⁺³ (demir)	Hemoprotein ailesi, aromataz, alonitaz, ferredoksin, ribonükleotid redüktaz, ksenin oksidaz
K⁺ (potasyum)	Piruvat kinaz
Mg⁺² (magnezyum)	Helikozinaz, glukoz-6-fosfataz, piruvat kinaz
Mn⁺² (mangan)	Arginaz, ribonükleotid redüktaz, galaktosil transferaz, izositrat dehidrogenaz, glutamat sentetaz, piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksilkinaz, katalaz, izopropil malat sentaz
Mo (molibden)	Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, sülfat oksidaz
Ni⁺² (nikel)	Üreaz, Fe hidrojenaz, metil-koenzim M redüktaz, asetil-KoA sentaz
Se (selenyum)	Glutathyon peroksidaz, deiyodinaz, ribonükleotid redüktaz
Zn⁺² (çinko)	Karbonik anhidraz, alkol dehidrogenaz, karboksipeptidaz A ve B, DNA polimeraz, ALA dehidrataz, glutamat dehidrogenaz, alkalen fosfataz, matris metalloproteinaz, adenozin deaminaz, fosfolipaz C, lösin aminopeptidaz
Ca⁺² (kalsiyum)	Amilaz, rennin
Mn⁺² (mangan)	Süperoksit dismutaz mitokondriyal izoenzim
Cu⁺² ve Zn⁺²	Süperoksit dismutaz sitoplazmik izoenzim

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 31

31. hangi ETZ elemanın kofaktörü bakırdır?

38

BIYOKİMYA

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Önemli bazı fosforlu bileşiklerin hidrolizinden çıkan standart serbest enerjiler		
BİLEŞİK	ΔG kJ/mol	kcal/mol
Fosfoenolpirüvat	-61.9	-14.8
Karbomilofosfat	-51.4	-12.3
1,3 bisfosfoglisarat (3-fosfoglisarata kadar)	-49.3	-11.8
Kreatin-fosfat	-43.1	-10.3
ATP → AMP + PPi*	-32.2	-7.7
ATP → ADP + Pi	-30.5	-7.3
Glukoz-1-fosfat	-20.9	-5.0
Pratofosfat	-19.2	-4.6
Fruktaz-6-fosfat	-15.9	-3.8
Glukoz-6-P	-13.8	-3.3
Gliseral-3-P	-9.2	-2.2

Bunlar dışında ayrıca, "yüksek enerjili" olarak sınıflandırılan biyolojik yünden önemli yapılar ise şunlardır:

- KoA'ya (asetil-KoA gibi) da içeren tiyolesterleri
- Ağıl taşıyıcı protein
- Protein yapımına katılan amino asit esterleri
- S-Adenozil metiyonin (SAM, aktif metiyonin)
- Üridin difosfat glukoz (UDP-Glukoz)
- S-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)

Fosforjenler denen bir grup bileşik "yüksek enerjili fosforatları" depo şekli gibi işlev görür. Fosforjenler, omurgalıların iskelet ve kalp kasında, spermatozoa ve beyinde bulunan **kreatin-fosfat** ve omurgasızlarda bulunan **arginin-fosfat** Bu fosforjenler, ATP'nin hızla tüketildiği durumlarda (kas kasılması gibi) hücredeki yeterli ATP konsantrasyonunu sağlamaya çalışırlar. Kreatin-P'in hücre içi konsantrasyonu ATP'den yaklaşık 10 kat fazladır. Reaksiyonu çift yönlü çalışan bir enzim olan **kreatin kinaz** katalizler.



Organizmada ATP iki yolla sentezlenir; oksijenden bağımsız olarak **substrat düzeyinde fosforilasyon** ve oksijen eşliğinde **oksidatif fosforilasyon**. Hücrede ATP'nin üç büyük kaynağı vardır:

1. Oksidatif fosforilasyon: Aerobik organizmalarda ATP'nin en büyük kaynağıdır.
2. Glikoliz (4 mol ATP substrat düzeyinde sentezlenir).
3. Sitrik asit döngüsü (1 mol GTP substrat düzeyinde sentezlenir).

Kuvvetli kas kasılmalarında olduğu gibi ATP'nin ADP'ye yüksek oranda dönüşümü durumlarda, ADP birikimi olur ve bu ATP bağımlı kas kasılmasını engelleyebilir. Çoğu hücrede bulunan **adenilat kinaz (miyokinaz)** enzimi çift yönlü çalışarak ADP'den ATP eldesi sağlayabilir:



BIYOLOJİK OKSIDASYON-REDÜKSİYON TEPKİMELERİ

Oksidasyon-redüksiyon tepkimelerinde elektron alışverişi vardır. Bu tepkimelerde, kimyasal modellerden biri elektron vererek oksitlenmekte (yani yükseltgenmekte) ve diğeri elektron alarak redüklenmektedir (yani indirgenmektedir).

Bir elektron, elektron ilgisini farklı iki kimyasal bileşik arasında ilerlerken mekanik bir iş oluşturabilir. Örneğin bir pilin iki kutbu arasında bağlanmış olan bir elektrik motoru elektronların akışı sırasında mekanik bir iş oluşturur. Bir elektronun hareketi biyolojik sistemlerde de bir iş oluşturabilir. Örneğin glukoz enzimatik olarak oksitlendiğinde serbestleşen elektronlar bir seri elektron taşıyıcı moleküle ve oradan da oksijene aktarılır. Sonuçta elektronlar, düşük ilgili moleküllerden, yüksek ilgili moleküllere doğru olarak ortaya bir enerji çıkar ve bu biyolojik iş olarak kullanılabilir. Elektron taşıyıcı zincirinin mantığı bu örneğe dayanır. Biyolojik sistemlerde, oksidasyon ve redüksiyon tepkimelerine katılan enzimler **oksidoredüktazlar**dır.

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 038

H⁺ ve elektron alıcısı olarak oksijeni kullanarak bir substrattan hidrojenin uzaklaştırılmasını kataliz ederler. Tepkime ürünü olarak ortaya H₂O veya H₂O₂ çıkar.

Sitokrom oksidaz (Kompleks IV): Bakır içeren bir enzimdir ve prostetik grup olarak hem içerir. Sitokrom oksidaz ETZ'nin son elemanıdır ve elektronların oksijene aktarılmasından sorumludur. Bu enzimi **karbonmonoksit (CO)**, **siyanid (CN veya siyanür)** ve **hidrojen sülfid (H₂S)** inhibe eder. Sitokrom oksidazın yapısında sitokrom a ve sitokrom a₃ denen iki farklı protein zinciri bulunur ve bunlara **sitokrom aa₃** denir. Dolayısıyla bu protein her bir zincirde bakır ile her bir zincirde hem halkası ve bu halkalara tutunmuş demir içerir. Diğer oksidazlar prostetik grup olarak **flavin mononükleotid (FMN)** ve **flavin adenin dinükleotid (FAD)** içerirler ve bunların ikisi de **riboflavin (B₂)** vitamininden üretilirler.

DEHİDROJENAZLAR

Bu grupta birçok enzim bulunur. Bu enzimler iki ana fonksiyon yaparlar:

1. Bir oksidasyon-redüksiyon tepkimesinde, H⁺'nin ve elektronun bir substrattan diğer bir substrata aktarılmasını sağlarlar.
2. Substrattan oksijene giden elektron taşıyıcı yolda bir yapıtaşı olarak bulunurlar (ETZ'nin kompleks I, II ve III'ü dehidrojenaz grubu enzimleridir).

Birçok dehidrojenaz, koenzim olarak **nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)** veya **nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP⁺)** kullanır. NAD ve NADP, ikisi birden **niyasin** vitamininden üretilirler. Genel olarak **NAD⁺ bağımlı dehidrojenazlar** metabolizmanın **oksidatif yollarında** (glikoliz, sitrik asit döngüsü, mitokondrial solunum zincirinde) yer alırken, **NADP⁺ bağımlılar** ise yağ asitli ve steroid sentezi gibi **indirgeyici sentezlerde** rol alırlar. NAD⁺ ve NADP⁺ apoenzimlerine sıklıkla bağlı değildirler, istedikleri zaman ayrılabilirler ve başka bir dehidrojenaz enziminin katalizlediği tepkimede elektron alıp verebilirler.

HİDROPEROKSİDAZLAR

Bu grupta **peroksidaz** ve **katalaz** bulunur. Bunlar H₂O₂'yi veya organik bir peroksiti substrat olarak kullanabilirler. Bu enzimler organizmaya zararlı peroksitlere karşı korurlar.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 32

32. DNA üzerinde sitozin bazı deaminasyona uğrarsa GCA kodonu neye dönüşür?

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 uygunuz baz bulunursa GATC endonükleaz mutasyona sahip ipliği GATC'ye karşılık gelen bölgesinden keser. Daha sonra eksonükleaz bu ipliği sindirerek hatalı DNA'yı çıkarır ve polimerazlar bölgeyi tekrar uygun bazlar ile doldurur. Uygunuz onarım en sık görülen kalıtsal kanserlerden biri olan **hereditör nonpolipozis kolon kanseri (HNPCC)** ile ilişkilendirilmiştir.

Temel Bilimler 32. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 101

direk 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 bazları tanıması ve DNA'dan çıkarması işlevi deildir. Bazın çıkarıldığı defekt bölgesi işaretlenir ve apürinik veya apirimidink endonükleazın abazık şekeri elaze etmesine olanak tanır. Daha sonra uygun bir baz DNA polimeraz ile yerleştirilir ve ligoz DNA'yı orijinal haline geri döndürür. Bu olaylar serisi baz eksizyon onarımı olarak isimlendirilmektedir. MUTHY ilişkili polipozis (MAP) sendromu baz eksizyon tamirinin bozulmasıyla ilişkilidir.

Nükleotit Eksizyon-Onarımı: Bu mekanizma 30 baz uzunluğuna kadar olan hasarlı 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*]pyrene-guanin bileşikler, 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 ölüm içermektedir. Cilt kanseri gelişme riski 1000-2000 kat artmıştır. Xeroderma pigmentosum hastalarının hücre kültürlerinde nükleotit eksizyon-onarım süreci açısından düşük aktivite görülmektedir. Cockayne sendromu ve trikotofodistrofi yine bu onarımın kusuru ile ilişkilidir.

Homolog rekombinasyon ve homolog olmayan uçların birleşmesi: İkisi de DNA'nın çift zincir kırıklarını onarır. İkisi arasındaki ayırım hücre döngüsünün fazına ve DNA kırığının tipine bağlıdır. G₂/G₁ fazlarındaki çift zincir kırıkları homolog olmayan uçların birleşmesi ile olurken; S, G₂ 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 yapılmaya 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 topluluğundan aktive eder ve bu sayede **siklin bağımlı kinazların** inhibisyonuna sebep olur. Siklin bağımlı protein kinazların inhibisyonu ise hücre döngüsünün ilerleyişini durduracaktır. Eğer DNA hasar onarılmıyacak düzeyde ise hücre p53'e bağlı şekilde **apoptozise** gider. Bu durumda p53, apoptozisi indükleyen bir grup genin aktivasyonuna neden olur.

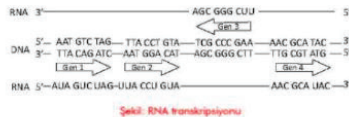
RNA SENTEZİ, İŞLENMESİ VE MODİFİKASYONU

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 sonlanmadır (terminasyon). DNA ve RNA sentezi birbirinden aşağıdaki bakımlardan farklıdır:

1. RNA sentezinde deoksinükleotitler 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 nükleotitin ribozunun 3'-OH grubu ile diğer nükleotitin 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 enziminin, DNA'nın kalıp ipliğindeki bilgiyi RNA'ya transkribe eden altı farklı protein parçasından (5 parça enzimin çekirdek kısmını oluşturur; altıncı parça yapıdan ayrılabilen sigma (σ) parçasıdır) oluşan oldukça büyük enzimlerdir; enzimin 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.



Şekil: RNA transkripsiyonu

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 ulaşmaya 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 olarak şekilde devam eder.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 33

33. 5-Fluorourasil hangi enzimi inhibe eder?

İLGİLİ NOTLAR

94

BİYOKİMYA

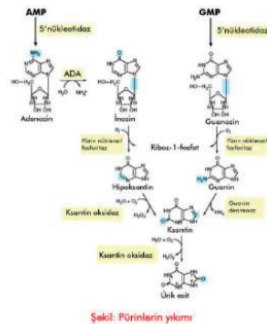
TUSEM
TÜRKİYE İZLEME VE YATIRIM MENKUL DEĞERLER A.Ş.

PÜRİNLERİN YIKIMI

Pürin nükleotidlerinin içinde kimyada önce fosfat, riboz ve amino grubu yapıları vardır. Bunların sonuna da azotlu baz okside olur. Guaninin yukarıdaki kısmını oluştururken, adeninin yukarı kısmı hipoksantin oluşturur. Adenin içinde kimyada ilk basamak **adenozin deaminaz** enzimi ile inozin oluşur. Gerek inozin gerekse de guanozinden, riboz-1-fosfat **pürin nükleotil fosforilaz** enzimi ile uzaklaştırılır ve sırasıyla hipoksantin ve guanin olur. Hipoksantin daha sonra molbilde gerek duyan **kantantin oksidaz** enzimi, guanin ise **guanin deaminaz** enzimi tarafından kantantine okside olur. Kantatin daha sonra **kantantin oksidaz** tarafından **ürik aside** okside olur ve böbrekler tarafından atılır.

Ksantin oksidaz enziminin son reaksiyonları katalizleyip ürik asit oluşturma sırasında **süperoksit radikali (O_2^-)** oluşur ve süperoksit dismutaz ile H_2O_2 (hidrojen peroksit)'e dönüşür. Bu yüzden pürin yıkımının hızlanması hücrede **reaktif oksijen türlerinde** artışa ve böylece hücresel yaşlanma ve hücre ölümünde hızlanmaya yol açar.

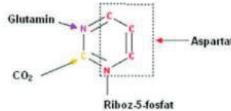
Ürik asit su çözünürlüğü kısmı bir moleküldür, bu yüzden kanda belli bir konsantrasyona kadar tolere edilir (erkeklerde 7mg/dL, kadında 6 mg/dL). Artmış pürin yıkımı kan ürik asit seviyelerini artırır ve kristalize olması ve eklemlere çökmesiyle gut hastalığına yol açar.



Şekil: Pürinlerin yıkımı

PIRİMİDİN SENTEZİ

Pirimidin bazı pürinlerden farklı olarak riboz parçası ilave olmadan önce sentezlenir. Pürin sentezi riboz-5-fosfatın üzerine kurgulanan bir halka yapısı iken, **pirimidin sentezinde önce halka sentezlenir (orotat), yapıya aktif şeker (PRPP) sonradan ilave edilir.**

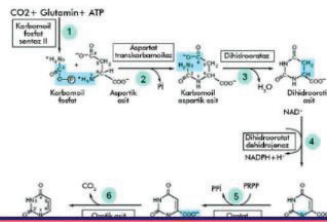


Şekil: Pirimidinlerin atom kaynakları glutamin, aspartat ve CO_2 'dir

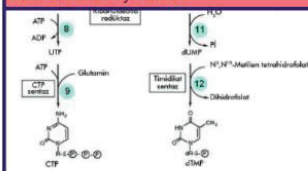
Sentezdeki ilk reaksiyon da glutamin; CO_2 ve ATP ile reaksiyona girerek karbamoil fosfat oluşturur. Bu reaksiyon üre döngüsünün

İlk reaksiyonuna benzetmekle birlikte, pirimidin sentesinde, azotlu glutamin tarafından sağlanır ve **karbamoil fosfat sentetaz II** tarafından katalizlenen reaksiyon ile **sitozilde** gerçekleşir. Dört numaralı enzim olan **dehidroorotat dehidrogenaz mitokondri** **zincinin dış yüzeyinde lokalize**dir diğer tüm pirimidin sentez enzimleri sitozolde yer alır. Daha sonra tüm aspartat molekülleri karbamoil fosfata katılır ve molekül kapıyarak bir halka yapısı oluşur. Gerçekleşen oksidasyon ile **orotik asit** elde edilir.

Özetle, PRPP ile oksidasyonu giyerek orotidin monofosfat üzerinden ürüden monofosfat (UMP) oluştuur. **Orotidin monofosfat sentezde oluşuk il pürimidin nükleotidleri** ve diğer pürimidin nükleotidlerin orotid öncülüdür. UMP'nin, fosforilasyon ile UTP'ye dönüşür. UTP, glutaminden bir amino grubu alarak CTP'ye dönüşür. UTP ve CTP RNA sentezinde kullanılır. Ara basamakta UMP'nin riboz parçası deoksiriboz indirgenerek dUMP oluşur. Enzim, **ribonükleotid redüktazdır**. dUMP, N^5,N^{10} -**metilen tetrahidrofolat**la dTMP'ye çevilir. Fosforilasyonlarla CTP ve TMP'den DNA'nın prekürsörleri olan dCTP ve dTTP oluşur.



Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 094



Şekil: Pirimidin nükleotitlerinin biyosentezi

+ Karbamoil fosfat sentaz II enzimi sitozolik bir enzimdir ve pirimidin sentezinin düzenleyici enzimidir. Pirimidin sentezinde pürin sentezinden farklı olarak önce **orotik asit** isimli halka yapısı oluşturulur sonra PRPP ile birleştirilir. Sentezlenen UMP, CTP ve dTMP'nin öncüsüdür.

Şekilde, 12.reaksiyon **timidilat sentaz** tarafından katalizlenir ve pirimidinlerin sentezinde folat gerektiren tek tepkimedir. Tepkime sırasında **tetrahidrofolattan dihidrofolat oluşur** ve oluşan dihidrofolatın **dihidrofolat redüktaz** enzimi ile tekrar tetrahidrofolata indirgenmesi zorunludur. **Metotreksat**, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek antineoplastik etkisini gösterir. **5-Fluorourasil** ve **5-florodeoksüridin** dUMP'nin yapısal analogudur ve **timidilat sentaz** enziminin yarımalmı inhibitörüdür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 34

34. Hangisi üre sentezine katılmaz?

İLGİLİ NOTLAR

82

BİYOKİMYA

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

sistem hücrelerinde artırır ve hücre içinde su tutulmasına yol açar (**hücre sel şişme**). Sinir sisteminde azalan glutamatin etkileri ek olarak tabloya katkı sağlar. Glutamat **GABA'nın** (**γ-aminobütirat**) öncüsüdür. Glutamat ve GABA sinir sisteminin önemli nörotansmitterlerdir ve azalmaları semptomlara katkıda bulunur. Sinir sisteminde **α-ketoglutaratın Krebs** döngüsünden düzenli olarak alınması döngüyü yavaşlatır, sinir sisteminde ATP üretimini azaltır.

ÜRE SENTEZİ

Dokular amino asitlerin fazlasını okside ederler. Oksidasyon için ilk şart amin grubunun uzaklaştırılmasıdır. Bu amin grupları **alanin** ve **glutamin** gibi amino asitlerle karaciğere yönlendirilir. Daha sonra bu amino asitler karaciğerde transaminasyon

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 082

karaciğere amonyak olarak bir mat üre yapımı karaciğerde üre döngüsü ile gerçekleşir. Döngüde bulunan beş enzimin **ilk ikisi mitokondride son üçü ise sitozolde** bulunur. Döngüdeki ismi geçen **ornitin, sitrüllin ve arjininosüksinat** amino asit yapıdadır. Döngü sırasında toplam 3 ATP harcanır ama maliyet dört yüksek enerjili fosfat başına eşdeğer enerjidir. (arjininosüksinat sentetaz basamağında bir ATP'nin, AMP'ye parçalandığına dikkat ediniz). Üre döngüsünde, amonyak, CO₂, ATP ve aspartat tüketilirken, ornitin, sitrüllin, arjininosüksinat ve arjininin net bir kaybı veya kazancı yoktur.

Döngünün **III. basamağında karaciğer mitokondriyesine ulaşan** amonyak 2 ATP harcanarak **karbamoil fosfata** çevrilir. Bu ATP bağımlı reaksiyon **karbamoil fosfat sentetaz I** enzimi ile katalizlenir.

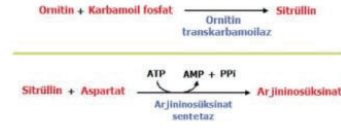
Karbamoil Fosfat Sentetaz I ve II Enzimlerinin Farkları	
Karbamoil sentetaz I	Karbamoil fosfat sentetaz II
Üre döngüsünün allosterik enzimidir	Prümidin biosentezinin allosterik enzimidir
Mitokondride lokalize bir enzimdir	Sitozolda lokalize bir enzimdir
Serbest amonyak kullanır	Amonyak glutaminden alır
Sadece karaciğerde bulunur	Tüm hücrelerde mevcuttur
Reaksiyon maliyeti 2 ATP'dir	Reaksiyon maliyeti 1 ATP'dir
N-asetilglutamat ile aktive olur	N-asetilglutamattan etkilenmez

Karbamoil fosfat sentetaz I enzimi döngünün düzenleyici enzimidir ve aktivitesi için **N-asetilglutamata** (kendisinde bir amino asittir) gereksinim duyar. Karbamoil fosfat sentaz I enzimi için N-asetilglutamat **allosterik aktivatördür** ve enzimin aktivite gösterebilmesi için mutlaka ortamda bulunmalıdır.



Şekil: Karbamoil fosfat sentezi

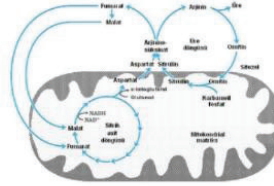
İkinci basamakta karbamoil fosfat, karbamoil grubunu **ornitine** verir ve **sitrüllin** oluşur. Bu reaksiyon **ornitin transkarbamoylaz** enzimi ile katalizlenir ve sitrüllin mitokondriyi terk ederek sitozole geçer.



Şekil: Sitrüllin ve Arjininosüksinat oluşumu

Üçüncü basamakta **aspartattan** gelen ikinci amino grubu, **arjininosüksinat sentetazla** katalizlenen reaksiyonla sitrülline eklenir ve böylece **arjininosüksinat** oluşur. Bu reaksiyonda ATP, AMP ve PPI vererek şekilde hidroliz edilir.

Dördüncü basamakta arjininosüksinat, **arjininosüksinat liyazla** (**arjininosüksinaz**) serbest **arjinin** ve **fumarat** oluşturmak üzere parçalanır. Oluşan fumarat döngüye aspartat desteği sağlar. Üre döngüsüne sıkışık çıkmadan gereken aspartatı sağlayan bu yan döngüye "**aspartat-arjininosüksinat döngüsü**" veya "**fumarat-aspartat döngüsü**" denir.



Şekil: Arjininosüksinatın fumarat ve arjinine parçalanması. Fumarat aspartat döngüsü

Döngünün beşinci ve son basamağında arjinin, **arjinaz** enzimi ile üre ve ornitin oluşturmak üzere parçalanır. Oluşan **üre arjininin amonide grubu ve bu basamakta çıkan suyun**

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 082



Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 35

35. Hangisinin yapı ve işlevselliği için demire gerek yoktur?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

19

katlanması sonucu oluşan, spongiyorm değişiklikler, astrositik gliomlar ve çözünemeyen proteinlerin agregasyonu sonucu oluşan nöron kaybıyla seyreden degeneratif beyin hastalıklarıdır.

Alzheimer hastalığında görülen β -amiloid proteini yanlış katlanmaya bir diğer örnektir. Hastalığın karakteristiği olan senil plaklar ve nörofibriller yumaklar, amiloid öncü protein olarak bilinen bir proteinin proteolitik bölünmesi ile oluşan β -amiloid proteininin agregatlarını içerir. Alzheimer hastalığında β -amiloid seviyeleri yüksektir, dahası β -amiloid protein suda çözünür α -heliks zengin formdan, β -tabakadan zengin agregat oluşturan bir forma dönüşür.

Renatürasyonu hızlandırıcılar:

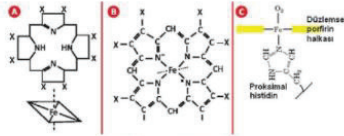
- Şaperonlar (Hsp 70)
- Şaperoninler (Hsp 60)
- Protein disülfid izomeraz

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 019

GLOBÜLER HEMOPROTEİNLER

Oksijen sulu çözeltilerde çok az çözünür ve birkaç milimetreden daha büyük mesafelere yayılması zordur. Bu rol, aralarında demir ve bakırın da bulunduğu, oksijen bağlamaya kuvvetli bir eğilimi olan belli geçiş metalleri tarafından gerçekleştirilir.

Çok hücreli organizmalarda **HEM** (porfirin halkası, tetrapirrol prostetik grubu) adı verilen prostetik grup, demiri içinde barındırır. Özelleşmiş bir grup protein olan **hemoprotein** ailesi prostetik grup olarak sızca bağlanmış bir "hem grubu" taşırlar. İnsanlarda hemoprotein olarak en fazla bulunan hemoglobin ve miyoglobindeki hem grubu geri dönüşümlü olarak O_2 bağlama işi yapar. **Karbon monoksit (CO)** ve **nitrik oksit (NO)** gibi bazı küçük moleküller hem demirine oksijenden daha büyük bir ilgiyle bağlanırlar.



Şekil: Tetrapirrol prostetik grubu

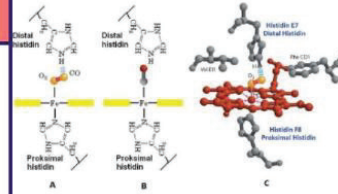
Tetrapirrol halkası düzensel bir halkadır. Ortasına Fe^{2+} yerleşir. Demir dört bağı ile yine düzensel olarak pirol halkalarının azot atomlarına tutunur (A,B). Demir geriye kalan iki bağı bu düzleme dik olarak aşağı ve yukarı doğru yönlenir. Bunlardan biriyse kendisini globin zincirinin proksimal histidin adı verilen histidine bağlarken, altınca kalan bağı ile de oksijeni geri dönüşümlü olarak bağlar (C; yandan görünüm).

Hemoproteinler		
miyoglobin	sitokrom c	NO sentaz
hemoglobin	sitokrom P450	klorofil (Mg^{2+})
katalaz	triptofan pirrolaz	tiroperoksidaz

MYOGLOBİN

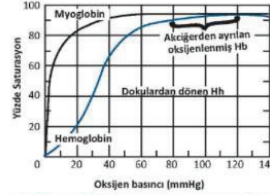
Miyoglobin, tüm memelilerde başlıca kas dokusunda bulunan, oksijeni için **tek bir bağlama bölgesi** içeren ve 153 amino asitten oluşan bir proteindir. Miyoglobin özellikle oksijen basıncı düştüğünde oksijeni daha kolay bırakırken, yükseldiğinde oksijeni bağlama eğilimi gösterir. Miyoglobinin oksijen disosiasyon eğrisi **hiperboliktir**.

Hem halkasının ortasında bulunan demir atomunu altı tane koordinasyon bağı mevcuttur. Fe^{2+} dört bağı ile protoporfirin halkasına tutunurken, iki bağı boşa kalır; aşağıda ve yukarıda düzleme dik açı ile konumlanır. Demirin hem düzlemine aşağıda ve yukarıda dik açıyla konumlanmış ve boşa kalan bu iki bağından beşincisi **proksimal histidine** bağlanırken, altıncısı ise boşa kalan ve oksijeni geri dönüşümlü olarak bağlayan son bağıdır. Bağlanan oksijen **distal histidin ile stabilize** edilir. Ayrıca **distal histidin sayesinde bölge aşıl olarak CO 'in bağlanması için elverişsiz hale gelir**.



Şekil: Distal histidin ve proksimal histidin
Distal histidin, demirin 6. koordinasyon bağı ile yaptığı bağlanma 121° açı ile bağlanan oksijeni için çok uygundur (A). CO ise 180° ilk bir açıyla bağlanır ve distal histidin bu bölgeyi daralttığı için CO bağlanmasını zorlaştırır (B). Miyoglobinde hem düzlemi, proksimal histidin ve distal histidin şematik görünümü (C).

Miyoglobin ve hemoglobin arasındaki oksijen ilgisi karşılaştırılrsa miyoglobinin oksijen ilgisi hemoglobinden yüksektir. Bu sistem içinde kimse kimseye oksijen sunmaz; oksijen, ilgisi yüksek olanla kalır. Dolayısı ile miyoglobin doku da oksijen ilgisi yüksek sonumdur ve hemoglobinden oksijeni koparır ve alır (**çalar**). Dokularda oksijen ilgisi hemoglobinden yüksek olan ve bu aydede hemoglobinden oksijen çalabilen miyoglobin dışındaki hemoproteinler; **sitokrom p450**, **sitokromb5** ve **sitokrom oksidazdır**. Dolayısı ile sekildaki disosiasyon eğrileri göz önüne alınacak olursa, miyoglobin skalının solundadır ve yüksek ilgi durumunu ifade eder. Bu bilgi ışığında bakıldığında; hemoglobin disosiasyon eğrisinin **sağa kayması**, yani miyoglobine yaklaşması, hemoglobinin **oksijen ilgisinin artması**na ifade ederken, hemoglobin disosiasyon eğrisinin **sağa kayması**, yani miyoglobinden uzaklaşması, hemoglobinin **oksijen ilgisinin azalması**na ifade eder.



Şekil: Miyoglobin ve hemoglobin disosiasyon eğrileri

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 35

35. Hangisinin yapı ve işlevselliği için demire gerek yoktur?

TUSEM®
 Tıpta Uzmanlık Sınavı Eğitim Merkezi

BİYOKİMYA

31

3

ENZİMLER

ENZİMLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Enzimler, olağanüstü katalitik güce sahip, oldukça spesifik **proteinler**dir. Substratları için yüksek özgüllüğe sahiptirler; sadece tek tip reaksiyonu katalizlerler ve kimyasal tepkimeleri mühtiş derecede hızlandırır. Sıvı çözeltilerde, optimum pH ve sıcaklıkta işlev görürler. Enzimler ayrıca **stereospesifik**tirler, yani D-izomer için reaksiyonu gerçekleştirirler. Birçok enzim spesifik organellerde lokalizedir. Enzim moleküllerinde **aktif bölge** denilen özel bir cep veya yuva bulunur. Substrat enzimin aktif bölgesine bağlanır. Katalitik RNA molekülleri hariç tutulmak kaydıyla (**Ribozimler**) bütün enzimler **protein yapısındadır**.

Enzimlerin genel özellikleri

1. Enzimler bir kimyasal reaksiyonun **hızını artırırlar**.
2. Katalizledikleri reaksiyon sırasında tüketilmeyen **protein yapı** katalizlerlerdir (katalitik aktivite RNA'lar hariç).
3. Enzimler tepkimeleri **aktiveson enerjisini azaltarak** hızlandırır.
4. Enzimle katalizlenen reaksiyonlar, katalizlenmeyenlere göre $10^4 - 10^7$ kez daha hızlıdır.
5. Enzimler bir veya birkaç substrat ile etkileşir fakat sadece tek tip kimyasal reaksiyonu katalizlerler.
6. Enzimler birbirlerine çok benzeren substratları arasında ayırım yapabilen çok özgül moleküllerdir.
7. Enzimler **optik özgüllük** gösterirler.
8. Enzimler kanda ve hücrelerde çok az miktarda bulunduğu için enzimicelliğinin ölçümü zordur. Bu yüzden bir enzimin niceliğini ölçmek için örnekteki enzim tarafından katalizlenen tepkimenin hızı ölçülür; ölçülen hız, var olan aktif enzimin milyarla doğru orantılıdır. Enzim ölçimlerinde **IU (internasyonal ünite)** birimi kullanılır: optimal koşullarda, 1 dakikada, 1 µmol substrat ürüne çeviren enzim miktarına 1 IU denir.

Enzimlerin sınıflandırılması

Enzim sınıfı	Katalizlediği tepkime türü
1. Oksidoreduktazlar	Elektron taşıması ve oksidasyon-reduksiyon tepkimeleri, hidrojen ve hidrid iyonu taşıması.
2. Transferazlar	Grup taşıması (glukozil, metil, amino veya fosforil gibi).
3. Hidrolazlar	Su eklenerek (hidrolitik) kimyasal bağların koparılması (C-C, C-O, C-N ve diğer bağlar gibi).
4. Uyazlar	Çifte bağların grup ekleyerek açılma tepkimeleri: C-C, C-O ve belli C-N bağlarının grup çıkılarak çifte bağ oluşumu.
5. İzomerazlar	Yapısal veya geometrik izomerlerin birbirine dönüşümünü katalizlerler.
6. Ligazlar	ATP kullanılarak C-C, C-O, C-N ve C-S kimyasal bağların oluşumunu katalizler.

KOENZİMLERLE İLGİLİ GENEL KAVRAMLAR

Birçok enzim **kofaktör** veya **koenzim/prostetik grup** denilen ve enzimlerin katalitik aktivitelerini artıran moleküllere ihtiyaç duyarlar. Koenzim/prostetik grup veya kofaktör denilen bu enzim yardımcıları non-protein yapılardır.

Kofaktörler, enzimin ihtiyaç duyduğu kimyasal bileşenlerdir ve genellikle inorganik iyonlardır (Fe^{+2} , Mg^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} gibi).

Prostetik gruplar, enzimde **çok sıkı bağlı** organik veya metallo-organik daha kompleks gruplardır ve çoğu zaman vitamin türevi olan non-protein yapılardır. Bağlantı **kovalent** veya **nonkovalent** olabilir. Enzim ve yardımcı grup çalıştıkları süreçte birbirlerine bağlıdır, prostetik grup hangi enzim üzerine bağlıysa sadece o enzimin katalitik aktivitesinden sorumludur, benzer işi yapan diğer enzimlerle çalışmaz.

Koenzimler, enzimde gevşek olarak bağlanan organik veya metallo-organik daha kompleks gruplardır ve çoğu zaman vitamin türevi olan non-protein yapılardır. Reaksiyon sırasında **enzime gevşek olarak bağlanır** ve reaksiyon sonrasında ayrılırlar. Aynı işi yapan tüm enzimlerle çalışabilirler. Bazı enzimler ise aktivite için hem koenzim/prostetik gruba hem de bir veya birden fazla kofaktöre ihtiyaç duyarlar.

Suda **çözünen** B vitaminleri birçok koenzim ve prostetik grubun yapısının **önemli** bir parçasını oluşturur: **Nikotinamid (B3)**, redoks tepkimelerinin koenzimleri olan **NAD⁺** ve **NADP⁺**'nin; **riboflavin (B2)** yine redoks tepkimelerinin prostetik grupları olan **FMN⁺** ve **FAD⁺**'in birer bileşeni olarak hizmet ederler. **Pantotenik asit (B5)** açıl gruplarının taşıyıcısı olan **koenzim A**'nın bir bileşenidir. **Tiaminden (B1)** oluşan tiamin pirofosfat, α -ketositlerin dekarboksilyasyonuna katılırken, **folik asit** ve **kobalamin (B12)** koenzimleri tek karbon metabolizmasında görev alan enzim yardımcılarıdır.

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 031

Enzimler için kofaktör olarak görev yapan bazı inorganik elementler.

Cu⁺² (bakır)	Sitokrom oksidaz, Monoamin oksidaz, Lizil oksidaz, askorbat oksidaz, tirozinaz, süperoksit dismutaz, dopamin- β -hidroksilaz
Fe⁺² ve Fe⁺³ (demir)	Hemoprotein ailesi, aromataz, alkanitaz, ferredoksin, ribonükleotid redüktaz, ksantin oksidaz
K⁺ (potasyum)	Piruvat kinaz
Mg⁺² (magnezyum)	Helikolaz, glukoz-6-fosfat, piruvat kinaz
Mn⁺² (mangan)	Arginaz, ribonükleotid redüktaz, galaktosil transferaz, izositrat dehidrogenaz, glutamat sentetaz, piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksikinaz, katalaz, izopropil malat sentaz
Mo (molibden)	Ksantin oksidaz, aldehit oksidaz, sülfat oksidaz
Ni⁺² (nikel)	Üreaz, Fe hidrojenaz, metil-koenzim M redüktaz, asetil-KoA sentaz
Se (selenyum)	Glutathion peroksidad, deiyodinaz, ribonükleotid redüktaz
Zn⁺² (çinko)	Karbonik anhidraz, alkol dehidrogenaz, karboksipeptidaz A ve B, DNA polimeraz, ALA dehidrat, glutamat dehidrogenaz, alkalen fosfat, matris metalloproteinaz, adenosin deaminaz, fosfolipaz C, lösin aminopeptidaz
Ca⁺² (kalsiyum)	Amlaz, rennin
Mn⁺² (mangan)	Süperoksit dismutaz mitokondriyal izoenzim
Cu⁺² ve Zn⁺²	Süperoksit dismutaz sitoplazmik izoenzim

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 36

36. Kolera toksinin barsakta bağlandığı reseptör hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TİPİ UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

71

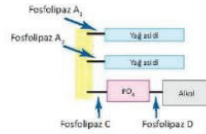
Serobrozitler: En basit yola α -glukosfingolipitler, serobrozitlerdir. Seramid yapıdaki sfingozinin primer alkol grubuna bir galaktoz veya glukoz bağlanmasıyla galaktozilseramid-galaktozilfingolipit veya glukozilseramid-glukozilfingolipit oluşur. **Galaktozilseramid** myelinde bol miktarda olup nöronlarda bulunurken, **glukozilseramid** ekstraselüler dokularda bol bulunan serobrozid altı sınıfıdır.

Sülfatitler: 3-fosfoadenozin-5-fosfosülfat (PAPS) ile galaktozilseramid tepkimeye girerek sülfogalaktozilseramid

Temel Bilimler 36. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 071

zinciri daha uzun (oligosakkarit) ve mutlak bir veya daha fazla **sialik asit** içermek zorundadır. Seramidde bir oligosakkarit zinciri ve **N-asetil nöraminik asit (sialik asit)** bağlanmasıyla oluşur. **Sialik asit** gangliyoit içinde mutlaka olması gerekir. **Sialik asit** olmayan kısmı globozit olarak adlandırılır. İmmün reaksiyonlarda, hücre-hücre tanınmasında ve reseptör faaliyetlerinde görev alır. Mesela insan barsağında bulunan bir gangliyoit olan GM1 gangliyoit, kolera toksini reseptörü olarak işlevi görür. ABO kan grubu belirlenirken eritrosit membranında bulunan gangliyoitlerin şekli ve uzantılarında içerik farkı sebebiyle immün kompleks oluşumu ve kan grubu tayini yapılır.

FOSFOLİPİTLERİN VE SFİNGOLİPİTLERİN YIKIMI



Hücreler, zar lipitlerini devamlı olarak yıkar ve yeniden yapar. Bir gliserofosfolipideki her hidrolizlenebilir bağ için hücre **lizozomunda** özgül bir hidrolitik enzim vardır. A tipi fosfolipazlar (A1 ve A2) iki yağ asitinden birini uzaklaştırır ve **lizofosfolipit** oluşturur.

Sfingomyelin ise **lizozomal** bir enzim olan **sfingomyelinaz** ile yıkar. Seramid ise, **seramidaz** ile sfingozin ile yağ asidine yıklar. Glukosfingolipitlerin yıkımı, **lizozomlarda** özgül enzimler tarafından gerçekleştirilir. α - ve β -galaktozidazlar, β -glukozidaz, nöraminidaz (sialidaz), heksozaminidaz, sfingomyelinaz, sülfataz ve seramidaz enzimleri yıkımda rol oynar. Multiple skleroz, hem fosfolipitlerin (özellikle etanolamin içeren plazmalojenlerin) hem de sfingolipitlerin beyaz cevherde kaybolması ve demyelinizasyonla karakterize bir hastalıktır. BOS'da fosfolipit seviyeleri yükselmiştir.

SFİNGOLİPİDOZLAR

Normalde sfingolipitlerin yapımı ve yıkımı dengededir. Yıkım için gerekli özgül hidrolazın kansen ya da tamamen eksikliği, sfingolipitlerin lizozomlarda birikimi ile sonuçlanır. Bu hastalıklara **sfingolipidozlar** denir. Sfingolipidozlar, **lizozomal** yıkım defektleridir.

Goucher ve Fabry hariç genellikle yaşamın ilk aylarında ölümlü sonuçlanırlar. Etkili bir tedavi yöntemi yoktur. X'e bağlı geçiş gösteren Fabry hastalığı dışında hepisi otozomal resesif geçer. Çoğunun antenatal tanısı mümkündür.

Niemann-Pick Hastalığı: Sfingomyelinaz eksiktir ve **sfingomyelin** SSS ve RES hücrelerinde birikir. Hepatosplenomegali, mental gerilik ve erken yaşta ölüm görülür.

GM1 Gangliozidaz: β -galaktozidaz eksiktir ve GM1 gangliozit birikir. Mental gerilik, hepatomegali, iskelet deformiteleri, disostosis multiplex ve erken yaşta ölüm görülür. Hastalarda hem gangliyoitlerin hem de mukopolisakkaritlerin birikimi gözlenir. Bu tablo **mukopolisakkaridozlarla** benzerlikler gösterir.

Tay-Sachs Hastalığı (GM2 Gangliozidaz): Heksozaminidaz A eksiktir ve **gangliyoitler** birikir. Hastalarda mental retardasyon, körlük, kas zayıflığı ve ölüm görülür.

Fabry Hastalığı: X'e bağlı resesif kalıtıldığı için sadece erkekler etkilenir, α -**galaktozidaz** eksiktir ve **globozitler** birikir. Hastalarda kırmızı-mor deri döküntüleri, hipertansiyon, **angioderatom**, böbrek ve kalp yetmezliği görülür.

Gaucher Hastalığı: β -**glukozidaz** eksiktir ve **glukozilseramid** (glukoserebrozid) birikir 3 farklı tipi vardır. Hastalarda hepatosplenomegali, kemide litik lezyonlar ve osteoporoz, bebek tipinde mental gerilik görülür.

Metakromatik Lökodistrofi: Arilsülfataz A eksiktir ve **sülfatitler** (β -sülfogalaktozilseramid) birikir. Hastalarda mental gerilik, demiyelinizasyon, ilerleyici paraliz, bunama ve ilk 10 yılda ölüm görülür. Ayrıca sinirler "cresyl violet" ile san-kahverengi boyanır (metakromazi).

Krabbe Hastalığı: β -**galaktozidaz** eksiktir ve **galaktozilseramid** (galaktoserebrozid) birikir. Hastalarda körlük, sağırılık, mental gerilik, total demiyelinizasyon, paraliz, korvölzyonlar, beyin beyaz cevherinde globoid cisimler ve erken yaşta ölüm görülür.

Farber Hastalığı: Seramidaz eksiktir ve **seramid** birikir. Hastalarda psikomotor retardasyon, kaba ses, dermatit, ağrı ve ilerleyici eklem bozuklukları ve erken yaşta ölüm görülür.

LİPİTLERİN SİNDİRİMİ

Lipitlerin sindirimi midede başlar. Midede etkin olan enzim, dilin dorsal yüzündeki Ebner bezlerinden salgılanan asitle dayalıdır. **"lingual lipaz"**dır ve daha çok kısa zincirli TAG'lere saldırır. Lipitler bu bölgede henüz emülsifiye olmadıktan için hidroliz hızları düşüktür. Mide kasa ve orta zincirli TAG'leri hidrolize edebilen **"gastrik lipaz"** salgılar. Ancak bu enzim nötral pH'da iş yapabilir. Bu yüzden erişkinde çok aktif değildir. Yenidoğan da mide pH'sı nötrale daha yakın olduğu için süt lipitlerinin sindiriminde rol alır. Açığa çıkan kısa zincirli yağ asitleri mide duvarından emilime uğrar ve portal vene geçerler. Geri kalan lipitler duodenuma geçerler.

Diyette alınan TAG, kolesterol esterleri ve fosfolipitler pankreatik enzimler ile parçalanır ve bu enzimlerin salgılanmaları hormonlar tarafından düzenlenir. Jejunum ve alt duodenum mukozal hücreleri peptit yapılı bir hormon olan **kolesistokinin (pankrezozimin)** salgılar. Kolesistokinin, Oddi sfinkterini gevşetmesine, pankreasın sindirim enzimlerinin salgılanmasına, safra kesesinde kasılması ve boşalmasına sebep olur. Ayrıca insülin sekresyonunu uyarır ve barsak motilitesini artırır. **Sekretin** ise pH'sı düşük sindirim maddelerinin duodenuma ulaşması ile salgılanır ve bikarbonattan zengin pankreatik sıvının duodenuma dökülmesine ve nötralizasyona sebep olur.

Kolesistokinin sayesinde pankreasın barsağa boşalan **pankreatik lipaz**, TAG sindiriminin etkin lipazıdır ve TAG'leri hidrolize eder. Pankreatik lipaz sayesinde triaglisierollerin 1. ve 3. karbonundaki yağ asitleri uzaklaştırılır ve 2-monoaglisieroller ve serbest yağ asitleri oluşur. 2-monoaglisieroller genelde daha fazla hidrolize olmazlar ve bu şekilde emilebilirler. Kolesterol esterleri pankreatik **kolesterol ester hidrolaz (kolesterol esteraz)** ile hidrolize edilir ve kolesterol ve serbest yağ asiti

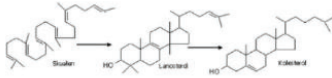
Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 38

38. Hangisi hipolipoproteinemi sebebidir?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

NADPH harcayarak iki molekül farnesil-pirofosfatı birleştirir ve **skualeni** meydana getirir. Farnesil-pirofosfat, **dolikal** ve **ubikinin** gibi diğer polii-izoprenoidlerin sentezinde öncül bileşik olarak kullanılır.

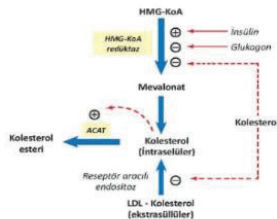


Şekil: Skualenden kolesterol oluşumu

Oluşan skualen henüz halka yapısı kazanmamıştır. Endoplazmik retikulumda **halka yapısı oluşur** ve **lanosterol** sentezlenir. Üç metil grubunun oksidatif olarak CO₂ şeklinde uzaklaştırıldığı son aşamada 30 karbonlu lanosterol, 27 karbonlu kolesterole çevrilir. Kolesterol, dört halka yapısı ve üçüncü karbonunda bir hidroksil grubu içerir.

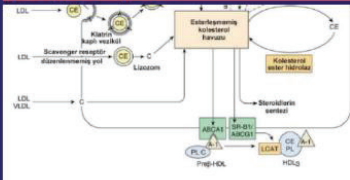
KOLESTEROL BİYOSİNTEZİNİN KONTROLÜ

HMG-KoA redüktaz enzimi karaciğer, ince barsak, adrenaller ve gonadlar başta olmak üzere kolesterol sentezleme yeteneği olan tüm hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunur. Bu enzimin aktivitesi **mevalonat** ve son ürünü olan **kolesterol** tarafından inhibe edilir. Diyetel olarak alınan kolesterol karaciğerde HMG-KoA redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini baskılar. İnsülin enzimi defosforile aktif, glukagon ise fosforile inaktif yapar (kovalent modifikasyon).



Şekil: HMG-KoA redüktazın düzenlenmesi

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 073



Şekil: LDL'nin reseptör aracılı endositozla hücre içine girişi ve etkilene.

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 073

Hücreler çok fazla kolesterolü endositoz veya LDL gibi çöpçü reseptörleriyle (scavenger reseptör) içeri alır ve lizozomlarında parçalarlar. Bu tüm hücrelerin kolesterol elde edim yollarından biridir (diğeri de her hücre endojen olarak sentezleyebilir).

Ayrıca bir hücredeki fazla kolesterol ise, birkaç farklı reseptörük sistem tarafından HDL'ye aktarılır, **ATP-binding cassette transporter A1 (ABC-A1)**, **ATP-binding cassette transporter G1 (ABC-G1)** ve **scavenger reseptör B1 (SR-B1)**. Bu yolla hücreler fazla kolesterollerini HDL'ye aktararak içerideki kolesterol miktarını düşürürler.

LDL reseptörü (**Apo B-100** ve **Apo E**'yi tanıır) membranda klaftrin ile kaplı bir çukurda bulunur. Reseptöre bağlanan LDL, reseptör aracılı endositozla hücre içine alınır ve lizozomda parçalanır, serbest kolesterol hücre sitozolüne bırakılırken, reseptörler membrana geri döner. Kolesterolün bu şekilde içeri alınması ve artan hücre içi kolesterol SREBP aracılığı ile hem reseptör sayısını hem de HMG-KoA redüktazın miktarını azaltır. Bu şekilde hem hücre içindeki kolesterol sentezi hem de reseptör aracılı alım baskılanmış olur. Hücre içinde artan serbest kolesterol, tüm hücrelerde kolesterolü esterleştirilen enzim **ACAT**'i (ağıl-KoA: kolesterol ağıl transferaz) aktifler ve hücre içine esterleştirerek depolanmasını sağlar. Ek olarak **subtilisin/keksin tip 9** (proprotein convertaz subtilisin/keksin type 9, PCSK9) proteini, LDL reseptörlerini parçalayarak hücre yüzeyine geri dönüşünü azaltır, böylece hücreye LDL ile kolesterol girişini azaltmaya çalışır.

Sonuç olarak kaynağı ister kandan alınan LDL olsun, ister hücrede sentez edilmiş olsun serbest kolesterolün yükselen hücre içi konsantrasyonları;

1. HMG-KoA redüktazı inhibe ederek endojen kolesterol sentezini azaltır.
2. Depolama için kolesterolün esterleşmesini arttıran ACAT enzimini aktifler.
3. LDL reseptörlerini kodlayan genin transkripsiyonunu azaltır ve böylece hem reseptörün üretimi (reseptörük down regulasyon) hem de kolesterolün hücreler tarafından alınımı azalır.

HMG-KoA redüktazın yarımlık inhibitörleri endojen kolesterolün sentezini azaltır. Buna bağlı olarak tüm hücrelerde membranda bulunan **LDL-reseptör sayısı artar** ve hücreler kandan daha fazla LDL alır ve plazmada LDL-kolesterol düzeyi azalır. Bu yaklaşım hiperkolesterolemi tedavisinde HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin kullanılmasına yol açmıştır. **Statinler**, hücre membranında bulunan **LDL reseptörlerinde up-regulasyon** yaparlar.

KOLESTEROLÜN ATILIMI

Kolesterol halka yapısı insanlarda CO₂ ve H₂O'ya yıkalamaz. Bu yüzden kolesterolün karbonları metabolik yollarda okside edilemez. İnsanlarda kolesterolü vücuttan atabilmenin tek yolu safradır.

Safra organik ve inorganik bileşiklerin sulu bir karışımından oluşur. Kolesterol safra iğine atılmak için salgılanır. Barsaktaki safra kolesterolün bir kısmı atılmadan bağırsaktaki bakterilerle değişir ve kolesterolün indirgenmiş türevleri olan koprostanol (diğerdeki başlıca steroldür) ve koestanol oluşur.

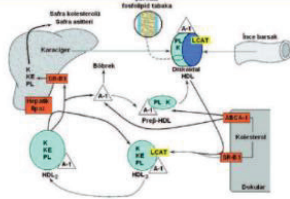
Primer safra asitleri karaciğerde kolesterolden sentezlenir. Bunlar **kolik asit** ve **kenodeoksikolik asit**dir. Safra asitleri hem polar hem de nonpolar bir yüze sahiptir ve barsakta emülsifiye edici ajanlar olarak işlev görürler. Safra asitlerinin biyosentezinde ilk ve allosterik basamak **mikrozomal** bir enzim olan **kolesterol 7α-hidroksilaz (CYP7-A1)** enzimi ile katalizlenen basamaktır. Enzim bir sitokrom p450 enzimidir, O₂ ve NADPH'a ihtiyaç duyar, **C vitamini** ile aktive edilir.

Oluşan primer safra asitleri, **glisin** ve **taurin** ile karaciğer **peroksizomlarında** konjuge olur. Oluşan bu konjuge safra asitlerine **glikolik asit**, **glikokenodeoksikolik asit**,

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 38

38. Hangisi hipolipoproteinemi sebebidir?

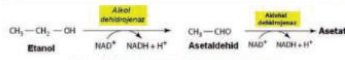
Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 076



Şekil: HDL'nin metabolizması

Ters kolesterol taşınımında ikinci önemli mekanizma ise ATP-binding casette transporter A1 (ATP bağlayan kaset taşıyıcı A1, ABCA1) ve G1 (ABCG1)'dir. Plazma HDL₂ konsantrasyonu ile koroner ateroskleroz insidansı arasında ters bir ilişki vardır (en iyi koruyucudur).

ALKOL METABOLİZMASI



Şekil: Etanolün karaciğerde metabolizasyonu

Etil alkol önce **alkol dehidrojenaz** ile asetaldehitte sonra **aldehit dehidrojenaz** enzimi ile asetatı gevrilir ve metabolize edilir. Etanol karaciğer sitozolünde asetil-KoA oluşturur, polimitt ve kolesterol sentezini hızlandırır, karaciğerden çıkan VLDL artır. Karaciğer yağlanması edinsel sebeplerinden biridir. **Disülfiram**, **aldehit dehidrojenaz** enzimini geri dönüşsüz inhibe eder, bu yüzden kronik alkolizm tedavisinde kullanılır. Alkol ile birlikte disülfiram kullanımı sonucu aldehit dehidrojenaz enzimi bloke olur ve asetaldehit miktarı artar.

Alkolün bir kısmı da sitokrom P450 bağımlı (monooksijenaz sistem) bir enzim olan **mikrozomal etanol okside edici sistem (MEOS)** tarafından NADPH ve O₂ eşliğinde metabolize edilir. Bu enzimin aktivitesi kronik alkol kullanımıyla yükselir. Alkol aynı zamanda bu sistemle metabolize olan (barbituratlar gibi) diğer ilaçlarla yarışır ve bu ilaçların kan seviyelerini artırır.

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Alkol kullanımının etkileri:

- NAD⁺/NADH oranı azalır, yani karaciğer sitozolünde **NADH** yığılımı olur.
- Laktik asit artar (**hiperlaktikasitemi**, asidoz eğilimi)
- Karaciğerde endojen yağ asitli ve trigliserit sentezi artar (**karaciğer yağlanması ve siroz**)
- Karaciğerden çıkan VLDL miktarı artar (**hiper triaglisiserole mi**), LDL artar (**hiperkolesterolemi**)
- Ürik asit artar (**hiperürisemi ve gut eğilimi**)
- Karaciğerde glukoneogeneze gidecek substrat azalır (**hipoglisemi eğilimi**)
- Karaciğerde keton sentezi artar (**ketonemi ve ketoasidoz eğilimi**)

KOLESTEROL METABOLİZMASI İLE İLGİLİ HASTALIKLAR

Plazma **total kolesterol 200 mg/dL**'nin üzerinde olduğu zaman aterosklerozu uyaran en önemli faktörlerden biridir (LDL konsantrasyonu için değerler: 130-159 mg/dL sınırdı yüksek, 160-189 mg/dL yüksek, >190 mg/dL ise çok yüksek olarak kabul edilir). HDL (özellikle HDL₂) konsantrasyonlarının yüksek olması ise bu risk ile ters orantılıdır. Koroner riski belirlemede **LDL/HDL kolesterol oranı**, iyi bir **prediktif değere** sahiptir.

İnsanda total kolesterol formülü = LDL + HDL + trigliserit/5'tir.

Statınler, plazma kolesterolünü düşürme açısından oldukça etkilidirler. Statınler, **HMG-KoA redüktaz** aktivitesini inhibe ederler ve LDL reseptör aktivitesinde **up-regülasyon** yaparlar. **Klofibrate**, **gemfibrozil** ve **nikotinik asit**, karaciğerden VLDL çıkışı azaltarak daha çok plazma triaglisiserolünü düşürürler. **Ezetimib** ise, kolesterolün intestinal sistemden emilimini engelleyerek kan kolesterolünü düşürür. **Proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9)**, hücre membranında LDL reseptör sayısını azaltır, bu yüzden kan kolesterolünü yükseltici etkiye sahiptir. Bu yüzden PCSK9 inhibe den ilaçlar potansiyel olarak anti-aterojeniktir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 38

38. Hangisi hipolipoproteinemi sebebidir?

Lipoprotein metabolizmasının kalıtsal hastalıkları		
Hipolipoproteinemiler		
Albetalipoproteinemiler (Basen Kornzweig sendromu)	Apo B'nin sentezi kusurlu, Apo B48 ve Apo B100 olmadığı için şilomikron, VLDL veya LDL oluşmaz.	Enderdir; kan açılışları düşük; bacaklar ve karaciğerde triaçilgiseroller birikir. Barsaklarda malabsorbsiyon vardır. Yürekli darda yağda çözünen vitaminler, özellikle E vitamini verilerek geciktirilebilen erken ölüm görülür.
Ailesel alfa-lipoprotein eksikliği (Tangier hastalığı, Balık gözü hastalığı (fish eye), Apo A1 yetmezliği)	Apo-A-1 eksikliği. Tümünde HDL düşük veya hemen hemen yoktur.	Lipoprotein lipazı etkileştiren apo C-II yokluğuna bağlı hipertriglisideremiye eğilim vardır. LDL düzeyleri düşüktür. Artmış ateroskleroz eğilimi.
Hiperlipoproteinemiler		
Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği (Tip I hiperlipoproteinemi)	LPL eksikliği veya Anormal LPL üretimi veya LPL'nin inaktif olmasına neden olan apo-C-II eksikliğine bağlı hipertriglisideremi.	Şilomikronlar ve VLDL'nin klirensi yavaşlamıştır bu yüzden kan konsantrasyonları yüksektir. LDL ve HDL düzeyleri düşüktür. Koroner hastalık riskinde artış yoktur.
Ailesel hiperkolesterolemi (Tip II hiperlipoproteinemi)	Tip-IIa: Kusurlu LDL reseptörleri veya apo B-100 ligand bölgesinde mutasyon. Tip-IIb: LDL'ye ek olarak VLDL'de artmaya eğilim.	LDL klirens hızında azalma, LDL düzeylerinde artış ve hiperkolesterolemiye yol açar. Ateroskleroz ve koroner hastalık açısından artmış risk mevcut.
Ailesel tip III hiperlipoproteinemi (geniş beta hastalığı, artmış uzaklaşma hastalığı, ailesel disbetalipoproteinemi)	Apo E'de defekt sebebiyle karaciğerin artmış (remnant) uzaklaştırma yeteneğinde eksiklik vardır.	Şilomikronlarda ve dancitesi <1.019 olan VLDL artıklarında artış, lipoprotein elektroforezinde geniş bir β-bantı olarak görülür (β-VLDL). Hiperkolesterolemi, kasantoma ve periferik ve koroner arterlerde ateroskleroz neden olur.
Ailesel hipertriglisideremi (Tip IV)	VLDL'nin aşırı üretimi görülür. Sıklıkla glukoz intoleransı ve hiperinsülinemiye eşlik eder.	Kolesterol düzeyi, VLDL derişimine paralel olarak artar. LDL ve HDL normalden az olma eğilimindedir. Bu tipe sıklıkla, koroner kalp hastalığı, tip II diabetes mellitus, sigara, alkolizm eşlik eder.
Ailesel tip V hiperlipoproteinemi	Şilomikronlar ve VLDL artmıştır.	Nedeni bilinmemekte, HDL düşük ancak hipertriglisideremi ve hiperkolesterolemi bulunur. Bazı olgularda koroner kalp hastalığı riski artmıştır.
Ailesel hiperalfalipoproteinemi	HDL derişiminde artış.	Uzun ve sağlıklı yaşam için yararlı olan ender görülen bir durumdur.
Hepatik lipaz eksikliği	Enzimdeki eksiklik triaçilgiseroiden zengin büyük HDL ve VLDL artıklarının birleşmesine yol açar.	Hastalarda kasantoma ve koroner kalp hastalığı bulunur.
Ailesel lesitin, kolesterol açıltransferaz (LCAT) eksikliği	LCAT eksikliği, ters kolesterol taşınmasının engellenmesine yol açar. HDL, olgunlaşmamış disk yığınları halinde veya kolesterol tutamayan ve esterleşemeyen rulolar halinde bulunur.	Plazma kolesterol esterleri ve lizolesitin derişimleri düşüktür. Kolestazı olgularda da bulunan anormal bir LDL (lipoprotein X) vardır.
Ailesel lipoprotein (a) fazlalığı	Lp (a), 1 mol apo (a)'ya bağlı 1 mol LDL'den oluşur. Apo (a) plazminojene yapısal benzerlik gösterir.	Aterosklerozla bağlı prematür koroner kalp hastalığı ve fibrinolitik inhibisyonuna bağlı tromboz görülür.

Adipoz doku, adipokinler denilen (**leptin ve adiponektin**) hormonlar salgılaması nedeniyle bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. **Leptin**, yağ dokusunda sentezlenen protein yapı bir hormondur; obeziteye karşı koruyucudur ve ana amacı kilo alımını azaltmaktır. Leptin yeterli olduğunda, hem **istah azalır** hem de organizmada **enerji harcamasını artırır**. Leptin eksikliğinde besin alımı artar ve obezite gelişir.

Leptin, etkisini hipotalamusta nöropeptit Y sentezini baskılayarak gösterir. Nöropeptit Y sentezinin leptin üzerinden baskılanmasında rol oynayan ikinci haberci mekanizma "**Janus kinaz sinyal yolağı, JAK-STAT**" dır.

Leptin hipotalamik etkisiyle ayrıca, yağ dokusunda β3-adrenajik **reseptörlere**, norepinefrin sayesinde sinyal göndererek, nükleusta UCP-1 geninin aktivasyonunu artırarak, **UCP-1** adı verilen proteinin sentezini artırır. UCP-1, mitokondride etkili gösteren bir eşleşme bozucudur. UCP-1, yağ hücrelerinin mitokondrilerinde **termogenin benzeri bir etkiyle**, ETZ'de oksidasyonu fosforilasyondan ayrır ve ısı oluşturur (**termojenik etki**).

Adiponektin ise kas ve karaciğerde şekere ve lipid metabolizmasını düzenler, dokuları insüline duyarlılığını artırır.

Organizmada **istah azaltıcılar**: Polipeptit YY, kolesistokinin, oksintomodülin, insülin, leptin, serotonin ve dopamindir.

Organizmada **istah artırıcılar**: Ghrelin, glukokortikoidler, norepinefrin, düşük leptin, galanin ve opiyoidlerdir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 40

40. Tiroid hormonlarının sentez basamaklarını doğru şekilde sıralayın

İLGİLİ NOTLAR

114

BIYOKİMYA

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

GH Yetmezlikleri				
Cücelik Tipi	Plazma düzeyleri			GH uyarısına cevap
	GH	IGF-1	IGF-2	
GH yetmezliği	↓	↓	↓/N	Var
Pigmeiler	N	↓	N	Yok
Laron tipi cüceler	↑	↓	↓	Yok

Çocuklarda GH hipersekresyonu nadirdir, büyüme hızının artmasına ve gigantizme neden olabilir.

Prolaktin (PRL)

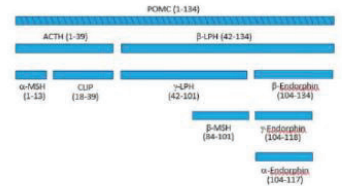
Sağlıklı yetişkinlerde, PRL salınımı hipotalamik inhibisyon altındadır ve ön hipofiz, stressiz koşullar altında çok az PRL salgımlar. Bu inhibisyon, dopamin veya prolaktin inhibitör hormon (PIH) tarafından uygulanır. Receptörük etkileşimleri ve sinay ileti yolakları GH'a benzer. Gebeliğin sonlarında artan östrojen, maternal hipofizden artan miktarlarda PRL salgılar. Yüksek PRL seviyeleri meme bezinde süt üretimini uyarır. Doğumdan sonra PRL, meme uyarındaki duyu receptörlerini içeren bir nöroendokrin refleks yoluyla süt salgılanmasını tetikler.

Kadınlarda, hiperprolaktinemi genellikle enzimde dönemindeki fizyolojik duruma benzeyen bir durum olan amenore ile ilişkilidir (laktasyonel amenore). Aşırı PRL, yumurtalık üzerinde baskılayıcı bir etki ile doğrudan veya GnRH salınımını azaltarak dolaylı olarak adet döngüsünü engelleyebilir. **Prolaktinomalar** en sık hormon salgılayan hipofiz adenomlarıdır. Prolaktinoma cerrahi, radyoterapi veya farmakoterapi ile tedavi edilebilir. Bu son yöntem, prolaktin salgılanmasını bastırmak için bromokriptin veya kabergolin gibi bir dopamin D2 receptör agonisti kullanılmaktadır.

OPIOMELANOKORTİN AİLESİ

Bu ailenin tüm üyeleri, tek bir prohormon olan **pro-opiomelanokortinden (POMC)** türetilir. Prohormon molekülü üç özel peptid dizisi içerir: **enkefalin** (opioid), **melanosit uyarıcı hormon (MSH)** ve **kortikotropin (ACTH)**. Translasyondan sonra POMC, dokuda bulunan proteazlar tarafından işlenir. Bu işleme sonucu üç temel peptid grubu ortaya çıkar;

1. ACTH, α-MSH ve kortikotropin benzeri orta lob peptidini oluşturabilir (CUP).
2. β-lipotropin (β-LPH), γ-LPH, β-MSH ve β-endorfin (dolayısı ile α ve γ-endorfinler) üretilebilir.
3. Aşağıdaki şekilde gösterilmeyen ve γ-MSH üreten büyük bir amino terminal peptid.



POMC üretimindeki kalıtsal kusurlar, ACTH, MSH (α-, β-, γ-) ve β-endorfin salgısının eksikliğine veya tamamen yokluğuna neden olur.

ACTH, kortizol sentezini ve salınımını uyarmak için esas olarak adrenal korteksin **zona fascikülaris** hücrelerine etki eder. Ayrıca zona fascikülaris'ten adrenal androjenlerin salgılanmasını uyarır. ACTH eksikliği, zona fascikülaris ve retikülaris, adrenokortikal hücrelerin boyutunda ve aktivitesinde bir azalmaya yol açar. ACTH kanda yeterli düzeyde kortizol salgılamaya çalışır. Hipofizdeki **kortikotropinler**, CRH tarafından uyarılırken, kan kortizolü tarafından inhibe edilirler (POMC sentezini azaltır).

GLİKOPROTEİN HORMONLAR

Ön hipofizde tirotropin, tirotropin (TSH) üretir ve gonadotropin; LH ve FSH üretir. Her bir glikoprotein hormonu, glikozile edilmiş ve kovalent olmayan bir şekilde bağlanmış iki farklı alt birimden (α ve β zincirleri) oluşur. β-alt birimlerinin sentezi hız sınırlıdır. Tüm hipofiz glikoprotein hormonlarının α-alt birimleri aynıdır ancak hCG'nin α-alt biriminden küçük farklılıklar gösterir. Tüm bu hormonların β-alt birimleri farklıdır ve hormonal özgüllük sağlar.

TSH, ön hipofiz tirotropik bölgeden çıkar, tiroid glandının büyümesi gelişmesi ve tiroid hormonlarının salgılanmasından sorumludur. TRH tarafından stimüle, tiroid hormonları ve somatostatin ile inhibe edilir.

LH, ön hipofiz gonadotropik bölgeden çıkar, gonadlarda steroidogeneze sorumludur. GnRH tarafından stimüle, östrojen tarafından inhibe edilir.

FSH, ön hipofiz gonadotropik bölgeden çıkar, gametogeneze stimüle eder. GnRH tarafından stimüle, östrojen tarafından inhibe edilir.

hCG (koryonik gonadotropin), plasentanın sinsiyo trofoblastlarından çıkar, gonad ve plasentada steroidogeneze sorumludur.

TIROİD HORMONLARI

Tiroid bezinde **triiodotironin (T3)**, **tiroksin (tetraiodotironin-T4)** ve **kalsitonin** hormonları sentezlenir. Tiroid hormonlarının biyolojik etkinlikleri için iyota gereksinim vardır. T3 ve T4 birer aminoasit türevidir (**tirozin türevi**), kalsitonin ise peptid yapılı bir hormondur. T3 ve T4 foliküler hücrelerde sentezlenirken, kalsitonin parafoliküler hücrelerde sentezlenir.

Tiroid hormonlarının sentezi için 2 substrat gereklidir. İntrasek substrat bir glikoprotein olan **tiroglobulin**dir. Folikül hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir ve folikül

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 114

gradientlerine karşı bazolateral membrandaki foliküler hücreler tarafından aktif olarak alınır. İyodürün aktif alınma, Na⁺/I⁻ simporter aracılığıyla eder. Giriş sodiyumun gradientine bağlıdır. Bu basamak tiroid hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır.

2. İyodür aktivasyonu ve organizasyonu. Bu işlemler tiroid foliküler lümeninde gerçekleşir. İyodür, pendrineye bağlı aktif bir süreçle lümenine girer. Tiroisit lümenine giren iyodür, **tiroperoksidaz (TPO)** tarafından katalize edilen oksidasyon ile "aktif edilir". Tetramerik bir protein olan tiroperoksidaz glikozile edilmiş bir "hem" proteinidir; çalışmak için **hidrojen peroksit (H₂O₂)** ve **NADPH**'a gereksinim duyar. Tiroperoksidaz ve H₂O₂ sayesinde iyot, tiroglobulindeki tirozin kalıntılarına bağlanır. İlk iyotlanma 3. pozisyonda olur ve 3-monoiyodotirozin (MIT) oluşur. İkinci iyotlanma 5. Pozisyonda olur ve 3,5-diiodotirozin (DIT) oluşur. Anti-tiroid ilaçlar hormon biyosentezini bu basamakta bloke ederler (tiyüüre, tiyüüresil, propiltiüresil, metimazol). Tiroid otoimmün hastalıklarında, bağlica mikrozomal antijenik bileşenlerden biri tiroperoksidazdır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 40

40. Tiroid hormonlarının sentez basamaklarını doğru şekilde sıralayın

Temel Bilimler 40. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 115

3. Bağlama reaksiyonu ve kolloid olarak depolama. İla DİT birleşir ve T4 şeklinde tiroglobüline bağlanır. Oluşan hormonlar parçalanıncaya kadar tiroglobülünin bütünleyici bir parçası olarak görev yaparlar. Tiroglobulin, tetra-iyodotironil kalıntılar ile foliküler lümeninde depolanan bir şun prehormondur. Tiroglobülünün hidrolizi **TSH tarafından uyandır ve iyot tarafından inhibe edilir.**

Ön hipofizden TSH salgılanır, hipotalamik tirotropin salıyıcı hormon (TRH) tarafından uyarılır ve tiroid hormonu tarafından inhibe edilir. Tiroid foliküller hücreleri TSH tarafından uyarıldığında, tiroglobulin endositotik veziküllere alınır ve bu veziküller, lizozomda parçalanır ve T4, MIT, DIT ve az miktarda T3 oluşur. T3 ve T4 dolaşım çikarken, MIT ve DIT çok fazla dolaşım çikamazlar.

Hipofizden salınan TSH, tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını artırır. TSH-reseptör aktivasyonu, cAMP'yi içeren bir mekanizma ile iyodür tutulmasını, iyodür organizasyonunu, hormonun endositozunu ve kolloidin hidrolizini destekler.

Bir plasental hormon olan insan koryonik gonadotropini (hCG), TSH benzeri aktiviteye sahiptir. hCG sentezi döllenmeden sonraki ilk hafta içinde başlar ve ilk trimesterın sonlarına doğru en yüksek düzeyine ulaşır, ardından düşmeye başlar. Toplam tiroksin havuzu, tiroksin bağlayıcı globulin seviyelerinin yükselmesi nedeniyle gebelikte artar. İntrauterin dönemde, bebeğin tiroid hormonları ilk trimesterın sonlarına doğru salınır ve bu dönemde ihtiyaç anneye tiroid hormonlarından sağlanır.

Tiroid bez, sentez aktivitesi için iyon azama göre ayarlayabilir. İyon alımının üç noktasında anormal tiroid fonksiyonu görüldü (50q/gün'den az veya 5mg/gün'den fazla). Alt üçte diğeri (50q/gün) iyon maksimumunu kullanmasına rağmen **"hipotirodizmi"** oluyordu. İyot eksikliği sebebiyle tiroid hormon üretiminin azalması, **hipotirodizmi** denilen **TSHnu artırır**. Artan TSH ise tiroid hücreleri hipertrofi ve koloid birikimine iyon açar (**hipotirodizmi** **güçlü**). Üst üçte diğeri (iyon fazla) **hipertirodizmi** ise tiroid bez TSH'na karşılık olarak tiroid hormonu keskin bir şekilde azalır. Bunun sonucu olarak T4 üretiminde ve bezin vaskülatöründe dramatik bir azalmaya eşlik ettiği paratirodial bir düşüş vardır. Bu fenomene **Wolff Chalkoff etkisi** denir ve sadece uyarılan tiroid bezlerinde gözlenir.

Kandaki tiroid hormonları serum proteinlerine bağlı olarak kanda dolaşır (tiroid bağlayıcı globulin veya tiroksin bağlayıcı globulin). **Tiroid bağlayıcı globülin**, T4 için yüksek ve T3 için orta düzeyde bir afinite seçilirdi. Dolayısıyla T4'ün yoldaklık %75'i TBG'ye, %15'i transtirelin ve %10'u albümine bağlanır. Serbest tiroksin (Free T4, FT4) olarak da bilinen proteinlere bağlanmamış tiroksin, biyolojik olarak aktif formdur ve T4'ün yoldaklık %0.03'ü ve T3'ün yoldaklık %0.3'ü bağlanmamıştır.

Plazmadaki T4'un yaklaşık %80'inin metabolik akabinde iktisadi reaksiyon sorumluluğu; yaklaşık %40'ı 5'-deiyodinaz (aktivasyon) yoluyla T3'e dönüştürülür, diğer %40'ı ise yine aynı enzimle taze T3'e (T3) dönüştürülür (inaktivasyon). Bu iki reaksiyon **tip II** ve **tip III** **iyodotironin deiyodinazlar** olarak adlandırılan üç enzim tarafından katalize edilir. Her üç deiyodinaz da aktif bölgelerinde **selenosistein** içerir ve enzim aktivitesi için **selenyum** gereklidir.

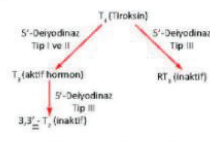
Tip 1 deiyodinaz, karaciğer, böbrek ve tiroide bulunan ve 5' pozisyonunda iyot taşıyan tiroinlere özgüllüğü olan mikrozomal enzimdir. Tip 1 deiyodinaz, dolaşımdaki T3'ün çoğunun oluşumunu katalize etmekten sorumludur ve yüksek kapasiteli bir enzimdir. **Propitilourasil,** Tip 1 deiyodinaz üzerinde inhibitör etkilidir, diğer ila deiyodinaza etkisi ya yoktur ya da çok azdır.

Tıp II deiyodiniz, Tıp I deiyodiniz tarafından yapılan dönüşüm sonucu oluşan T3 kan yoluyla tüm hücrelere doğru yârlenirken, Tıp II deiyodiniz tarafından yapılan reaksiyon hücreye özdür. Tıp II enzimnin bir özelliği de, T4 tarafından inhibisyonu duyarlı olmasıdır. Tıp II enzimnin aktivitesi hipotiroidizmde artar ve hipertiroidizmde baskılanır, oysa bu koşullar diğer iki tiyodinin aktivitesi üzerinde etkiye sahiptir.

YOKİMYA

115

Tip III deiyodinez esas olarak T3'ün bozunması ve T4'ün inaktivasyonu ile ilgilidir, her iki olay da iç halka 5-yodidini gikanlınusunu içerir. Tip III deiyodinez dokularda en yaygın bulunandır ve dolayındaki rT3'ün neredeyse tamamının (%95) oluşumundan sorumludur. T4'ün %80 kadarının albeti T3 veya rT3' dönüştürmektedir. Kalan %20'si ise karaciğer tarafından temizlenir.



Şekil: Tiroit hormonları ve deiyodinasyon

TİROİD HORMONLARININ ETKİLERİ

Kardiyak etkileri: Tiroid hormonu kardiyak kontraktiliteyi artırır ve kalp üzerinde pozitif bir kronotropik etki uygulayarak kalp hızını artırır. Tiroid hormonu dokuların katekolaminlere karşı duyarlılığını arttırdığından, tiroid hormonu fazlalığının birçok semptomu, katekolamin fazlalığını karakterize eden semptomlardır.

Metabolik etkileri: Tiroid hormonu hem lipolizi hem de lipogenezi artırır. Tiroid hormonunun, malik enzim (malik dehidrojenaz), glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve yağ asidi sentaz enzimlerinin daha erken indüksiyonuna yol açması sebebiyle lipogenez, lipolizden daha erken uyarılır. Tiroid hormonu kan kolesterolünü düşürür. Ayrıca, insanda doğrudan yağlama ayırıcısı olan **UCP sentezini artırarak**, elektron taşıyıcı zincirinde yağlama ayırıcısı olan Üretiler (**termojenik etkil**), bu arada hücrelerde oksijen tüketimini artırır.

Tiroid hormonu, fazlağızlı vücut enerjisi depolanması, yağların ve karbonhidratların katekolaminlere karşı duyarlı hale gelmesine neden olur. Hipertiroidi, katekolaminin kaynaklı lipoliz artocandığını düşündürmektedir. Bu nedenle, tiroid hastalarında, özellikle de hipertroidizmde, dolağı, triğılisilserol depolanmasını azaltmada da yol açar. Plazma serbest yağ asitleri yükselir ve aynı zamanda karaciğere de yağ asitleri katekolaminler gıda da artar. Ancak katekolaminler, yağ asitleri ve keton glisidleri oksidat etime hızlan da yükselmeleri. Proteinler sentez baskılanır, protein katekolaminler hüzune ve kortizolün hüzune baskılanması, tiroid hastalarında, özellikle de hipertroidizmde, substratların artması sebebiyle **glukoneogenez** hüzune artar. Ancak periferik glukoz kullanımı da artmışında hiperglisemisi şiddetli değildir. Sonuç olarak tiroid hastalarda depolar azalacak, yağlar hücreler katekolaminler etime daha çok kana bolu etimelecek, ama hücrelerin yağ tüketimi de aynı oranda artacaktır. için **hipertiroidizmde** artan gıda alımına karşın malneme olacaktır.

Büyüme ve gelişme üzerine etkileri: Tiroid hormonu, karaciğerde doğrudan ve birçok dokuda dolaylı olarak (artmış büyüme hormonu, GH yoluyla) IGF-I üretimini uyarır. **Kretinizimde (infantil hipotiroidizm),** lineer büyüme ciddi şekilde gecikir ve cücelik ile sonuçlanır ayrıca zeka geriliği de eşlik eder.

TIROİD İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Tiroid metabolizmasındaki bozukluklar, hipotalamus-hipofiz-tirod bezi-periferik dokü eleksinin herhangi bir seviyesinde ortaya çıkabilir. Hipertiroidizm kadınlarda erkeklerden daha yaygındır. Hipertiroidizmin en yaygın üç nedeni **Graves hipertiroidi**, **toksik multinodüler guatr** ve **toksik adenom**dur. Hipertiroidizmin klinik özellikleri arasında hiperkalsemi (ağır hareketlilik), kilo kaybı, kardiyak anormaller (örn. atriyal fibrilasyon), yorgunluk, halsizlik, terleme, çarpıntı ve sinirlilik yer alır. Primer hipertiroidizmde tiplik laboratuvar parametreleri, **artan serum serbest T4 ve azalmış serum TSH** dur.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 41

41. Hangisinin kan-beyin bariyerini geçebilmesi en az olasıdır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

119

uyumuna rağmen, vücut yağ dokusu tükenmez. Aslında, vücut lipitlerinin yeniden dağılımıyla "santral obezite" görülür.

Yüksek lokal glukokortikoid konsantrasyonları, inflammatuar ve alerjik reaksiyonları inhibe eder veya azaltır. Glukokortikoidler, inflammatuar yanıtı farklı yollarla baskılar:

1. Fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe ederek, böylece PGE'nin ve güçlü kemotaktik madde lökotrien B₄'ün sentezini azaltarak,
2. Üzozomların aktivitelerini baskılayarak,
3. Vasküler permeabiliteyi azaltarak

ADRENOKORTİKAL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Primer adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı): Adrenokortikal fonksiyonun bozulması nedeniyle tüm adrenal steroidlerin salgılanmasının azalması veya durması sonucu oluşur. Adrenal korteks atrofileri, enfeksiyöz bir hastalık veya otoimmün bir bozukluğun sonucu olarak gelişir. Dolağımdaki aldosteron ve kortizol seviyeleri azalırken, renin ve ACTH seviyeleri artar.

Konjenital adrenal hiperplazi: Adrenal bezdeki sentez enzimlerinin genetik kusuru sonucu gelişir. Kortizol elaklığı sebebiyle, hipofizden aşırı ACTH salgılanır ve adrenal bezde hiperplazi gelişir. En yaygın enzim elaklığı 21-hidroksilaz (CYP21) elaklığıdır ve bu bozukluğun neonatal tanısı 17-hidroksiprogesteron ölçülerek gerçekleştirilir. En şiddetli form ise tüm steroid hormonların sentezinin baskılandığı **steroidojenik akut düzenleyici (STAR) protein defektidir**.

Primer hiperkortizolizm (Cushing sendromu): Genellikle glukokortikoid üreten otoimmün bir adrenokortikal tümöre bağlıdır ve dolağımdaki düşük ACTH seviyeleri ile karakterizedir. Glukokortikoid fazlalığı için tarif edilen etkilerin hemen hepsi bu sendromda ortaya çıkar. Hipofiz veya medulla eminens kaynaklı aşırı ACTH üretimi veya ektoptik bir odak tarafından aşırı ACTH üretimi yine adrenal kortekste kortizol üretiminde artışa sonuçlanır. Hipofiz kaynaklı ACTH artışı **Cushing hastalığına**, diğeri ise **ektoptik ACTH sendromuna** sebep olur. Her iki durumda da adrenal korteks ACTH düzeyiyle uyumlu kortizol salgılar.

+ Toplamda Cushing hastalığı, ektoptik ACTH sendromundan daha yaygındır, ayrılmada glukokortikoid sentezinin baskılanabilmesi ile birbirlerinden ayrılır. Cushing hastalığında, ardışık üç gün boyunca uygulanan yüksek dozlar doksameton, ACTH salgısını baskılar. Akciğer başta olmak üzere malign dokudan çıkan ektoptik ACTH sendromunda ise, uygulanan yüksek dozlar doksameton yanı sıra alinamaz ve ACTH yüksek kalmaya devam eder.

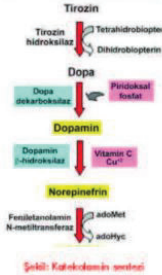
ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

Adrenal medulla, postsinaptik aksonal projeksiyonlardan oluşur, modifiye bir sempatik gangliyonudur. Bu nedenle, otoimmün sinir sisteminin sempatik bölümünün endokrin bileşeni olarak kabul edilebilir. Adrenal medulla, beyin sapı ve daha yüksek merkezlerden medulla spinalis aracılığıyla otoimmün efferent sinyalleri ileten çok sayıda preganglionik kolinerjik lif alır (sempatik gangliyonlar gibi). Adrenal medullanın, sinaptik aralığa norepinefrin salgılayan sempatik gangliyonlardan farklı, epinefrini sistemik dolağıma salgılamazdır. Adrenal medulla hücreleri, kromafin granülleri içerirler için genellikle "kromafin hücreleri" olarak adlandırılır. Olgun kromafin granüllerinin katekolamin içeriğinin %80 epinefrin, %16 norepinefrin ve %4 dopaminin oluştuğu tahmin edilmektedir.

Adrenal medüller hücreler, plazma membranında **nöronal nikotinik (N_A)** reseptörlerine sahiptir ve **asetilkolin** ile uyanırlar. Reseptörün uyanılması katekolaminlerin ekzositoz yolu ile salınmasını sağlar. Bu uyarı aynı zamanda **tirozin hidroksilaz** aktivitesini ve dolayısı ile katekolamin sentezini de uyarır.

KATEKOLAMİNLERİN SENTEZİ

Epinefrin (veya adrenalin) sentezi aitozole tirozin amino asitinin, tirozin hidroksilaz tarafından dopaya dönüşümü ile başlar. **Tirozin hidroksilaz** sentezin düzenleyici basamağıdır ve çalışmak için O₂ ve koenzim olarak da tetrahidrobiopterin kullanır. Enzim katekolaminler tarafından negatif feedback ile allosterik olarak inhibe edilir. Enzim aynı zamanda cAMP bağlı protein kinaz fosforilasyonu ile aktive edilir.



Sonraki basamakta dopa, **aromatik L-amino asit dekarboksilaz** dopamine dekarboksile edilir. Diğer L-amino asit dekarboksilazlar gibi koenzim olarak **piridoksal fosfat** kullanır. Dopaminerjik nöronlarda dopamin daha fazla metabolize edilmez ve presinaptik veziküllerde depolanır. Noradrenerjik nöronlarda ve adrenal medullada dopamin salgı granüllerine girer ve granüller içinde yüksek oranda norepinefrine hidroksile olur. Dopaminin norepinefrine dönüşümü, yine monooksijenaz grup enzim olan **dopamin-β-hidroksilaz** tarafından katalize edilir. Dopamin-β-hidroksilaz, **bakır** içeren bir enzimdir, **C vitaminini koenzim** olarak kullanır ve reaksiyon içi moleküler oksijen gerekir. Son basamakta norepinefrin, granüllerden aitozole çıkar ve **epinefrine** dönüşür. Adrenal medullada son

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 119

Katekolaminler kan-beyin bariyerini geçemedikleri için, merkezi sinir sistemi kendi katekolaminlerini sentezler. Bununla birlikte, **dopa kan beyin bariyerini kolayca geçer** ve katekolamin sentezini artırır.

Dopamin (DA) ve norepinefrin (NE), tirozin hidroksilazın allosterik inhibitörleridir ve adrenal medullada katekolamin sentezini düzenlerler. Tirozin hidroksilaz aktivitesi ayrıca cAMP ve kolinerjik sinir aktivitesi ile düzenlenir.

KATEKOLAMİNLERİN YIKIMI

Katekolaminlerin inaktivasyonundan sorumlu iki enzim çoğu dokuda bulunur, ancak özellikle karaciğerde bol miktarda bulunur. Bu enzimler **sitozolik bir enzim olan katekol-O-metiltransferaz (COMT)** ve bir **mitokondriyal enzim**

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 42

42. Hangi hastalıkta idrarda bilirubin görülür?

İLGİLİ NOTLAR

90

BIYOKİM

Temel Bilimler 42. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 090

Hepatositler bilirubine **glukronik asit** molekülleri ekleyip bunu safraya kolayca atılan polar bir bileşik haline getirirler. Bu işleme **konjugasyon** adı verilir ve karaciğerde **düz endoplazmik retikulumda** bulunan **glukronil transferaz** enzimi ile gerçekleşir. İki adet glukronik asit konjugasyonu ile **bilirubin diglukronid (direkt bilirubin veya konjuge bilirubin)** oluşur. UDP-glukronil transferaz etkinliği **fenobarbital** gibi bir grup ilaçla artırılabılır. Konjuge bilirubinin safroya salgılanması aktif bir taşıma sisteminde sağlanır ve olasılıkla hepatik bilirubin metabolizmasında **hız kısıtlıya basamaklıdır**.

Konjuge bilirubin terminal ileuma ve kalın barsağa ulaştıca, **kalın barsak florası** ile **örobilinojen** ve **sterkobilinojen** denilen bir grup renksiz bileşiği indirir. Barsakta oluşan örobilinojenin küçük kısmı emilir ve kana geçer. Kandaki örobilinojenin çok az bir kısmı da idrarda atılır. İdrarda atılan bu örobilinojen karaciğerden barsağa safra geçişinin garantisidir.

HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Kanda bilirubin miktarı **1 mg/dl'yi** aşığı zaman hiperbilirubinemiden bahsedilir. Plazmada bulunan bilirubin tipine bağlı olarak hiperbilirubinemiler konjuge (**Düzo reaktif** ile direkt renk reaksiyonu verir- **direkt bilirubin**) veya unkonjuge (**Düzo reaktif** ile metanol muamelesinden sonra renk reaksiyonu verir- **indirekt bilirubin**) hiperbilirubinemiler olarak ayrılabilir. Bilirubin direkt-indirekt ismini Düzo reaktifinden; konjuge-unkonjuge ismini ise karaciğerden UDP-glukronil transferazın yaptığı konjugasyondan alır. Hidrofobik olması nedeni ile sadece unkonjuge bilirubin kan-beyin bariyerini aşarak beyne girebilir ve ensefalopati oluşturabilir.

UNKONJUGE (İNDİREK) HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Hemolitik anemiler: Hemolitik anemiler unkonjuge hiperbilirubineminin önemli nedenlerindendir.

Yeni doğanın fizyolojik sarılığı: Bu geçici tablo unkonjuge hiperbilirubineminin en sık rastlanan nedenidir. Olay yenidoğanda hızlanmış bir hemolizle birlikte, karaciğerde bilirubinin yokalanması, konjuge edilmesi ve salgılanması için gerekli olan sistemlerin tam olgunlaşmaması ile olmaktadır.

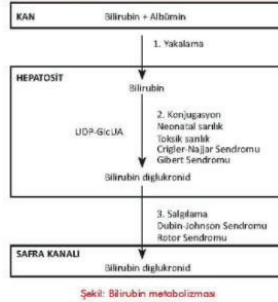
Azalma sadece UDP-glukroniltransferazda değil aynı zamanda UDP-glukronik asit oluşumunda da izlenir. Unkonjuge hiperbilirubinemi belirgindir ve albuminle sıkıca bağlanabilecek miktarda üzerine çıkıldığında (20-25 mg/dl), hiperbilirubinemi toksik ensefalopati veya kernikterus oluşturur. Hastalara indolasyon amaçlı olarak **fenobarbital** verilebilir. Buna ek olarak **fototerapi** uygulaması ile unkonjuge bilirubin safroya atılan **maleimid fragmanları** ve geometrik izomerlere (**luminubin** gibi) çevrilerek karaciğer tarafından uzaklaştırılır.

Crigler-Najjar sendr Tip 1: Nadir görülen OR bir hastalıktır. Hastalarda, karaciğerde bilirubin **UDP-glukroniltransferaz** etkinliği yoktur ve şiddetli sarılık tablosu oluşur. Serum indirekt bilirubin miktarları 20 mg/dl'nin üzerindedir ve hastalar genelde ilk 15 ayda ölürlür.

Crigler-Najjar sendr Tip II: OD kalıttır. Bu hastalık tip I'e göre daha hafiftir. Serum bilirubin konsantrasyonu 20 mg/dl'yi aşmaz ve biriken bilirubin unkonjuge tiptedir. Bu hastalar yüksek doz fenobarbitalle yanıt verirler.

Gilbert hastalığı: UDP-glukronil transferaz enzim aktivitesinin %30 kadan mevcuttur. Hastalarda 5 mg/dl'yi geçmeyen bir unkonjuge hiperbilirubinemi görülür.

Toksik hiperbilirubinemi: Unkonjuge hiperbilirubineminin nedeni herhangi bir sebeple gelişen karaciğer işlev bozukluğudur. Bazılarında safra yolları obstrüksiyonuna bağlı konjuge bilirubin artışı da tabloya eklenebilir.



Şekil: Bilirubin metabolizması

KONJUGE HİPERBİLİRUBİNEMİLER

Safra yolları tıkanması: Konjuge hiperbilirubinemilerin en sık nedeni hepatik safra yolları veya koledok kanalı tıkanmasıdır. Tıkanıklık sonucu konjuge bilirubin atılamaz, hepatik venler ve lenfatiklere geri ilitir. Kan ve idrarda konjuge bilirubin düzeyleri artar.

Dubin-Johnson sendromu (Kronik idiopatik sarılık): Otozomal resesif kalıttır. Hiperbilirubineminin nedeni **konjuge bilirubinin karaciğerden safroya atılmasındaki problem**dir.

Rotor sendromu: Nedeni tam olarak bilinmemesine rağmen hastalarda bilirubin dahil organik anyonların hepatositlerce taşınmasında bir problem vardır. Plazma konjuge bilirubin yüksek kalmaya devam edecek olursa, konjuge bilirubinin bir kısmı albuminle kovalent olarak birleşerek **delta bilirubini** oluşturur.

Normalde idrarda çok az miktarda örobilinojen bulunur. Safra kanalı tam tıkanmalarında bilirubinin örobilinojene çevrileceği barsağa ulaşmamasına bağlı olarak idrarda örobilinojen hiç bulunmaz. Aynı zamanda bilirubin karaciğerde konjuge edildiği ve atılmadığı için hepatositlerden taşar ve idrara çıkar. İdrarda hiç örobilinojen yokken, direkt bilirubinin olması **tkanma sarılığına** işaret eder (posthepatik olaylar).

8

NÜKLEİK ASİTLER

PÜRİNLER, PİRİMİDİNLER VE NÜKLEOTİTLERİN YAPISI

NÜKLEOTİTLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Pürinler ve pirimidinler heterosiklik bileşiklerdir. Heterosiklik bileşikler, halkalı (sıdık), karbon ve karbon dışı atomlar (hetero) içeren bileşiklerdir. Pürin ve pirimidinlerde karbon dışı atom, **azottur**.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 45

45. Kolestaz ön tanısı ile gelen hastada öncelikle hangi testler istenmelidir?

İLGİLİ NOTLAR

34

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 plazmaya aktılırlar ve "plazmaya özgü" veya "plazmada fonksiyonel" enzimler olarak adlandırılırlar. Plazmaya özgü enzimlere örnek: lipoprotein lipaz, pseudokolinesteraz, pıhtılaşma faktörleri (veya proenzimleri) ve plazmin gibi pıhtı parçalayan enzimlerdir. İkinci ise normal hücre turnover'sı 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

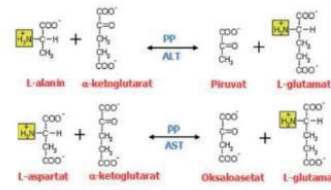
AMİNOTRANSFERAZLAR (TRANSAMİNAZLAR)

Transaminazlar, bir amino asit ile bir α-ketoasit arasında amin grubu transferi yaparlar. Birçok amino asitin transaminazı vardır; AST ve ALT dışındaki 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 **piridoksal fosfat** veya amin içeren formu **piridoksalmin fosfat** kullanır. AST, aspartatın sentez ve yıkımında önemli bir enzimdir. AST, karaciğerde mitokondriyal diğer dokularda sitozolik yerleşir. AST kalp kasa, iskelet kas, karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Myokard enfarktüsünde, karaciğer hastalıklarında ve kas yıklanıyla giden hastalıklarda serumdaki AST aktivitelerinde artma tesbit edilir.

ALT/SGPT (Alanin amino transferaz veya serum glutamik pirüvik transferaz): Alaninden bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarıp ve kendisi piruvata dönerken α-ketoglutaratı glutamata çevirir. Bu enzim de kofaktör olarak **piridoksal 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 **piridoksal fosfat** yapar.



Şekil: Aspartat aminotransferaz ve alanin aminotransferaz

Transaminazların arttığı durumlar; akut ve kronik hepatitler, yağlı hepatit, ektrahepatik safra yolu obstrüksiyonu, şok veya karaciğer iskemisi, sağ kalp yetersizliğine 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 arttıran en sık sebeptir.

AST hem kalp hem de karaciğer hastalıklarında artarken, ALT sadece karaciğer hastalıklarında artar, bu yüzden **ALT karaciğer için daha spesifik**ti. Karaciğerin parankimal hastalıkları dışında ALT artılan nadiren gözlenir. Kalp hastalıklarındaki AST artışı, kalp kasında AST miktarının diğer dokulara göre göreceli

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 034

ALKALEN FOSFATAZ (ALP)

Hücre membranında lokalizedir ve pH 10 civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP **karaciğer, kemik, placenta**, 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 sabıtlı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayırımıyla yapılabilmesi) karar verilebilir. Dokuya ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

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

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmada tamamen yok olur. Ayrıca lektilinle de presipite olur. Kemikte **osteoblastik aktivite** sırasında artar.

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

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

Regan izoenzimi: Kardiyoplansental izoenzimde denir ve bazı malignitelerde aktive olan plansental ALP geninin ürünüdür. Malign dokuda ektopik üretilimi gösterir (akciğer, over, meme). Yine ektopik olarak malign dokulardan salınan, Nagao ve Kasahara diye adlandırılan izoformları vardır.

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 artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi artırır. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığında** rastlanır. Osteomalazi, raşizim, prim er-sekonder hiperparatiroidizm, osteojenik kemik kanserleri ve kemik kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Erkenlik 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

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 034

Serumda bulunan GGT özellikle hepatobiliyer sistemden gelir ve tüm hepatobiliyer sistem hastalıklarında serumda GGT aktivitesi artar. Özellikle hepatobiliyer hastalıklarda en **sensitif** göstergesidir ama spesifitesi düşüktür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 45

45. Kolestaz ön tanısı ile gelen hastada öncelikle hangi testler istenmelidir?

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

Kemik ve plasenta da olmadığı için ALP yükseldiğiyle 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

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 035

5'-NÜKLEOTIDAZ (5'-NT)

5'-nukleotidaz, pürin nükleotidlerinin yıkımında etkilidir ve nükleotid-5-monofosfatlardan (AMP ve GMP) fosfat grubunu koparır.

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yükselişinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobiller hastalıklarda dışarda artmaz. Hepatobiller hastalıkların en spesifik göstergesidir. Özellikle kolestaz da yükselirler.

Ölümür dehidrojenaz (çinko-ipek) mikrozomal bir enzimdir ve karaciğer hasarında artar ve **lösin aminopeptidaz** (hepatobiller hastalıklarda 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): 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-MM mass son zamanlarda kullanıma girmiştir. Kütle ölçümü yaparak CK-MB tayini yapar.

Total CK seviyeleri tüm kaslarda dağılımla artar. Klinik semptomlar görülmeye başlamadan önce distrofi çocuklarda 7-10 kat yüksek total CK seviyeleri görülür.

Makro CK: CKBB'nin IgG'ler (bazen de IgA) ile yaptığı kompleksidir. 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 kandaki konsantrasyonu hemen yükselir. Dört polipeptit zincirinden oluşmuş tetramerik bir proteindir. Enzim, EDTA tarafından inhibe edilir.

YOKİMYA

35

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

LDH1	→	HHHH veya H_4	→	Kalp kasi
LDH2	→	HHHM veya H_3M_1	→	Eritrosit
LDH3	→	HHMM veya H_2M_2	→	Akciğer, lenfosit, dalağ ve pankreas
LDH4	→	HMMM veya HM_3	→	İskelet kasi
LDH5	→	MMMM veya M_4	→	Karaciğer

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

Eritrosit sitozolü çok fazla LDH içerir bu yüzden hemolizde en erken yükselen parametredir. Özellikle kan alım tekniğindeki 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 yükseldikleri, 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

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 ayırdır bu yüzden kardiyak marker olarak kullanılmaz. **Kardiyak spesifik troponin T (cTnT)** ve **kardiyak spesifik troponin I (cTnI)** ise kalbe spesifik. Kanda bu izoformların görülmesi, hemen daima miyokardial nekroz düşündürür.

Hem cTnI hem de cTnT akut miyokardial enfarktüste, CK-MB gibi erken yükselen markerlardır 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 markerdır (1. saatte genellikle yükselmiştir). Myoglobinin, idrarla atıldığı için, myoglobinin yükselen kan seviyeleri ile birlikte myoglobinüride 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 miyositlerde üretilirken, CNP endotelial hücre kökenlidir. ANP ana olarak atriumdan köken alırken, BNP ventrikül kökenlidir. ANP ve BNP azalmış kardiyak output sebebiyle gerilen miyositlerden salınırlar, miyokartta artmış gerilimlik kalp yetmezliğinin sonucudur. Böylece ANP ve BNP aşırı volüm yoldanması sebebiyle gerilen miyokard dokusundan salınır, volümü azaltmak için idrar çıkışı arttırmaya çalışır. Serum BNP seviyeleri kalp yetmezliğinin tanı ve takibinde kullanılır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 46

46. ALP enzimi ile ilgili hangi ifade yanlıştır?

İLGİLİ NOTLAR

34

BIYOKİMYA

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EGITIM MERKEZI

KLİNİK ENZİMOLOJİ

Plazma enzimleri iki ana grup olarak sınıflanabilir. Bunlardan birincisi, başta karaciğer olmak üzere organlar tarafından sentezlenip plazmaya salınan enzimlerdir. Bu enzimler plazmaya aktılırlar ve "plazmaya özgü" veya "plazmada fonksiyonel" enzimler olarak adlandırılırlar. Plazmaya özgü enzimlere örnek; lipoprotein lipaz, pseudokolinesteraz, pıhtılaşma faktörleri (veya proenzimleri) ve plazmin gibi pıhtı parçalayan enzimlerdir. İkinci ise normal hücre turnover'sı 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

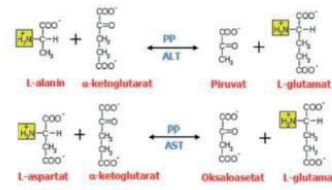
AMİNOTRANSFERAZLAR (TRANSAMİNAZLAR)

Transaminazlar, bir amino asit ile bir α-ketoasit arasında amin grubu transferi yaparlar. Birçok amino asitin transaminazı vardır; AST ve ALT dışındaki 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 **piridoksal fosfat** veya amin içeren formu **piridoksalmin fosfat** kullanır. AST, aspartatın serbest ve yıkımında önemli bir enzimdir. AST, karaciğerde mitokondriyal diğer dokularda sitozolik yerleşir. AST kalp kasa, iskelet kas, karaciğer ve böbrek kaynaklıdır. Myokard enfarktüsünde, karaciğer hastalıklarında ve kas yıkımıyla giden hastalıklarda serumdaki AST aktivitelerinde artma tesbit edilir.

ALT/SGPT (Alanin amino transferaz veya serum glutamik pirüvat transferaz): Alaninden bir amin grubunu α-ketoglutarata aktarıp ve kendisi piruvata dönerken α-ketoglutaratı glutamata çevirir. Bu enzim de kofaktör olarak **piridoksal 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 **piridoksal fosfat** yapar.



Transaminazların arttığı durumlar; akut ve kronik hepatitler, yağlı hepatit, ektrahepatik safra yolu obstrüksiyonu, şok veya karaciğer iskemisi, sağ kalp yetmezliğine 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 arttıran en sık sebeptir.

AST hem kalp hem de karaciğer hastalıklarında artarken, ALT sadece karaciğer hastalıklarında artar, bu yüzden **ALT karaciğer için daha spesifik**ti. Karaciğerin parankimal hastalıkları dışında ALT artılan nadiren gözlenir. Kalp hastalıklarındaki AST artışı, kalp kasında AST miktarının diğer dokulara göre göreceli olarak fazla olmasıyla ilişkilendirilir.

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

ALKALEN FOSFATAZ (ALP)

Hücre membranında lokalizedir ve pH 10 civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP **karaciğer, kemik, placenta**, ince barsak epiteli 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 sabıtlı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayırımı yapılabilmesi) karar verilebilir. Dokuya ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

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

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmakla tamamen yok olur. Ayrıca lektilinle de presipite olur. Kemikte **osteoblastik** aktivite sırasında artar.

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

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

Regan izoenzimi: Kardiyoplazental izoenzimde denir ve bazı malignitelerde aktive olan plazental ALP geninin ürünüdür. Malign dokuda ektopik üretilimi gösterir (akciğer, over, meme). Yine ektopik olarak malign dokulardan salınan, Nagao ve Kasahara diye adlandırılan izoformları vardır.

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 seyredir.

Osteoblastik aktivite, artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi artırır. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığında** rastlanır. Osteomalazi, raşizim, prim er-sekonder hiperparatiroidiler, osteojenik kemik kanserleri ve lank kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Erkenlik 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 membranı taşıma asından 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 hastalıklarda en **sensitif** göstergesidir ama spesifitesi düşüktür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 46

46. ALP enzimi ile ilgili hangi ifade yanlıştır?

TUSEM
 Tıbbi Uzmanlık Sınavı Eğitim Merkezi

BİYOKİMYA

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 kaldırılabılır (**V_{max} değerine ulaşır**). Ancak yarışmalı inhibitörler enzime ait **K_m değerini yükseltirler. Sonuçta yarışmalı inhibisyonunda; substrat konsantrasyonunu yeterli kadar arttırmak şartıyla V_{max} değişmezken, K_m değeri büyür.**

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

Yarışmasız (un-kompetitif) inhibisyon: Substrat ve inhibitör yine enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Non-kompetitiften farklı, serbest enzime bağlanamaz, sadece enzim-substrat kompleksi oluştuysa bağlanır ve genellikle iki veya daha fazla substrat olan enzimlerde görülür. **Hem V_{max} hem de K_m 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.

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

ENZİM AKTİVİTESİNİN KONTROLÜ

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

Allosterik enzimlerin (düzenleyici enzim, hız kısırlayıcı 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 oluşurlar.
3. Substratlarına **kooperativite** gösterirler. Kooperativite, enzimin bir polipeptit zincirine bağlanan bir molekülden sonra diğer polipeptit zincirlerinin de etkilemesini ve ilgisi değişmesini 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 basamalarda **aktasyon enerjisi engelleri** yüksektir. Bunun anlamı, enzim yoksa çok az substrat bu aktasyon enerjisi engelini aşabilir ve katalizlediği 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 (hemogloblin 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 **sanayiler içinde** enzim 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 koparılması (**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, antikoagulan madde içermeyen bir tüpe alınır (boş bir tüpe) ve santrifüj edilirse üstte kalan berrak sarı renkli kısmın adı serumdur. Serumun içinde pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.

Plazma: Bir kan örneği antikoagulan madde üzerine alınır ve santrifüjye edilirse, üstte kalan berrak sarı renkli kısmın adı plazmadır. Plazma, içinde fibrinojen dahil olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Temel Bilimler 46. soru
 Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
 Ders Notu Sayfa 033

bağlanır, şelellayıcı bir ajandır. Kalsiyuma bağlanarak pıhtılaşmayı önler. EDTA üzerine alınan kan örneğinde; **kalsiyum, magnezyum ve alkalen fosfat** düşüklüğü, **potasyum** yaşımla bağdaşmayacak düzeyde yüksek düşüklüğü.

Sodyum sitrat: Kalsiyumu selettif olarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Okzalot: Kalsiyumu selettif olarak etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

Sodyum forid: Alınan kan örneğinde entrositler başta olmak üzere tüm hücrelerde glikolizi (glikolitik yolda) **enolaz** enziminin inhibitörüdür) bloke eder ve glukoz konsantrasyonlarını sabit tutar. Böylece örnek beldayacak entrosit başta olmak üzere kan hücrelerinin glukozu kullanması engellenir ve beldayen örnekte olası glukoz düşüğü engellenmiş olur. Yine aynı amaçla **iyodoasetat** kullanılır, iyodoasetat glikolizde **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** enziminin inhibitörüdür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 46

46. ALP enzimi ile ilgili hangi ifade yanlıştır?

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

33

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

Yarışmalı (kompetitif) inhibisyon: Bu inhibisyonda 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 kaldırılabılır [**V_{max} değerine ulaşır**]. Ancak yarışmalı inhibitörler enzime ait **K_m değerini yükseltirler. Sonuçta yarışmalı inhibisyonda; substrat konsantrasyonunu yeterli kadar arttırmak şartıyla V_{max} değişmezken, K_m değeri büyür.**

Yanımsız (non-kompetitif) inhibisyon: Substrat ve inhibitör enzimin farklı bölgelerine bağlanırlar. Bu tip inhibisyon V_{max}'a tipik etkisi ile dikkat çeker. **V_{max} azalır** ve bu substrat konsantrasyonu arttırılarak inhibisyon ortadan kaldırılamaz. Yanımsız inhibisyon da **K_m değişmez** çünkü inhibitörler substratın enzime bağlanmasını engellemez. Bu nedenle enzim, yanımsız inhibitörün varlığından bağımsız olarak daima aynı K_m'i gösterir. **Sonuçta yanımsız non-kompetitif inhibisyonda V_{max} azalırken, K_m değeri değişmez.**

Yarımsız (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 substrat olan enzimlerde görülür. **Hem V_{max} hem de K_m 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.

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

ENZİM AKTİVİTESİNİN KONTROLÜ

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

Allosterik enzimlerin (düzenleyici enzim, hız kısırlayıcı 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 oluşurlar.
3. Substratlarına **kooperativite** gösterirler. Kooperativite, enzimin bir polipeptit zincirine bağlanan bir molekülden sonra diğer polipeptit zincirlerinin de etkilemesini ve ilgiliyi değiştirmesini ifade eder.
4. Allosterik enzimlerin **substratları çoğu zaman aktivatörleridir**.
5. Allosterik enzimlerin üzerinde 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 basamalarda **aktasyon enerji engelleri** yüksektir. Bunun anlamı, enzim yavaş çok az substrat bu aktasyon enerji 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 ilgili değişen bir proteini ifade eder (hemogloblin 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 **sanhyeler 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, antikoagölün madde içermeyen bir tüpe alınır (baş bir tüpe) ve santrifüj edilirse üstte kalan berrak san renkli kısmı adı serumdur. Serumun içinde pıhtılaşma faktörleri bulunmaz.

Plazma: Bir kan örneği antikoagölün madde üzerine alınır ve santrifüj edilirse, üstte kalan berrak san renkli kısmı adı plazmadır. Plazma, içinde fibrinojen dahil olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 033

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

Plazma: Bir kan örneği antikoagölün madde üzerine alınır ve santrifüj edilirse, üstte kalan berrak san renkli kısmı adı plazmadır. Plazma, içinde fibrinojen dahil olmak üzere tüm pıhtılaşma faktörlerini içerir.

Okzalot: Kalsiyumu çökeltilerek etki gösterir, bu sayede pıhtılaşmayı önler.

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

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 14

14. Hücre içinde taşınmada görevli olmayan hangi proteindir?

Neksin

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BİYOKİMYA

47

Müsinler; iki temel niteliğe sahip glikoproteinlerdir; müsinlerin karbohidrat içeriği genelde %50'nin üzerindedir ve omurgalının merkezinde yinelenmiş amino asit vardır. Müsinler proteazlara dirençli glikoproteinlerdir, yapılarındaki yoğun miktardaki şeker, proteazların polipeptit zincirine ulaşmasını engeller. Müsinler sekretuar veya membrana bağlı olmak üzere iki şekilde bulunurlar. Müsinler epitel yüzeylerinin **kayganlığına** yardım eder ve koruyucu bir **fiziksel bariyer** oluşturur. Bu sayede hücreler arası glikoprotein-ektin ilişkilerini engelleyerek mikroorganizmaların hücrelere tutunmasını önlerler.

GLİKOPROTEİNLERİN SENTEZİ

Önce granüler endoplazmik retikulum ribozomlarında protein sentezlenir ve endoplazmik retikulum (ER) lümenine verilir. Proteinler ER'da ilerlerken oligosakkarit zincirleri eklenir. Bu glikoproteinler sonra golgiye geçerler. Golgide ekstrasölüler alana salınacak olan proteinler lümeninde serbest olarak bulunurken, hücre zarı yapısına katılacak olanlar, golgi zarına katılırlar. Glükosilasyon hem ER'un hem de golginin ortak yürüttüğü bir işlemdir (sentez işleminden hücre ve organeller bütününde, endoplazmik retikulum ve golgi başlığı altında bahsedilmmiştir). Glükoproteinlerin sentez yollarındaki anomaliler birçok hastalığa sebep olur.

O-Bağlı Glükoproteinler: O-bağlı glükosilasyon ağırlıklı olarak golgi cisiminde olur. O-glükosidik bağ kurabilmek için protein zincirinin içindeki **serin** ve **treonin** amino asitleri kullanılır.

N-Bağlı Glükoproteinler: Bu tip glükosilasyon endoplazmik retikulumun sitozole bakan yüzeyinde bulunan **dolikal-pirofosfata** tutunmuş bir oligosakkarit zincirinin sentezi ile başlar. Dolikal bir **lipoprotein**dir. kolesterol sentezinin bir ara maddesi olan farnesil pirofosfattan sentezlenir. Dolikal önce oligosakkarit zincirini kendi üzerine bağlar ve protein üzerindeki **asparajin** amino asitinin yan zincirinde bulunan azot atomuna aktarılır.

Sitoplazmik ribozomlarda sentezlenen proteinlerde ER membranının sitoplazmik yüzüne bakan tarafta dolikal sayesinde glükosile olabilir. N-glükosilasyon **tunikamisin**, **deoksinejirimisin**, **swainsonin** tarafından inhibe edilir. **Tunikamisin**, N-asetilglukozaminin dolikal-fosfata aktarılması olan ilk basamağı inhibe eder.

I-Hücre hastalığı (inküzyon hücreli hastalığı): Mannozu fosforileme yeteneği bozulmuştur. Mannoz-6-fosfat oluşumunda problem vardır ve bu yüzden sentezlenen lizozomal proteinler lizozomlara yerleştirilemez. Hastaların serum örneklerinde lizozomal enzimlerin çok yüksek düzeylerde bulunduğu saptanmıştır. Yani lizozomal enzimler sentezlenir fakat lizozom içine yerleştirilemez ve dolaşma salınır. Lizozomlar; birçok parçalanmış moleküllü bantdır ama bunları sindiremediği için inküzyon cisimlerini şeklinde görünür. İşlevleri anomalileri, eklemlerde hareket kısıtlılığı, kaba yüz görünümü ve ağır psikomotor bozukluk olur. Genelde 10 yaş civarında ölüm görülür.

GLİKOPROTEİNLERİN YIKIMI

Glükoproteinlerin oligosakkaritlerinin yıkımı **lizozomal** hidrolazların yaptığı bir paket tarafından sağlanır (bu pakette; α-nöraminidaz, β-galaktozidaz, β-helsozaminidaz, α- ve β-mannoizidaz, α-N-asetilgalaktozaminidaz, α-fukozidaz, endo-β-N-asetilglukozaminidaz ve aspartil glukozaminidaz bulunur). Bu enzimlerdeki eksiklikler glükoproteinlerin anormal yıkımı ile sonuçlanır ve dokularda anormal yığılmış glükoproteinlerin birikimi çeşitli hastalıklara yol açar. Bu hastalıklar arasında en iyi bilinenleri mannozidaz (β-mannoizidaz), fukozidaz (α-fukozidaz), siyalozidaz (α-nöraminidaz), aspartilglukozaminidaz (aspartilglukozaminidaz) ve Schindler hastalığıdır (α-N-asetilgalaktozaminidaz).

SENTEZLENEN PROTEİNLERİN HÜCRE İÇİNDE YÖNLENDİRİLMESİ VE HÜCRE İÇİ PROTEİN TRAFİĞİ

Proteinler ribozomlarda sentezlendikten sonra hem sentez sonrası modifikasyonların yapılması hem de ilgili noktaya yönlendirilmesi gerekir.

Hücre içinde bulunan serbest sitoplazmik ribozom ve endoplazmik retikulum membranına tutunmuş ribozomlar (GER ribozomları, granüler endoplazmik retikulum ribozomları), protein dağıtımı için başlıca karan verir. GER ribozomlarında sentezlenen proteinler N-terminal uçlarında öncül bir **sinial peptit dizesi** (sinial peptit, sinial sekans) içerirler, aynı amino asit dizisi sitoplazmik ribozomlarda sentezlenen proteinlerde bulunmaz. Böylece iki farklı protein sentez yolu ortaya çıkar; **GER ribozom yolu** ve **sitozolik ribozom yolu**.

GER ribozomlarında, başlıca üç grup protein sentezlenir:

- 1. Membran proteinleri;** plazma membranı, endoplazmik retikulum membranı, golgi membranı gibi (mitokondri membran proteinleri hariç)
- 2. Sekretuar proteinler;** bir hücrede sentezlenen ve hücre dışına atılan tüm proteinler.
- 3. Lizozomal enzimler**

Bu proteinler GER ribozomlarında sentezlendikten sonra, endoplazmik retikulum lümeninde işlenir, arkasından golgiye geçer ve ileri modifikasyonları yapılır. Arkasından golgiden veziküller içinde salınır ve hücre zarına yönlendirilir. Sekretuar proteinler veziküller sayesinde ekstrasölüler dış dünyaya salınırken bu arada plazma membran proteinleri vezikül içinde hücre zarına transfer edilmiş olur. Aynı zamanda organel membranlarına ait proteinlerde veziküller içinde organel membranlarına taşınır.

Sitozolik ribozomlarda ise mitokondriyal, nükleer, perokizomal ve sitozolik proteinler sentezlenir.

GRANÜLER ENDOPLAZMİK RETİKULUM (GER) RİBOZOMLARINDA SENTEZLENEN PROTEİNLER

Bu yolda sentezlenen proteinler, **N-terminal uçlarında** öncül bir amino asit dizisi içerirler, bu diziyi "**sinial peptit**" denir. Bu tip proteinler adlandırılarak **pre-pro-protein** olarak adlandırılır ve "**pre**" kısmı sinial peptidine denk gelir (preprokollajen, preprohormon gibi). ER lümenine geçiş sırasında sinial tanıma partikülü (SRP signal recognition particle), sinial peptidini tanıyarak ve proteini ER lümenine kabul eder. Daha sonra **sinial peptidaz** enzimi, sinial peptidini keser ve sentezi tamamlanmış protein endoplazmik retikulum lümenine düşer.

GER ribozomlarında sentezlenen proteinler, lümenine alınıp ve modifikasyonlara tabii tutulur. Modifikasyonlar, posttranslasyonel veya co-translasyonel olarak yapılabilir. Temelde üç işlem endoplazmik retikulumda yapılır; **amino asitlerin posttranslasyonel modifikasyonu, glükosilasyon ve tersiyer yapının** kazandırılması. Sonra bu proteinler bir vezikülün içine konular ve veziküller transport ile golgiye geçer ve ileri modifikasyonlarına devam edilir. Golgi de son modifikasyonları

Temel Bilimler 14. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 047

proteinler veziküllerle transportla golgiye geçerler. Golgide işlenen proteinlerin dağıtımında yine veziküllerle transportla gerçekleşir ve veziküllerin içinde protein işlenişleri devam edebilir. Veziküller kendilerine has kabuk proteinlerine sahiptirler ve hücre içinde organeller arasında transfer edilecek veya hücreden dışa salınacak (ekzositoz) proteinlerin taşınımını sağlarlar. **COP I, COP II** ve **klatrin** veziküllerde görülen en popüler kabuk proteinleridir. **COP I**, gerek golgi katmanları arasında gerekse de

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 14

14. Hücre içinde taşınmada görevli olmayan hangi proteindir?

Neksin

Temel Bilimler 14. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 048

golgiden endoplazmik retikulumla **retrograd taşıma** yapar. **COP II**, endoplazmik retikulumdan golgiye **anterograd transferde** rol alır. **Klatrin** ise golgiden çıkan ve plazma membranı da dahil olmak üzere hücredeki birçok yere yönlendirilen veziküllerde görülür. **COP I** veziküllerinin yapımı ayrıca **brefeldin-A** ile engellenir. Ayrıca ters trafikte mümkündür. GER ribozomunda sentezlenen proteinler, lümeninde işlenir, veziküllerle transporta golgiye geçer, son şekillenme dönüğü ve veziküller içinde yönlendirilir. Golgiden çıkan bazı veziküller endoplazmik retikulumla **retrograd bir taşıma** ile geri dönebilir ve böylece endoplazmik retikulum membranına bazı proteinleri geri taşıyabilirler.

Spesifik protein veya enzimlerin hücre içi taşınımında mutasyona karakterize hastalıklar	
HASTALIK	ETKİLENEN PROTEİN
Karaciğer tutulumlu α 1-antitripsin eksikliği	α 1-antitripsin
Chediak-Higashi sendromu	Lizozomal trafik düzenleyicisi
Faktör V ve VIII'in kombine eksikliği	Mannoz bağlayan bir lektin olan ERGIC33
Kistik fibroz	CFTR
Bazı Tip II diyabet formları	İnsülin reseptörü α -altı birimi
Ailesel hiperkolesterolemi (Tip II dişi lipidem)	LDL reseptörü
Gaucher hastalığı	β -glukozidaz
Hemofili A ve B	Faktör VIII ve IX
Kaltısal hemokromatoz	HFE
Hermansky-Pudlak sendromu	AP-3 adaptör kompleksi β 3A alt birimi
I-hücre (inküzyon hücre) hastalığı	N-asetilglukozamin-1-fosfat transferaz
Lowie oküloerebrorenal sendrom	PF ₂ 5-fosfat
Tay-Sachs hastalığı	β -heksozaminidaz
von Willebrand hastalığı	von Willebrand faktörü

SERBEST SİTOPLAZMİK RİBOZOMLARDA SENTEZLENEN PROTEİNLER

Sitozolik ribozomlarda mitokondriyal, nükleer, peroksisomal ve sitozolik proteinler sentezlenir. Sitosol plazmik ribozomlarda sentezlenen proteinlerin yine sinyal peptidi benzeri amino asit dizileri vardır. Bu uzantılara "öncül veya lider dizi" denmektedir. Bunlar aşağıdaki listede gösterilmiştir:

Proteinlerin yönlendirilmesinde kullanılan amino asit dizileri	
Hedefleme dizisi	Yönlendirilen organel
N-terminal sinyal peptidi	Endoplazmik retikulum
COP I veziküllerindeki karboksil terminale yerleşik KDEL dizisi	Endoplazmik retikulum lümeni
COP II veziküllerinde diasidik diziler (örn, aspartat-X-glutamat)	Golgi membranları
Mannoz-6-fosfat	Lizozom
PTS	Peroksisom
NLS	Nükleus
Amino terminal dizisi (20-30 rezidü)	Mitokondriyal matriks

GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ VE GLİKOLİZ

GLUKOZUN HÜCRE İÇİNE GİRİŞİ

Glikolitik yol, **glukozun enerji (ATP)** ve diğer metabolik yollarla ara ürünlerini sağlamak için **sitozolda** oksidasyonudur. Hüküm dokular glikoliz yapabilirler. Hemen hemen tüm şekerler glukozla dönüştürülebilir, bu yüzden glukoz karbohidrat metabolizmasının merkezinde yer alır. **Mitokondri ve yeterli oksijeni** olan hücrelerde **aerobik glikoliz** görülür ve glikolizin son ürünü pirüvatır. Glukozun laktata dönüştürülmesi ise **anaerobik glikolizdir**. İki arasında en önemli fark, gliseraldehit-3-fosfatın oksidasyonu sırasında oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ 'in tekrar oksidasyonu için NAD^+ oluşumu için, ya oksijen varlığı ya da laktata dönüştürme gereklidir. Anaerobik glikoliz, mitokondri olmayan **eritrosit** gibi hücrelerde veya egzersiz yapan kas gibi, dokularda yeterli oksijen sağlanmadığı durumlarda ATP oluşumunun ana yoludur. Glukoz hücre içine iki farklı yolla alınır; kolaylaştırılmış difüzyon ve kotransport.

Kolaylaştırılmış difüzyon: Glukozun hücre içine ana giriş yolu kolaylaştırılmış difüzyondur ve konsantrasyon farkına göre gerçekleşir. Kolaylaştırılmış difüzyonda **GLUT** (glukoz transporter) olarak adlandırılan ve membranda bulunan glukoz taşıyıcıları kullanılır.

GLUT'lar içinde biyokimyasal olarak en önemli GLUT 4'tür. GLUT 4 **kas, kalp kası ve yağ dokusunun** glukoz taşıyıcısıdır. Kas ve yağ dokusu kitle olarak vücudun en büyük hücre grubunu temsil eder. Dolayısı ile yemek sonrası dönemde artan kan şekeri pankreasın insülin salgılamasına yol açar. İnsülin ise kas ve yağ dokusundaki GLUT 4'leri uyarak, kan şekerinin hızla kas ve yağ dokusu tarafından alınmasını sağlar. Bu sayede yemek sonrası 2. saatte kan şekeri normoglisemik olur.

İnsülin kas ve yağ dokusunda GLUT 4'lerin sayısını ve aktivitesini artırır. Eğer insülin ile GLUT 4 arasındaki ilişki bozulursa kliniğe Diabetes Mellitus olarak yansır. İnsülin yoksa GLUT 4'ler uyanmaz, hasta "Tip I diyabet" kliniği ile tanımlanır; insülin varsa ve GLUT 4'ler yeterli kadar cevap vermiyorsa (hiperinülinemi eşlik eder), hasta "Tip II diyabet" kliniği ile tanımlanır.

Kotransport: Glukozun konsantrasyonundan bağımsız olarak Na^+ 'ın konsantrasyon gradyanı sayesinde glukoz- Na^+ ile beraber taşınır. Daha sonra Na^+ , Na^+ -K⁺ ATPaz kullanılarak hücre dışına enerji harcanarak atılır (**sekonder aktif transport**). Bu tip taşıma işlemi **barsak epitel hücreleri, böbrek tübülüsleri ve koroid pleksusta** olur. SGLT1 glukozun yanında galaktozu da taşır.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 23

23. Radyasyona bağlı enterit geçiren hastada hangi enzim eksikliği ortaya çıkması beklenir?

Maltaz

Temel Bilimler 23. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 079

Sindirim enzimlerinden:

- Protein sindiriminde görevli; aminopeptidazlar ve dipeptidazlar barsak şekerlerdir.
- Karbonhidrat sindiriminde görevli; maltaz, laktaz, sükras-izomaltaz ve trehalaz gibi disakkaridazlar barsak şekerlerdir.
- Tripsinojeni aktif şekli tripsine çeviren, enteropeptidaz (enterokinaz-A) da barsak hücrelerinden salgılanır.
- Protein sindiriminde görevli tripsinojen ise mide chief hücrelerinden salgılanır.
- Geri kalan tüm sindirim enzimleri pankreasın salgılandığı denebilir.

Gadalar mideye ulaşınca **gastrin** salgılanır. Gastrin, parietal hücrelerden **HCl** ve chief hücrelerinden **pepsinojen** salgılamasını uyarır. Asidik mide içeriği proteinleri **denatüre** eder ve enzimatik hidrolize daha açık hale gelir. **Pepsinojen**, bir proenzimdir (zimojen) ve mide asidi sayesinde aktif şekli pepsine çevrilir. Pepsin bir **endopeptidazdır** ve fenilalanin-tirozin-triptofan gibi aromatik amino asitler, dalı zincirli amino asitler, asidik amino asitler ve metionin amino asitinden yıkım yapar.

Mide içeriği ince barsağa ulaşınca **kolesistokinin (pankrezimin)** ve **sekretrin** salgılanır. Kolesistokinin sayesinde pankreasın zimojenler duodenuma dökülür, sekretrin sayesinde nötralizasyon gerçekleşir. Öncelikle **duodenumda sentezlenen**, ince barsak salgısı içinde bulunan ve proteolitik bir enzim olan **enteropeptidaz A** (enterokinaz) ile, tripsinojenden aktif şekli tripsin oluşturur. Tripsin otokataliz ile hem kendi proenzimini aktiflerken (tripsinojenden tripsin yapımını), hem de **kimotripsinojen**, **proelastaz**, **prokarboksipeptidaz** ve **proaminopeptidaz** gibi proenzimleri aktif hale geçirir. Yapısal olarak benzerlik gösteren tripsin, elastaz ve kimotripsin enzimlerine "**serin proteazlar**" adı verilir.



Şekil: Protein sindiriminde etkili olan zimojenlerin aktivasyonu

Tripsin, lizin ve arjinin amino asitlerine; **kimotripsin**, aromatik ve apolar yan grup taşıyan amino asitlere; **elastaz** ise glisin ve alanin gibi küçük ve yüksüz yan grubu olan amino asitlerin peptit bağlarına etki eder. Bu enzimlerle oluşan kısa peptit zincirlerine, artık ince barsakta intestinal peptidazlar etki eder. Karboksipeptidaz A-8 (**Zn taşıyan enzimlerdir**), karboksil terminaldeki amino asitli koparır; aminopeptidaz ise amino terminalden koparma yaparak, serbest amino asitleri oluşturur. Serbest amino asitler, en fazla jejunumdan olmak üzere tüm barsak mukozası boyunca **sodyum-bağı aktif transportla** emilirler.

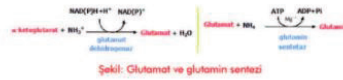
BIYOKİMYA

79

AMİNO ASİTLERİN SENTEZİ

GLUTAMAT, GLUTAMİN, PROLIN VE ARJİNİN SENTEZİ

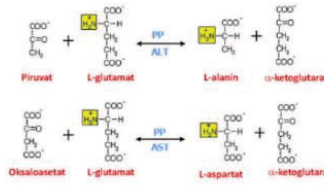
Glutamat oluşumu en fazla amino asit katabolizması sırasında α -ketoglutaratın transaminasyonu sırasında olur. **Glutamat/ α -ketoglutarat**, amino asit/ketoasit çifti tüm transaminasyon reaksiyonlarında ortak amin vericisi ve alıcısıdır. Glutamat ayrıca **glutamat dehidrogenaz** enzimi ile direk olarak α -ketoglutaratın NAD(P)H varlığında NH_3 ile birleşmesiyle de oluşur. Glutamata, **glutamin sentetaz** enzimi ile bir NH_3 daha eklenir ve glutamin oluşturulur. Glutamat ihtiyaç halinde **prolinin** ve **arjinin** öncüdür.



Şekil: Glutamat ve glutamin sentezi

ALANİN, ASPARTAT VE ASPARAJİN SENTEZİ

Piruvatın transaminasyonu alanini, oksaloasetatın transaminasyonu ise aspartatı oluşturur. Piruvat ve oksaloasetat kendileri için gerekli olan amino grubunu glutamattan alırlar. İki reaksiyonunda koenzimi **piridoksal fosfat**tır.



Şekil: ALT ve AST reaksiyonları

Asparajin, **asparajin sentetaz** enzimi ile aspartattan oluşur, amin vericisi glutamindir. Oksaloasetata bir NH_3 grubu aktarılacak aspartat, aspartata bir NH_3 grubu aktarılacak ise asparajin sentezlenir. Bu amino asitlerin yıkımları da oksaloasetat üzerinden gerçekleşir.



Şekil: Asparajin sentezi

İLGİLİ NOTLAR

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 97

97. Hangi kortikosteroid Cushing hastalığının tanısında kullanılır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

119

uyumuna rağmen, vücut yağ dokusu tükenmez. Aslında, vücut lipidlerinin yeniden dağılımıyla "santral obezite" görülür.

Yüksek lokal glukokortikoid konsantrasyonları, inflammatuar ve alerjik reaksiyonları inhibe eder veya azaltır. Glukokortikoidler, inflammatuar yanıtı farklı yollarla baskılar:

1. Fosfolipaz A2 aktivitesini inhibe ederek, böylece PGE'nin ve güçlü kemotaktik madde lökotrien B₄'ün sentezini azaltarak,
2. Üzozomların aktiviteilerini baskılayarak,
3. Vasküler permeabiliteyi azaltarak

ADRENOKORTİKAL FONKSİYON BOZUKLUKLARI

Primer adrenokortikal yetmezlik (Addison hastalığı): Adrenokortikal fonksiyonun bozulması nedeniyle tüm adrenal steroidlerin salgılanmasının azalması veya durması sonucu oluşur. Adrenal korteks atrofi, enfeksiyöz bir hastalık veya otoimmün bir bozukluğun sonucu olarak gelişir. Dolayımaki aldosteron ve kortizol seviyeleri azalırken, renin ve ACTH seviyeleri artar.

Konjenital adrenal hiperplazi: Adrenal bezdeki sentez enzimlerinin genetik kusuru sonucu gelişir. Kortizol elaklığı sebebiyle, hipofizden aşırı ACTH salgılanır olur ve adrenal bezde hiperplazi gelişir. En yaygın enzim elaklığı 21-hidroksilaz (CYP21) elaklığıdır ve bu bozukluğun neonatal tanısı 17-hidroksiprogesteron ölçülerek gerçekleştirilir. En şiddetli form ise tüm steroid hormonların sentezinin baskılandığı **steroidogenik akut düzenleyici (STAR) protein defektidir.**

Primer hiperkortizolizm (Cushing sendromu): Genellikle glukokortikoid üreten otoimmün bir adrenokortikal tümöre bağlıdır ve dolayımaki düşük ACTH seviyeleri ile karakterizedir. Glukokortikoid fazlalığı için tarif edilen etkilerin hemen hepsi bu sendromda ortaya çıkar. Hipofiz veya mediyarı eminen kaynaklı aşırı ACTH üretimi veya ektoptik bir odak tarafından aşırı ACTH üretimi yine adrenal kortekste kortizol üretiminde artışa neden olur. Hiperkortizolizm ACTH bağımlı Cushing hastalığıdır.

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 119

* Toplamda Cushing hastalığı, ektoptik ACTH sendromundan daha yaygındır, ayrılmada glukokortikoid sentezinin baskılanabilmesi ile birbirlerinden ayrılır. Cushing hastalığında, ardışık üç gün boyunca uygulanan yüksek dozlar doksametazon, ACTH salgısını baskılar. Akciğer başta olmak üzere malign dokudan çıkan ektoptik ACTH sendromunda ise, uygulanan yüksek dozlar doksametazona yanıt alınmaz ve ACTH yüksek kalmaya devam eder.

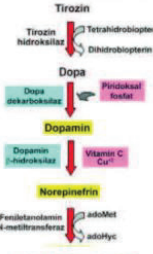
ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

Adrenal medulla, postsinaptik aksonal projeksiyonlardan oluşur, modifiye bir sempatik gangliyonudur. Bu nedenle, otoimmün sinir sisteminin sempatik bölümünün endokrin bileşeni olarak kabul edilebilir. Adrenal medulla, beyin sapı ve daha yüksek merkezlerden medulla spinalis aracılığıyla otoimmün efferent sinyalleri ileten çok sayıda preganglionik kolinerjik lif alır (sempatik gangliyonlar gibi). Adrenal medullanın, sinaptik aralığa norepinefrin salgılayan sempatik gangliyonlarından farklı, epinefrini sistemik dolaşıma salgılamazdır. Adrenal medulla hücreleri, kromafin granülleri içerirler için genellikle "kromafin hücreleri" olarak adlandırılır. Olgun kromafin granüllerinin katekolamin içeriğinin %80 epinefrin, %16 norepinefrin ve %4 dopaminin oluştuğu tahmin edilmektedir.

Adrenal medüller hücreler, plazma membranında **nöronal nikotinik (N_A)** reseptörlerine sahiptir ve **asetilkolin** ile uyarılır. Reseptörün uyarılması katekolaminlerin ekzositoz yolu ile salınmasını sağlar. Bu uyarı aynı zamanda **tirozin hidroksilaz** aktivitesini ve dolayısı ile katekolamin sentezini de uyarır.

KATEKOLAMİNLERİN SENTEZİ

Epinefrin (veya adrenalin) sentezi aitozole tirozin amino asitinin, tirozin hidroksilaz tarafından dopaya dönüşümü ile başlar. **Tirozin hidroksilaz** sentezin düzenleyici basamağıdır ve çalışmak için O₂ ve koenzim olarak tetrahidrobiopterin kullanır. Enzim katekolaminler tarafından negatif feedback ile allosterik olarak inhibe edilir. Enzim aynı zamanda cAMP bağımlı protein kinaz fosforilasyonu ile aktive edilir.



Şekil: Katekolamin sentezi

Sonraki basamakta dopa, **aromatik L-amino asit dekarboksilaz** dopamine dekarboksile edilir. Diğer L-amino asit dekarboksilazlar gibi koenzim olarak **piridoksal fosfat** kullanır. Dopaminergic nöronlarda dopamin daha fazla metabolize edilmez ve presinaptik veziküllerde depolanır. Noradrenergik nöronlarda ve adrenal medullada dopamin salgı granüllerine girer ve granüller içinde yüksek oranda norepinefrine hidroksile olur. Dopaminin norepinefrine dönüşümü, yine monooksijenaz grup enzim olan **dopamin-β-hidroksilaz** tarafından katalize edilir. Dopamin-β-hidroksilaz, **bakır** içeren bir enzimdir, **C vitaminini koenzim** olarak kullanır ve reaksiyon içi moleküler oksijen gerektir. Son basamakta norepinefrin, granüllerden aitozole çıkar ve **epinefrine** dönüşür. Adrenal medullada son ürün yüksek oranda epinefrindir. Bu reaksiyonda norepinefrinin amin grubuna bir **metil transferi** yapılır ve epinefrin oluşur. Katalizleyen enzim **feniletanolamin-N-metiltransferaz** ve metil grubu vericiyi yine **5-adenozilmetionindir.**

Katekolaminler kan beyin bariyerini geçemedikleri için, merkezi sinir sistemi kendi katekolaminlerini sentezler. Bununla birlikte, **dopa kan beyin bariyerini kolayca geçer** ve katekolamin sentezini artırır.

Dopamin (DA) ve norepinefrin (NE), tirozin hidroksilazın allosterik inhibitörleridir ve adrenal medullada katekolamin sentezini düzenlerler. Tirozin hidroksilaz aktivitesi ayrıca cAMP ve kolinerjik sinir aktivitesi ile düzenlenir.

KATEKOLAMİNLERİN YIKIMI

Katekolaminlerin inaktivasyonundan sorumlu iki enzim çoğu dokuda bulunur, ancak özellikle karaciğerde bol miktarda bulunur. Bu enzimler **sitozolik bir enzim olan katekol-O-metiltransferaz (COMT)** ve bir **mitokondriyal enzim**

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 107

107. Ateş, çarpıntı şikayetiyle gelen bronkospazm ve sağ kalp fibrozisi olan hastada idrar 5-HIAA düzeyi yüksek saptanıyor. En olası tanı?

İLGİLİ NOTLAR

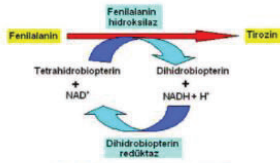
Klinik Bilimler 107. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 086

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Hartnup hastalığı: Triptofanı da içeren nötral amino asitlerin barsak ve böbrekte transport kusuru vardır. Genel bir nötral amino asidüri ve idrarda indol türevlerinde artış vardır. Triptofanın hem barsak emilimi hem de renal geri emilimi bozulduğu için triptofandan endojen olarak sentezlenen **niyasinin** seviyeleri düşer ve tabloya **pellagra semptomları** da girer. Idrarda indol bileşiklerinin yükselmesi (**5-hidroksiindolasetat** ve **indol-3-asetat**)tr) erişkinde **Karsinoid sendrom**, çocuklarda **Hartnup hastalığı**na akla getirmelidir.

Fenilalanin, fenilalanin hidroksilaz enzimi ile önce tirozine çevrilir ve tirozin katabolizmasına katılır. Fenilalaninin tirozine çevrilmesindeki kusurlar hiperfenilalaninemiyle sonuçlanır. Fenilalaninin tirozine çevrilmesiyle ilgili üç farklı kusur tanımlanmıştır.

1. Fenilalanin hidroksilaz kusuru (hiperfenilalaninemi tip I veya klasik fenilketonüri, PKU)
2. Dihidrobiopterin redüktaz kusuru (hiperfenilalaninemi tip II ve III)
3. Dihidrobiopterin sentezinde kusurlar (hiperfenilalaninemi tip IV ve V)



Şekil: Fenilalaninden tirozin oluşumu.

Fenilketonüride (PKU) normalde inaktif olan fenilalaninden fenilpirüvatın oluştuğu **amino transferaz yolu** aktif hale geçer. **Fenilalanin ve fenilpirüvat** kanda artar ve idrarda atılır. Fenilpirüvatın fazlası ise **fenilasetat** (idrarda fenasetilglutamin şeklinde atılır), **fenilasetilglutamat** ve **fenilaktata** çevrilir. Fenilasetat ter ve idrarın karakteristik kokusunu (fare kokusu) verir.

Fenilalanin ve metabolitlerinin birikimi normal beyin gelişimini bozar ve **mental retardasyon** meydana gelir. Hastalarda hiperaktivite, konvülsiyonlar ve **hipopigmentasyon** görülür. PKU'lu hastalarda diyetle yeterli kadar fenilalanin ve tirozin verilmesi mental retardasyonu önemi ölçüde engeller.

Fenilalanin hidroksilaz kofaktör olarak **tetrahidrobiopterin** gerektirir. Tetrahidrobiopterin NADH'ın kullandığı ve **dihidrobiopterin redüktaz** tarafından katalizlenen bir reaksiyonla indirgenir.

Dihidrobiopterin redüktaz eksikliğinde hiperfenilalaninemi tip II ve III ortaya çıkar. Bu tipin tedavisi daha karmaşıktır çünkü **tetrahidrobiopterin** aynı zamanda **L-Dopa** ve **5-hidroksitriptofan** oluşumu içinde gereklidir. Tetrahidrobiopterin bu hastalara verilemez çünkü hem kanda dayanıksızdır hem de kan beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle hastalığın bu tipinde, bu maddelerde diyetle karşılanmak zorundadır.

Hastalığın kesin tanısı kan fenilalanin düzeylerinin yüksekliğinin saptanması ile konur. Tarama testi olarak **Guthrie testi (tandem mass spektrometri)** kullanılır. Guthrie testi bacillus subtilisin kullandığı mikrobiyolojik bir tanı testidir.

Tirozin, beş basamaklı bir reaksiyonla fumarat ve asetoasetata parçalanır. Bu yoldaki enzim kusurlarından tirozinemi tip I, II, III ve alkaptonüri ortaya çıkar.

Tirozinemi Tip I'de (Tirozinaz) eksik enzim **fumarilasetoasetat hidrolaz**dır. Plazma tirozin ve metionin düzeyleri yükselmiştir. Akut tirozinaz da bebeklerde; ishal, kusma, gelişme geriliği ve vücut sıvılarında lavana kokusu vardır. Tedavi edilmeyen olgular ilk 6 ayda **karaciğer yetmezliğinden** ölürlür. Kronik tirozinaz da ise daha ilimli bir tabloya sahiptir ve ilk 10 yıl yaşamaya müsaade eder. Tedavide, fenilalanin, tirozin ve bazı olgularda metioninden fakir diyet verilir.

Tirozinemi Tip II'de (Richner-Hanhart Sendromu) eksik enzim **tirozin aminotransferaz**'dır. Artmış plazma ve idrar tirozin düzeyleri, orta derecede zeka geriliği ve göz-deri lezyonları bulunur.

Neonatal Tirozinemi'de (veya tip III) eksik enzim **p-hidroksifenilpiruvat hidroksilaz**'dır.

Alkaptonüride eksik enzim **homojentisat oksidaz**'dır. Hastalarda en çarpıcı klinik bulgu, açıkta bekleyen **idrarda renginin siyahlaşmasıdır**. Hastalığın ileri evrelerinde bağ dokusunda genel bir pigmentasyon (**okronoz**) ve **artrit** gelişir. Bağ dokuda biriken homojentisik asit kolajen sentezinde görev alan lilil oksidaz enzimini inhibe eder.

Lizinin azotlarından hiçbirisi transaminasyon reaksiyonuna katılmaz. Kronik-KoA üzerinden bütanoil-KoA'ya ardından yağ asitlerinin yıkım yollarına katılarak önce asetil-KoA'ya yıklar. Yıkım sırasında gerekli enzimlerden **aminoadipat- α -semialdehit sentaz**in oksidığı hiperlizinemi denen tabloyu ortaya çıkarır.

Metionin, propionil-KoA üzerinden metilmalonil-KoA'ya dönüşür ve ardından süksinil-KoA'ya dönüşerek Krebs döngüsüne dahil olur.

Valin, lösin ve izolösin, katabolizmasındaki ilk üç reaksiyon aynıdır ve yağ asitlerinin yıkımına benzer. Yıkımdaki ilk tepkime, transaminasyondur ve α -ketoasitler oluşur. Daha sonra bu α -ketoasitler mitokondrial **dallı zincirli α -ketoasitler dehidrojenaz** (veya **dekarboksilaz**) enzim kompleksiyle oksidatif dekarboksilasyona uğrar ve koenzim A tiyosterlerine dönüştürülür. Bu enzim kompleksinin bileşenleri, **piruvat dehidrojenaz** ve **α -ketoglutarat dehidrojenaz** enzim komplekslerine büyük benzerlik gösterir. Bahsi geçen üç enziminde koenzimleri aynıdır, **tiamin pirofosfat, lipoik asit, FAD, NAD ve KoA**'dır.

Metionin, izolösin, treonin ve valin, propionil-KoA üzerinden süksinil-KoA'ya döner. Bu yolla ilişkili iki hastalık daha vardır. Bunlardan ilki **propionil-KoA karboksilaz** eksikliğine bağlı gelişen **propionik asidemidir**. Artmış serum propionat düzeyleri vardır ve tedavide düşük proteinli diyet verilir. Diğer bozukluk ise **metilmalonik asidüridir** ve **metilmalonil-KoA mutaz** enzimi eksiktir.

Akça Ağaç Şurubu Hastalığı (Dallı Zincirli Ketonüri-MSUD) otozomal resesif kalıtlı ve idrar akça ağacı şerbeti veya karamela gibi kokar. Enzim kusuru **dallı zincirli α -ketoasit dehidrojenaz**'dır. Dallı zincirli üç amino asit ve bunların α -keto asitlerinin idrar ve plazma düzeyleri yüksektir. Doğan bebeklerde ilk hafta içinde semptomlar belirmeye başlar. Beslenme güçlüğü, kusma, letarji gibi nonspesifik semptomlarla başlar. Şiddetli beyin harabiyeti görülür ve ilk bir yaş içinde ölümle sonuçlanır. İntermitant **dallı zincirli ketonüri**, MSUD ile aynı enzim defektine sahiptir fakat enzim kusuru daha hafiftir. Daha geç belirti verir ve prognoz daha iyidir. Diyet tedavisine daha iyi cevap alınır.

İzovalerik **asidem**i'de İzovaleril-KoA dehidrojenaz enzimindeki kusurdan dolayı izovaleril-KoA birikir, izovaleril-KoA idrar ve terle atılır.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 137

137.Nötrofil bozukluklarından kronik granülomatoz hastalığın patogenezi:
Nötrofil içi öldürme işlevinde bozukluktur

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TİPİ UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

BIYOKİMYA

61

oksidan streslerle başa çıkamaz. Oksidan stres glukoz-6-fosfat eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonuçlanır.

Klinik Bilimler 137. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 061

4. Lökositler ve fagositoz: Nötrofil ve monositler fagosite ettikleri mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar miyeloperoksidaz ve serbest radikal sistemini içerirken, oksijen bağımsız mekanizmalar lizozomları ve bunların neden oldukları pH değişimlerini içerirler.

Miyeloperoksidaz sisteminde fagositik hücreler, hücre membranlarına yerleşmiş **NADPH oksidaz** sistemi ile moleküler oksijeni **süperoksit** (O_2^-) çevirirler. Oluşan süperoksit, **süperoksit dismutaz** enzimi ile H_2O_2 'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **miyeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 , Cl^- iyonları ile **hipokloröz asit** (HOC) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkili bir oksandır. Oluşan fazla hidrojen peroksit **katalaz** veya **glutathion peroksidaz**la nötralize edilir. NADPH oksidazın kanjenital elastikliğinde tekrarlayan piyjenik enfeksiyonlarla karakterize "**Kronik Granülomatoz Hastalık**" görülür.

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

5. Deoksitriboz oluşumu: Pürin ve pirimidin nükleositlerinin DNA replikasyonuna prekürsör olabilmeleri için, şekerinin deoksile edilmesi gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.

6. Aldoz redüktaz: Glukozun sorbitole dönüştürümünü 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.

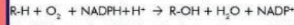
KSENObİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler; ilaçlar, besin koruyucular, kimyasal kansinjenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve bşcek ilaçları da içeren milyonlarca maddeyi içerir. Bu maddeler, herhangi bir yolla vücuda girerler, herhangi bir metabolik yollarla yoktur, çoğu zaman da maruziyetleri zararlıdır. Bu maddelerin bir şekilde vücuttan atılmaları 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, dehalojenizasyon, deüfrasyon, epoksidasyon, peroksidasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

Hidroksilasyon, faz I'in ana reaksiyonudur ve **monooksijenaz** veya **sitokrom P450** denen enzimlerle gerçekleştirilir. Monooksijenaz reaksiyonları **NADPH** ve **moleküler oksijen** kullanır hepisi **tek yönlüdür** bazı izoformlar **indüklenbilir**. Karaciğer **mikrozomlarında** 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 moleküller oksijenin bir atomunun hidroksilasyonda kullanılmasını, diğer

atomunun ise suya dönüşmesini sağlar. Ayrıca Adrenal korteksi 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, glutathion, metil** grubu ve **glisin** gibi moleküllerle yapılır. Ksenobiyotik metabolizmasında amaç, yabancı moleküllerin suya çözünürlüğünü artırmak ve idrar veya suda gibi bir sulu bileşenle atılmasını sağlamaktır.

Glutathionun kullandığı yerler;

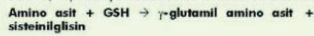
Ksenobiyotik faz II reaksiyonlarında konjugasyon amaçlı kullanılır.

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

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

Lökotrienlerin sentezlendiği lipoksijenaz yolunda, **LTA₄'ün LTC₄'e dönüşümü** sırasında yapıya tam bir glutathion katılması olur.

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



DİĞER MONOSAKKARİTLERİN METABOLİZMASI

FRUKTOZ METABOLİZMASI

Yıldığı 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. Dolayısıyla 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 glisoklene çevrilerek metabolize edilir.

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

Hekzokinaz: Fruktozu, fruktoz-6-fosfata çevirerek glisoklene dahil eder. Fruktoz için K_m 'i yüksektir, yani ilgisi azdır. Bu nedenle, karaciğerde aktivitesi düşüktür. Hekzokinaz, 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 vericisi 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 dihidroksi-asetonfosfat (DHAP) ve D-gliseraldehide yılır. DHAP direkt olarak glisoklene veya glukoneogeneze girebilirken, gliseraldehit **triokinaz** enzimi ile gliseraldehit-3-P'a çevrilir ve glisolitik yola dahil edilir.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 156

156.miyofosforilaz enzim eksikliği sonucu olan hastalık

İLGİLİ NOTLAR

56

BİYOKİMYA

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Toklukta glukoz-6-fosfat artışı glikojen sentezi allosterik olarak aktive ederken, aynı zamanda glikojen fosforilazı allosterik olarak inhibe eder.

Kovalent modifikasyonda, yine birbirine zıt çalışan hormonal sistemler etkilidir. Glukagon, adrenalin ve noradrenalin gibi hormonlar cAMP miktarını artırır. Böylece **glikojen fosforilazı fosforile ve aktive ederken; glikojen sentezi defosforile ve inhibe eder.** İnsülin ise, **glikojen sentezi defosforile ve aktive ederken; glikojen fosforilazı defosforile ve inhibe eder.** Kas **glikojen fosforilazı ayrıca Ca^{2+} ile aktive edilir.**

GLİKOJEN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Tip 0: Glikojen sentez eksiktir. Hiperketonemi belirgindir.

Tip Ia (Von Gierke Hastalığı): Glikojenoliz ve glukoneogenez yollarında, glukoz yapımında en son basamağı katalizleyen **glukoz-6-fosfat** enziminin karaciğer, böbrek ve barsaktaki eksikliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Glikojenoliz ve glukoneogenezle karaciğerde yeterince glukoz oluşmadığı için ciddi bir açlık **hipoglisemisi** görülür. Yağlı karaciğer ve hepatomegali olur. Karaciğerde ve renal tubüllerde glikojen birikimi görülür. **Hiperlaktik asidemi, hiperürisemi (gut), hiperlipidemi, keton cisimlerinde artış** görülür.

Tip Ib: Klinik Tip Ia'ya benzer ancak bu hastalarda **nötropeni** de görülür.

Tip II (Pompe Hastalığı): Lizozomal enzim eksikliğine bağlı olarak gelişen tek glikojen depo hastalığıdır α -1,4-glukozidaz ve α -1,6-glukozidaz (**asit maltaz**) enzimi eksiktir. **Lizozomlarda aşırı miktarda glikojen birikir.** Kan glukozu normaldir. **hipertrofik kardiyomyopati** gelişir.

Şekil: Glukoneogenez, glikolizin tam tersi şeklidir

Klinik Bilimler 156. soru
Tusem Biyokimya COMPACTUS Özet
Ders Notu Sayfa 056

Tip V (Mc Ardle): laktat kasi **glikojen fosforilaz** eksikliği vardır. Ağır egzersize belirgin intolerans vardır. Egzersiz sırasında laktat düzeyinde yükselme olmadan krampların görülmesi karakteristiktir. Kaslarda aşırı derecede glikojen depolanması vardır. Prognoz iyidir.

Tip VI (Hers Hastalığı): Karaciğer **glikojen fosforilazı** eksiktir.

Tip VII (Tauri Hastalığı): Kas ve eritrositlerde **fosfofruktokinaz-1** eksikliği vardır.

Tip VIII: Karaciğer fosforilaz kinazı inaktiftir.

Tip IX: Karaciğer ve kasta fosforilaz kinaz enzimi eksiktir.

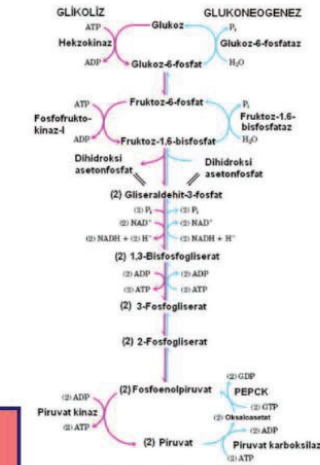
Tip X: Karaciğer ve kasta cAMP bağımlı kinaz aktivitesi yoktur.

GLUKONEOGENEZ VE KAN GLUKOZUNUN DENETİMİ

Glukoneogenez, karbonhidrat olmayan prekürsörlerden glukoz veya glikojen sentezlemeye verilen isimdir. Başlıca glukoneojenetik dokular karaciğer (en az %80'nini yapar) ve böbrektir (az miktarda ince barsakta yapar). Her üç dokuda da glukoz-6-fosfatı serbest glukozla çeviren **glukoz-6-fosfat** enzimi vardır.

Glukoneogenezin iki temel amacı vardır. Bunlardan ilki açlık sırasında, glukagon hakimiyetinde **kan şekeri**ni **normoglisemik** tutmak, ikincisi ise laktat, gliserol, propiyonat gibi **bazı moleküllerin kandan temizlenmesini** sağlamak. Özellikle sinir sistemi (öncelikli yakıt glukoz), eritrositler (tek yakıt glukoz),

testisler, renal medulla ve embriyolik dokular ana yakıt olarak glukozu ihtiyaç duyarlar. Ayrıca egzersiz sırasında kasta ağa çıkan, **eritrosit** ve **renal medulla**nın anaerobik metabolizmaları sonucu oluşan **laktat**ın ve yağ dokusu tarafından lipoliz sonucu kana salınan **gliserol**un kandan uzaklaştırılabilmesi için de glukoneogenez gereklidir.



Şekil: Glukoneogenez, glikolizin tam tersi şeklidir

Glukoneogenezde kullanılan substratlar; **glukojenik amino asitlerin karbon iskeletleri** (ölsin ve lizin dışındaki tüm amino asitler), **laktat**, **piruvat**, **gliserol**, **propiyonat** ve **Krebs döngüsünün asetil-KoA dışındaki ara elemanlarıdır.**

Glukoneogenez, glikolitik yolağın tam tersidir ve glikolizin üç allosterik enzimi (**glukokinaz, PFK-1** ve **piruvat kinaz**) karşıt allosteriklerle geri çevrilir. Sırası ile glukoneogenezdeki 3 düzenleyici basamağı inceleyelim:

1. **Piruvatın fosfoenolpiruvata çevrilmesi:** Piruvatın, fosfoenolpiruvata çevrilmesi iki basamakta gerçekleşir. İlk basamakta **piruvat karboksilaz**, ATP harcıyarak CO_2 ve **biyotin** varlığında piruvatı oksaloasetata çevirir. Piruvat karboksilaz enzimi **mitokondrial matrikste** bulunan tek glukoneogenez enzimidir (diğerleri sitoplazmada) ve **asetil KoA** pozitif allosterik efektördür. Daha sonra sitozole taşınan oksaloasetat ikinci allosterik enzim olan **fosfoenolpiruvat karboksil kinaz (PEPCK)** enzimi ile fosfoenolpiruvata çevrilir. Enzim GTP ve Mg^{2+} kullanır ve piruvat karboksilaz basamağında yapıya dahil edilen CO_2 serbest bırakılır.

TUSEM®

TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ



TUSEM®
—PORTAL—

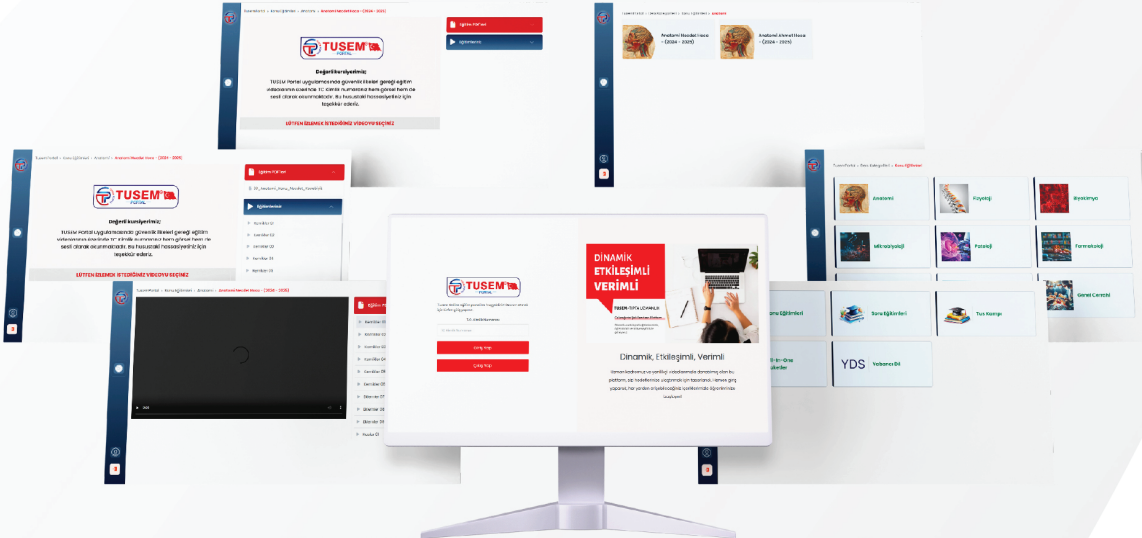
İLE MODERN BİR

TUS HAZIRLIK DENEYİMİ

TUSEMPORTAL, kullanıcı dostu arayüzü ve kapsamlı içeriğiyle,

TUS hazırlığında daha planlı, daha kontrollü ve

daha erişilebilir bir sürece dönüştürür.



MOBİL, TABLET VE PC UYUMLU

Güncel Video ders içerikleri,
kolay erişim ve ilerleme takibi

Kategorize edilmiş kaynaklar
ve hızlı erişim imkanı

EĞİTİMLERİMİZİ SATIN ALMAK İÇİN

www.tusemportal.com

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

