

2026 TUS 1. DÖNEM

Temel Bilimler 94 soru • Klinik Bilimler 97 soru



BIYOKİMYA

200/24

Biyokimya Konu kitabımız toplamda
24 soruya referans vermiştir.



18/16

18 Biyokimya sorusunun 16'sına 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 yanlışır?

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 29. soru

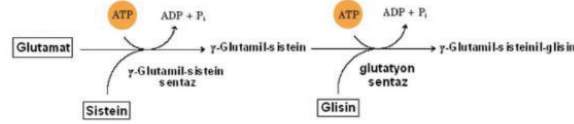
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 215

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2. H_2O_2 (hidrojen peroksit) indirgenmesi: H_2O_2 aerobik metabolizmanın bir ürünüdür ve ilaçlar, çevresel toksinler gibi etkenlerle ile devamlı oluşur. H_2O_2 ileri derecede **reaktif** ve DNA, proteinler ve doymamış yağ asitlerinde ciddi kimyasal değişikliklere yol açar. Bu reaktif oksijen radikalleri reperfüzyon hasarı, kanser, inflamatuvar hastalıklar ve yaşlanma gibi birçok olayda sorumlu tutulmaktadır. H_2O_2 hücrelerden uzaklaştırılmak zorundadır ve bunun için iki enzim görev alır: **glutasyon peroksidaz** ve **katalaz**.

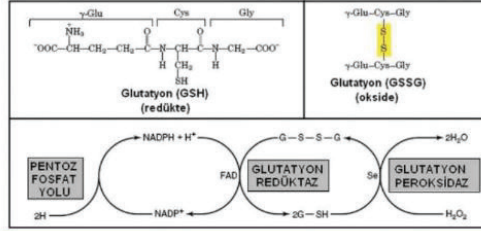
Glutasyon (**γ -glutamil sisteinil glisin**); glutamat, sistein ve glisin amino asitlerinin birleşmesiyle oluşur.

Şekil 5.43: Glutasyonun içinde üç amino asit bulunur: Glutamat, sistein ve glisin (γ -glutamil sisteinil glisin).



Hücrelerde bulunan **redükte glutasyon** H_2O_2 'i detoksifiye edebilir. Bu reaksiyon **selenyum** (selenosistein şeklinde) içeren bir enzim olan **glutasyon peroksidaz** ile katalizlenir ve koruyucu etkisi olmayan **okside glutasyon** oluşur. NADPH kullanan ve yapısında FAD içeren bir flavoenzim olan **glutasyon redüktaz** ise bu okside glutasyonu tekrar redükte glutatona çevirir.

Şekil 5.44: Glutasyonun okside ve redükte hali



Antioksidan özelliğın sistein amino asitinden kaynaklandığına dikkat ediniz. Bu sayede sistein glutatona antioksidan özellik kazandırır.

Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enzim eksikliğinde HMY yeteri kadar kullanılamaz, 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 (NADPH bağımlı malat dehidrojenaz, **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 glutasyon eritrositleri oksidatif hasardan korumaktadır. Birçok ilaçlar (antimalarial ilaç olan primakin ve sülfonamidler gibi) ve enfeksiyonlar yatkın bireylerde oksidan stres oluşturarak hemolitik krizlere yol açar. Ayrıca hastalığın bazı formlarında bakla yenmesi de hemolitik krizleri tetikler (favizm).

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 29

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



Temel Bilimler 29. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 216

Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'nu kullanamaz, NADPH üretemez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve oksidan streslerle başa çıkamaz. **Oksidan stres glukoz-6-fosfatı 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, nötralizasyon ve detoksifikasyon sitokrom p450 sistemi ile gerçekleşir.

4. **Lökositler ve fagositler:** Nötrofil ve monositler fagosite ettikleri mikroorganizmaları yok etmek için oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız mekanizmalar olmak üzere iki sistem kullanırlar. Oksijen bağımlı mekanizmalar myeloperoksidaz 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 'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan myeloperoksidaz sayesinde H_2O_2 klorür iyonları ile **hipokloröz asite** ($HOCl$) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkili bir ajandır. Oluşan fazla hidrojen peroksitte **katalaz** veya **glutatyon peroksidazla** nötrale edilir. NADPH oksidazın konjenital eksikliğinde tekrarlayan piyojenik enfeksiyonlarla karakterize "**Kronik Granümatöz Hastalık**" görülür.

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

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

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

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

6.1. KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler (Xenos=yabancı); ilaçlar, besin koruyucular, kimyasal kanserojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve böcek 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 **karaciğerdir** ve 30 kadar enzim görev alır.

Ksenobiyotiklerin organizmaya zararları üç ana başlık altında toplanabilir:

1. DNA, RNA ve proteinlerle kovalent bağlanarak yarattıkları sitotoksiste hücre ölümü ile sonuçlanabilir,
2. Bir proteine bağlanarak antijenitesini değiştirerek hapten gibi davranmasını sağlayabilir. Potansiyel olarak otoimmün hastalığa yol açabilirler,
3. Bazı moleküller kanserojen etkilerini gösterebilmek için sitokrom P450 ile aktive olmaları gerekir (indirek kanserojenler). Örneğin benzopiren P450 ile aktive olduktan sonra kanserojen haline gelir.

Ksenobiyotiklerin metabolizasyonu (detoksifikasyon terimi de kullanılır) iki faz içerir. **Faz I**, ana reaksiyon olarak hidroksilasyonu içerir ve **monooksijenaz** sistem (**sitokrom P450**, 150'den fazla izoformu vardır) 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, dehalojenizasyon, desülfirasyon, epoksidasyon, peroksijenasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 30

30. hangi enzimin fosforile olduğunda aktivitesi artar?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 210

Tablo 5.16: İnsülin hakimiyetinde olan yollar ve bu yolların allosterik enzimleri

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

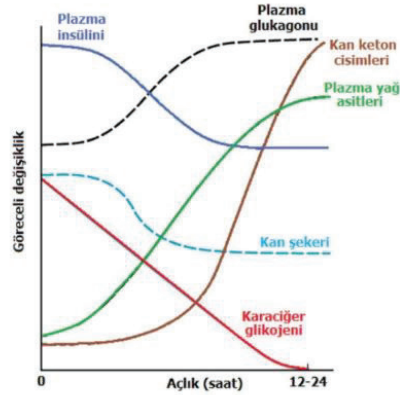
İnsülin membrandaki reseptörüyle etkileşir ve ikinci habercileriyle hücre içindeki tüm enzimleri defosforile eder. İnsülin hakimiyetinde çalışan yolların allosterik enzimleri defosforile aktifken, glukagon hakimiyetinde çalışan yolların allosterik enzimleri defosforile inaktiftir.

Tablo 5.17: Glukagon hakimiyetinde olan yollar ve bu yolların allosterik enzimleri

Glukoneogenez: Glukoz-6-fosfataz, fruktoz-1,6-bisfosfataz, fruktoz-2,6-bisfosfataz, piruvat karboksilaz ve fosfoenolpiruvat karboksikinas (PEPCK)
Glikojenoliz: Glikojen fosforilaz
Lipoliz: Hormona duyarlı lipaz

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.

Şekil 5.40: Açlık sırasında metabolik parametrelerdeki değişiklikler



Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 30

30. hangi enzimin fosforile olduğunda aktivitesi artar?

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 211

Tablo 5.18: Enerji metabolizmasında rol alan düzenleyici enzimlerin allosterik efektörleri ve kovalent modifikasyonla düzenlemeleri

	Karbonhidrat alımı	Açlık ve diabet	Kovalent modifikasyon		Allosterik efektör	
			Aktivatör	Inhibitör	Aktivatör	Inhibitör
GLÜKOLİZ						
Hekzokinaz	↑	↓				Glukoz-6-fosfat
Glukokinaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon		
PFK-1	↑	↓	İnsülin	Glukagon	ADP, AMP, Fruktoz 2,6-bisfosfat, Fruktoz 6-P, Pi	Sitrat, yağ asitleri, ATP
PFK-2	↑	↓	İnsülin	Glukagon		
Piruvat kinaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon	F-1,6-bisfosfat, ADP, AMP	ATP, alanin, yağ asitleri, asetil-KoA
Piruvat dehidrojenaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon	KoA, NAD, ADP, piruvat, Ca ²⁺ , Mg ²⁺	Asetil-KoA, NADH, yağ asitleri, ATP
GLÜKOJEN SENTEZ Ve YIKIMI						
Glukojen sentaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon	Glukoz-6-fosfat, ATP	
Glukojen fosforilaz	↓	↑	Glukagon	İnsülin	AMP, Ca ²⁺	
GLUKONEOGENEZ						
Piruvat karboksilaz	↓	↑	Glukagon, epinefrin, g.kortikoid	İnsülin	Asetil-KoA	ADP
PEPCK	↓	↑	Glukagon epinefrin, g.kortikoid	İnsülin		
Fruktoz-1,6-fosfataz	↓	↑	Glukagon epinefrin, g.kortikoid	İnsülin		AMP, fruktoz-2,6-bisfosfat
Glukoz-6-fosfataz	↓	↑	Glukagon epinefrin, g.kortikoid	İnsülin		
LİPOGENEZ						
Asetil-KoA karboksilaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon	Sitrat	Yağ asitleri
Sitrat liyaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon		ADP
Malik enzim	↑	↓	İnsülin	Glukagon		
LİPOLİZ						
Hormon duyarlı lipaz	↓	↑	Glukagon	İnsülin		
PENTOZ FOSFAT YOLU						
Glukoz-6-P dehidrojenaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon	Glukoz-6-fosfat, ATP	NADPH
6-fosfoglukonat dehidrojenaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon		NADPH
KOLESTEROL BİYOSENTEZİ						
HMG-KoA reduktaz	↑	↓	İnsülin	Glukagon		Kolesterol, malonil-KoA
LİPOPROTEİNLERİN KULLANIMI						
Lipoprotein lipaz	↑	↓	İnsülin			

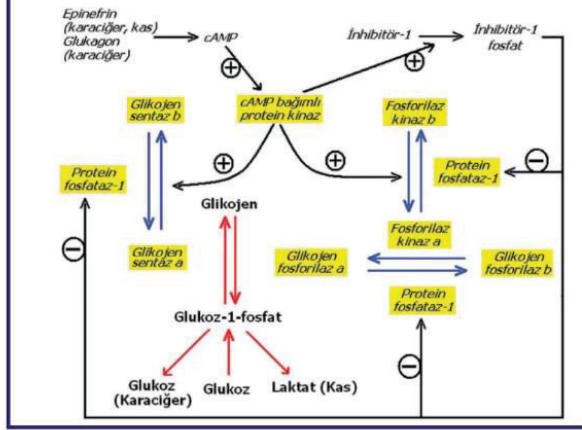
Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 30

30. hangi enzimin fosforile olduğunda aktivitesi artar?

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 30. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 196

Şekil 5.33: Glikojen sentez ve yıkımının düzenlenmesi



Kas glikojen fosforilazı ayrıca Ca^{2+} ile aktiflenir. Kas kasılması sırasında, hızlı ve acil şekilde glukoz ihtiyacı vardır ve bu glukozlar başlıca glikojen deposundan elde edilir. Sinir uyarısı zarları depolarize edince, sarkoplazmik retikulumdan kas hücresi sarkoplazması içine Ca^{2+} salınımı gerçekleşir. Ca^{2+} , fosforilaz kinazın dört alt biriminden birine (5 alt birimine, kalsiyum bağlayıcı protein olan **kalmodyulin**in aynısıdır) bağlanır ve fosforilaz kinazı aktifler. Bu enzimin α ve β alt birimlerinin serin rezidüleri ise fosforilasyon ile aktiflenir. Fosforilaz kinaz enzimi glikojen fosforilazı fosfatlayarak aktif hale getirir. Kasta Ca^{2+} 'un sarkoplazmik yükselmesi 5 alt birimine bağlanarak enzimi fosforile edilmesine gerek kalmadan aktifleştirir. Kas gevşediğinde ise Ca^{2+} sarkoplazmik retikuluma geri döner ve fosforilaz kinaz inaktif duruma geçer. Karaciğerde ise epinefrin veya norepinefrin ile oluşan α 1-adrenerjik uyarı, sitozolde Ca^{2+} miktarını yükseltir ve Ca^{2+} /kalmodyulin duyarlı fosforilaz kinazı aktifleyerek glikojenolizi uyarır.

4.4. GLİKOJEN METABOLİZMASI BOZUKLUKLARI

Tip 0: Glikojen sentaz eksiktir. Enziminin karaciğerde eksik olmasından kaynaklanan bir hastalıktır. Yaşamın ilk günlerinde açlığı takiben hipoglisemik konvülsiyonlarla ortaya çıkar. Hiperketonemi belirgindir. Erken dönemde ölümlü sonuçlanır.

Tip 1a (Von Gierke Hastalığı): Glikojenoliz ve glikoneogenez yollarında, glukoz yapımında en son basamağı katalizleyen **glukoz-6-fosfat** enziminin karaciğer, böbrek ve barsaktaki eksikliği sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır.

Organizmada açlık döneminde glukagon hakim hormondur, glikoneogenez ve glikojenoliz ise glukagon hakimiyetinde kan şekerini normoglisemik yapmaya çalışan iki metabolik yoldur. Bu çocuklar glukagon hakimiyetine geçince kan şekerini normoglisemik yapan iki metabolik yolağıda kullanamazlar, çünkü her ikisi de son basamağında glukoz-6-fosfat kullanılır. Sonuç olarak glikojenoliz ve glikoneogenezle karaciğerde yeterince glukoz oluşmadığı için ciddi bir açlık **hipoglisemisi** görülür. Yağlı karaciğer ve hepatomegali olur. Karaciğerde ve renal tubullerde glikojen birikimi görülür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 31

31. hangi ETZ elemanın kofaktörü bakırdır?

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 095

TUSEM®
TIP UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Tablo 3.3: Enzimler için kofaktör olarak görev yapan bazı inorganik elementler.

Cu ²⁺ (bakır)	Sitokrom oksidaz, Monoamin oksidaz, Lizil oksidaz, askorbat oksidaz, trozinaz, süperoksit dismutaz, dopamin-β-hidroksilaz
Fe ²⁺ ve Fe ³⁺ (demir)	Hemoprotein ailesi, aromataz, akonitaz, ferrodoksin, ribonükleotit redüktaz, ksantin oksidaz
K ⁺ (potasyum)	Piruvat kinaz
Mg ²⁺ (magnezyum)	Helkzokinaz, glukoz-6-fosfataz, piruvat kinaz
Mn ²⁺ (mangan)	Arginaz, ribonükleotit redüktaz, galaktozil transferaz, izositrat dehidrojenaz, glutamat sentetaz, piruvat karboksilaz, fosfoenolpiruvat karboksik kinaz, 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)	Glutatyon peroksidaz, deiyodinaz, ribonükleotit redüktaz
Zn ²⁺ (çinko)	Karbonik anhidraz, alkol dehidrojenaz, karboksipeptidaz A ve B, DNA polimeraz, ALA dehidrataz, glutamat dehidrojenaz, alkalin fosfataz, matriks metalloproteinaz adenozin deaminaz, fosfolipaz C, lösin amino peptidaz
Ca ²⁺ (kalsiyum)	Amilaz, rennin
Mn ²⁺ (mangan)	Süperoksit dismutaz mitokondriyal izoenzim
Cu+2 ve Zn+2	Süperoksit dismutaz sitoplazmik izoenzim

1.4. Enzim Kinetiği:

Substratlar, enzimdeki aktif bir bölgeye bağlanırlar. **Aktif bölge** hem substratı tanıyıp bağlayan hem de kimyasal dönüşümün gerçekleştiği bölgedir. Enzimler, reaksiyonun hızını artırırlar, dengeye ulaşacak süreyi azaltırlar, fakat denge sabiti ve denge yönünü etkilemezler.

Enzimler, kimyasal bir reaksiyonu hızlandırmak için farklı mekanizmaların kombinasyonunu kullanırlar.

1- Asit-baz kataliz: Aktif bölgedeki amino asit, varsa koenzim/kofaktör/prostetik grupların iyonize olan noktaları, asit veya baz gibi hareket ederek katalize katkıda bulunur. Aktif bölgede **histidin** ve **aspartat** başta olmak üzere asidik ve bazik yan zincirli amino asitlere rastlanır.

2- Kovalent kataliz: Enzim ve substrat arasında geçici bir kovalent bağ kurulur. Kovalent katalizde aktivasyon enerjisi engeli daha düşüktür ve doğal olarak reaksiyon hızlanır. Özellikle grup transferlerinin katalizleyen enzimler arasında yaygındır. Kovalent katalizde enzimin aktif bölgesinde sıklıkla rastlanan amino asitler genellikle **serin**, **sistein**, **lizin** ve **histidindir**.

3- Metal iyonlarıyla kataliz: Enzim üzerine bağlı veya ortamdan alınan bir metal iyonu substratı enzime yönlendirmeye veya geçiş durumunu stabilize etmeye çalışır. Metaller ayrıca oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına da aracılık eder.

Enzim, tepkimenin dengesini değil hızını etkiler.



E'nin enzim, S'nin substrat ve P'nin ürün olduğu yukarıdaki tepkimede ES ve EP, enzimin substrat ve ürünle oluşturduğu geçiş kompleksleridir. S ve P arasındaki bu tepkime, tepkime süresince enerji değişikliklerini gösteren bir tepkime koordinat diyagramı ile gösterilebilir. (Şekil 3.1)

Zemin durumu her iki yöndeki tepkime için de başlama noktasıdır. Şekil 3.1'de P'nin zemin durum serbest enerjisi S'den daha düşüktür, böylece S'den P'ye dönüşüm reaksiyonunda ΔG negatiftir. Dolayısı ile reaksiyon S'den P'ye doğru akar ve denge P lehinedir. Tepkimenin ilerlemesi için tepe noktası aşılmalıdır.

Dipnot: Harper, Yakınlık ile kataliz, Gerilme ile kataliz olmak üzere iki farklı mekanizmaya daha yer verir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 31

31. hangi ETZ elemanın kofaktörü bakırdır?

Temel Bilimler 31. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 125

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2.1. OKSİDAZLAR:

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 (tüm sitokromların hem içerdiği unutulmamalıdır). 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. Dolayısı ile bu protein her bir zincirde **bakır** (toplamda iki adet) ile her bir zincirde **hem** halkası (toplamda iki adet) ve bu halkalara tutunmuş iki adet **demir** içerir.

Tablo 4.2: Sitokrom oksidazın özellikleri

1. Hem prostetik grubu içerir.
2. Solunum zincirinin son elemanıdır.
3. CO, siyanür, H₂S (hidrojen sülfür) ile bloke edilir.
4. 2 molekül **Hem** ("hem" içinde demir içerir), 2 molekül **bakır** içerir.

Diğer oksidazlar prostetik grup olarak **flavin mononükleotid (FMN)** ve **flavin-adenin dinükleotid (FAD)** içerirler ve bunların ikisi de **riboflavin (B₂)** vitamininden üretilirler. Bir çok flavoprotein vazgeçilmez kofaktör olarak bir veya daha çok sayıda metal içerir ve bunlara **metalloflavoprotein** denir. **FAD ve FMN enzimlerine sıkı şekilde bağlıdır ve kolayca ayrılmaırlar. (Prostetik grup)**

Tablo 4.3: Diğer önemli oksidaz enzimleri

1. **L-amino asit oksidaz** → Böbrekte bulunan ve L-amino asitlerin oksidatif deaminasyonundan sorumlu enzimdir. Kofaktör olarak FMN prostetik grup kullanır.
2. **Ksantin oksidaz** → Molibden ve FAD içerir. Pürin bazlarının ürik aside çevrilmesinde rol oynar.
3. **Aldehit dehidrojenaz** → Karaciğerde bulunur, FAD'a bağlıdır, molibden ve hem dışı Fe içerir.

2.2. 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. Bu enzimlerin hepsi kendi substratlarına özgüdür ve koenzim veya elektron taşıyıcı olarak **NAD** gibi bir başka molekülü kullanırlar.
2. Substrattan oksijene giden elektron taşıyıcı yolda bir yapıtaşı olarak bulunurlar (ETZ'nin kompleks I, II ve III'ü dehidrojenaz grubu enzimlerdir).

Birçok dehidrojenaz, koenzim olarak **nikotinamid adenin dinükleotid (NAD⁺)** veya **nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADP⁺)** kullanır. NAD ve NADP, ikisi birden **niacin** vitamininden türetilirler. Bu koenzimler, dehidrojenazların özgül substratı tarafından indirgenirler ve uygun bir elektron alıcı tarafından tekrar okside edilirler. Genel olarak **NAD⁺ bağımlı dehidrojenazlar** metabolizmanın **oksidatif yollarında** (glikoliz, sitrik asit döngüsü, mitokondrial solunum zincirinde) yer alırken, **NADP⁺ bağımlılar** ise yağ asidi ve steroid sentezi gibi **indirgeyici sentezlerde** rol alırlar. NAD⁺ ve NADP⁺ apoenzimlerine sıkı bağlı değildirler, istedikleri zaman ayrılabilirler ve başka bir dehidrojenaz enziminin katalizlediği tepkimeye elektron alıp verebilirler.

Dehidrojenazlarda flavin grupları içerirler. Riboflavine bağlı dehidrojenazların çoğu solunum zincirine elektron taşınması ile ilgilidirler. **Süksinat dehidrojenaz, ağır Ko-A dehidrojenaz** ve mitokondrial **gliserol-3-fosfat dehidrojenaz** gibi enzimler elektronları, doğrudan doğruya substrattan solunum zincirine (ortak taşıyıcı molekül olan Koenzim Q'ya) aktarırlar ve prostetik grup olarak **FAD** kullanırlar.

125

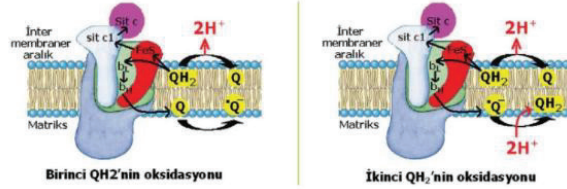
Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 31

31. hangi ETZ elemanın kofaktörü bakırdır?

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Biyolojik Oksidasyonlar ve Oksidatif Fosforilasyon

Şekil 4.16: Kompleks III'de gerçekleşen Q cycle



İlk QH₂ okside olurken, elektronlardan biri Rieske FeS proteini üzerinden sitokrom c1'e, diğeri sitokrom b'nin bileşeni olan b_L'ye aktarılır. b_L üzerinden elektron tekrar Q'ya döner ve semikinon (Q_•) oluşturulur. İkinci QH₂ okside olurken aynı döngü tekrarlanır ve b_L üzerinden dönen elektron semikinona aktarılır ve QH₂ yapılır.

Kompleks III, sitokrom c1 düzeyinde BAL (dimerkaprol) ve antimisin A ile inhibe olur.

Sitokrom c: Suda çözünen, zarlar arası boşlukta bulunan ve hareketli küçük bir "hem" proteinidir. Kompleks III'ten aldığı elektronları kompleks IV'e aktarır.

KOMPLEKS-IV (Sitokrom oksidaz, sitokrom a-a₃): Elektronları sitokrom c'den moleküller oksijene taşıırken oksijeni de suya indirger. Elektronlar sitokrom c'den oksijene akarken, elektron çifti başına **iki adet proton (H⁺)** matristen intermembraner aralığa pompalanır. Sitokrom oksidaz Siyanür (CN⁻), hidrojen sülfür (H₂S) ve karbonmonoksit (CO) ile inhibe olur.

Temel Bilimler 31. soru
 Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 138

Kompleks IV veya sitokrom oksidaz, iki farklı polipeptit zincirinden oluşur; sitokrom a ve sitokrom a₃. Her zincir birer tane hem taşır; "hem a" ve "hem a₃". Ayrıca yapısında iki tane de **bakır** atomu içerir. Sitokrom oksidaz elektron transport zincirinde bulunan tek **oksidaz** grubu enzimdir. Oksidatif fazda bulunan diğer kompleksler (kompleks I, II, III) **dehidrojenaz** grubu enzimlerdir (oksidaz ve dehidrojenazlar, oksidoredüktaz grubu enzimlerin alt aileleridir). Sitokrom oksidazın oksijen ilgisi çok yüksektir. Ortamdaki tüm oksijen tükenene kadar oksijeni bağlar. Elektron transport zincirine, nereden girerse girsün oksijene ulaşan her elektron çifti başına bir molekül su oluşur.

Sitokrom oksidaza bağlı bir moleküler oksijenin (O₂) tamamen suya indirgenebilmesi için toplamda 4 adet elektron aktarılması gerekir. Oksijen tamamen indirgenene kadar kompleks IV'e bağlı kalır. Eğer oksijen molekülü dört elektron alıp iki molekül suya indirgenemezse reaktif oksijen radikalleri (reactive oxygen species, ROS) oluşur. Yani eksik elektronla indirgenme son ürün olarak su yerine ROS oluşacaktır. Tek elektron ile indirgendığında süperoksit anyon (O₂⁻), iki elektronla indirgendığında hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşur. H₂O₂ ferröz demir varlığında veya bakır sayesinde serbest hidroksil radikale (HO[•]) dönüşebilir ki hem hidroksil radikali hem de süperoksit anyon hücre için oldukça toksik radikallerdir. Süperoksit radikali, hızlıca süperoksit dismutaz (SOD) ile H₂O₂'ye, arkasından glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi enzimlerle suya çevrilerek oksidan potansiyellerinin sonlandırılması gerekir. SOD enziminin insanda üç farklı formu vardır; sitoplazmik (SOD-1), mitokondrial (SOD-2) ve ekstrasellüler sıvılarda bulunan (SOD-3) formu. SOD-2 mitokondride eksik elektronla indirgenen ve oluşan süperoksit anyonu uzaklaştırmada önemlidir.

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

Biyokimya / Nükleik Asitler

olmaz. Dolayısı ile bu farklılık sayesinde spesifik proteinler adenin metilasyonunu kullanarak yeni sentez edilmiş DNA'yı tarar. 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. Bu defekt daha sonra baz eşleme kurallarına göre normal hücresel enzimler ile doldurulur. *Uygunuz onarım en sık görülen kalıtsal kanserlerden biri olan herediter nonpolipozis kalan kanseri (HNPCC) ile ilişkilendirilmiştir.*

Temel Bilimler 32. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 366

omurga bozulmaksızın uygun pürin direk yerleştirilmektedir. **DNA üzerinde bulunan sitozin, adenin ve guanin bazıları deaminasyon ile sırasıyla: urasil, hipoksantin ve ksantine dönüşür.**

Bu bazların hiçbirinin normalde DNA'da bulunmaması nedeniyle spesifik **N-glikozilazların** bu anormal bazları tanınması ve DNA'dan çıkarması şaşırtıcı değildir. Bazın çıkarıldığı defekt bölgesi işaretlenir ve apürinik veya apirimidinik endonükleazın abazik şekeri eksize etmesine olanak tanınır. Daha sonra uygun bir baz onarım DNA polimeraz ile yerleştirilir ve ligan DNA'yı orijinal haline geri döndürür. Bu olaylar serisi baz eksizyon onarımı olarak isimlendirilmektedir. MUTHY ilişkili polipozis (MAP) sendromu baz eksizyon tamirinin bozulmasıyla ilişkilidir.

3-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. İlk iki onarım tipine göre daha fazla gen ürünü gerektiren bu kompleks süreç, defekt taşıyan ipliğin üzerindeki iki fosfodiester bağının hidrolizini gerektirir. İplik çıkarıldıktan sonra başka bir polimerazın etkisi ile tam baz eşleşmesi ile replasman yapılır ve uçları mevcut ipliklere DNA ligan ile bağlanır.

Xeroderma pigmentosum (XP) otozomal resesif genetik bir hastalıktır. Klinik sendrom güneş ışığına (ultraviyole) aşırı duyarlılık ile ardından multipl cilt kanserlerinin oluşumu ve erken yaşta ölümü içermektedir. Cilt kanseri gelişme riski 1000-2000 kat artmıştır. Kalıtsal defekt hasarlı DNA'nın onarımını, özellikle tüm dimerlerini içeriyor gibi görünmektedir. Xeroderma pigmentosum hastalarının hücre kültürlerinde nükleotit eksizyon-onarım süreci açısından düşük aktivite görülmektedir. Cockayne sendromu ve trikotiyodistrofi yine bu onarımın kusuru ile ilişkilidir.

4-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. G₁/G₂ fazlarındaki çift zincir kırıkları homolog olmayan uçların birleşmesi ile olurken; S, G₂ ve M fazında ise bu kırıklar homolog rekombinasyon ile tamir edilir. DNA'nın onarılması için, hücre döngüsünün gecikmesinden, durdurulmasına, apoptoz ve hücresel yaşlanmaya kadar uzanan geniş bir yelpazedir. Homolog olmayan uçların birleşmesi bozulduğunda; şiddetli kombine immün yetmezlik (severe combined immunodeficiency, SCID) ve radyasyona duyarlı ağır kombine yetmezlik (Radiosensitive Severe Combined Immunodeficiency, RS-SCID) ortaya çıkar. Homolog rekombinasyon bozulduğunda ise; ataksi telanjektazi benzeri bozukluk, Nijmegen kırılma sendromu, Bloom sendromu, Werner sendromu, Rothmund-Thomson sendromu ve meme kanser duyarlılığı (BRCA-1 ve BRCA-2) görülür.

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 yapıncaya kadar döngünün ilerlemesi durdurulur. Tümör süpresör bir protein olan p53, G1 ve G2 kontrol noktalarında kilit rol oynamaktadır.

366

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 33

33. 5-Florourasil hangi enzimi inhibe eder?

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Nükleik Asitler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

asit mitokondri dış zarından intermembraner aralığa geçer orotik asit oluşur ve oluşan orotat tekrar sitozole çıkar. Dihidrorotat dehidrojenaz enzimi aynı zamanda metalloflavoprotein yapısındadır, içeriğinde "hem" dışı demir ve FAD içerir.

Orotat, PRPP ile reaksiyona girerek orotidin monofosfat üzerinden üridin monofosfat (UMP) oluşturur. **Orotidin monofosfat sentezde oluşan ilk pirimidin nükleotitidir ve diğer pirimidin nükleotitlerinin ortak öncüsüdür.** UMP'nin, fosforillenmesi UTP'yi oluşturur. UTP, glutaminden bir amino grubu alarak CTP'ye dönüşür. UTP ve CTP, RNA sentezinde kullanılır.

Ara basamakta UDP'nin riboz parçası deoksiriboza indirgenerek dUDP oluşur. Enzim, **ribo-nükleotit redüktazdır.** dUMP, N⁵,N¹⁰-metilen tetrahidrofolatla dTMP'ye çevrilir. Fosforilasyonlarla CTP ve TMP'den DNA'nın prekürsörleri olan dCTP ve dTTP oluşur.

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 341

dirgenmesi zorunludur. **Metotreksat**, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek antineoplastik etkisini gösterir. **5-Florourasil** ise dUMP'nin yapısal analogudur ve **timidilat sentaz** enziminin yarışmalı inhibitörüdür.

Pirimidin sentezinde RNA yapısına girecek olan bazların sentezinde folat karbon vericisi olarak rol almaz, ama DNA yapısına girecek olan timidilat sentezinde koenzim olarak rol alır. Timidilat sentazın katalizlediği bu reaksiyon önemlidir. Çünkü sadece timidilat yapımı engellenerek DNA sentezi bozulabilir. Timidilat sentaz bu yüzden oldukça önemli bir reaksiyondur ve birçok antineoplastik hedefidir.

Metotreksat (4-amino-10-metilfolat) ve **aminopterin** (4-aminofolat) bu amaçla kullanılan dihidrofolat redüktaz yarışmalı inhibitörleriyken, **5-florourasil** ve **5-florodeoksüridin** gibi ajanlar flordeoksüridilata dönüşürler ve timidilat sentaz enzimi üzerinde yarışmalı inhibisyon oluştururlar.

Flusitozin, mantar hücrelerinde sitozin deaminazla 5-florourasile döner ve antifungal etkilidir.

İdoksüridin (iyododeoksüridin), timidilatın DNA'ya katılmasını engeller ve viral enfeksiyonlarda kullanılır.

Sitarabin (sitozin arabinozid), sitozinin yerine geçerek DNA sentezini inhibe eder.

6-Azaüridin ve **azarabin** pirimidin biyosentezini inhibe eder.

5-Azasitidin, DNA sentezini durdurur ayrıca bazların metilasyonunu engelleyerek hipometilasyona sebep olur.

Azatimidin, viral reverse transkriptazı inhibe eder ve bu yüzden AIDS tedavisinde kullanılır.

Ayrıca pirimidinler de salvage yollarına girerek tekrar kullanılabilirler. Bu yollarda pirimidin fosforiboziltransferaz enziminin yardımıyla nükleotitlere dönüşürler.

2.5. PİRİMİDİN SENTEZİNİN KONTROLÜ

Pirimidin biyosentezinin ilk reaksiyonu olan karbamoil fosfat sentaz II reaksiyonu **UTP** ve **pürin nükleotitleri** tarafından inhibe edilirken, **PRPP** tarafından aktive edilir. İkinci reaksiyon olan aspartat transkarbomilaz da allosterik bir enzimdir ve CTP tarafından inhibe edilirken, ATP tarafından aktive edilir.

Pürin ve pirimidin biyosentezi birbirine paraleldir ve birbirlerinin sentezini de kontrol ederler. Pürin ve pirimidin sentezindeki birçok basamak birbirlerinin sentezini çapraz-düzenlemeyle kontrol ederler. Ayrıca PRPP sentaz enzimi, hem pürin hem de pirimidin sentez yolları için PRPP üretir ve dolayısı ile hem pürin hem de pirimidin nükleotitleriyle negatif feedback yoluyla kontrol edilir.

341

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 33

33. 5-Florourasil hangi enzimi inhibe eder?

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Nükleik Asitler

Baz analogları normal bazın yerini alabilen moleküllerdir. Analogun bazın yerini alması replikasyon ve transkripsiyonda değişikliklere yol açar. Baz analoglarına örnekler arasında; 5-bromourasil, 2-aminopürin, 6-merkaptopürin ve asikloguanosin sayılabilir. **5-bromourasil** DNA replikasyonu sırasında adenin veya guaninin her ikisi ile de eşleşebildiğinden mutasyonlara yol açar. Bir adenin analogu olan **2-aminopürin** aynı yolla timin

Temel Bilimler 33. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 348

guanin analogudur ve en sık antiviral olarak kullanılır. Herpes simpleks enfeksiyonları için etkili bir tedavi yöntemidir. Baz analogları ayrıca bazı enzimleri inhibe ederek DNA sentezini inhibe edebilir. **5-florourasil**, timidilat sentezi inhibe eden bir timin analogudur, timin sentezini ve böylece DNA sentezini inhibe eden antimetabolit ailesine aittir bir ajandır.

İnterkalasyon ajanları, baz çiftleri arasına girebilen ve DNA çift sarmalını şaşırtan moleküllerdir. Bu ajanlar, etidyum bromid, akridin turuncusu ve aktinomisin D'yi de içeren, hidroforik heterosiklik halkasal moleküllerdir. Bu ajanların DNA'ya eklenmesi replikasyon, transkripsiyon ve onarımı bozar; böylece bu ajanların mutajen etkisini ortaya çıkarır. **Etidyum bromid**, florosan bir moleküldür laboratuvarında DNA ve RNA parçalarını gel elektroforezinde göstermek için yaygın olarak kullanılır. **Akridin turuncusu**, yine florosan özelliği sebebiyle benzer amaçla kullanılır. **Aktinomisin D** ise, bazların yerine geçerek hem replikasyonu hem de transkripsiyonu etkileyen kemoterapötik bir ajandır. Gestasyonel trofoblastik neoplazilerde, Wilms tümörü ve rabdomyosarkomda kullanılır. Aynı zamanda antibiyotik özelliği vardır ama toksisitesi sebebiyle sık kullanılmaz.

İnsan genomu 46 kromozom (22 çift somatik kromozom ve bir çift seks kromozomu) içerir. Anöploid, hücrelerin anormal sayıda kromozom içerdiği bir durumdur; Turner (X kromozomu tektir, toplam kromozom sayısı 45), Down sendromu (21 kromozom üç kopyadır, toplam kromozom sayısı 47) ve Klinefelter sendromu (3 seks kromozomu XXY, toplam kromozom sayısı 47) gibi birçok genetik hastalığa sebep olur. Down insanlarda en sık rastlanan anöploididir (yaklaşık 1/1000 doğum).

Prokaryotik hücreler kendi genomu haricinde plazmidler denen çift zincirli dairesel DNA molekülü de içerebilirler. Plazmidler yüzlerce gen içerebilirler. Plazmid genleri, ilaçları inaktive etmeyi, ilaç bağlama bölgelerini değiştirmeyi, alternatif metabolik yolları sağlamayı ve hücre içine ilaç emilimini etkilemeyi içeren mekanizmalar yoluyla bakterilere antibiyotik direnci sağlayabilirler. Plazmid DNA hücre-hücre teması ile fiziksel olarak aktarılır, işleme konjugasyon denir.

3.2. RNA'NIN YAPISI

Ribonükleik asit (RNA), pürin ve pirimidin ribonükleotitlerinden oluşmuş, 3'-5'-fosfodiester bağı ile bağlı bir polimerdir. DNA ve RNA arasında bazı farklar vardır.

Birçok virus genetik materyal olarak DNA'dan daha çok RNA kullanır. Dolayısı ile RNA virüsleri asla kendi bilgilerini konakçının DNA'sından çoğaltamazlar. Özellikle retroviruslar başta olmak üzere bazı virüsler, **RNA-bağımlı DNA polimeraz** (ya da **reverse transkriptaz**) içerirler ve kendi RNA genomlarından çift zincirli DNA ürete yetisine sahiptirler. Birçok durumda sentezlenen bu çift iplikçikli DNA konakçı genomuna eklenir ve yeni viral RNA genomlarının transkripsiyonu için kalıp görevi görür. Ayrıca bu şekilde "proviral" DNA moleküllerinin insan genomuna eklenmesi, eklendikleri bölgeye bağlı olarak mutajenik olabilir, bir geni inaktif hale getirebilir veya gen ifadesini bozabilir.

348

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 34

34. Hangisi üre sentezine katılmaz?

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Amino Asit Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Hiperamonyemi: Tremor, konuşmanın peltikleşmesi bulanık görme, koma ve ölümlerle sonuçlanabilen bir dizi semptom gösterir. Yükselen amonyağın yarattığı nörotoksiste, biyokimyasal olarak hala çok açıklanamamış değildir. Kazanılmış veya herediter olabilir. Alkolizm, hepatit ve bilier obstrüksiyon sonucu oluşmuş siroz karaciğer çevresinde kollateralere yol açar. Portal kanın büyük bir kısmı şantlar aracılığı ile karaciğere uğramadan sistemik dolaşıma katılır ve kan amonyak konsantrasyonları artar. Herediter form ise üre siklusu enzim defektleri ile oluşur. Yaşamın ilk haftasında hiperamonyemi oluşur. Mental retardasyon kaçınılmazdır.

Bevinde, yüksek amonyağın oluşturduğu toksisite kısmen, GDE reaksiyonundaki dengeğin glutamat yönünde bozulması ile oluşur. Oluşan glutamata, glutamin sentez ile bir amonyak daha eklenerek glutamin oluşturulur. İsmi geçen her iki enzimde bevinde yüksek miktarda bulunur. Serbest amonyak böylece bevinde glutamat üzerinden glutamin sentezine yönlendirilmiş olur, glutamat azalırken glutamin artmaya başlar (hem glutamat hem de glutamin sinir sisteminde eksitator nörotransmitterler olarak çalışırlar). Artan glutamin osmotik yükü sinir sistem hücrelerinde artırır ve hücre içinde su tutulmasını artırır. Sinir sisteminde azalan glutamatin etkileri ek olarak tabloya katkı sağlar. Glutamat GABA'nın (γ-aminobütirat) öncüsüdür. Glutamat ve GABA sinir sisteminin önemli nörotransmitterleridir ve azalmaları semptomlara katkıda bulunur. Sinir sisteminde, krebs döngüsünden elde edilen elektronların, elektron transport zincirine aktarılması ile ATP üretimi enerjinin ana kaynağıdır. α-ketoglutaratın, Krebs döngüsünden düzenli olarak alınması, döngüyü yavaşlatır, ATP üretimi azalır.

4.2. 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 reaksiyonlarıyla serbest amonyak oluştururlar ve bu amonyaklar karaciğerde nontoksik ve suda çözünen bir azot formu olan üreye çevrilir. Amonyak (NH₃) bahsedildiği üzere nörotoksik bir azot formasyonudur,

Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 297

İki mol amonyaktan bir mol üre yapımı karaciğerde beş aşamalı bir döngü ile gerçekleşir. Üre sentezi mitokondride başlar ve sitozolde sonlanır. Döngüde bulunan beş enzimin ikisi mitokondride üçü ise sitozolde bulunur. Döngüdeki ismi geçen ornitin, sitrüllin ve arjininosüksinat amino asit yapısındadır. Döngü sırasında toplam 3 ATP harcanır ama maliyet dört yüksek enerjili fosfat bağına eşdeğer enerjidir. (arjininosüksinat sentetaz basamağında bir ATP'nin, AMP'ye parçalandığına dikkat ediniz). Üre döngüsünde, amonyum iyonu (veya amonyak), CO₂, ATP ve aspartat tüketilirken, ornitin, sitrüllin, arjininosüksinat ve arjininin net bir kaybı veya kazancı yoktur.

Döngünün ilk basamağında kaynağı ne olursa olsun, karaciğer mitokondrilerine ulaşan NH₃ hızla, HCO₃ (CO₂ kaynağı olarak kullanılır) ve 2 mol ATP varlığında **karbamoil fosfata** çevrilir. Bu ATP bağımlı reaksiyon **karbamoil fosfat sentetaz I** enzimi (bu enzim karaciğer mitokondrilerinde bulunur) ile katalizlenir. **Karbamoil fosfat sentetaz II** enzimi ise sitozolik ve pirimidin biyosentezinde kullanılır.

Tablo 7.2: Karbamoil fosfat sentetaz I ve II enzimlerinin farkları

Karbamoil sentetaz I	Karbamoil fosfat sentetaz II
Üre döngüsünün allosterik enzimidir	Pirimidin biyosentezinin allosterik enzimidir
Mitokondride lokalize bir enzimidir	Sitozolda lokalize bir enzimidir
Serbest amonyak kullanır	Amonyacı 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 etkilenebilir

297

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 34

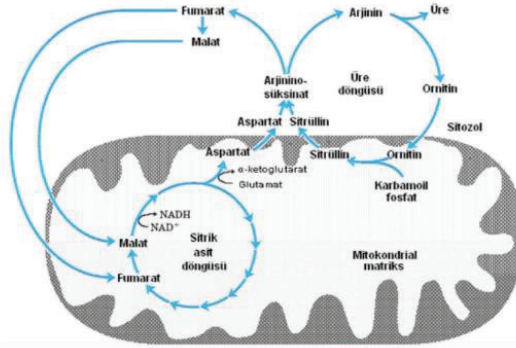
34. Hangisi üre sentezine katılmaz?

Biyokimya / Amino Asit Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

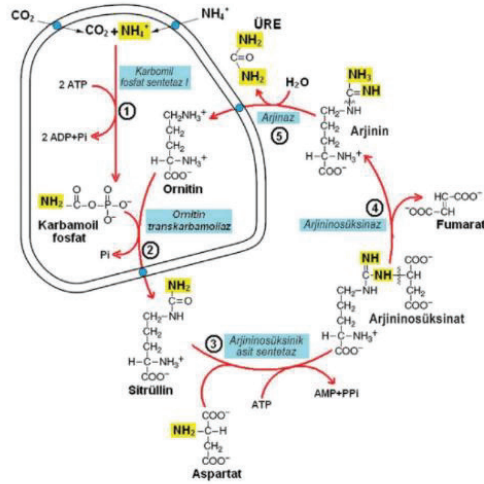
Oluşan bu amonyak kısmen feçesle atılır kısmen de kana absorbe edilir. Ürenin ana atılım yolu böbrektir ve böbrek yetmezliği olan hastalarda plazma üre seviyeleri artarken barsaklara üre aktarımı artar. Hem üre hem de kreatinin renal fonksiyonları ölçmek için ve glomeruler filtrasyon hızını değerlendirmede kullanılırlar.

Şekil 7.17: Arjininosüksinatın fumarat ve arjinine parçalanması



Temel Bilimler 34. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 299

Şekil 7.18: Üre döngüsü



299

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 35

35. Hangisinin yapı ve işlevselliği için demire gerek yoktur?

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Alzheimer hastalığında görülen β -amiloid proteini yanlış katlanmaya bir diğer örnektir. Hastalığın karakteristiği olan senil plaklar ve nörofibriler 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. Apolipoprotein E (Apo E), bu konformasyonel dönüşümün bir aracı olarak belirtilmiştir.

Talasemiler hemoglobinin zincirlerinin defektif sentezi ile giden kalıtsal hastalıklardır. α -hemoglobin stabilize edici protein (AHSP) denen spesifik bir şaperon hemoglobinin sentezi sırasında serbest α -subünitleri bağlar ve hemoglobinin multimerine katılana kadar bunları bekletir. Bu şaperonun yokluğunda serbest α -subünitleri agregre olurlar ve eritrositlerin çökmesine sebep olurlar. AHSP, β -talasemilerde hastalığın şiddetini düzenler.

2.2. Vücutta Bulunan Proteinler ve Özellikleri

A. GLOBÜLER HEMOPROTEİNLER

Oksijen sulu çözeltilerde çok az çözünür ve birkaç milimetreden daha büyük mesafelere yayılması zordur. Çok hücreli hayvanların evrimi; oksijen taşıyan ve depolayan proteinlerin evrimiyle gerçekleşmiştir. Bununla birlikte proteinlerdeki amino asit zincirlerinin yapısı oksijeni geri dönüşümlü olarak bağlamak için uygun değildir. Bu rol, aralarında demir ve bakırın da bulunduğu, oksijen bağlamaya kuvvetli bir eğilimi olan belli geçis metalleri tarafından

Temel Bilimler 35. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 049

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 sıvıca bağlanmış bir hem grubu taşırlar. İnsanlarda hemoprotein olarak en fazla bulunan hemoglobin ve miyoglobindeki hem grubu **geri dönüşümlü olarak O_2 bağlama** işi yapar.

Meten (methyene) köprülerinin birbirine bağladığı dört pirol halkası protoporfirin IX düzenimini oluşturur. Düzlemsel tetrapirrol halkasının ortasına yerleşen **ferröz demir (Fe^{2+})** sayesinde **hem halkası** oluşur. Merkezdeki demir atomu ferröz (Fe^{2+})'den ferri (Fe^{3+})'ye okside olması aktivitesini ortadan kaldırır. **Demir atomu, dört tanesi pirol halkalarının azotlarına tutunan, 2 tanesi bu halka düzlemine göre dik açıyla yukarı ve aşağı yönelmiş 6 tane koordinasyon bağına sahiptir.** Bu dik açıyla konumlanan iki bağdan biri, bir histidin kalıntısının (proksimal histidin olarak adlandırılır) azotu ile bağ yaparken, diğeri oksijen için bağlanma yeridir. **Karbon monoksit ve nitrik oksit (NO)** gibi bazı küçük moleküller hem demirine oksijenden daha büyük bir ilgiyle bağlanırlar.

Tablo 2.5: Hemoproteinler

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

Tetrapirrol prostetik (hem halkası, porfirin halkası) gruplarına sahip proteinler önemlidir. Bunlar fonksiyonlarını hem prostetik gruplarına borçludurlar.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 35

35. Hangisinin yapı ve işlevselliği için demire gerek yoktur?

Temel Bilimler 35. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 095

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Tablo 3.3: Enzimler için kofaktör olarak görev yapan bazı inorganik elementler.

Cu ²⁺ (bakır)	Sitokrom oksidaz, Monoamin oksidaz, Lizil oksidaz, askorbat oksidaz, trozinaz, süperoksit dismutaz, dopamin-β-hidroksilaz
Fe ²⁺ ve Fe ³⁺ (demir)	Hemoprotein ailesi, aromataz, akonitaz, ferrodoksin, ribonükleotit redüktaz, ksantin oksidaz
K ⁺ (potasyum)	Piruvat kinaz
Mg ²⁺ (magnezyum)	Hekzokinaz, glukoz-6-fosfataz, piruvat kinaz
Mn ²⁺ (mangan)	Arginaz, ribonükleotit redüktaz, galaktozil transferaz, izositrat dehidrojenaz, 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)	Glutatyon peroksidaz, dehidrojenaz, ribonükleotit redüktaz
Zn ²⁺ (çinko)	Karbonik anhidraz, alkol dehidrojenaz, karboksipeptidaz A ve B, DNA polimeraz, ALA dehidrataz, glutamat dehidrojenaz, alkalen fosfataz, matris metalloproteinaz adenzin 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

1.4. Enzim Kinetiği:

Substratlar, enzimdeki aktif bir bölgeye bağlanırlar. **Aktif bölge** hem substratı tanıyıp bağlayan hem de kimyasal dönüşümün gerçekleştiği bölgedir. Enzimler, reaksiyonun hızını artırırlar, dengeye ulaşacak süreyi azaltırlar, fakat denge sabiti ve denge yönünü etkilemezler.

Enzimler, kimyasal bir reaksiyonu hızlandırmak için farklı mekanizmaların kombinasyonunu kullanırlar.

1- Asit-baz kataliz: Aktif bölgedeki amino asit, varsa koenzim/kofaktör/prostetik grupların iyonize olan noktaları, asit veya baz gibi hareket ederek katalize katkıda bulunur. Aktif bölgede **histidin** ve **aspartat** başta olmak üzere asidik ve bazik yan zincirli amino asitlere rastlanır.

2- Kovalent kataliz: Enzim ve substrat arasında geçici bir kovalent bağ kurulur. Kovalent katalizde aktivasyon enerjisi engeli daha düşüktür ve doğal olarak reaksiyon hızlanır. Özellikle grup transferlerinin katalizleyen enzimler arasında yaygındır. Kovalent katalizde enzimin aktif bölgesinde sıklıkla rastlanan amino asitler genellikle **serin, sistein, lizin ve histidin**dir.

3- Metal iyonlarıyla kataliz: Enzim üzerine bağlı veya ortamdaki alınan bir metal iyonu substratı enzime yönlendirmeye veya geçiş durumunu stabilize etmeye çalışır. Metaller ayrıca oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına da aracılık eder.

Enzim, tepkimenin dengesini değil hızını etkiler.



E'nin enzim, S'nin substrat ve P'nin ürün olduğu yukarıdaki tepkimede ES ve EP, enzimin substrat ve ürünle oluşturduğu geçiş kompleksleridir. S ve P arasındaki bu tepkime, tepkime süresince enerji değişikliklerini gösteren bir tepkime koordinat diyagramı ile gösterilebilir. (Şekil 3.1)

Zemin durumu her iki yöndeki tepkime için de başlama noktasıdır. Şekil 3.1'de P'nin zemin durumu serbest enerjisi S'den daha düşüktür, böylece S'den P'ye dönüşüm reaksiyonunda ΔG negatiftir. Dolayısı ile reaksiyon S'den P'ye doğru akar ve denge P lehinedir. Tepkimenin ilerlemesi için tepe noktası aşılmalıdır.

Dipnot: Harper, Yakınlık ile kataliz, Gerilme ile kataliz olmak üzere iki farklı mekanizmaya daha yer verir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 36

36. Kolera toksinin barsakta bağlandığı reseptör hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

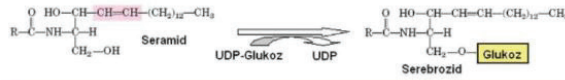
Biyokimya / Lipit Metabolizması

TUSEM®
TIP TA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Tüm glikosfingolipitler seramiden türetilir ve yapılarında bir veya daha fazla şeker içerirler. Şeker eklenmeleri glikozil transferazlar tarafından yapılır ve çoğu **golgi**de (ve endoplazmik retikulumda) gerçekleşir.

A- Serobrozitler: En basit yüksüz glikosfingolipitler serobrozitlerdir. Seramid yapısındaki sfingozinin primer alkol grubuna bir galaktoz veya glukoz bağlanmasıyla galaktozilseramid-galaktozilseringolipit veya glukozilseramid-glukozilseringolipit oluşur. **Galaktozilseramid** myelinde bol miktarda olup nöronlarda bulunurken, **glukozilseramid** ekstrasöneral dokularda bol bulunan serobrozid alt sınıfıdır.

Şekil 6.28: Serobrozit sentezi



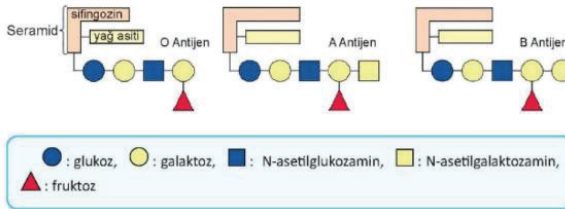
Seramide bir monosakkaridin aktarılması ile serobrozitler oluşur. Eğer glukoz aktarırsa glukozilseramid, galaktoz aktarırsa galaktozilseramid oluşur.

3-fosfoadenozin-5-fosfosülfat (PAPS, etkin sülfat) ile galaktozilseramid tepkimeye girek sülfogalaktozilseramidi (**sülfatit**) oluşturur. Sülfatitler sinir dokunun bileşenleridir ve yine myelinde yüksek oranda bulunurlar.

Temel Bilimler 36. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 261

B- Gangliozitler: Daha kompleks yapılarıdır, yapılarındaki şeker zinciri daha uzun (oligosakkarit) ve mutlaka bir veya daha fazla sialik asit içermek zorundadır. Sialik asitin negatif yükü sayesinde polar ve yüklü yapılarıdır. Seramide bir oligosakkarit zinciri ve **N-asetil nöraminik asit (sialik asit)** bağlanmasıyla oluşur. **Sialik asit** gangliozit içinde mutlaka olması gereken şekerdir (sialik asiti olmayan kısmı globozit olarak adlandırılır). İmmün reaksiyonlarda, hücre-hücre tanınmasında ve reseptör faaliyetlerinde görev alırlar. Mesela insan barsağında bulunan bir gangliozit olan GM1 gangliozit, kolera toksini reseptörü olarak işlev görür. ABO kan grubu belirlenirken eritrosit membranında bulunan gangliozitlerin şeker uzantılarında içerik farkı sebebiyle immün kompleks oluşumu ve kan grubu tayini yapılır.

Şekil 6.29: Eritrosit membranında bulunan gangliozitlerin şeker uzantıları ve ABO kan grubu ilişkisi



Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 38

38. Hangisi hipolipoproteinemi sebebidir?

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Lipit Metabolizması

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 281

Hipolipoproteinemiler		
Abetalipoproteinemiler (Bassen Kornzweig sendromu)	Apo B'nin sentezi kusurlu, Apo B48 ve Apo B100 olmadığı için şilomikron, VLDL veya LDL oluşmaz.	Enderdir; kan yağlısı düşük; barsaklar ve karaciğerde triağılisieroller birikir. Barsaklarda malabsorbsiyon vardır. Yüksek dozda 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 yoktur.	Lipoprotein lipazı etkinleştiren apo C-II yokluğuna bağlı hipertrilağılisierolemiye eğilim vardır. LDL düzeyleri düşüktür. Artmış ateroskleroz eğilimi
Hiperlipoproteinemiler		
Ailesel lipoprotein lipaz eksikliği Tip II hiperlipoproteinemi	(a) LPL eksikliği veya (b) Anormal LPL üretimi veya (c) LPL'nin inaktif olmasına neden olan apo-C-II eksikliğine bağlı hipertrilağılisierolemi.	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 artışa ve hiperkolesterolemiye yol açar. Ateroskleroz ve koroner hastalığı açısından artmış risk mevcut.
Ailesel tip III hiperlipoproteinemi (geniş beta hastalığı, artık uzaklaştırma hastalığı, ailesel disbetalipoproteinemi)	Apo E'de defekt sebebiyle karaciğerin artık (remnant) uzaklaştırma yeteneğinde eksiklik vardır.	Şilomikronlarda ve dansitesi<1.019 olan VLDL artıklarında artış, lipoprotein elektroforezinde geniş bir β-bantı olarak görülür (β-VLDL). Hiperkolesterolemi, ksantoma ve periferik ve koroner arterlerde ateroskleroza neden olur.
Ailesel hipertrilağılisierolemi (tip IV)	VLDL'ni 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, şişmanlık, alkolizm eşlik eder.
Ailesel tip V hiperlipoproteinemi	Şilomikronlar ve VLDL artmıştır.	Nedeni bilinmemekte, HDL düşük ancak hipertrilağılisierolemi 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 triağılisierol- den zengin büyük HDL ve VLDL artıklarının birikmesine yol açar.	Hastalarda ksantoma ve koroner kalp hastalığı bulunur.
Ailesel lestin; kolesterol açıl- ransferaz (LCAT) eksikliği	LCAT eksikliği, ters kolesterol taşın- masının engellenmesine yol açar. HDL, olgunlaşmamış disk yığınları halinde veya kolesterol tutamayan ve esterleyemeyen rulolar halinde bulunur.	Plazma kolesterol esterleri ve lizolesitin derişimleri düşüktür. Kolestazli 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) plazminojen- ne yapısı benzerlik gösterir.	Ateroskleroza bağlı prematür koroner kalp hastalığı ve fibrinolitik inhibisyonuna bağlı tromboz görülür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 38

38. Hangisi hipolipoproteinemi sebebidir?

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Lipit Metabolizması

Böylece karaciğer ve steroidojenik dokular dışındaki hücrelerden serbest kolesterol toplanır ve gerekli kadarı steroidojenik dokulara aktarılır, geri kalanı ise safrayla atılmak için karaciğere taşınır. Yukarıda anlatılan HDL'nin yaptığı bu kolesterol taşınımı "**ters kolesterol transportu**" olarak adlandırılır.

Zamanla dokulardan esterleşmemiş kolesterolu toplayan (SR-B1 sayesinde) ve esterleştirerek (LCAT enzimi ile) içinde depolayan diskoidal HDL'nin boyutu büyür ve HDL₂ oluşur. HDL₂ esterleşmemiş kolesterolü daha fazla toplayıp esterleştirdikçe daha büyük boyutlu ve dansitesi daha düşük HDL₃'yi oluşturur. HDL₂ ya karaciğer SR-B1 reseptörleri tarafından kolesterol esterleri karaciğere taşınarak veya hepatik lipaz enzimi ile triağılgiseroller ve fosfolipitleri hidrolize edilerek HDL₂ ve HDL₃ oluşur. HDL₂'nin HDL₃'e dönüşümüne "**HDL dönüşüm levolu**" denir. Bu dönüşüm

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 278

Ters kolesterol taşınımında ikinci önemli mekanizma ise ATP-binding cassette transporter A1 (ATP bağlayan kaset taşıyıcı A1, **ABCA1**) ve G1 (**ABCG1**)'dir. Bu reseptörik sistem bir substratı membrandan geçirirken ATP hidrolizine ihtiyaç duyar. ABCA1 reseptör sistemi esterleşmemiş kolesterolü öncelikli olarak pre-β-HDL veya Apo A1 gibi az miktarda lipit içeren moleküllere transfer eder ve onları HDL₂'ye çevirirken, ABCG1 reseptör sistemi hücrelerden HDL'ye aktarır. **pre-β-HDL kolesterolün en potent toplayıcısıdır. Plazma HDL₂ konsantrasyonu ile koroner ateroskleroz insidansı arasında ters bir ilişki vardır (en iyi koruyucudur).**

Karaciğer yağlanması, lipitlerin karaciğerde kronik birikimi ile karakterizedir ve fibrotik değişikliklere yol açarak siroza ilerleyebilir. Yağ asitleri iki ana yolla karaciğerde birikirler. Bunlardan ilki, yükselmiş plazma serbest yağ asidi konsantrasyonu ile ilişkilidir. Bu genellikle yağ dokusundan triağılgiserollerin hidrolizi ile ilişkili olup, açık ve kontrolsüz diabetes mellitus Tip II (glukagon, hormona duyarlı lipazı aktifleyerek yağ dokusunda triağılgiserollerin hidrolizine sebep olur) sırasında görülür. Yağlar karaciğere çok fazla gelir, oksidatif yollaklarda kullanılamazsa triağılgiserollere esterleşir, VLDL yapım kapasitesini aşar ve birikirler.

İkinci şekilde ise, lipoprotein üretim mekanizmasında metabolik bir problem vardır ve triağılgiseroller karaciğerde birikirler. Bu kusur; lipoprotein sentezinde, apolipoprotein sentezinde ve sentezlenen lipoproteinin karaciğerden atılmasında olabilir. Alkole bağlı olmayan karaciğer yağlanması tüm dünyada en çok görülen karaciğer hastalığıdır. Üzerine eklenen enflamasyon ve fibrotik değişiklikler zamanla siroz, hepatokarsinom ve karaciğer yetmezliğine ilerleyebilir.

Sıçanlarda yapılan ayrıntılı çalışmalarda kolin eksikliği yağlı karaciğere yol açar, kolin bu yüzden **lipotropik faktör** olarak kabul edilir. Yine pirimidin sentezinde ara molekül olan **orotik asit**in yükselmesi de yağlı karaciğere sebep olur.

Alkol kullanımı, protein eksikliği, esansiyel yağ asidi ve vitamin eksikliği (piridoksin ve pantoik asit) karaciğer yağlanmasına yol açabilecek diğer sebeplerdir.

Sürekli alkol kullanımı, yağların karaciğerde birikimi (**alkolik karaciğer hastalığı**), hiperlipidemi ve sirozla sonuçlanabilir. Kalın barsakta bakterilerin yaptığı fermentasyon ile günde 3 gr kadar alkol oluşur. Erişkin karaciğerinde alkol ortalama 3 saatte 30 mL kadar temizlenir, enerji getirisi 7 kcal/g'dır. Alkol alımı, yağların azalmış oksidasyonu ve artmış lipojeniz ile karakterizedir. Alkol karaciğerde NAD'a bağımlı bir enzim olan **alkol dehidrojenaz** enzimi (çinko kofaktördür) ile metabolize olur.

Etil alkol önce **alkol dehidrojenaz** ile asetaldehitte sonra **aldehit dehidrojenaz** enzimi ile asetata çevrilir ve metabolize edilir. Dolayısı ile karaciğerde her metabolize olan etanol molekülü için karaciğer sitozolünde önce asetate sonrada asetil-KoA oluşur ve bunlardan palmitat sentezine gidilir. Kronik alkol kullanımında bu palmitatlardan oluşan triağılgiseroller hem kan VLDL'sini (hipertrigliserolemi) hem de sonrasında kan LDL'sini (hiperkolesterolemi) artırır. Ayrıca artmış triağılgiserol sentezi karaciğer yağlanmasının; üzerine eklenebilecek hepatit ve sirozun ve sebebidir.

278

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 38

38. Hangisi hipolipoproteinemi sebebidir?

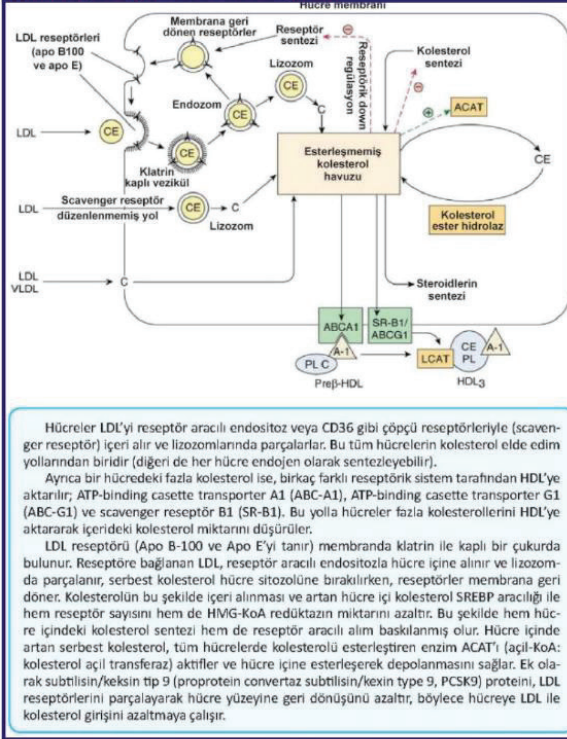
Biyokimya / Lipit Metabolizması

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Kolesterol taşıyan LDL, hücreler tarafından reseptör aracılı endositoz ile alınır ve girdiği hücrede HMG-KoA redüktazı inhibe ederek endojen kolesterol sentezini azaltır. İnsülin ve tiroid hormonu uygulanması, HMG-KoA redüktaz aktivitesini artırırken, glukagon ve glikokortikoidlerle aktive edilir. İnsülin enzimi defosforile aktif, glukagon ise fosforile inaktif yapar (kovalent modifikasyon).

Kolesterol sentezinin allosterik enzimi HMG-KoA redüktazın hücre içi miktarı da ihtiyaç doğrultusunda değişkenlik gösterir. Sterol düzenleyici eleman-bağlayıcı protein (sterol regulatory element-binding protein, **SREBP**) transkripsiyon faktörünün inhibisyonu yoluyla, enzimin mRNA'sının sentezini baskılar. Hücre içinde düşük kolesterol olduğunda **SREBP**, golgede proteolizle aktif bir transkripsiyon faktörüne dönüştürülür, daha sonra nükleusa giderek HMG-KoA redüktaz geninde transkripsiyonu ve enzimin hücre içi miktarını artırır. Hücre içinde yüksek kolesterol olduğunda ise **SREBP**'nin proteolizi engellenir ve gen bölgesinin transkripsiyonu azalarak enzim miktarı azaltılır.

Temel Bilimler 38. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 269



269

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 40

40. Tiroid hormonlarının sentez basamaklarını doğru şekilde sıralayın

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Hormonlar

TUSEM®
TIP UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Tiroid bezinde **triiodotironin** (T_3), **tiroksin** (tetraiyodotironin- T_4) ve **kalsitonin** hormonları sentezlenir. Tiroid hormonlarının biyolojik etkinlikleri için bir iz element olan iyota gereksinim vardır. T_3 ve T_4 birer aminoasit türevidir (tirozin türevi), kalsitonin ise peptit yapılı bir hormondur. T_3 ve T_4 foliküler hücrelerde sentezlenirken, kalsitonin parafoliküler hücrelerde sentezlenir.

Tiroid hormonlarının sentezi için 2 substrat gereklidir. İntrensek substrat bir glikoprotein olan **tiroglobulin**dir. Folikül hücrelerinin granüllü endoplazmik retikulumunda sentezlenir ve folikül lümenine salgılır. Tiroglobulin, T_3 ve T_4 'ün öncüsüdür. Ekstresek substrat ise diyetle **iyot** elementesidir. **Tiroglobulin, T_3 ve T_4 'ün kolloid içinde depolanan formudur. Nöro-**

Temel Bilimler 40. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 419

Tiroid hormonlarının sentezi salınımı birkaç basamaktan oluşur.

1) **İyodür alımı.** İyodür (I^-), elektriksel ve konsantrasyon gradientlerine karşı bazolateral membrandaki foliküler hücreler tarafından aktif olarak alınır. İyodürün aktif alımına, Na^+/I^- simporter aracılık eder. Giriş sodyumun gradientine bağlıdır. **Bu basamak tiroid hormon sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır.** Benzer yüke ve iyonik hacme sahip anyonlar, taşınım sırasında I^- ile yarışır. Normal bireylerde tiroid içi iyot/serum iyot konsantrasyon oranı 25:1'dir.

2) **İyodür aktivasyonu ve organizasyonu.** Bu işlemler tiroid foliküler lümeninde gerçekleşir. İyodür, pendrine bağlı aktif bir süreçle lümen 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** (H_2O_2) ve **NADPH'a** gereksinim duyar. Tiroperoksidaz ve H_2O_2 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. Antitiroid ilaçlar hormon biyosentezini bu basamakta bloke ederler (tiyoüre, tiyoürasil, propiltiourasil, metimazol). Tiroid otoimmün hastalıklarında, başlıca mikrozomal antijenik bileşenlerden biri tiroperoksidazdır.

3) **Bağlama reaksiyonu ve kolloid olarak depolama.** Tiroglobulinde iki DIT T_4 birbirine bağlanırlar. Oluşan hormonlar parçalanıncaya kadar tiroglobulinin bütünleyici bir parçası olarak görev yaparlar. **Tiroglobulin, tetra-iyodotironil kalıntıları ile foliküler lümeninde depolanan bir ön-hormondur.** Tiroglobulinin hidrolizi **TSH tarafından uyarılır ve iyot tarafından inhibe edilir.** Hipertiroidi tablolarında iyotudun inhibisyonundan yararlanmak için potasyum iyodür bileşikleri kullanılır.

Ön hipofizden TSH salınımı, hipotalamik tiotropin salgılayıcı hormon (TRH) tarafından uyarılır ve tiroid hormonu tarafından inhibe edilir. Tiroid foliküler hücreleri TSH tarafından uyarıldığında, tiroglobulin endositotik veziküllere alınır ve bu veziküller, fagolizozomları oluşturmak üzere lizozomlarla birleşir. Parçalanma sonucu T_4 , MIT, DIT ve az miktarda T_3 oluşur. T_3 ve T_4 hücre sitozolünden dolaşıma çıkarken, MIT ve DIT çok fazla dolaşıma çıkmazlar. MIT ve DIT iyodotirozin deiyodinaz (enzim büyük bir enzim kompleksidir, ferrodoksin, NADPH:ferrodoksin redüktaz ve FMN'den oluşur) tarafından deiyodine edilirler. Böylece folikül hücresi içersinde iyodun tekrar kullanılması mümkün olur.

Hipofiz tarafından salgılanan tiroid uyarıcı hormon (TSH, tiotropin), tiroid bezinin büyümesinin ve fonksiyonunun düzenlenmesinde merkezi bir rol oynar. Hipofizden salınan TSH, tiroid hormonlarının sentezini ve salınımını artırır. TSH reseptörleri fonksiyonel olarak G-proteinlere bağlıdır; bu nedenle, TSH'nun uyarısı, bir dizi G-proteininin aracılık ettiği hücre içi sinyallere dönüştürülür. G_s -proteininin aktivasyonu, adenilat siklazı aktive eder ve cAMP ikinci habercisini kullanır. TSH reseptör aktivasyonunu G_s proteini aracılı da gösterebilir, fosfolipaz C aktivasyonu ile fosfatidilinositol 4,5-bisfosfat üzerinden de etki edebilir. TSH-reseptör aktivasyonu, cAMP'yi içeren bir mekanizma ile iyodür tutulmasını, iyodür organizasyonunu, hormonun endositozunu ve kolloidin hidrolizini destekler.

419

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 41

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
TIPTA UZMANLIK SINAVI EGITIM MERKEZI

Temel Bilimler 41. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 438

Katekolaminler kan beyin bariyerini geçemedikleri için, merkezi sinir sistemi kendi katekolaminlerini sentezler. Bununla birlikte, **dopa kan beyin bariyerini kolayca geçer** ve katekolamin sentezini artırır. Parkinson hastalığında, substantia nigra dopamin sentezi azalmıştır ve bu hastalar L-dopa uygulamasından fayda görürler. Parkinsonizm, istemsiz titreme, azalmış motor güç ve kontrol, postural instabilite ve kas sertliği ile karakterize kronik, ilerleyici bir hastalıktır.

Katekolamin Salgısının Düzenlenmesi :

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. Enzim cAMP bağımlı protein kinaz tarafından fosforillendiğinde aktiftir. Tonik kolinerjik uyarılar, tirozin hidroksilazın aktivitesinde bir değişiklik yaratmazken, kronik ve yoğun kolinerjik uyarı, tirozin hidroksilaz ve dopamin β-hidroksilazın sentezini uyarak aktivitesini artırır. Glukokortikoidler (kortizol), PNMT enzimini indükler ve epinefrin üretimini artırır. Çok yüksek konsantrasyonlarda yeni salınan kortizol içeren adrenal korteksin venöz drenajı, genel dolaşıma girmeden önce adrenal medullaya dökülerek sistemik dolaşıma geçer.

Katekolaminlerin Yıkımı:

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

Adrenal Medüller Fonksiyondaki Bozukluklar:

Sempatik sinir sistemi ve adrenal medulla fonksiyonlarında önemli ölçüde örtüşme olduğundan, adrenal medullanın ortadan kaldırılması, otonom sinir sistemi işlevsel olarak sağlam kaldığı sürece tolere edilebilir. Bununla birlikte, adrenal medüller hormonların aşırı üretimi yıkıcı olacaktır. Bu tür katekolamin fazlalıkları, adrenal medüller kromaffin hücrelerinin tümörleri ve/veya adrenal bezin dışında yer alan kromaffin dokusu tümörleri olan hastalarda görülür. Bu tümörlere **feokromositoma** denir ve insidansı nadir olmakla birlikte, normal koşullar altında adrenerejik katekolamin fonksiyonlarının tam olarak değerlendirilmesi için fizyopatolojisi anlaşılmamıştır. Feokromositomaların sıklıkla geliştiği bir bölge, aortun çatallanma bölgesindeki bir feokromosit topluluğu olan **Zuckerkandl organıdır**. Feokromositomaya ailesel yatkınlık, çoklu endokrin neoplazi tip II'ye (MEN II) neden olan RET proto-onkogeninin aktive edici mutasyonları ve von Hippel Lindau tümör baskılayıcı genindeki mutasyonlar nedeniyle ortaya çıkabilir. Feokromositoma, genellikle potansiyel olarak yaşamı tehdit eden sonuçları olan **hipertansiyon** ile karakterizedir. Feokromositoma şüphesi olan hastalarda biyokimyasal tanı, 24 saatlik idrar örneğinde epinefrin, norepinefrin ve metabolitlerinin (metanefrin, normetanefrin, dihidrosifenilglolik ve vanililmandelik asidin) ölçülmesinden oluşur. Toplam serbest metanefrinlerin plazma düzeylerinin ölçümü, feokromositoma saptamak için çok yüksek bir duyarlılığa sahiptir. Feokromositlerin tümörleri cerrahi olarak çıkarılabilir.

2.6. GONAD HORMONLARI

Genotipik cinsiyet ya homogametik (XX) ya da heterogametiktir (XY). İnsanlarda ve diğer memelilerde, homogametik (XX) eşleştirme programları yumurtalık gelişimini ve oosit oluşumunu (oogenezi), heterogametik (XY) eşleştirme ise testis gelişimine ve spermatogeneze

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 42

42. Hangi hastalıkta idrarda bilirubin görülür?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 42. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 328

Unkonjuge (indirek) bilirubin normalde suda çözünmez ve kanda albümine bağlı taşınır. Dolayısı ile indirek bilirubin, suda çözünürlüğü kötü olduğu için, idrara çıkması da olası değildir ve normalde insanda bilirubin idrarda yoktur. Unkonjuge bilirubin karaciğer tarafından kandan alınır, glukronik asitle konjuge edilir ve safraya atılır. Konjugasyonun amacı, bilirubini suda çözünür hale getirmek ve safra gibi sulu bir maddelerle vücut dışına atmaktır. Dolayısı ile konjuge bilirubin (direk bilirubin) suda çözünürlüğü iyi olan formdur. Direk bilirubin kanda dolaşır ve suda çözünürlüğü iyi olduğu için, idrara da çıkabilir.

Eğer bir insanda konjugasyon sonrası defekt varsa, direk bilirubin karaciğer tarafından oluşturuluyor ama ileriye doğru geçemiyordur. Böyle bir durumda direk bilirubin karaciğer hücrelerinden taşar ve venöz sisteme dökülür. Direk bilirubin su çözünürlüğü iyi olduğu için idrara da çıkar. Sonuç olarak idrarda bilirubin, konjugasyon sonrası defekt düşündürür. Konjugasyon sonrası defekt eğer kalıtsal ise, Dubin-Johnson sendromu ve Rotor sendromu düşünülür, eğer edinse ise tıkanma sarılıklarından bahsedilir.

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

Hemolitik anemilerde karaciğer normalden çok fazla bilirubin gelir, konjuge edilir ve safraya atılır. Dolayısı ile barsaklarda normalden fazla ürobilinojen oluşur ve ürobilinojenin idrarla atılımı da artar. İdrarda artmış ürobilinojen ve hiç bilirubin (direkt) bulunmaması hemolitik anemilere işaret eder (prehepatik olaylar).

Tablo 7.5: Normal kişiler ve sarılıklı olgularda laboratuvar sonuçları

Hastalık	Serum bilirubin	İdrar ürobilinojen	İdrar bilirubini	Dışkı ürobilinojen
Normal	Direk: 0.1-0.4 mg/dl İndirek: 0.2-0.7 mg/dl	0-4 mg/24 st	Yok	40-280 mg/24 st
Hemolitik anemi	İndirek bilirubin ↑	↑	Yok	↑
Hepatit	Direk, indirek bil. ↑	↑, ↓	Var	↓
Tıkanma sarılığı	Direk bilirubin ↑	Yok	Var	Çok az veya yok

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 43

43. Porfirinlerin renkli ve floresan olmasının sebebi nedir?

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Amino Asit Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 43. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 323

Porfirinler **400 nm'de** keskin absorpsiyon piki verirler (**soret bandı**). Ayrıca porfirinler UV ışıkla aydınlatıldıklarında güçlü kırmızı floresans verirler. Porfirinlerin hem absorpsiyon piklerinden hem de floresanslarından pirol halkalarını birbirlerine bağlayan çift bağlar sorumludur. Porfirinojenler çift bağları içermedikleri için bu reaksiyonları vermezler.

Tümör hücreleri porfirinleri diğer nüclelerden daha fazla tutarlar. Tümörli dokulara porfirinler verilir ve daha sonra argon laserine maruz bırakılarak sitotoksik etki ortaya çıkarılır.

Ayrıca birçok porfiriada koproporfin ve üroporfin düzeyleri yükselir. İdrar ve feçeste koproporfin ve üroporfin düzeyleri spektrofotometrik olarak ölçülebilir.

7.1. PORFİRİYALAR

"Hem" sentezi bozukluklarının neden olduğu, porfirin veya porfirin öncüllerinin birikimi ve fazla miktarda atılımı ile karakterize genetik veya sonradan kazanılmış hastalıklardır. Enzim eksikliğinin karaciğerde veya eritrositte olmasına göre porfirialar "hepatik" veya "eritropoetik" olarak adlandırılır. Alternatif olarak porfirialar klinik özellikleri baz alınarak "akut" veya "kutanöz" olarak sınıflandırılabilir. Otozomal resesif geçişli olan konjenital eritropoetik porfiria hariç hepsi **otozomal dominanttır**.

Porfirialarda klinik semptomlar, ya ara ürünlerin eksikliğinden ya da defektif enzimin öncesindeki ara metabolitlerin birikmesinden kaynaklanır. İlk enzim olan ALA sentaz (ALAS 2) eksikliğinde porfiria tablosu oluşmaz, sadece anemi görülür. ALAS 1 eksikliği potansiyel olarak erken abortusla sonuçlanması sebebiyle tanımlanmamıştır.

Tablo 7.4: Porfirialar

Hastalık	Eksik enzim	Semptom	Laboratuvar
X'e bağlı sideroblastik anemi (eritropoetik)	ALA sentaz 2	Anemi	Eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarı düşük
ALA dehidrataz eksikliği (hepatik)	ALA dehidrataz	Abdominal ağrı, nöropsikiyatrik semptomlar	İdrarda ALA ve koproporfin III artışı
Akut intermitan porfiria (hepatik)	Üroporfirinojen I sentaz	Abdominal ağrı, nöropsikiyatrik semptomlar	İdrarda ALA ve PBG artışı
Konjenital eritropoetik porfiria (eritropoetik)	Üroporfirinojen III sentaz	İşığa hassasiyet	İdrar, feçes ve eritrositlerde üroporfin I artışı
Porfiria kutanea tarda (hepatik)	Üroporfirinojen dekarboksilaz	İşığa hassasiyet	İdrarda üroporfin I artışı
Hereditör koproporfiria (hepatik)	Koproporfirinojen oksidaz	İşığa hassasiyet, abdominal ağrı, nöropsikiyatrik semptomlar	İdrarda ALA, PBG ve koproporfin III ve feçeste koproporfin III artışı
Variegata porfiria (hepatik)	Protoporfirinojen oksidaz	İşığa hassasiyet, abdominal ağrı, nöropsikiyatrik semptomlar	İdrarda ALA, PBG ve koproporfin III ve feçeste protoporfin IX artışı
Protoporfiria (eritropoetik)	Ferroselataz	İşığa hassasiyet	Feçes ve eritrositte protoporfin IX artışı

Akut intermittan porfiria gibi ALA ve porfobilinojen birikimine neden olan porfirialar kanın ağrısı ve nöropsikiyatrik bozukluklara neden olurlar ve semptomlar genellikle barbitüratlar gibi sitokrom P450 mikrozomal sistem aktivitesini artıran ilaçlarla şiddetlenir. Tetrapirrol ara ürünlerinin birikimine neden olan enzim defekti olan kişilerde (üroporfirinojen I sentaz'dan daha aşağıda bir blokaj vardır) fotosensitivite, ciltte kaşıntı ve yanıklar izlenir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 44

44. 45 yaşında kadın evde glukometre ile ölçtüğü kan glukozu 240 mg/dL. hastaneye geliyor ve tekrar kan tahlili veriyor, açlık kan glukoz 150 mg/dL, trigliserit 350 mg/dL, HDL 30 mg/dL, total kolesterol 250 mg/dL ölçülüyor. geçmişinde PCOS ve gestasyonel diyabet tanısı var. Bu hastada en olası tanı hangisidir?

İLGİLİ NOTLAR

Temel Bilimler 44. soru
Tusem Dahiliye Konu Kitabı+2026
Sayfa 329

METABOLİK SENDROM

- Patofizyolojide en önemli faktör **insülin direncidir**.
- Plazmada serbest yağ asitlerinin artması insülin direncine katkıda bulunur (obezite!).
- Obezite nedeniyle hastalarda **leptin** yüksekliği görülür. Genellikle eşlik eden leptin direnci vardır.
 - Leptin yağ dokusundan salgılanır. Fizyolojik olarak iştahı azaltır ve insülin sensitivitesini artırır.
- İnsülin direnci hastalarda **hipertrigliseridemi**yi tetikler.
- Proinflamatuar sitokinler artar:
 - Özellikle IL-1, IL-6, TNF-α
- Adiponektin düzeyleri azalır.
 - Adiponektin insülin sensitivitesini artırır ve inflammatuar yolakları baskılar.

Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (NCEP:ATP3 Tanı Kriterleri)

Santral obezite (bel çevresi ölçümü; erkek > 102 cm, kadın > 88 cm)
Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
Düşük HDL (erkek < 40 mg/dl, kadın < 50 mg/dl)
Hipertansiyon (sistolik ≥ 130 mmHg, diyastolik ≥ 85 mmHg)
Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl

→ Metabolik sendrom tanı kriterleri içerisinde **LDL düzeyi yoktur**.

- **Metabolik sendrom ile ilişkili bozukluklar:**
 - **Kardiyovasküler hastalık** riski 3 kat artmıştır.
 - **Tip-2 diyabet** riski 5 kat artmıştır.
 - Alkolik olmayan karaciğer yağlanması (**MASLD/MASH**),
 - **Hiperürisemi**,
 - **Polikistik over sendromu** eşlik edebilir.
 - **Obstruktif uyku apnesi** görülebilir.

OBEZİTE

- Son yıllarda artan obezite nedeniyle metabolik sendrom sıklığında belirgin bir artış vardır.
- Genetik ve çevresel faktörler belirleyicidir.
 - Melanokortin-4 reseptör (**MC4R**) **mutasyonu** en sık görülen obezite ilişkili mutasyondur.

İştahın Düzenlenmesinde Önemli Hormonlar

İştahı arttıranlar	İştahı baskılayanlar
Nöropeptid Y (NPY) Melanosit konsantrane edici hormon (MCH) Agouti ilişkili peptit (AgRP) Oreksin Endokanabinoid	Melanosit stimüle edici hormon-alfa (α-MSH) Kokain ve amfetamin ilişkili transkript (CART) Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1) Serotonin

Vücut Kitle İndeksine (VKİ) Göre Sınıflama

Tanım	VKİ (kg/m ²)
Zayıf	< 18.5
Normal	18.5 - 24.9
Kilolu	25.0 - 29.9
Obez (evre1)	30.0 - 34.9
Obez (evre2)	35.0 - 39.9
Morbid obez	≥ 40

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 45

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 110

2.1.2. ALKALEN FOSFATAZ (ALP):

Hücre membranında lokalizedir ve pH 10 civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Metabolik fonksiyonu tam anlaşılamamasına rağmen, barsaklarda lipit taşınması ve kemikte kalsifikasyon ile ilişkili görünmektedir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP, **karaciğer, kemik, plasenta**, ince barsak epiteli ve böbreklerde yüksek miktarda yer alır. ALP ölçümleri iki grup hastalıkta önem kazanır; **hepatobiller** hastalıklar ve **osteoblastik aktivitenin** arttığı kemik hastalıkları.

Bir enzimin serum değerindeki değişiklikler hekimi bir organa ya da bir patolojiye yönlendirebiliyorsa değerlidir. Bu yüzden ALP ölçümündeki en büyük sıkıntı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayırımının yapılabilmesi) karar verilebilmesidir. Dolayısı ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

- 1) Elektroforez: Karaciğer izoenzimi, elektroforezde en hızlı göç eden, anoda en yakın konumlanan fraksiyondur.
- 2) Isı ve ile inaktivasyon,
- 3) İnhibitör madde kullanarak,
- 4) Spesifik lektinler için afinite bakılarak,
- 5) Immüno kimyasal karakteristiklerine göre tanımlanarak

Karaciğer izoenzimi: Isıya 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. Akut ve kronik pankreatit, siroz, hepatik konjesyonlu kalp yetmezliği, kolestaz, karaciğer tümörlerinde ALP'nin karaciğer izoenziminin düzeyi artar.

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmakla tamamen yok olur. Ayrıca lektinle de presipite olur. Kemikte **osteoblastik** aktivite sırasında artar. Hiperparatiroidi, Paget hastalığı, kemik tümörleri, osteomalazi, raşitizm, kemik kırıklarında artar, hipoparatiroidi, skorbüt, hipofosfatemi, kretenizm ve anemide düzeyleri azalır.

Plasenta izoenzimi: Özellikle 3. trimesterde gebelerde rastlanır. Gebeliğin son dönemlerinde tüm gebelerde ALP yüksektir ve herhangi bir patolojiye işaret etmez. Isıya kemik ve karaciğer izoenzimlerine göre daha dayanıklıdır. 65°C'de 30 dakika inkübasyona dayanıklıdır ve bu izoformun belirlenmesi için spesifik bir yöntem olarak kullanılır.

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

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

Hepatobiller hastalıklar, serum ALP aktivitesinin artışına neden olur. Safra kanalı tıkanmasına yanıt olarak karaciğerde ALP sentezi artar. Yeni enzim sentezi safra kanalına komşu hepatositlerde olur. Bu hepatositlerden kana dökülen enzim, ALP'nin serum seviyelerini artırır. Karaciğer kanserlerinde ve metastazlarında da serum ALP aktiviteleri yüksek seyreder.

Osteoblastik aktivite artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi artırırlar. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığında** rastlanır. Paget'de osteoklastların kontrol edilemeyen aktiviteleri sonucu rezorbe olan kemiğin yeniden yapılması için osteoblastik aktivite çok artar. Osteomalazi, raşitizm, primer-sekonder hiperparatiroidiler, osteojenik kemik kanserleri ve kırık kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Ergenlik döneminin sonuna kadar çocuklarda osteoblastik aktivite yüksek olduğu için ALP seviyeleri de erişkinden yüksektir (çocuklarda referans aralığı da erişkinden yüksektir).

Hamileliğin 3. trimesterinde yükselen ALP, plasental kaynaklıdır. Gebelikte hipertansiyon ve preeklamps gibi durumlarda, tekrarlayan ölçümlerindeki ALP'nin değişiklikleri komplikasyonlar için haberci olabilir.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 45

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

Biyokimya / Enzimler

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

2.1.3. GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ (GGT):

Renal proksimal tubul, karaciğer, pankreas ve ince barsak GGT'nin en fazla bulunduğu bölgelerdir. Çoğu karaciğer kökenlidir. GGT, temel olarak γ -glutamil grubunu, bu grubu taşıyan bir bileşikten bazı alıcılara aktarılmasını katalizler. 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 membrandan taşınmasından sorumludur.

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 111

Serumda bulunan GGT özellikle hepatobiller sistemden gelir ve tüm hepatobiller sistem hastalıklarında serumda GGT aktivitesi artar. Özellikle hepatobiller hastalıkların en **sensitif** göstergesidir ama spesifitesi düşüktür. GGT'de en fazla artışlar intrahepatik ve posthepatik safra tıkanmalarında; karaciğerin kanser ve metastazlarında görülür. Tıkanma sarılığı, kolanjit ve kolelstitte ALP, 5'-NT ve transaminazlardan daha duyarlıdır, daha önce artmaya başlar ve daha uzun süre yüksek kalır.

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

GGT mikrozomal bir enzim olup **alkol kullanımı** da dahil olmak üzere, hepatik mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ajan maruziyetinde yükselir. Bu yüzden alkolikler de hemen daima yükselir. Bu yüzden alkolik hasta takibinde izlem amaçlı kullanılabilir. Mikrozomal enzim sisteminin etkileneceği ilaçlarda da indüklenabilir (fenobarbital, antiepileptikler, anti-hipertansifler).

Temel Bilimler 45. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 111

2.1.4. 5'-NÜKLEOTİD AZ (5'-NT):

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

5'-NT'da aynı GGT gibi, ALP yüksekliğinin karaciğer kökenli olup olmadığını ayırt etmede kullanılır. Çünkü 5'-NT hepatobiller hastalıklar dışında artmaz. Hepatobiller hastalıklarının **spesifik** göstergesidir. Özellikle kolestaz da yükselirler.

2.1.5. GLUTAMAT DEHİDROJENAZ:

Serumda normal koşullarda az miktarda bulunan glutamat dehidrojenaz karaciğer hasarında artış gösterirler. Çinko içeren bir enzimdir mitokondriyal bir enzimdir. Başlıca karaciğer, kalp kası, böbreklerde ve daha az miktarda beyin, iskelet kası ile lökositlerde bulunur. Kanda artması yaygın karaciğer nekrozunu gösterir.

2.1.6. LÖSİN AMİNOPEPTİD AZ (LAP):

Lösın aminopeptidaz, proteinlerin amino terminallerindeki özellikle lösın amino asitinin oluşturduğu peptit bağlarına etki ederek onları parçalayan proteolitik bir enzimdir. Özellikle karaciğer, pankreas ve safra yolları enzimi olarak tanınır. İnce bağırsakta ve böbrekte de bulunur. Ekstrahepatik safra yolları tıkanıklığı, intrahepatik kolestaz, hepatit, kolelstit, metastatik karaciğer tümörleri, siroz, pankreatit, pankreas karsinomu durumlarında ve ağır gebelik eklampsisi öncesinde serum düzeyi yüksek bulunur.

Transaminazlar ve glutamat dehidrojenaz daha çok karaciğer parankimal hasarında değerlendirilir; ALP, GGT ve 5'-NT daha çok kolestaz başta olmak üzere bilier sistem patolojilerinin de değerlidir. Bazı karaciğer hastalıkları biyokimyasal açıdan karışık bir tablo ortaya koyar.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 46

46. ALP enzimi ile ilgili hangi ifade yanlıştır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 46. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 110

2.1.2. ALKALEN FOSFATAZ (ALP):

Hücre membranında lokalizedir ve pH 10 civarında maksimal katalitik aktivite gösterir. Metabolik fonksiyonu tam anlaşılamamasına rağmen, barsaklarda lipit taşınması ve kemikte kalsifikasyon ile ilişkili görünmektedir. Pratik olarak tüm dokularda bulunan ALP, **karaciğer, kemik, plasenta**, ince barsak epiteli ve böbreklerde yüksek miktarda yer alır. ALP ölçümleri iki grup hastalıkta önem kazanır; **hepatobiller** hastalıklar ve **osteoblastik aktivitenin** arttığı kemik hastalıkları.

Bir enzimin serum değerindeki değişiklikler hekimi bir organa ya da bir patolojiye yönlendirebiliyorsa değerlidir. Bu yüzden ALP ölçümündeki en büyük sıkıntı, yükselen ALP düzeyinin hangi organa ait olduğuna (özellikle karaciğer ve kemik patolojilerinin ayırımının yapılabilmesi) karar verilebilmektir. Dolayısı ile kanda yükselmiş ALP aktivitesinin hangi izoform olduğunu belirleyebilmek önemlidir. ALP izoenzimlerinin ayırımında birkaç yöntem kullanılabilir.

- 1) Elektroforez: Karaciğer izoenzimi, elektroforezde en hızlı göç eden, anoda en yakın konumlanan fraksiyondur.
- 2) Isı ve ile inaktivasyon,
- 3) İnhibitör madde kullanarak,
- 4) Spesifik lektinler için afinite bakılarak,
- 5) İmmüno kimyasal karakteristiklerine göre tanımlanarak

Karaciğer izoenzimi: Isıya 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. Akut ve kronik pankreatit, siroz, hepatik konjesyonlu kalp yetmezliği, kolestaz, karaciğer tümörlerinde ALP'nin karaciğer izoenziminin düzeyi artar.

Kemik izoenzimi: 56°C'ye ısıtmakla tamamen yok olur. Ayrıca lektinle de presipite olur. Kemikte **osteoblastik** aktivite sırasında artar. Hiperparatiroidi, Paget hastalığı, kemik tümörleri, osteomalazi, raşitizm, kemik kırıklarında artar, hipoparatiroidi, skorbüt, hipofosfatemi, kretenizm ve anemide düzeyleri azalır.

Plasenta izoenzimi: Özellikle 3. trimesterde gebelerde rastlanır. Gebeliğin son dönemlerinde tüm gebelerde ALP yüksektir ve herhangi bir patolojiye işaret etmez. Isıya kemik ve karaciğer izoenzimlerine göre daha dayanıklıdır. 65°C'de 30 dakika inkübasyona dayanıklıdır ve bu izoformun belirlenmesi için spesifik bir yöntem olarak kullanılır.

Barsak izoenzimi: İnce barsak lezyonlarında yükselir.

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

Hepatobiller hastalıklar, serum ALP aktivitesinin artışına neden olur. Safra kanalı tıkanmasına yanıt olarak karaciğerde ALP sentezi artar. Yeni enzim sentezi safra kanalına komşu hepatositlerde olur. Bu hepatositlerden kana dökülen enzim, ALP'nin serum seviyelerini artırır. Karaciğer kanserlerinde ve metastazlarında da serum ALP aktiviteleri yüksek seyreder.

Osteoblastik aktivite artışı ile giden hastalıklar da ALP'yi artırırlar. Kemik hastalıkları içinde, en yüksek serum ALP düzeylerine **Paget hastalığında** rastlanır. Paget'de osteoklastların kontrol edilemeyen aktiviteleri sonucu rezorbe olan kemiğin yeniden yapılması için osteoblastik aktivite çok artar. Osteomalazi, raşitizm, primer-sekonder hiperparatiroidiler, osteojenik kemik kanserleri ve kırık kemiklerin iyileşme dönemi ALP'nin kemik izoenziminin arttığı diğer durumlardır. Ergenlik döneminin sonuna kadar çocuklarda osteoblastik aktivite yüksek olduğu için ALP seviyeleri de erişkinden yüksektir (çocuklarda referans aralığı da erişkinden yüksektir).

Hamileliğin 3. trimesterinde yükselen ALP, plasental kaynaklıdır. Gebelikte hipertansiyon ve preeklamps gibi durumlarda, tekrarlayan ölçümlerindeki ALP'nin değişiklikleri komplikasyonlar için haberci olabilir.

110

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 14

14. Hücre içinde taşınmada görevli olmayan hangi proteindir?

Neksin

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Virüsler, toksinler, redoks değişimleri gibi farklı sebeplerden yanlış protein katlanması gerçekleşebilir. Yanlış katlanmış proteinlerin birikimi "ER stresi" olarak adlandırılır. Katlanmamış protein yanıtı (unfolded protein response, UPR), yanlış katlanmış veya katlanmamış proteinlerin seviyesini algılar ve hücrede üç mekanizmayı aynı anda harekete geçirir: 1- geçici transkripsiyon inhibisyonu ile yeni protein sentezi azalır, 2- ER şaperonlarının sentezini artırır ve 3- yanlış sentezlenen proteinlerin yıkımını sağlayan enzimlerin sentezini artırır. Bununla birlikte katlanma bozukluğu devam ederse apoptozis aktive edilir. Ökaryotlarda protein yıkımında iki farklı yol vardır, **ubikitin ilişkili yıkım** ve lizozomal yıkım. **Ubikitin** (76 amino asitten oluşan küçük bir proteindir) ilişkili yıkım ATP gerektiren bir işlemdir ve **prote-**

Temel Bilimler 14. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 165

Endoplazmik retikulumda modifikasyonları tamamlanan proteinler veziküler transportla golgiye geçerler. Golgide işlenen proteinlerin dağılımları da yine veziküler 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 endoplazmik retikulumdan golgiye retrograd taşınım yapar. COP II, endoplazmik retikulumdan golgiye anterograd transferde rol alır. Klatrin ise golgiden çıkan ve plazma membranı da dahil olmak üzere hücredeki birçok yere yönelen veziküllerde görülür. COP I veziküllerinin yapımı ayrıca brefeldin-A ile engellenir.**

Ayrıca ters trafikte mümkündür. GER ribozomunda sentezlenen proteinler, lümende işlenir, veziküler transportla golgiye geçer, son şekillerine dönüşür ve veziküller içinde yönlendirilir. Golgiden çıkan bazı veziküller endoplazmik retikuluma **retrograd bir taşınım** ile geri dönebilir ve böylece endoplazmik retikulum membranına bazı proteinleri geri taşıyabilirler. Özellikle karboks terminal ucunda **KDEL** (lizin-K, aspartat-D, glutamat-E ve lösin-L) ve **HDEL** (histidin-H) dizisine sahip proteinler, önce kabuk protein II (coat protein II, **COP II**) ile endoplazmik retikulumdan golgiye taşınırlar, bu işlem anterograd vezikül transportu olarak bilinir. Golgide işlendikten sonra **COP I** kaplı veziküllerle golgiden endoplazmik retikuluma geri dönerler, buna da retrograd vezikül transportu denir.

Tablo 5.5: Spesifik protein veya enzimlerin hücre içi taşınımında mutasyonla 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 ERGIC53
Kistik fibroz	CFTR
Bazı Tip II diabetes formları	İnsülin reseptörü α -alt birimi
Ailesel hiperkolesterolemi (Tip II dislipidemi)	LDL reseptörü
Gaucher hastalığı	β -glukozidaz
Hemofili A ve B	Faktör VIII ve IX
Kalıtımsal hemakromatoz	HFE
Hermansky-Pudlak sendromu	AP-3 adaptör kompleksi β 3A alt birimi
I-hücre (inküzyon hücre) hastalığı	N-asetilglukozamin-1-fosfat transferaz
Lowe oküloerebrorenal sendrom	PIP ₂ 5-fosfataz
Tay-Sachs hastalığı	β -heksozaminidaz
von Willebrand hastalığı	von Willebrand faktör

165

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 14

14. Hücre içinde taşınmada görevli olmayan hangi proteindir?

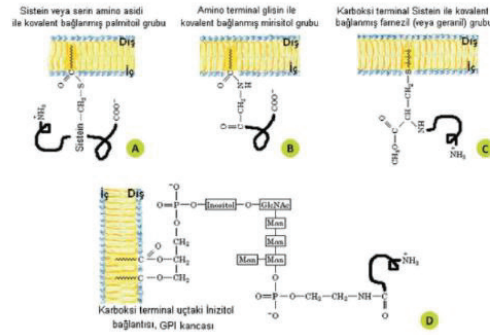
Neksin

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Hücre ve Organeller

Birçok transmembran protein, suda eriyen maddelerin hücre dışı ile içi arasında girip çıktığı bir **kanal görevi** veya **reseptör fonksiyonuna** sahiptir. Deterjanlar, integral ve transmembran proteinlerini lipid fazdan ayırırlar.

Şekil 1.7: Periferal membran proteinleri



Periferal proteinlerin bazıları membranlara kendilerini kovalent bağlarla tuttururlar. Membranın iç yüzeyinde palmitoil (A), mirisitol (B) ve farnezil (C) bu iş için kullanılan lipid yapılar. Membranın dış yüzünde fosfatidil inozitol (GPI kancaları) ile glikoproteinler membrana tutunabilirler (D).

Aquaporinler suyun hızlı geçişi için özelleşmiş bir transmembran protein ailesidir. Aquaporinler, farklı dokularda farklı tiplerde bulunur ve en az on kadar aquaporin 1'den 10'e kadar numaralandırılmıştır. Aquaporinler, başta böbrek (proksimal tubul, toplayıcı kanal) olmak üzere, beyin, tükürük bezi ve gözde bol miktarda saptanmışlardır. Özellikle **aquaporin-2** diabetes insipidus'un etyolojisinde rol aldığı için önemlidir. **Böbrek toplayıcı kanallarında anhidratik hormon (ADH) ile su ve sodyumun emiliminin uzatılması aquaporin 2'ye bağlıdır ve bu**

Temel Bilimler 14. soru
 Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 016

Integral proteinler ayrıca membran da hücreler arası veya hücre dışı matriks proteinleri arası bağlantı noktaları sağlar. **Kaveolin**, bir integral membran proteinidir ve membran yüzeyinde çukurlar oluşturur (kaveola, little caves). Kaveola, membran trafiği ve transdüksiyon (harici bir sinyal hücre içi yanıtı dönüştürme) dahil olmak üzere çeşitli hücresel işlevlerde rol oynar. **İntegrinler**, kollagen ve fibronektin gibi hücre dışı proteinlerle bağlantı noktaları oluşturur. Aynı zamanda da reseptör ve sinyal ileticisi olarak görev yaparlar. İntegrinler, yara bölgesinde trombosit agregasyonu, doku tamiri, immün hücrelerin aktivitesi, dokunun tümörle invazyonunu içeren çeşitli olayları düzenlerler. CD18 diye bilinen integrin proteinindeki genetik mutasyon, "lökosit adezyon eksikliği" ile sonuçlanır; lökositler vasküler yataktan çıkıp enfeksiyon bölgesine ulaşamazlar, genellikle 2 yaştan önce ölümlle sonuçlanan bir tablodur.

En az üç integral protein ailesi de yüzey adezyonu ile ilgilidir: **Katedrinler**, **immünglobulin benzeri proteinler (N-CAM)** ve **selektinler**.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 15

15. Yüzeye en yakın olan olan oklüzyonda ve tıkamada görevli, okludin ve klaudin içeren bağlantı hangisidir?

Zonula okludens

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Hücre ve Organeller

TUSEM[®]
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Hücre membranında bulunan proteinlerin doğru çalışmaması veya mutasyonları hastalıklara yol açar. Proteinler membranlarda, reseptör, taşıyıcı, iyon kanalı, enzim ve yapısal komponent olarak yer alırlar ve hemen hepsi glikozillenmiştir (glikoprotein şeklindedir). Membran proteinlerinin mutasyonlarıyla ilgili birçok genetik hastalık tanımlanmıştır.

Tablo 1.6: Membran proteinlerini kodlayan genlerde saptanan önemli mutasyonlar ve bunların sebep olduğu hastalıklar

HASTALIK	BOZUKLUK
Akondroplazi	Fibroblast growth faktör reseptör 3'ü kodlayan gende mutasyon
Ailesel hiperkolesterolem (Tip II)	LDL reseptörünü kodlayan gende mutasyon
Kistik fibroz	Klor transport proteini olan kistik fibroz transmembran regülatör (CFTR) geninde mutasyon
Konjenital uzun QT sendromu	Kalpde iyon kanallarını kodlayan gende mutasyon
Wilson hastalığı	Bakır bağımlı ATPaz'ı kodlayan gende mutasyon
I-hücre hastalığı	GlcNAc fosfotransferaz geninin mutasyonu sonucu mannoz-6-fosfat oluşmadığı için lizozomal glikoproteinler lizozoma yönlendirilemez.
Hereditör sferositoz	Eritrositlerde spektrin veya diğer yapısal proteinleri kodlayan genlerde mutasyon
Metastaz	Membran glikoproteinleri ve glikolipitlerinin oligosakkarit zincirlerinde anormallikler
Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri	Eritrositlerde bazı proteinlerin GPI kancasının eksik bağlanması ile sonuçlanan mutasyonlar.

Plazma Membran Birleşmeleri:

1. **Gap junction (nexus):** Konneksin isimli proteinin oluşturduğu konneksyon denenen kanallardır ve komşu hücrenin benzer yapısı ile birleşerek, hücreler arasında transfer kanalları oluştururlar. Hücreler gap junction'lar ve konneksinler aracılığı ile kendi aralarında ilişki ile ilişkilidir.

Temel Bilimler 15. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 025

2. **Tight junction:** Bunlar sıkı bağlantılardır ve amaçları bazale madde geçişini engellemektir. İki tip tight junction'dan bahsetmek mümkündür:
 - a. **Zonula okludens:** En yüzeyel bağlantılardır. Özellikle sekretuar epitelial hücrelerde, barsak, mesane ve böbrek tübülüs hücrelerinde bulunur. Özellikle sıvı geçişini engellemek için özelleşmişlerdir.
 - b. **Zonula adherens:** Yapısında çok sayıda aktin içeren mikrofilamentlerin yer aldığı bir bağlantıdır ve bir çok epitelde izlenmektedir.

3. **Desmosom:** Hücreleri birbirine bağlayan sıkı bağlantı noktalarıdır. Amaçları hücreleri bir arada tutmaktır. Noktasal (spot desmosom) veya hücreler etrafında halkasal (ring desmosom) olabilirler. Derinin çok katlı yassı epitelinde sadece bu tip bağlantılar bulunur. Epitelial hücreler ile bazal laminanın temas ettiği bölgelerdeki bağlantı noktaları ise hemidesmosom olarak isimlendirilir.

2- ENDOPLAZMİK RETİKULUM:

Endoplazmik retikulum, nükleer dış zarın devamı olarak başlar ve kesintisiz, kıvrımlı bir membrandan oluşur. Hücrenin en büyük organelidir ve tüm hücre hacminin yaklaşık %10'unu, hücrenin membran içeriğinin ise yarısını oluşturur. Tam olarak farklılaşmış hücrelerde kaba ve düz olmak üzere 2 tipi bulunur (Düz Endoplazmik Retikulum; DER ve Granüllü Endoplazmik Retikulum; GER).

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 21

21. Mesane düz kasında kalsiyumu bağlayan protein hangisidir?

Kalmodulin

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Amino Asitler, Peptitler ve Proteinler

Kardiyak kasta her kasılma döngüsü süresinde sitozolde bulunan kalsiyumun %10'u ekstrasellüler kaynağıdır ve her gevşeme döngüsünde bu kalsiyum dışarı atılmalıdır. Kalp kasında üç çeşit kalsiyum kanalı vardır:

1- Ca²⁺ kanalları: Bu kanallarda kendi içinde iki farklı tiptir.

L-Tipi kanallar (yavaş Ca²⁺ kanalları), myosite ana kalsiyum girişini sağlayan kanallardır. Bu kanallar voltaj-kapılıdır ve depolarizasyon boyunca açıktır. İskelet kasındaki dihidropiridin kanallarının analogudurlar. Bu kanallar cAMP-bağımlı protein kinaz tarafından stimüle edilirken, cGMP-bağımlı protein kinaz tarafından inhibe edilir. Bu kanalları ayrıca kalsiyum kanal blokleri olan ajanlar (verapamil gibi) inhibe ederler.

F-Tipi kanallar (hızlı Ca²⁺ kanalları) ise daha az sayıda olan ve erken fazda olan Ca²⁺ yükselmesinden sorumludurlar. Ayrıca myoplazma içinde yükselen Ca²⁺'dan (iskelet kasında olduğu gibi) sarkoplazmik retikulum üzerinde bulunan **kalsiyum salıcı kanallar** da etkilidir. Kasılma sırasında myoplazma içindeki Ca²⁺'un yaklaşık %10'u dışardan girerken, %90'ı sarkoplazmik retikulum tarafından salınır. Az bir oran gibi görünse de dışardan giren bu %10'luk ekstrasellüler Ca²⁺'un kalp kasi için önemi büyüktür.

2- Ca²⁺-Na⁺ exchanger: İskelet Ca²⁺'u myozitten dışarı çıkarmaktır (ekstrasellülerden giren Ca²⁺'yi dışarı atmaya çalışır). Kalp kasi istirahat konumuna geçtiğinde bir Ca²⁺'üç Na⁺ ile yer değiştirir ve bu sayede myoplazma içinde Ca²⁺'un düşürülmesine yardım eder. Bu değişimde 3 Na⁺ konsantrasyon gradiyeti yönünde içeri doğru girerken, 1 Ca²⁺ konsantrasyon gradiyentine zıt olarak dışarı doğru çıkar. Bu sebepten, myoplazmada Na⁺ konsantrasyonunun artışı, sekonder olarak Ca²⁺'un artışına neden olur. Eğer bir şekilde hücre içinde Na⁺ konsantrasyonu arttırılırsa, Na⁺'un dışardan içeri akış gradiyenti bozulur, bu da Ca²⁺'nin içeriden dışarı çıkışını azaltır. Böylece kalp kasında daha güçlü kontraksiyonlar meydana gelir ve **pozitif inotropik** etki ortaya çıkar. Bir Na⁺-K⁺ ATPaz inhibitörü olan **digital**, Na⁺'un hücre içi konsantrasyonunu arttırır, bu yolla kalp kasında kontraksiyonları güçlendirir ve kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılır.

3- Ca²⁺ ATPaz: Bu kanallarda Ca²⁺'un myoplazmadaki miktarını azaltmak için rol oynar. Ca²⁺ - Na⁺ exchanger ile karşılaştırıldığında daha az rolleri vardır.

Hereditör kardiyomyopatiler, kardiyak enerji metabolizmasını bozan herhangi bir nedene (özellikle yağ asitlerinin oksidasyonu için gereken enzimlerin yada proteinlerin anormal olmalarına bağlı) veya anormal bir myokardiyal proteinin (myozin, tropomyozin, troponin ve myozin-bağılı protein C gibi) sentezine bağlıdır. Familial hipertrofik kardiyomyopati en sık görülen hereditör kardiyak hastalıklardan biridir. β-myozin ağır zincir geninde varolan sessiz mutasyonların (missense) sonucu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diğer yapısal kardiyak pro-

Temel Bilimler 21. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 070

Düz kasta ise durum yukarıda anlatılanlardan biraz farklıdır. Düz kasta **troponin bulunmaz** ve **myozinin hafif zinciri** çizgili kasta farklıdır. Çizgili kasta kasılma aktin kökenliken, düz kasta kasılma myozin kökenlidir. Düz kasta da kasılma Ca²⁺ tarafından düzenlenir. Dört adet Ca²⁺ kalmodulinle bağlanır ve myosin hafif zincir kinaz ile birleşir. Kalmodulin-4Ca²⁺-myozin hafif zincir kinaz hafif zincirleri fosforiller. Bu olay düz kasta kasılmayı başlatır ve böylece myozin ve F-aktin birleşir. **Kaldesmon** denen bir protein düz kas kasılmasında düzenleyici rol oynar.

Gevşeme sırasında ise Ca²⁺, kalmodulin ve myozin hafif zincir kinaz birbirinden ayrılır, hafif zincir protein fosfataz hafif zincirlerden fosfatları koparır ve myozin ile F-aktin birbirlerinden ayrılır. Myozin başlar aktinden ATP varlığında ayrılırlar fakat tekrar hafif zincir fosforile olmadan tekrar bağlanamazlar. Böylece gevşeme görülür.

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 23

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

Maltaz

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Amino Asit Metabolizması

TUSEM
TUS UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Tablo 7.1: Esansiyel ve nonesansiyel amino asitler

ESANSİYEL AMİNO ASİTLER		NONESANSİYEL AMİNO ASİTLER	
Arjinin ¹	Lösin	Alanin	Hidroksilizin ²
Fenilalanin	Metiyonin	Aspartat	Hidroksiprolin ²
Histidin	Treonin	Asparajin	Prolin
İzölösin	Triptofan	Glisin	Serin
Lizin	Valin	Glutamat	Sistein
		Glutamin	Tirozin

(1) Yan esansiyel olanlar. Çocuklarda büyümeyi desteklemeye yetecek hızda sentezlenemezler. (2) Protein sentezi sırasında kullanılmazlar. Kollajenin posttranslasyonel modifikasyonu sırasında oluşurlar.

Besinsel proteinler: Normal bir azot dengesinin olması için erişkin bir insanın günde 1 g/kg protein alması gereklidir. Proteinlerin diyetle alınmasının ana amacı organizmadaki protein döngülerini devam ettirebilmektir, ancak amino asitlerin fazlası depo formu olmadığı için mecburen okside edilir ve bu oksidasyon, enerji eldesi ile sonuçlanır.

Diyetle alınan bir proteinin biyolojik değeri, **yapısındaki esansiyel amino asit miktarı ile ilişkilidir**. Yeterli beslenmesi olan bir erişkinin günlük kalori gereksiniminin %10-15 kadarı proteinlerden sağlanır. Besinsel proteinler, enerji kaynağı olmaktan çok vücutta sentez edilmeyen amino asitleri sağladıkları için önem taşırlar.

2. PROTEİNLERİN SİNDİRİMİ

Besinlerle alınan proteinlerin sindirimi için gerekli olan enzimler mide, pankreas ve ince barsaktan salgılanır. Sindirim midede başlar ince barsakta sonlanır. Polipeptit zincirinin her iki ucundaki ilk peptit bağını hidroliz eden proteazlara "ektopeptidazlar", iç kısımlardaki peptit bağlarına etkili olan ve amino asit spesifikliği gösteren proteazlara ise "endopeptidazlar" denir. Ektopeptidazlar da protein üzerinde etkili oldukları uca göre aminopeptidaz veya karboksipeptidaz olarak adlandırılır. Aminopeptidazlar, **barsak mukoz hücrelerinden** salgılanırken, karboksipeptidazlar, **pankreasdan** salgılanır. **Dipeptidazlar** ise barsak mukoz hü-

Temel Bilimler 23. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 285

(mide öz suyunun pH'ı 1 civarındadır), KCl, intrinsik faktör ve ATPaz içeren bir sıvı salgılanır.

Sindirim enzimlerinden;

- 1- Protein sindiriminde görevli; **aminopeptidazlar** ve **dipeptidazlar** barsak çıkışlıdır.
- 2- Karbonhidrat sindiriminde görevli; **maltaz**, **laktaz**, **sükraz-izomaltaz** ve **trehalaz** gibi disakkaridazlar barsak çıkışlıdır.
- 3- Tripsinojeni aktif şekli tripsine çeviren, **enteropeptidaz** (enterokinaz-A) da barsak hücrelerinden salgılanır.
- 4- Protein sindiriminde görevli **pepsinojen** ise mide chief hücrelerinden salgılanır.

Geri kalan tüm sindirim enzimleri pankreasdan salgılanıyor denebilir.

Diyetle alınan proteinlerin mideye ulaşması ile antral gastrik mukoz G hücrelerinden **gastrin** hormonunun salınımı gerçekleşir. Gastrin, parietal hücrelerden **HCL** (parietal hücreler aynı zamanda intrinsik faktörün de kaynağıdır), gastrik glandların chief hücrelerinden **pepsinojen** salınmasını uyarır. **Asit** protein sindirimi için önemlidir ve protein sindiriminde ilk şarttır. Asidik mide içeriği proteinleri **denatüre** eder ve katlanması bozulmuş globüler proteinler enzimatik hidrolize daha açık hale gelir. Çocuklarda bulunup erişkinde bulunmayan **rennin** (kimozin), kazeini **kalsiyum** bulunan ortamda parakazeine çevirir, pepsin bu sayede etki eder ve böylece süt proteinlerinin midede sindirimini sağlar.

285

Soru kökü ve çözümü: Temel Bilimler 97

97. Hangi kortikosteroid Cushing hastalığının tanısında kullanılır?

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
 TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Temel Bilimler 97. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 436

Hipofiz veya mediyan eminiens kaynaklı aşırı ACTH üretimi veya ektopik bir odak tarafından aşırı ACTH üretimi yine adrenal kortekste kortizol üretiminde artışla sonuçlanır. Hipofiz kaynaklı ACTH artışı **Cushing hastalığına**, diğeri ise **ektopik ACTH sendromuna** sebep olur. Her iki durumda da adrenal korteks ACTH düzeyiyle uyumlu kortizol salgılar. Cushing hastalığının teşhisi, kortizolün diurnal sekresyon paterninin kaybı ve 24 saatlik idrarda serbest kortizol seviyesinin yükselmesiyle konur. Bu testler şüpheli ise, deksametazon süpresyon testi gibi provakatif testlere ihtiyaç duyulabilir.

Toplumda Cushing hastalığı, ektopik ACTH sendromundan daha yaygındır, ayrımlarında glukokortikoid sentezinin baskılanabilmesi ile birbirlerinden ayrılırlar. Cushing hastalığında, ardışık üç gün boyunca uygulanan yüksek dozlarda deksametazon, ACTH salgısını baskılar. Akciğer başta olmak üzere malign dokudan çıkan ektopik ACTH sendromunda ise, uygulanan yüksek dozlarda deksametazona yanıt alınmaz ve ACTH yüksek kalmaya devam eder, ACTH salgılayan adenomlar, somatostatin reseptörlerini ekspres ettiğinden, "pasireotid" olarak bilinen bir somatostatin analogunun kullanılması yeni bir terapötik yaklaşımdır.

2.3. ADRENAL MEDULLA HORMONLARI

Adrenal medulla, postsinaptik aksonal projeksiyonlardan yoksun, modifiye bir sempatik gangliondur. Bu nedenle, otonom sinir sisteminin sempatik bölümünün endokrin bileşeni olarak kabul edilebilir. Adrenal medulla, beyin sapı ve daha yüksek merkezlerden medulla spinalis aracılığıyla otonomik efferent sinyalleri ileten çok sayıda preganglionik kolinerjik lif alır (sempatik ganglionlar gibi). Adrenal medullanın, sinaptik aralığa norepinefrin salgılayan sempatik ganglionlardan farkı, epinefrini sistemik dolaşıma salgılamasıdır. Adrenal medulla hücreleri, «kromafin granülleri» içerdikleri için genellikle «kromafin hücreleri» olarak adlandırılır.

Olgun kromaffin granüllerinin katekolamin içeriğinin %80 epinefrin, %16 norepinefrin ve %4 dopaminden oluştuğu tahmin edilmektedir. Adrenal medüller hücrelerin kolinerjik stimülasyonu ile gerçekleşen depolarizasyonunda, hücre içi Ca^{2+} iyon konsantrasyonu artar ve ekzositoz ile granüler içerik hücre dışına bırakılır (katekolaminler, ATP, dopamin β -hidroksilaz, kalsiyum iyonları ve kromograninler). Adrenal medüller hücreler, plazma membranında **nöronal nikotinik (N_A)** reseptörlerine sahiptir ve **asetilkolin** ile uyanırlar. Reseptörün uyarılması katekolaminlerin ekzositoz yolu ile salınmasını sağlar. Bu uyarı aynı zamanda **tirozin hidroksilaz** aktivitesini ve dolayısı ile katekolamin sentezini de uyarır.

Katekolaminlerin Sentezi:

Epinefrin (veya adrenalın) sentezi sitozolde tirozin amino asitinin, tirozin hidroksilaz (tirozin-3-monooksijenaz) tarafından dopaya dönüşümü ile başlar. **Tirozin hidroksilaz** sentezin düzenleyici basamağıdır ve çalışmak için O_2 ve koenzim olarak da tetrahidrobiopterin kullanır. Enzim katekolaminler tarafından negatif feedback ile allosterik olarak inhibe edilir. Enzim aynı zamanda cAMP bağımlı protein kinaz fosforilasyonu ile aktive edilir. α -N-Metil-p-tirozin, bu enzimin bir inhibitörüdür ve feokromositomada adrenerjik aktiviteyi bloke etmek için kullanılır.

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

Biyokimya / Amino Asit Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

bir porfirin metalloproteinidir; karaciğerde **adrenal steroidlerle** ve **triptofan** tarafından indüklenir. Bu enzim aynı zamanda NADPH dahil olmak üzere **nikotinik asit** türevleri tarafından da inhibe edilir. Daha sonra kinürenin formilaz tarafından katalizlenen tepkime ile **kinürenin** oluşur. Yıkım yolundaki enzimlerde biri olan **kinüreninaz**, **piridoksal fosfat** kullanan bir enzimdir. Dolayısı ile bu enzimin katalizlediği reaksiyonun substratı olan **ksantürenatin** triptofan yüklemesinden sonra idrarla atılımının artışı B6 vitamini eksikliği için tanısaldır.

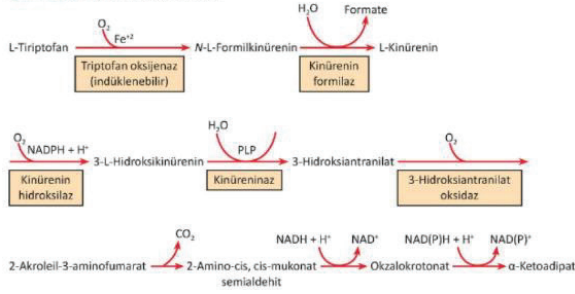
Hartnup hastalığı: Triptofanı da içeren nötral amino asitlerin barsak ve böbrekte trans-

Klinik Bilimler 107. soru

Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 309

emilerek idrara çıkar. Triptofanın hem barsak emilimi hem de renal geri emilimi bozulduğu için triptofandan endojen olarak sentezlenen **niyasinin** seviyeleri düşer ve tabloya **pellagra semptomları** da iştirak eder. **İdrarda indol bileşiklerinin yükselmesi (5-hidroksiindolasetat ve indol-3-asetattır) erişkinde karsinoid sendrom, çocuklarda Hartnup hastalığını akla getirmektedir.**

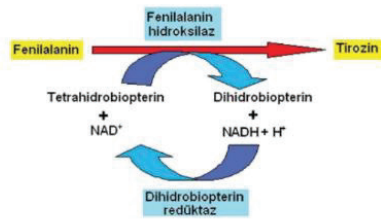
Şekil 7.30: Triptofan katabolizması



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 7.31: Fenilalaninden tirozin oluşumu



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?

Biyokimya / Amino Asit Metabolizması

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

gösterir. **Sildenafil**, corpus cavernosumda cGMP'yi parçalayan cGMP fosfodiesterazı inhibe ederek etki göstererek erektil disfonksiyonda kullanılır. NO üretiminde eksiklik, hipertansiyon, empotans, enfeksiyona yatkınlık ve ateroskleroz ile ilişkilidir. Aşırı NO üretimi ise septik şok, inflamatuvar hastalıklar, transplant reddi, şok ve karsinogeneze görülür.

Arjinin kreatin fosfatın (glisin, arjinin ve metiyonin) yapısına katılır. Arjinin ornitin üzerinden **pütresin** (spermin-spermidin yapılımları ve yıkılımları sırasında oluşan bir poliamindir), **spermin** ve **spermidin** gibi poliaminlere çevrilir. Arjinin ayrıca omurgasız kasında enerjinin depo şekli veya kreatin fosfatın eşdeğeri olan **arjinin fosfatı** oluşturur.

Triptofan: Triptofanın 5-hidroksitriptofana hidroksilasyonu karaciğer **triptofan hidroksilazı** tarafından katalizlenir. Daha sonra dekarboksilasyonla düz kas kasılmasını uyaran ve vazokonstriktör bir madde olan **serotonin** (5-hidroksitriptamin) oluşur. Serotonin yıkılımları ise oksidatif deaminasyonla monoamin oksidaz (MAO) yapar ve serotonin idrarla atılan

Klinik Bilimler 107. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 319

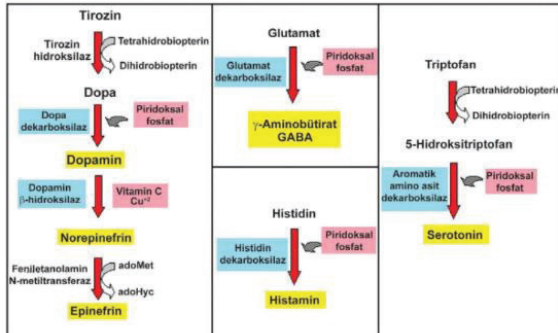
ysı ile B₆ eksikliği, niasin sentezini engeller.

Karın boşluğundaki argentaffin hücrelerden köken alan karsinoidler (argentaffinoma) aşırı miktarda serotonin üretir. İdrarda **N-asetilserotonin glukronid** ve **5-hidroksiindol-3-asetat** artmış olarak izlenir. Triptofanın serotonine dönüşümündeki artış, triptofandan endojen sentezlenen nikotinik asit sentezini azalttığı için **pellagra** benzeri semptomlar görülür.

Serotoninin epifizde önce N-metilasyonu ardından O-metilasyonu **melatonin** oluşturur. Memelilerde karaciğer, böbrek ve barsak bakterileri triptofanı triptamine dekarboksile eder ve ardından indol-3-asetat oluşturur. Triptofanın başlıca idrarla atılan metabolitleri **5-hidroksiindolasetat** ve **indol-3-asetat**tır.

Tirozin: Tirozin melanositlerde **melanin** öncülüdür. **Tirozinaz** enzimi melanin sentezinde etkili enzimdir ve sentezdeki kusur sonucu **albinizm** oluşur. Tirozin aynı zamanda nöronlarda **dopamin**, **noradrenalin** ve **adrenalin** de öncülüdür. Dopa ayrıca melanin oluşumunda da bir ara maddedir, bu sayede hem melaninin hem de dopaminin öncülüdür. Tirozin ayrıca **tiroid hormonları** olan triiyodotironin ve tiroksinin de öncülüdür.

Şekil 7.44: Katekolaminlerin, GABA'nın, histaminin ve serotoninin oluşumu



Tirozinden katekolaminlerin, glutamattan GABA'nın, Histidinden histaminin ve triptofandan serotoninin oluşumu. Dört dekarboksilaz enziminin de koenzim olarak **piridoksal fosfat** kullandığına dikkat ediniz.

319

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 137

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

İLGİLİ NOTLAR

TUSEM®
TIPTA UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

Sonuçta glukoz-6-fosfat dehidrojenaz eksikliğinde, eritrosit HMY'ni kullanamaz, NADPH üretemez, eritrosit membranında glutatyon redükte halde tutulamaz ve oksidan streslerle başa çıkamaz. **Oksidan stres glukoz-6-fosfat eksik hastalarda hemolitik kriz ile sonuçlanır.**

Klinik Bilimler 137. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 216

si, nötralizasyon ve detoksifikasyon sitokrom P450 sistemi ile gerçekleşir.

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 myeloperoksidaz 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 'e indirgenir. Fagolizozomlarda bulunan bir enzim olan **myeloperoksidaz** sayesinde H_2O_2 klorür iyonları ile **hipokloröz asite** (HOCl) dönüştürülür ki bu bakterisidal etkili bir ajandır. Oluşan fazla hidrojen peroksitte **katalaz** veya **glutatyon peroksidazla** nötrale edilir. NADPH oksidazın konjenital eksikliğinde tekrarlayan piyonek enfeksiyonlarla karakterize "**Kronik Granülomatoz Hastalık**" görülür.

Süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, selenyum, A-E-C vitaminleri, β -karoten, se-ruloplazmin, sistein ve katalaz vücutta bulunan başlıca antioksidanlardır.

5. Deoksiriboz oluşumu: Pürin ve pirimidin nükleotitlerinin DNA replikasyonuna pre-kursor olabilmesi için, şekerinin deoksi yapılması gerekir. Bunu yapan enzim **tioredoksin redüktaz** enzimidir ve koenzim olarak NADPH kullanır.

6. Aldoz redüktaz: Glukozun sorbitole dönüşümünü 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 tetrahydrobiopterin.

6.1. KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Ksenobiyotikler (Xenos=yabancı); ilaçlar, besin koruyucular, kimyasal karsinojenler, petrol ürünleri, polisiklik aromatik hidrokarbonlar ve böcek 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 **karaciğerdir** ve 30 kadar enzim görev alır.

Ksenobiyotiklerin organizmaya zararları üç ana başlık altında toplanabilir:

1. DNA, RNA ve proteinlerle kovalent bağlanarak yaratıkları sitotoksiste hücre ölümü ile sonuçlanabilir,
2. Bir proteine bağlanarak antijenitesini değiştirerek haptin gibi davranmasını sağlayabilir. Potansiyel olarak otoimmün hastalığa yol açabilirler,
3. Bazı moleküller karsinojen etkilerini gösterebilmek için sitokrom P450 ile aktive olmaları gerekir (indirek karsinojenler). Örneğin benzopirenler P450 ile aktive olduktan sonra karsinojen haline gelir.

Ksenobiyotiklerin metabolizasyonu (detoksifikasyon terimi de kullanılır) iki faz içerir. **Faz I**, ana reaksiyon olarak hidroksilasyonu içerir ve **monooksijenaz** sistem (**sitokrom P450**, 150'den fazla izoformu vardır) 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, dehalojenizasyon, desülfirasyon, epoksidasyon, peroksijenasyon ve redüksiyon gibi geniş kapsamlı reaksiyonları da katalizleyebilirler.

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 156

156.miyofosforilaz enzim eksikliği sonucu olan hastalık

İLGİLİ NOTLAR

Biyokimya / Karbonhidrat Metabolizması

TUSEM®
TIP UZMANLIK SINAVI EĞİTİM MERKEZİ

Karaciğer kandaki laktatı glukoneogeneze kullanamayacağı için **hiperlaktiksidemi** görülür. Ayrıca glukoz-6-fosfatın heksozmonofosfat yolunu aktiflemesiyle pentoz fosfat ve fosforibozil pirofosfat artışı sonucu **gut artriti** ile **hiperürisemi** görülür. Glukoz yapımında ki yetersizlikten dolayı metabolik yakıt olarak yağların metabolize olması **hiperlipidemiye** yol açar. Yağların aşırı mobilize olmasıyla **keton cisimleri** artar. Metabolik asidoz meydana gelebilir. *Karaciğer de glikojen depolan artmıştır.* Bu artan glikojen depolanın yapısı normaldir.

Tip Ib: Glukoz-6-fosfataz aktivitesi normal olmasına rağmen glukoz-6-fosfatın mikrozomal membrana taşınmasında bozukluk vardır. Klinik Tip 1a'ya benzer ancak bu hastalarda **nötropeni** de görülür. Bundan dolayı enfeksiyona yatkınlıkları artmıştır.

Tip II (Pompe Hastalığı): **Lizozomal** enzim eksikliğine bağlı olarak gelişen tek glikojen depo hastalığıdır (diğer glikojen depo hastalıkları sitozolik enzim eksikliklerine bağlıdır). **α -1,4-glikozidaz ve α -1,6-glikozidaz (asit maltaz)** enzimi eksiktir. **Lizozomlarda aşırı miktarda glikojen** birikir. Karaciğer, kas ve kalp en fazla etkilenen dokulardır. Kan glukozu normaldir. Doğumda normal olan bebekler ilk birkaç ayda ilerleyen emme güçlüğü, halsizlik, dispne ile gelirler. Zamanla kalp büyür ve hipertrofik kardiyomyopati gelişir. Hastalar erken çocukluk döneminde kaybedilir.

Tip III (Forbes, Cori Hastalığı): Dal yıkıcı enzim (**amilo 1-6 glikozidaz**) eksikliği vardır. Tip IIIa'da enzim hem karaciğer hem de kasta eksiktir, Tip IIIb'de ise sadece karaciğerde eksiktir. Dalı polisakkarit birikimi görülür (**limit dekstrinosis**). Hipoglisemi ve hepatomegali olur. Başlıca etkilenen organlar karaciğer, kas, kalp ve lökositlerdir. Tip IIIa'da aynı zamanda kas güçsüzlüğü eşlik eder.

Klinik Bilimler 156. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 197

Tip V (Mc Ardle): İskelet kası **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. Asemptomatik hipoglisemi vardır. Kan glukozu laktat, alanin ve gliserolden glukoneogenik olarak sağlanır. Hepatomegali yavaş gelişir.

Tip VII (Tauri Hastalığı): Kas ve eritrositlerde **fosfofruktokinaz-1** eksikliği vardır. İskelet kasları ve eritrositler etkilenir. Egzersiz toleransı düşmüştür. Egzersizde laktat artışı görülmez. Hemoliz olabilir.

Tip VIII: Karaciğer fosforilaz kinazı inaktiftir. Hepatomegali ve karaciğerde glikojen birikimi ve hafif hipoglisemi görülür, prognoz iyidir.

Tip IX: Karaciğer ve kasta fosforilaz kinaz enzimi eksiktir. Hepatomegali oluşur. Karaciğer ve kasta glikojen birikimi görülür. Hafif hipoglisemi görülür, prognoz iyidir.

Tip X: Karaciğer ve kasta cAMP bağımlı kinaz aktivitesi yoktur. Hepatomegali ve karaciğerde glikojen birikimi ile seyreder.

5. GLUKONEOGENEZ VE KAN GLUKOZUNUN DENETİMİ

Glukoneogenez, karbonhidrat olmayan prekürsörlerden glukoz veya glikojen sentezlemeye verilen isimdir. Başlıca glukoneojenetik dokular karaciğer (kan şekeri regülasyonunda ana organdır ve glukoneogenezin de en az %80'nini yapar) ve böbrektir (az miktarda ince barsakta yapar). Her üç dokuda da glukoz-6-fosfatı serbest glukozu çeviren **glukoz-6-fosfataz** enzimi vardır.

197

Soru kökü ve çözümü: Klinik Bilimler 158

158. Tip 1 diyabetli çocuklarda DKA patofizyolojisinde yer almayan mekanizma hangisidir?

TUSEM®

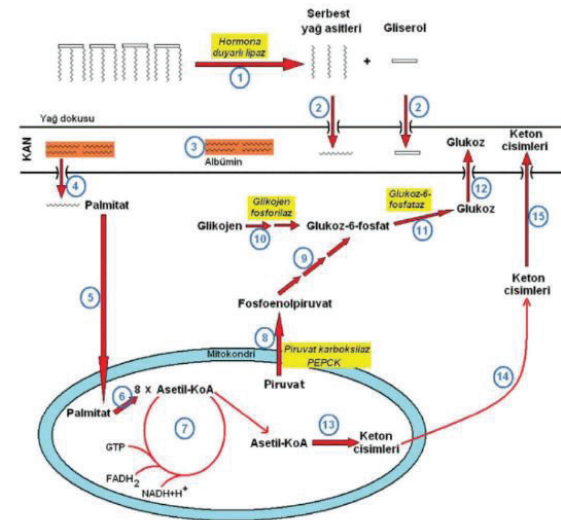
Biyokimya / Lipit Metabolizması

12. Daha sonra malonil-KoA'lerden **yağ asiti sentaz enzim kompleksi**yle 16 karbonlu bir yağ asiti olan **palmitat** sentezine girilir. Her palmitat oluşumu için 14 NADPH'ya ihtiyaç vardır ve bu indirgen güç ana olarak pentoz fosfat yolundan sağlanır (bir miktarda **malik enzim**den gelir).
13. Sentezlenen palmitatlar yağ asiti şeklinde uzun süre sitozolde bulunamazlar. Tokluk sırasında karaciğer sitozolünde **malonil-KoA** vardır ve **karnitin-açıl transferaz I** inhibe durumdadır. Sentezlenen yağ asitleri karnitin kapısı kapalı olduğu için karaciğer sitozolünde kalırlar ve mecburen sentez reaksiyonlarına yönlendirilirler. Yağ asitleri, başlıca **triçilgliseroller**le esterleştirilir. Bir kısmı da fosfolipit yapımında kullanılır.
14. Diğer taraftan sitozolde asetil-KoA'ları substrat olarak kullanan diğer sentez ise kolesterol biyosentezidir. Kolesterol biyosentezinin düzenleyici enzimi **HMG-KoA redüktaz**dır ve insülin hakimiyetinde defosforile aktif durumdadır. Sentez için gereken NADPH yine aktif olan heksoz mono fosfat yolundan sağlanır.
15. Sentezlenen kolesterollerden, karaciğerde kullanılacak olanlar dışındakiler, bir yağ asiti ile esterleştirilir ve kolesterol esterlerine dönüştürülürler.
16. Karaciğerde beslenme sonrası, karbonhidrat fazlasından endojen olarak sentezlenen bu lipitler, karaciğerden uzaklaştırılmak zorundadır ama her ikisi de saf hidrofobiktir. Dolayısı ile saf hidrofobik bir materyalin kan gibi sulu bir fazda doğrudan taşınması olası değildir. Hem triçilgliseroller hem de kolesterol esterleri fosfolipitleri de kullanarak **VLDL** şeklinde karaciğerde paketlenir. Üzerine işaretleyici apoprotein olarak **Apoprotein B-100** yerleştirilir ve karaciğerden kana verilir.

Yukarıda anlatılan olay yemek sonrası dönemde insülin hakimiyetinde karaciğerde gerçekleşen metabolik olaylardır. Yemek sonrası dönemde insülin hakimiyetinde **kas ve yağ**

Klinik Bilimler 158. soru
Tusem Biyokimya Konu Kitabı Sayfa 254

Şekil 6.22: Açlıkta (glukagon hakimiyetinde) enerji metabolizması



254

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

