

BİYOKİMYADA

TEMEL VE ÖZEL KONULAR

Editörler

Prof. Dr. Ayşen Yarat
Prof. Dr. Tuğba Tunalı Akbay
Prof. Dr. Ebru Işık Alturfan

© Copyright 2019

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi A.Ş.'ne aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kağıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN	Sayfa ve Kapak Tasarımı
978-605-258-707-2	Akademisyen Dizgi Ünitesi
Kitap Adı	Yayıncı Sertifika No
Biyokimyada Temel ve Özel Konular	25465
Editörler	Baskı ve Cilt
Prof. Dr. Ayşen Yarat Prof. Dr. Tuğba Tunalı Akbay Prof. Dr. Ebru Işık Alturfan	Özyurt Matbaacılık
Yayın Koordinatörü	Bisac Code
Yasin Dilmen	MED008000
	DOI
	10.37609/akya.2087

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. *Akademisyen Kitabevi* ve alıcı arasında herhangi bir şekilde doktor-hasta, terapist-hasta ve/veya başka bir sağlık sunum hizmeti ilişkisi oluşurmaz. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. *Akademisyen Kitabevi* ve bağlı şirketleri, yazarları, katılımcıları, partnerleri ve sponsorları ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir.

İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresi, yöntemi ve kontraendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Dozun ve hasta için en uygun tedavinin belirlenmesi, tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak oluşturması, hekimin kendi sorumluluğundadır.

Akademisyen Kitabevi, üçüncü bir taraf tarafından yapılan ürüne dair değişiklikler, tekrar paketlemeler ve özelleştirmelerden sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi A.Ş.

Halk Sokak 5 / A
Yenişehir / Ankara
Tel: 0312 431 16 33
siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

Önsöz

Biyokimya, canlı sistemde gerçekleşen kimyasal olayları, bu sistemde yer alan tüm moleküllerin yapısını, bileşimini ve fonksiyonunu inceleyen bir bilim dalıdır. Temel biyokimya, biyokimyasal mekanizmaların moleküler düzeyde anlaşılması için alt yapıyı oluştururken hastalıklar ve tedavilerin öğrenilmesini kolaylaştırmaktadır. Biyokimyasal olayların normal bir şekilde gerçekleşmesi sağlığımızın temelini oluşturmakta; bu sistemin bozulması ile hastalıklar ortaya çıkmakta, hastalıklar için uygun ilaçların geliştirilmesi, kullanılması ve hastalıkların tedavi süreci başlamaktadır.

Kitabımız, diğer kitaplardan farklı olarak hem temel konuları hem de bazı ilgili özel konuları ve yeni bilgileri içermektedir. Biyokimyada temel konular çerçevesinde karbohidatlar, lipitler, proteinler, enzimler, nükleik asitler, hormonlar, vitaminler, mineraller gibi temel moleküllerin yapı ve metabolizması, biyoenerjetik, oksidatif fosforilasyon anlatılırken; biyokimyada özel konular çerçevesinde ise sinyal iletimi, Wnt-Beta katenin yolu, yara iyileşmesi, proteomiks, koagülasyon sistemi, kas metabolizması, sinir sistemi, sitokinler, serbest radikaller ve yaşlanma, beslenme biyokimyası, ağız biyokimyası, ağız kokusu, kemik metabolizması, vücut sıvıları, GAS6 proteini hakkında bilgiler içermektedir.

Kitabımızın, Tıp, Diş hekimliği, Eczalık, Veterinerlik, Fen-Edebiyat ve Mühendislik Fakültelerinin yaşam bilimlerindeki tüm lisans ve lisansüstü düzeydeki öğrencilerine yararlı olacağını; ayrıca günümüzde yapılan bilimsel araştırmalar artık multidisipliner nitelikte olduğu ve canlı sistem daha detaylı olarak incelendiğinden kitabımızın araştırma yapan akademisyenler için de fayda sağlayacağını düşünmekteyiz.

Kitabımızın hazırlanmasında emeği geçen, birçok işleri arasında zaman ayırarak özveri ile çalışan ve katkı sunan çok değerli **bölüm yazarlarımıza**; kitabımızın basılmasını ve bilim dünyasına kazandırılmasında bize yardımcı olan Akademisyen Yayınevi Kitabevi Dağıtım Bilgisayar Tercümanlık İthalat İhracat Ticaret A.Ş'ne ve kitabımızın hazırlanma sürecinde bizleri destekleyen ve anlayış gösteren tüm **ailelerimize çok teşekkür ederiz**.

Kitabımızın herkese faydalı olması dileğiyle....

Editörler

Prof. Dr. Ayşen YARAT, Prof. Dr. Tuğba TUNALI AKBAY, Prof. Dr. Ebru Işık ALTURFAN

İçindekiler

Bölüm 1

Su.....	1
1.1. Suyun Önemi.....	3
1.2. Suyun Kimyasal Yapısı ve Özellikleri.....	4
1.3. Vücudumuzdaki Su.....	6
1.4. Vücut Su Dengesi Bozuklukları.....	8
1.5. Laboratuvarda Kullanılan Su Tipleri.....	8
1.6. Kaynaklar.....	10

Bölüm 2

Hücrenin Yapısı ve Organelleri.....	9
2.1. Hücre.....	9
2.2. Prokaryot Hücrelerin Özellikleri.....	10
2.3. Ökaryot Hücreler.....	12
2.4. Kaynaklar.....	24

Bölüm 3

Hücre Membranı ve Transport.....	25
3.1. Giriş.....	25
3.2. Membranların Yapısı ve İçeriği.....	25
3.3. Plazma Membranının Yapısı.....	28
3.4. Membranda Taşıma.....	29
3.5. Kaynaklar.....	38

Bölüm 4

Elektrolitler, Mineraller ve Eser Elementler.....	39
4.1. Giriş.....	39
4.2. Elektrolitler.....	40
4.3. Mineraller.....	41
4.4. Eser ve Ultra Eser Elementler.....	44
4.5. Kaynaklar.....	53

Bölüm 5

Ağır Metaller.....	55
5.1. Giriş.....	55
5.2. Ağır Metal Transportu İle İlişkili Proteinler.....	55
5.3. Ağır Metaller.....	56
5.4. Kaynaklar.....	64

Bölüm 6

pH Kavramı ve Asit-Baz Dengesi.....	65
6.1. pH Kavramı ve Tampon Sistemler.....	65
6.2. Asit-Baz Dengesi.....	70
6.3. Kaynaklar.....	74

Bölüm 7

Biyoenerjetik.....	75
7.1. Biyoenerjetik Tanımı.....	75
7.2. Termodinamik Kanunları.....	75
7.3. Adenozin Trifosfat (ATP).....	78
7.4. Kaynaklar.....	83

Bölüm 8

Elektron Transport Zinciri ve Oksidatif Fosforilasyon.....	85
8.1. Biyokimyasal Önemi.....	85
8.2. Elektron transport Zinciri ve Oksidatif Fosforilasyonda Görevli Elemanlar.....	85
8.3. Kemiozmotik Teori ve Oksidatif Fosforilasyon.....	91
8.4. Elektron Transport Zincir Kontrolü.....	91
8.5. Elektron Transport Zincir İnhibisyonu.....	91
8.6. Mitokondriyal Transport Sistemleri.....	93
8.7. Mitokondri Mekik Sistemleri.....	94
8.8. Enerji Hesabı.....	94
8.9. ETZ Klinik Önemi.....	96
8.10. Kaynaklar.....	98

Bölüm 9

Karbohidratların Yapısı.....	101
9.1. Karbohidratların Önemi.....	101
9.2. Karbohidratların Yapısı.....	101
9.3. Monosakkaritler.....	102
9.4. Disakkaritler.....	109
9.5. Polisakkaritler.....	111
9.6. Kan Grubu Maddeleri.....	114
9.7. Kaynaklar.....	117

Bölüm 10**Karbohidrat Metabolizması.....119**

10.1. Giriş	119
10.2. Karbohidratların Sindirimi.....	119
10.3. Glikoliz	120
10.4. Glikojen Metabolizması	124
10.5. Sitrik Asit Siklusu.....	127
10.6. Glukoneogenez	130
10.7. Cori Siklusu.....	132
10.8. Pentoz Fosfat Yolu (Heksoz Monofosfat Yolu)	133
10.9. Kaynaklar	137

Bölüm 11**Lipitlerin Yapısı139**

11.1. Giriş	139
11.2. Lipitlerin Biyomedikal Önemi	139
11.3. Lipitlerin Sınıflandırılması.....	139
11.4. Yağ Asitleri.....	140
11.5. Eikozanoidler	143
11.6. Trigliseritler (Triasilgliseroller, Nötral Yağlar).....	145
11.7. Mumlar	146
11.8. Fosfolipitler.....	146
11.9. Glikolipitler	149
11.10. Süfolipitler	150
11.11. Aminolipitler (Proteolipitler)	150
11.12. Lipoproteinler	150
11.13. Steroidler	152
11.14. Kaynaklar	155

Bölüm 12**Lipit Metabolizması.....157**

12.1. Lipitlerin Sindirimi	157
12.2. Lipitlerin Plazmada Taşınması	158
12.3. Adipoz Dokuda Lipit Metabolizması	158
12.4. Yağ Asitlerinin Oksidasyonu	160
12.5. Yağ Asitlerinin Sentezi	166
12.6. Triasilgliserol Sentezi	170
12.7. Fosfolipitlerin Sentezi	172
12.8. Keton Cisimleri	173
12.9. Kolesterol Metabolizması	176
12.10. Safra Asitlerinin Sentezi	180
12.11. Lipoprotein Metabolizması.....	181
12.13. Kaynaklar	188

Bölüm 13**Amino Asitler ve Proteinler.....189**

13.1. Amino Asitler.....	189
13.2. Peptitler	200

13.3. Proteinlerin Yapıları	203
13.4. Protein Katabolizması	215
13.5. Amino Asitlerin Katabolizması	218
13.6. Protein Katlanma Bozuklukları ve Amino Asit Metabolizma Hastalıkları....	222
13.7. Amino Asit Metabolizma Bozuklukları ..	226
13.8. Kaynaklar	229

Bölüm 14**Proteom231**

14.1. Protein Saflaştırılması ve Karakterizasyonu	231
14.2. Proteom Analizi	245
14.3. Hastalıkların Teşhis ve Tedavisinde Proteom Analizi	251
14.4. Kaynaklar	255

Bölüm 15**Porfirinler ve Metabolizmaları.....257**

15.1. Giriş	257
15.2. Yapılar.....	257
15.3. Hem Biyosentezi.....	260
15.4. Hem Biyosentezindeki Bozukluklar.....	264
15.5. Hemoglobin (Hb).....	267
15.6. Hemoglobin Türleri.....	270
15.7. Hemoglobinoopatiler	272
15.8. Talasemiler (Thalassemia)	273
15.9. Miyogloblin (Mb)	274
15.10. Hem'in Yıkılışı (Bilirubin Metabolizması)	274
15.11. Bilirubin Metabolizması Bozuklukları ..	276
15.12. Kaynaklar	282

Bölüm 16**Enzimler.....285**

16.1. Giriş	285
16.2. Enzimlerin Tarihçesi	285
16.3. Enzimlerin Sınıflandırılması	285
16.4. Enzimlerin Yapısı ve Genel Özellikleri...	286
16.5. Aktivasyon Enerjisi.....	291
16.6. Enzimlerin Aktivitesini Etkileyen Faktörler ve Enzim Kinetiği.....	293
16.7. İki Substratlı Enzimatik Reaksiyon Mekanizmaları	302
16.8. Metabolik Yolların Düzenlenmesinde Enzimler.....	304
16.9. Klinik Tanıda Enzimler.....	314
16.10. Enzimlerin Diğer Kullanım Alanları	315
16.11. Kaynaklar	316

Bölüm 17

Sinyal İletimi	317
17.1. Giriş	317
17.2. Hücre Dışı Uyarılarla Hücrelerarası İletişim	317
17.3. Uyarı Molekülü- Reseptör Etkileşimi	320
17.4. Reseptör Tipleri	321
17.5. Heterotrimerik G Proteinine Bağlı Hücre Yüzey Reseptörleri	327
17.6. Enzime Bağlı Reseptörler	333
17.7. Kaynaklar	339

Bölüm 18

Hormonlar	341
18.1. Giriş	341
18.2. Hormonların Sınıflandırılması	342
18.3. Hormonların Salınımı	342
18.4. Hormonların Genel Özellikleri	342
18.5. Endokrin Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Hormonlar	343
18.6. Endokrin Bezler ve Hormonları	344
18.7. Hipotalamus Hormonları	344
18.8. Hipofiz Bezi Hormonları	346
18.9. Tiroid Bezi ve Hormonları	351
18.10. Paratiroid Bezi Hormonları	355
18.11. Adrenal Bezler (Böbrek Üstü Bezleri)	356
18.12. Pankreas Hormonları	364
18.13. Erkek Cinsiyet Hormonları (Androjenler)	367
18.14. Kadın Cinsiyet Hormonları	368
18.15. Böbrek Hormonları	369
18.16. Epifiz (Pineal Bez) Hormonu	370
18.17. Timus Hormonları	370
18.18. Kalp Hormonları	371
18.19. Sindirim Sistemi Hormonları	371
18.20. Plasenta Hormonları	372
18.21. Endokrin Sistem Bozukluklarının Nedenleri	373
18.22. Primer Bozukluklar	373
18.23. Sekonder Endokrin Sistem Bozuklukları	373
18.24. Kaynaklar	373

Bölüm 19

Vitaminler	375
19.1. Giriş	375
19.2. Yağda Çözünen Vitaminler	375
19.3. Suda Çözünen Vitaminler	382
19.4. Kaynaklar	392

Bölüm 20

Nükleik Asitlerin Yapısı	393
20.1. Tanım, Tarihçe ve Önemi	393
20.2. Chargaff Kuralları	394
20.3. Yapı ve Sınıflandırma	394
20.4. Polinükleotidler: Nükleik Asitler	404
20.5. Kaynaklar	417

Bölüm 21

Nükleik Asitlerin (Nükleotidlerin) Metabolizması	415
21.1. Giriş	415
21.2. Nükleotidlerin Sentezi	416
21.3. Pürin Nükleotidlerinin Yıkılımı	420
21.4. Diyetle Alınan Nükleik Asitlerin İnce Barsakta Yıkılımı	421
21.5. Primidin Sentezi	421
21.6. Pirimidinlerin Yıkılımı	422
21.7. Pürin Metabolizması Bozuklukları	423
21.8. Kaynaklar	424

Bölüm 22

Transkripsiyon	425
22.1. Giriş	425
22.2. Yapı ve Sınıflandırma	426
22.3. Kaynaklar	440

Bölüm 23

Posttranslasyonel Modifikasyonlar	443
23.1. İçerik ve Önemi	443
23.2. Yapı ve Sınıflandırma	443
23.4. Sinyal Dizilerin Çıkarılması	446
23.5. Proteinin Amino Asit Yan Zincirlerindeki Kovalent Modifikasyonlar	446
23.6. Kaynaklar	466

Bölüm 24

DNA Replikasyonu, DNA Hasarları ve Onarımı	467
24.1. DNA Replikasyonu ve Onarımı	467
24.2. DNA Replikasyonu: DNA'nın Kendini Eşlemesi	467
24.3. DNA Hasarları	469
24.4. DNA Onarımı	471
24.5. Hücre Döngüsü Kontrol Noktaları	477
24.6. DNA Onarım Kusurları	479
24.7. Kaynaklar	482

Bölüm 25**Gen İfadesi ve Denetimi485**

25.1. Giriş	485
25.2. Ökaryotlarda Gen İfadesinin Kontrolü.....	486
25.3. Sinyal Dizileri ve Post-Translasyonel Modifikasyonlar	496
25.4. Prokaryotlarda Gen ifadesinin Kontrolü.....	497
25.5. Kaynaklar	502

Bölüm 26**Kas Metabolizması503**

26.1. Önemi.....	503
26.2. Kasın Yapısı	503
26.3. Kas Çeşitleri.....	507
26.4. Kas Kasılması	508
26.5. Kas Metabolizması.....	511
26.6. Kas Hastalıkları	515
26.7. Kaynaklar	518

Bölüm 27**Kemik Metabolizması.....519**

27.1. Kemik Nedir? Önemi ve Fonksiyonları	519
27.2. Kemik Şekli ve Tipleri	520
27.3. Kemiği Oluşturan Yapılar	522
27.4. Kemiklerin Tümündeki Ortak Yapılar.....	526
27.5. Kemikleşme (Ossifikasyon, Osteogenesis)	526
27.6. Kemik Metabolizması	527
27.7. Kemik Metabolizmasına Etki Eden Faktörler	528
27.8. Kemik Metabolizmasını İncelemek İçin Kullanılan Yöntemler	528
27.9. Kemik Hastalıkları	534
27.10. Kaynaklar	540

Bölüm 28**Ksenobiyotik Metabolizması.....543**

28.1. Giriş	543
28.2. Ksenobiyotik Metabolizması Reaksiyonları.....	544
28.3. Ksenobiyotik Metabolizmasına Etki Eden Faktörler.....	550
28.4. Kaynaklar	552

Bölüm 29**Kanser Biyokimyası553**

29.1. Giriş	553
29.2. Hücre Siklusu	554

29.3. Kanser Genetiği	554
29.4. Kanser Etyolojisi ve Karsinogenler.....	556
29.5. Kanser Hücrelerinin Özellikleri	557
29.6. Kanserde Metabolik Değişiklikler	557
29.7. Kanser Engellenebilir mi?	559
29.8. Kanser Laboratuvar Tanısında Tümör Belirteçleri	559
29.9. Kaynaklar	563

Bölüm 30**Sinir Sistemi Biyokimyası.....565**

30.1. Sinir Sistemi	565
30.2. Sinir Hücresi.....	566
30.3. Sinir Hücrelerinde Sinyal İletimi.....	566
30.4. Nöronlar Arası İletişim	569
30.5. Demiyelinizan Bozukluklar	570
30.6. Nörotransmitterler	570
30.7. Nöromodülatörler.....	576
30.8. Ko-Transmisyon ve Ko-Transmitterler	577
30.9. Kaynaklar	579

Bölüm 31**Hemostatik Sistem Biyokimyası.....581**

31.1. Vasküler Sistem	581
31.2. Trombositler Sistem (Primer Hemostaz).....	582
31.3. Pıhtılaşma Sistemi (Sekonder Hemostaz).....	582
31.4. Fibrinolitik Sistem	590
31.5. Pıhtılaşma Proteinlerinin Kandan İzolasyonu	590
31.6. Kaynaklar	591

Bölüm 32**Biyolojik Sıvılar593**

32.1. Giriş	593
32.2. Plazma	593
32.3. İdrar	594
32.4. Beyin Omurilik Sıvısı (BOS, Serebrospinal Sıvı, CSF)	596
32.5. Plevral Sıvı	597
32.6. Perikardiyal Sıvı	597
32.7. Peritoneal Sıvı.....	597
32.8. Ter.....	597
32.9. Amniyotik Sıvı	598
32.10. Tükürük	598
32.11. Semen Sıvısı.....	599
32.12. Sinovyal Sıvı.....	600
32.13. Kaynaklar	601

Bölüm 33

Beslenme Biyokimyası.....	603
33.1. Giriş	603
33.2. Enerji Metabolizması	604
33.3. Karbonhidratlar.....	607
33.4. Proteinler	610
33.5. Lipitler.....	611
33.6. Açlık ve Tokluk Metabolizması	613
33.7. Adipoz Dokunun Beslenmedeki Önemi	617
33.8. Vitamin, Mineral ve Eser Elementler.....	618
33.9. Beslenme Bozuklukları ve Beslenme İlişkili Hastalıklar	619
33.10. Kaynaklar	625

Bölüm 34

Wnt-β Katenin Yolağı.....	627
34.1. Giriş	627
34.2. Kanonik veya Wnt / β -katenin Yolağı.....	627
34.3. Wnt Proteinlerinin Hücreler Arası Transportu	629
34.4. Wnt Reseptörleri ve Ekstraselüler İnhibitörlerle Etkileşimleri	630
34.5. Wnt Reseptörleri Vasıtası ile Sinyal Oluşumu.....	630
34.6. Sitoplazmadaki Wnt Sinyali	631
34.7. Nükleustaki Wnt Sinyali	631
34.8. Wnt Hedef Genleri	632
34.9. Kanserde ve Diğer Hastalıklarda Wnt Sinyali.....	633
34.10. Kök Hücrelerde Wnt Sinyalinin Önemi	633
34.11. Sonuç.....	634
34.12. Kaynaklar	634

Bölüm 35

K Vitaminine Bağımlı Yeni Keşfedilmiş Proteinler	635
35.1. Giriş	635
35.2. Gla proteinlerinin Önemi.....	635
35.3. K Vitamini	635
35.4. Koagülasyon Sistemindeki Gla Proteinleri	639
35.5. Kemik Gla Proteinleri: Osteokalsin ve Matriks Gla Proteini.....	640
35.6. Periostin.....	642
35.7. Prolince Zengin Gla-Proteinleri.....	642
35.8. Konopeptidler	642
35.9. Gla Zengini Protein.....	643
35.10. Plak Gla Proteini	643

35.11. Transmembran Gla Proteinleri 3 ve 4.....	643
35.12. Nefrokalsin	643
35.13. Transtiretin	643
35.14. "TGF beta ile indüklenen" Protein (TGF beta induced, β ig-h3 veya TGFB1p)	643
35.15. Inter-alfa-tripsin İnhibitör Ağır Zincir H2	644
35.16. "Büyüme Engellenmesine-Spesifik 6" Proteini (GAS6)	644
35.17. Kaynaklar	651

Bölüm 36

Siyalik Asit	653
36.1. Tarihçe	653
36.2. Yapı	653
36.3. Adlandırma	653
36.4. Metabolizması	654
36.5. Siyalik Asit Metabolizması İle İlgili Önemli Enzimler.....	656
36.6. Hastalıklarda Siyalik Asit	658
36.7. Serum, Plazma ve İdrarda Siyalik Asit	662
36.8. Siyalik Asit Tayin Metotları	662
36.9. Kaynaklar	663

Bölüm 37

Ağız Biyokimyası	665
37.1. Giriş	665
37.2. Diş Dokuları ve Biyokimyası.....	665
37.3. Periodontal Dokular.....	669
37.4. Dişin Mineralizasyonu ve Çürük Oluşum Mekanizması	669
37.5. Oral Ortamdaki Plak Oluşumu, Diş Taşı (Calculus) ve Klinik Önemi.....	674
37.6. Ağız Ekosistemi (Homeostaz ve Disbiyozis)	675
37.7. Oral Ortamda Tükürük ve Önemi	676
37.8. Tükürük Kompozisyonu ve Çeşitleri	677
37.9. Tükürük Bezi Hastalıkları	681
37.10. Tükürük Araştırmaları	682
37.11. Kaynaklar	684

Bölüm 38

Ağız Kokusu ve Biyokimyasal Etkenleri	685
38.1. Ağız Kokusu Nedir?	685
38.2. Ağız Kokusu Sıklığı	685
38.3. Ağız Kokusunun Oluşumu	686
38.4. Ağız Kokusunun Sınıflandırılması	686

38. 5. Ağız Kokusunun Belirlenmesi ve Ölçüm Teknikleri	688
38.6. Ağız Kokusunun Tedavisi	690
38.7. Sonuç	690
38.8. Kaynaklar	691

Bölüm 39

Bağ Dokusu ve Yara İyileşmesi.....693

39.1. Bağ Dokusu ve Tipleri	693
39.2. Yara İyileşmesi	698
39.3. Yara İyileşmesinin Aşamaları	699
39.4. Kaynaklar	701

Bölüm 40

Serbest Radikaller, Çeşitleri, Kaynakları ve Hedefleri.....703

40.1. Giriş ve Tarihçe	703
40.2. Serbest Radikaller	703
40.3. Reaktif Oksijen Türleri ve Reaktif Nitrojen Türleri	703
40.4. Serbest Radikallerin Kaynakları	705
40.5. Serbest Radikallerin Moleküler Hedefleri.....	706
40.6. Kaynaklar	708

Bölüm 41

Serbest Radikaller ve Yaşlanma İlişkisi.....709

41.1. Giriş	709
41.2. İnsan Yaşlanmasında Protein Oksidasyonu ve İlgili Model Sistemleri.....	710

41.3. İnsan ve Memelilerde Yaş İlişkili Protein Oksidasyonu	714
---	-----

41.4. Yaşlı Hücrelerde Lipofuskinin Patofizyolojik Rollerini	717
--	-----

41.5. Yaşlanmanın İncelenmesinde Yeni Hayvan Modelleri: Yaşlanma ve Oksidatif Stres Hipotezinin Test Edilmesi.....	719
--	-----

41.6. Kaynaklar	723
-----------------------	-----

Bölüm 42

Apoptoz.....725

42.1. Apoptoz.....	725
42.2. Apoptotik Yolaklar	727
42.3. Apoptozun Tespit Yöntemleri	734
42.4. Kaynaklar	736

Bölüm 43

Sitokinler.....737

43.1. Sitokinlerin Tanımı.....	737
43.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması	737
43.3. Sitokinlerin Biyolojik Etkileri.....	738
43.4. Sitokin Reseptörleri	738
43.5. Sitokinler Aracılığı İle Olan Sinyal İletimi.....	742
43.6. Bazı Önemli Sitokinler	742
43.7. Sitokinler ve Yara İyileşmesi	744
43.8. Sitokinler ve Enflamasyon.....	745
43.9. Sitokinlerle İlişkili Hastalıklar	745
43.10. Kaynaklar	746

Yazarlar

Prof. Dr. Tuğba AKBAY

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel
Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: ttunali@marmara.edu.tr

Prof. Dr. Nuriye AKEV

İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya
Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: nakev@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Serap AKYÜZ

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Pedodonti (Çocuk Diş Hekimliği), İstanbul
Mail: sakyuz@marmara.edu.tr

Prof. Dr. Ahmet Ata ALTURFAN

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Temel Bilimler
Bölümü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: ataalturfan@gmail.com

Prof. Dr. Ebru Işık ALTURFAN

Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Temel
Tıp Bilimleri Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: ebruemekli@yahoo.com

Prof. Dr. Yıldız ATAMER

Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya
Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: yatamer1@gmail.com

Dr. Öğr. Üyesi Müjdat AYTEKİN

Haliç Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim
Dalı, İstanbul
Mail: mujdataytekin@gmail.com

Doç. Dr. Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: ozlemozakpinar@gmail.com

Doç. Dr. Özge ÇEVİK

Adnan Menderes Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Aydın
Mail: ocevik@cumhuriyet.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Enver ÇIRACI

Biruni Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: eciraci@biruni.edu.tr

Doç. Dr. Özkan DANIŞ

Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya
Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Göztepe, İstanbul
Mail: odanis@marmara.edu.tr

Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: nemekli@medipol.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Nezaket EREN

İstanbul Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi
Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: nezaketeren@gmail.com

Prof. Dr. H. Arzu ERGEN

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneyisel Tıp
Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı,
İstanbul
Mail: a_ergen@yahoo.com

Prof. Dr. Uzun GÖRMÜŞ

Karolinska Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya ve Biyofizik
Bölümü, Stockholm
Mail: druzay@gmail.com

Doç. Dr. Özlem KÜÇÜKHÜSEYİN

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneyisel Tıp
Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı,
İstanbul
Mail: ozlemkh@istanbul.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Rabia OBA

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya
Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: rabiaoba@gmail.com

Prof. Dr. Ayse OGAN

Marmara Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Biyokimya Anabilim Dalı, Göztepe, İstanbul
Mail: aogan@marmara.edu.tr

Dr. Öğr. Üyesi Şehkâr OKTAY

Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Biyokimya Bilim Dalı, İstanbul
Mail: nsekar@yahoo.com

Doç. Dr. Ahmet ÖZAYDIN

İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Temel Bilimler Bölümü, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: aozaydin@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Elif ÖZKÖK

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: eozkok34@hotmail.com

Prof. Dr. Derya ÖZSAVCI

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: deryaozsavci@hotmail.com

Prof. Dr. Oğuz ÖZTÜRK

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: oguzozturk@istanbul.edu.tr

Prof. Dr. Özlem SAÇAN

İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: ozlemozsoysacan@yahoo.com

Prof. Dr. Azize ŞENER

Marmara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı İstanbul
Mail: azizesener@hotmail.com

Prof. Dr. Şermin TETİK

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı
Mail: stetik@marmara.edu.tr

Doç. Dr. Sevim TUNALI

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı
İstanbul
Mail: sevtunali@gmail.com

Prof. Dr. Fikriye URAS

Marmara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: furas@marmara.edu.tr

Prof. Dr. Ezel USLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: ezeluslu@yahoo.com

Prof. Dr. Refiye YANARDAĞ

İstanbul Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: refiyeyanardag@yahoo.com

Prof. Dr. Ayşen YARAT

MÜ. Diş Hekimliği Fakültesi, Temel Tıp Bilimleri, Biyokimya Bilim Dalı, İstanbul
Mail: ayarat@marmara.edu.tr

Prof. Dr. İlhan YAYLIM

İstanbul Üniversitesi Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: yaylimyaylim@yahoo.com

Prof. Dr. Hülya YILMAZ AYDOĞAN

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı
Mail: hulyayilmaz6@gmail.com

Prof. Dr. Orhan Gazi YİĞİTBAŞI

İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Medipol Hastanesi, İstanbul
Mail: yigitbasi@medipol.edu.tr

Prof. Dr. Türkan YİĞİTBAŞI

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: tyigitbasi@medipol.edu.tr

Prof. Dr. Ümit ZEYBEK

İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar DETAE, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İstanbul
Mail: umz67@yahoo.com

Nezaket EREN
Ayşen YARAT

1.1. Suyun Önemi

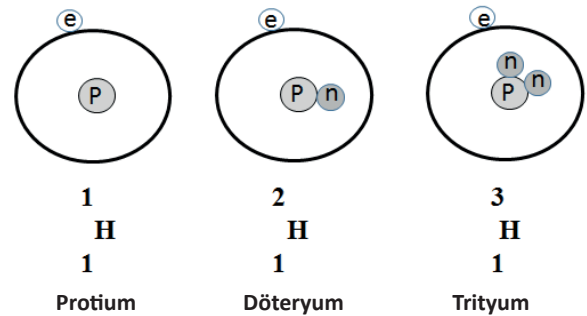
Su, yeryüzünde en fazla bulunan moleküldür. Canlı organizmaların fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için su olmazsa olmazdır. Birçok organizmanın yapısal bileşiminin % 70 veya daha fazlasını su oluşturur. İnsanlar birkaç günden fazla susuz yaşayamazlar. Almamız gereken su miktarı, fiziksel aktiviteye, sıcaklık, nem ve diğer birçok faktörden etkilenir. İçtiğimiz suyun kalitesi sağlığımız için son derece önem taşımaktadır ve insanlar için içme suyunun güvenilir ve iyi kalitede olması, zararlı maddeler içermemesi gerekir. Yeryüzündeki su kaynakları (okyanus suları, kutuplardaki buzdağları, dağlardaki karlar ve nehirler, akiferlerdeki su vs gibi) çok çeşitlidir. Bu kaynaklardan elde edilen sular, süzme, klorlama, kaynatma, distilasyon, ters ozmoz ve tuzun giderilmesi gibi yöntemlerle safsızlıklardan ve zararlı maddelerden arındırılarak kullanılabilir hale getirilir. Güvenilir ve kaliteli içme suyu hücrel metabolizmayı iyi yönde etkiler (Şekil 1.1). Canlı organizmalar kaliteli bir suyu asimile ve metabolize etmek için çok enerji harcamazlar.

Suyun yapısında bulunan hidrojen elementinin doğada üç izotopu bulunur. Bu izotopların her biri oksijenle birleşebilmektedir. Bu nedenle 3 farklı sudan söz edilir. Protium (H) ihtiva eden “normal su” (H_2O); döteryum (D) ihtiva eden “ağır su” (D_2O) ve trityum (T) ihtiva eden “trityum suyu” (T_2O) dur. Yapısında bir atom protium ve bir atom döteryum ya da bir atom döteryum ve bir atom trityum bulunan “karışık” sular da mevcuttur (HDO , HTO ve DTO gibi). Diğer taraftan suyun yapısında bulunan oksijen atomunun da üç izotopunun ($^{16}O_2$, $^{17}O_2$, $^{18}O_2$) olması suyun yapısının çeşitliliğini daha da artırır. En yaygın olan izotopu $^{16}O_2$ dir.



Şekil 1.1: Güvenilir ve kaliteli içme suyunun faydaları

Doğal sularda bu ağır izotopların miktarı arttığında hücrenin enerji metabolizması bozulur, canlılığı ve genetik materyali zarar görür. Döteryum, hidrojenin radyoaktif olmayan tek kararlı izotopudur (Şekil 1.2). Döteryum, termodinamik ve kinetik özellikleri bakımından hidrojeninden farklılık gösterir. Kütle farklılığı iki izotopun fiziksel ve kimyasal davranışlarında farklılığa yol açar. Bir molekülde,



Şekil 1.2: Protium, Döteryum ve Trityum (p:proton, n:nötron, e:elektron)

1.6. Kaynaklar

- Alturfan A. Su Biyokimyası. Bölüm 39, Klinik Biyokimya. Editörler: Emekli ve Yiğitbaşı, Akademi Basım yayın, Nobel Tıp Kitapevleri Tic. LTD.ŞTİ, 2015.
- Gaw A, Cowan RA, O'Reilly D STJ, Stewart MJ, Shepherd J. Clinical Biochemistry. Churchill Livingstone, London, (ISBN 0-443-04481-3), 1995,
- Goncharuk VV, Kavitskaya A, Romanyukina IY, Loboda OL Revealing water' secrets: deuterium depleted water. Chem Cent J 2013; 7:103-107.
- Jancso G, Van Hook WA Condensed Phase Isotope Effects: Especially Vapor Pressure. Isotope Effects. 1974; 74:689-750.
- Kirkina AA, Lobyshev VI, Lopina OD, Doronin YK, Burdeinaya TN, Chernopyatko AS Isotopic effects of low concentration of deuterium in water on biological systems. Biofizika. 2014; 59(2): 399-407.
- Laurance A. Moran, K. Gray Scrimgeour, H. Robert Horton, Raymonds S.Ochs, J. David Rawn. Biochemistry. 2nd edition (ISBN: 0-13-8144443-5), Neil Patterson Publishers, Prentice Hall. Chapter 9, Carbohydrates and Glycoconjugates, 1994.
- Mehmetoğlu I. Saf su, malzeme temizliği ve sterilizasyon. Klinik biyokimya laboratuvar el kitabı, Bölüm 1(6), Nobel Tıp Kitapevleri (978-975-420-553-4), 2007.
- Nelson DL, Cox MM. "Lehninger Principles of Biochemistry". W.H. Freeman and Company, 2005.
- Rundel PW, Ehleringer JR, Nagy KA Stable In Ecological Research. Springer, York, 1998.
- Smirnov IV. Activated water, Explore. For the professional Journal. Volume 11, Number 2002; 2:49-53.
- Smirnov IV. Mechanism of Possible Biological Effect of Activated Water on Patients Suffering from Alzheimer's Disease. Explore Issue: 2003; 12(5).
- Somlyai G Defeating Cancer. The Biological Effect of Deuterium Depletion by Gabor Somlyai HYD Ltd. for Research and Development ISBN: 0-7596-9261-0, 2002.
- Toker GA. Su, asit baz ve tampon çözeltiler. Biyokimya. Editörler: Figen Gürdöl, Evin Ademoğlu, 1.baskı, Nobel Tıp Kitapevleri (ISBN: 975-420-462-4), 2016
- Üstdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya, Bölüm 18, Pelikan yayıncılık, Feryal Matbaacılık (ISBN: 975-8778-41-2), 2005.
- Verbalis GJ Disorders of body water homeostasis. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2003; 17(4):471-503.
- Wang Z, Deurenberg P, Wang W, Pietrobelli A, Baumgartner RN, Heymsfield SB Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant. Am J Clin Nutr 1999; 69:833-841.
- Wiberg KB The Deuterium Isotope Effect. Chem Rev 1955; 55:713-743.
- Yarat A, Saçan Ö, Tunalı Akbay T, Yanardağ R. Türkiye'de içme sularında döteryum konsantrasyonu. DSİ, 4. Ulusal Hidrolojide izotop teknikleri sempozyumu, İstanbul, 05-09 Ekim, İstanbul, 2015; 387-395.

HÜCRENİN YAPISI ve ORGANELLERİ

Ahmet ÖZAYDIN

2.1. Hücre

2.1.1. Kısa Tarihçe ve Tanımı

Hücre hakkındaki ilk bilgiler mikroskobun keşfiyle yapılan gözlemler sonucunda ortaya konulmuştur. Robert Hooke, şişe mantarı kesitlerini incelerken fark ettiği hücre çeperlerinin oda benzeri görünüşünden dolayı ilk olarak 1665 yılında “hücre” tanımını kullanmıştır. Leeuwenhoek ise 1674 yılında ilk canlı hücreyi gözleyen ve tanımlayan kişi olmuştur. 1831 yılında Brawn, bitki hücreleriyle yaptığı gözlemler sırasında çekirdeğin varlığını göstermiştir. Sonraki yıllarda hücre sitoplazması ve membranı tanımlanmıştır. 1838-39 yıllarında Schleiden ve Schwann’ın, bitkiler ve hayvanlar üzerindeki çalışmaları sonucunda; canlıların hücrelerden oluştuğunu savunan hücre teorisini ortaya koymuşlardır. 1858 yılında Virchow’un katkıda bulunduğu teoriye göre:

1. Bütün canlılar bir veya birçok hücreden meydana gelmiştir.
2. Hücreler, canlıların en temel yapısal ve fonksiyonel birimidir.
3. Hücreler, kendilerinden önceki hücrelerin bölünmesiyle meydana gelirler.

Güncellenen bilgilere bağlı olarak bu tanıma ilave ve düzeltmeler yapılmaya devam etmektedir. Optik ve immünokimyasal görüntüleme, mikro ayrıştırma, tanımlama ve izolasyon tekniklerindeki gelişmelere paralel olarak hücre inceleme araç ve yöntemleri de gelişmektedir. Hücrelerin yapı ve organizasyonları günümüz şartlarında çok daha iyi anlaşılabilir.

Bugünkü bilgi ve tanımlara göre de hücre, yaşamın temel yapı taşıdır ve yaşam fonksiyonlarını yerine getirebilen en küçük birimdir. Bu tanıma

göre hücreler beslenme, anabolik ve katabolik metabolizma faaliyetleri, üreme ve tüm bu canlılık fonksiyonlarını sürdürebilmek için enerji üretimini gerçekleştirirler. Bu tanıma uymayan virüsler gibi istisnalar da mevcuttur.

Hücreler temelde prokaryotlar ve ökaryotlar olarak iki ana sınıfa ayrılmaktadır: Prokaryotlar, içinde DNA’nın sarmalandığı nükleusu olmayan hücrelerdir. Ökaryotlar ise nükleusa sahip olan hücrelerdir.

2.1.2. Hücrelerin Özellikleri

Prokaryot hücreler, bakteri ve arkealar içermektedir. Milyarlarca yıldır dünya üzerinde varlıklarını sürdürmektedirler. Tüm prokaryot organizmalar tek hücrelidir. Nükleusu ve membranla çevrili organelleri yoktur.

Ökaryot hücreler; hayvanlar, bitkiler, mantarlar ve protistaları kapsamaktadır. Yeryüzünde varlık göstermeleri prokaryot hücrelerden çok sonraki dönemlerde olmuştur. Prokaryotlardan farklı olarak ökaryot organizmalar tek hücreli veya çok hücreli olabilirler. Protista ve bazı mantarlar tek hücreli iken; bitki ve hayvanlar ise doku ve organlar şeklinde organize olmuş çok hücreli organizmalardır. Daha kompleks şekilde organize olmuşlardır. Sitoplazmalarında spesifik fonksiyonları yerine getiren membranla çevrili organelleri vardır. Kromozomları çevreleyen çift membranlı nükleusa sahiptirler.

2.1.3. Prokaryot ve Ökaryot Hücrelerin Ortak Noktaları ve Farklılıkları

Prokaryot ve ökaryot canlıların çok sayıda temel ortak özellikleri bulunmaktadır. Örneğin; her ikisi de genetik materyal olarak DNA’yı kullanırlar ve RNA’ya sahiptirler. Bir hücre zarı ile kaplıdır, sitoplazma ve ribozomları vardır. Karbonhidrat,

2.4. Kaynaklar

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular Biology of The Cell*. 5th ed. Garland Science Taylor & Francis Group New York 2008.
- Cooper GM. *The Cell: A molecular Approach* 7th Ed. ASM Press Sinauer Associates Inc. USA 2016.
- Epstein RJ. *Human Molecular Biology*. Cambridge University Press UK 2003.
- Kierszenbaum AL, Tres LL. *Histology and Cell Biology: An Introduction to Pathology*. Third Edition. Mosby Elsevier USA 2012.
- Leonard JV, Schapira AH. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet*. 2000; 355(9200):299-304.
- Lodish H, Berk A, Kaiser C A, Krieger M, Scott M P, Bretscher A, Ploegh H, Matsudaira P: *Molecular Cell Biology*. Sixth Edition. W.H. Freeman and Company New York 2008.
- Lodish H. et al. *Moleküler Hücre Biyolojisi* 6. Baskı Çeviri Ed.: Geçkil H, Özmen M, Yeşilada Ö. Palme Yayıncılık, Ankara 2011: 242, 602
- Mills EW, Green R. Ribosomopathies: There's strength in numbers. *Science*. 2017; 358(6363). pii: eaan2755. doi: 10.1126/science.aan2755.
- Narla A, Ebert BL. Ribosomopathies: human disorders of ribosome dysfunction. *Blood*. 2010; 115(16): 3196-205.
- O'Connor CM, Adams JU. *Essentials of Cell Biology*. Cambridge, MA: NPG Education, 2010.
- Pollard TD, Earnshaw WC. *Cell Biology*. Second Edition. Saunders Elsevier USA 2008.
- Weaver RF. *Molecular Biology*. Third Edition McGraw-Hill, New York 1999.
- Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *The Journal of Clinical Investigation*. 2005; 115(10): 2656-64.
- Yoshida M, Muneyuki E, Hisabori T. ATP synthase a marvellous rotary engine of the cell. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001; 2(9): 669-77.

HÜCRE MEMBRANI VE TRANSPORT

H. Arzu ERGEN

3.1. Giriş

Membranlar hücreleri dış ortamdaki, hücre organel-lerini de diğer hücre bölümlerinden ve sitozolden ayıran yapılardır. Membranların ana görevleri arasında; hücre içi ve dışı ortam arasında madde alış-verişi, sinyal iletimi, hücre şeklinin korunması, hücre-hücre tanınması ve hücrede enerji üretiminde rol oynaması ve hücre savunma mekanizmalarından biri olarak görev alması sayılabilir.

Membranlar pasif bariyerler değildir. Sahip oldukları esnek yapı sayesinde şekilsel değişiklikler gereken hücre bölünmesi, yer değiştirme, endositoz veya ekzositoz gibi hücre hareketlerinin oluşmasına olanak sağlarlar. Ayrıca yapılarında yer alan proteinler aracılığıyla hem hücre içi sinyal oluşumunda hem de çeşitli iyonların ve maddelerin taşınmasında önemli görev üstlenirler.

Hücre membranının yapısında meydana gelen değişiklikler iyon akışı ve su dengesinin bozulmasına neden olarak hücre içindeki biyolojik aktivitelerde sorunlar oluşturur. Ailesel hiperkolesterolemi (LDL reseptör mutasyonu), kistik fibrozis (CFTR protein mutasyonu), kanser ve metastaz (Hücre yüzey proteinlerinde değişiklikler) hücre membranının yapısında meydana gelen değişiklikler ile ilişkili hastalıklar arasında yer alır.

3.2. Membranların Yapısı ve İçeriği

Tüm memeli hücrelerinin membranları çift tabakalı lipid ve bu lipid tabakaya gömülü proteinlerden oluşmaktadır. Membranların süreklilik gösteren ve geçirgen olmayan bu çift sıra hidrofobik lipid yapısı hücre içi ve dışı ya da hücre içi bölümler arasındaki polar maddelerin geçişini kısıtlar. Membranlar bu yapıları nedeni ile “Sıvı Mozaik” şeklinde tanımlanmıştır (Şekil 3.1). Hücre membranında yer alan

proteinler (i) membranı boyalı boyunca geçerek içerdeki ve dışardaki ortam ile temas halinde olan “integral proteinler” ve (ii) lipid yapıya veya diğer integral proteinlere elektrostatik bağlarla tutunmuş olan “periferik proteinler” olmak üzere iki şekilde sınıflandırılabilirler.

3.2.1. Membran Lipitleri

Plazma membran lipitlerinin %75 kadarını fosfolipitler (gliserolipit ve sfingolipitler), geri kalanını kolesterol oluşturur. Lipit çift tabakanın çatısını amfipatik moleküller olan fosfolipitler ve glikolipitler oluşturur. Çift tabaka oluşumuna katılmayan kolesterol, membran akışkanlığının düzenlenmesinde rol alır. Lipidler, polar olmayan (apolar/hidrofobik) gruplardan zengin oldukları için suda çözünmezler. Bununla birlikte fosfolipidler, sfingolipidler ve daha az derecede de kolesterol polar (hidrofilik) gruplar da içermektedir. Amfipatik lipidlerin polar gruplarının su ile ilişkili olacak şekilde dizilmesiyle polar olmayan gruplar biraraya gelir ve biyolojik membranların çatısını oluşturan bir lipid çift tabakası oluşturur. Lipid çift tabakanın oluşumundan hidrofobik etkileşimler sorumludur.

Fosfoliseridler ve sfingomyelin membranda bulunan fosfolipidlerdir. Fosfoliseridler bir gliserol-fosfat omurgasına ester bağıyla bağlı iki yağ asidi ve bir alkolden meydana gelir. Bu yağ asitleri genellikle çift sayıda karbon atomu içermekle beraber en sık rastlanılanları 16 veya 18 karbonlu, genellikle dallanmamış, doymuş (çift bağ içermeyen) ve doymamış (çift bağ içeren) yağ asitleridir. En basit fosfoliserid bütün diğer fosfolipidlerin oluşmasında kilit bir ara madde olan fosfatidik asit olup 1,2-diaçilgliseroldür. Diğer fosfolipidlerde fosfat, etanolamin, kolin, serin, gliserol veya inositol gibi yan gruplarla esterleşmiştir. Sfingomyelinlerde

3.5. Kaynaklar

Ademoğlu E. Bölüm: Biyolojik membranlar ve transport. Figen Gürdöl, editör. Tıbbi Biyokimya. 3.baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2017

Barret KE, Barman SM, Boitano S, Brooks HL, editors. Ganong's Review of Medical Physiology. 23th edition. Chapter 2: Overview of Cellular Physiology in Medical Physiology. McGraw-Hill Companies, 2010

Liebermann M, Peet A, editors. Mark's Basic Medical Biochemistry. 4th Edition, Chapter 10: Relationship Between Cell Biology And Biochemistry. Lippincott Williams & Wilkins, 2013

Murray RK, Weill PA. Membranes: Structure & Function. Victor W. Rodwell, David A. Bender, Kathleen M. Botham, Peter J. Kennelly, P. Anthony Weil, editors. Harper's Illustrated Biochemistry. 30th edition. McGraw-Hill Education, 2015

Nelson DL, Cox MM, editors. Lehninger Principles of Biochemistry. 5th edition. Chapter 11: Biological Membranes And Transport. W H. Freeman and Company, 2008

Widmaier EP, Raff H, Strang KT, editors. Vander Human Physiology: The Mechanism of Body Function, 8th Edition. Cell Structure. McGraw-Hill Companies, 2014

ELEKTROLİTLER, MİNERALLER VE ESER ELEMENTLER

Sevim TUNALI

4.1.Giriş

İnsan ve hayvan organizması temel olarak organik ve anorganik maddelerden oluşur. Organik yapıyı protein, lipid, karbohidrat ve hormon gibi maddeler, organik olmayan yapıyı su ve anorganik maddeler meydana getirir. Organizmanın, büyüme, üreme gibi yaşamsal faaliyetleri yerine getirebilmesi ve yaşamını devam ettirebilmesi için, karbohidrat, lipid, protein ve vitaminlerin yanı sıra anorganik maddelerin de alınması gereklidir. Bütün anorganik elementler organizma için esansiyeldir ve eksikliklerinde ciddi fonksiyon bozuklukları ortaya çıkar. Bu nedenle anorganik elementler biyoelementler olarak da adlandırılır. Organizmada bulunan anorganik maddeler genellikle, elektrolitler, mineraller, eser elementler veya ultra eser elementlerdir. Günlük gereksinimi 100 mg'ın üzerinde olanlar elektrolitler ve mineraller; 100 mg'dan daha az olanlar eser elementler ve

100 µg'dan daha az olanlar ise ultra eser elementler olarak adlandırılmaktadır (Tablo 4.1).

Eser ve ultra eser elementlerin organizmada çok az miktarlarda bulunması önemsiz olduğunu göstermemektedir. Aksine eğer bu elementler yeterince alınmazlar ise ciddi metabolik bozukluklara hatta ölüme neden olabilirler. Anorganik elementlerin aşırı miktarda alınması da organizmayı olumsuz etkilemektedir.

İnsan ve hayvansal dokularında bulunan klorür, sodyum, potasyum, elektrolitler; fosfor, kalsiyum, kükürt ve magnezyum mineraller; arsenik, bakır, çinko, demir, flor, iyot, kadmiyum, kobalt, krom, kurşun, lityum, mangan, molibden, nikel, selenyum, silisyum, stronsiyum ve vanadyum eser ve ultra eser elementler sınıfına girmektedir. Bunlardan kadmiyum, kurşun ve arsenik ise toksik eser element sınıfına dahildir.

Tablo 4.1. Esansiyel Elementlerin İnsanlar İçin Günlük Tavsiye Edilen Alım Miktarları.

Elektrolitler	(mg)	Mineraller	(mg)	Eser ve Ultra Eser Elementler	(mg)
Klorür	6000-9000	Fosfor	2000	Bakır	2.0-2.5
Potasyum	2000-3000	Kalsiyum	800	Çinko	15.0
Sodyum	10000-15000	Magnezyum	200	Demir	8.0-10.0
				Flor	< 1.0
				İyot	0.15
				Kobalt (B12vitamini)	0.2
				Krom	0.05-0.2
				Mangan	2.0-5.0
				Molibden	0.15-0.5
				Selenyum	0.05-0.2
				Vanadyum	0.06

► 4.4.13. Stronsiyum

Stronsiyum endüstriyel alandan ziyade klinikte farmakolojik ajan olarak kullanım alanına sahiptir. Stronsiyum iyonları kalsiyum iyonlarına benzer yük ve iyonik yarıçapa sahip olmaları nedeniyle vücutta kalsiyumun yerini alarak kemiğin yapısına girerler. Bu fonksiyonlarından dolayı stronsiyum osteoporoz tedavisinde ve titanyum ile birlikte implant malzemeleri ile canlı kemik dokusu arasında kimyasal bağ oluşturmada (osseointegrasyon) kullanılmaktadır.

► 4.4.14. Vanadyum

Vanadyum ve vanadyum bileşikleri hem insanlarda hem de hayvanlarda esansiyeldir. Mantar, maydanoz, karabiber vanadyum bakımından zengin besinlerdir. İnsan vücuduna alınan günlük vanadyum

miktarı 60 µg, maksimum tolere edilebilen miktarı ise 1.8 mg/gündür. Fizyolojik koşullarda vanadyum; albümin, transferrin ve hemoglobin gibi proteinlerle kompleks oluşturarak dolaşıma katılır ve oradan karaciğer, kalp, böbrek, beyin, kas ve yağ dokusuna taşınır. Vanadyum bileşiklerinin çeşitli yapay diyabet modellerinde insülin benzeri etki gösterdikleri ve pankreastan insülinin salınımını düzenleyerek kan şekeri konsantrasyonunu normal seviyelere indirdikleri bilinmektedir. Vanadyum eksikliği insanlarda kesin olarak tanımlanmamış olmasına rağmen vücuttaki aşırı birikimi diyare, kusma ve kilo verme gibi gastrointestinal semptomlar, glomerülonefrit ve piyelonefrit gibi nefrotoksik ve hepatotoksik belirtilere neden olmaktadır. Erkeklerde aşırı vanadyum testisteki seminer epiteliumunun kısmen dejenerasyonuna ve üreme bozukluklarına neden olur.

4.5. Kaynaklar

- Adam B, Klinik Biyokimya, Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti. Ankara-2000
- Adam B, Yiğitoğlu MR, Tıbbi Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevleri. İstanbul- 2012
- Aguilar-Díaz FC, Irigoyen-Camacho ME, Borges-Yáñez SA. Evaluation of a fluorosis prevention educational program: A randomized field trial. J Clin Exp Dent 2018;10: e469-76.
- Ardehali SH, Dehghan S, Baghestani AR, Velayati A, Shariatpanahi ZV. Association of admission serum levels of vitamin D, calcium, Phosphate, magnesium and parathormone with clinical outcomes in neurosurgical ICU patients. Sci Reports-Nature 2018; 8: 2965, Doi:10.1038/s41598-018-21177-4.
- Berg J, Tymoczko JY, Stryer L, Biyokimya, Palme Yayıncılık-2014.
- Björklund G, Mutter J, Aaseth J. Metal chelators and neurotoxicity: lead, mercury, and arsenic. Arch Toxicol Doi: 10.1007/s00204-017-2100-0.
- Can A, Akev N, Eczacılık Fakültesi Dersleri için Biokimya Dersleri, İstanbul Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, İstanbul-2016.
- Dover EN, R. Beck R, Huang MC, Douillet C, Wang Z, Klett EL, Stiblo M. Arsenite and methyl arsonite inhibit mitochondrial metabolism and glucosestimulated insulin secretion in INS1 832/13 β cells. Arch Toxicol Doi: 10.1007/s00204-017-2074-y.
- Emekli N, Yiğitbaşı T, editörler. Klinik Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti., -İstanbul-2015.
- Emekli N, Yarat A, editörler. Tükürük Histolojisi, Fizyolojisi, Mikrobiyolojisi ve Biyokimyası, Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti., -İstanbul-2008.
- Epp O., Ladenstain R. and Wendel A., Eur J Biochem 1983; 133: 51-69.
- Ferreira CR, Gahlc WA. Disorders of metal metabolism. Transl Sci Rare Dis 2017; 2: 101-139.
- Gürdöl F, editör. Tıbbi Biyokimya. Nobel Tıp Kitapevleri Tic. Ltd. Şti.; Ağustos 2015-İstanbul.
- Hamed SA, Abdellah MM. Trace elements and electrolytes homeostasis and their relation to antioxidant enzyme activity in brain hyperexcitability of epileptic patients. J Pharmacol Sci 2004; 96: 349-359.
- Jakobsson E, Argüello-Miranda O, Chiu SW, Faza S, Kruczek J, Nunez-Corrales S, et al. Towards a unified understanding of lithium action in basic biology and its significance for applied biology. J Membr Biol 2017; 250: 587-604.
- Kaim W, Schwederski B, editors. Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life. An Introduction and Guide; John Wiley & Sons Ltd. 1994-West Sussex PO10 1UD, England.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM, editörler. Biyokimya. Nobel Yayın Dağıtım Ltd. Şti., Ankara-2000.
- Kitwa KE, Habimana L, Lumbu SJB, Donnen P, Twite KE, Kasongo E. et al. Evaluation of iodine content in table salt consumed in Democratic Republic of Congo. Food Nutr Bull 2012; 33: 217-223.
- Kuzu F, İlikhan SU, Bayraktaroğlu T. Hipermağnezemi. Zonguldak Karaelmas Üniversitesi (Bülent Ecevit Üniversitesi) Tıp Fakültesi Dergisi Medi Forum 2014; 1: 18-32.

- Li YC, Li YZ, Li R, Lan L, Li CL, Huang M, Shi D, Feng RN, Sun CH, Ann Nutr Metab 2018; 73: 44-53.
- Mittal SO, Machado DG. Hypocupremia: A possible association with late cortical cerebellar atrophy. Tremor Other Hyperkinet Mov 2014; 4. Doi: 10.7916/D8G44NHV.
- Naruphontjirakul P, Porter AE, Jones JR. In vitro osteogenesis by intracellular uptake of strontium containing bioactive glass nanoparticles. Acta Biomater 2017; <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.11.008>.
- Nelson DL, Cox MM, Lehninger Biyokimyanın İlkeleri, Palme Yayıncılık, 2013-Ankara.
- Panchal SK, Wanyonyi S, Brown L. Selenium, vanadium, and chromium as micronutrients to improve metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep 2017; 19: 10.
- Peana M, Zdyb K, Medici S, Pelucellia A, Simula G, Gumienn-Kontecka E, et al. Ni (II) interaction with a peptide model of the human TLR4 ectodomain. J Trace Elem Med Biol 2017; 44: 151-160.
- Piantanida E. Preoperative management in patients with Graves' disease. Gland Surg 2017; 6: 476-481.
- Pfortmueller CA, Uehlinger D, von Haehling S, Schefold JC. Serum chloride levels in critical illness—the hidden story. Intensive Care Med Experimental 2018; 6, 2-14.
- Rahman A, Granberg C, Persson LÅ. Early life arsenic exposure, infant and child growth, and morbidity: A systematic review. Arch Toxicol Doi: 10.1007/s00204-017-2061-3.
- Rentschler G, Rodushkin I, Cernac M, Chen C, Harari F, Harari R, et al. Platinum, palladium, rhodium, molybdenum and strontium in blood of urban women in nine countries. Int J Hyg Environ Health 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijheh.2017.10.017>.
- Scarano S, Vestri A, Ermini ML, Minunni M. SPR detection of human hepcidin-25: A critical approach by immuno- and biomimetic-based biosensing. Biosens Bioelectron 2013; 40:135-140.
- Shi J, Li Y, Gu Y, Qiao S, Zhang X, Lai H. Effect of titanium implants with strontium incorporation on bone apposition in animal models: A systematic review and meta analysis. Sci Rep | 7: 15563 | Doi:10.1038/s41598-017-15488-1.
- Shor R, Halabe A, Rishver S, Tilis Y, Matas Z, Fux A, et al. Severe hypophosphatemia in sepsis as a mortality predictor. Ann Clin Lab Sci 2006; 36: 67-72.
- Singh S, Anita Singh A, Srivastava PK, Prasad SM. Cadmium toxicity and its amelioration by kinetin in tomato seedlings vis-à-vis ascorbate-glutathione cycle. J Photochem Photobiol B 2017; 178: 76-84.
- Smith C, Marks AD, Lieberman M, editors. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası Klinik Yaklaşım. Öncü Basımevi; 2007.
- Solak-Görmüş IZ, Ergene N. Magnezyumun klinik önemi. Genel Tıp Derg 2003;12: 69-75.
- Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: more ore to be mined. Nat Rev Cancer 2013; 13: 342-355.
- Ullah R, Zafar MS, Shahani N. Potential fluoride toxicity from oral medicaments: A review. IJBMS 2017; 20: 841-848.
- Vieira J, Nunes G, Santos CA, Fonseca J. Serum electrolytes and outcome in patients undergoing endoscopic gastrostomy. Arq Gastroenterol 2018; 55: 41-55.
- Wilk A, Szypulska-Koziarska D, Wiszniewska B. The toxicity of vanadium on gastrointestinal, urinary and reproductive system, and its influence on fertility and fetuses malformations. Postepy Hig Med Dosw 2017; 25: 850-859.
- Winkler HC, Suter M, Hanspeter Naegeli H. Critical review of the safety assessment of nano-structured silica additives in food. J Nanobiotechnol 2016; 14: 44.
- Wachsmann J, Peng F. Molecular imaging and therapy targeting copper metabolism in hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2016; 22, 221-231.
- Yang T, Zhang L, Bao W, Rong S. Nutritional composition of breast milk in Chinese women: a systematic review. Asia Pac J Clin Nutr 2018; 27: 491-502.
- Yarat A, editör. Dış Hekimliğinde Tükürük Elementleri, İstanbul, 2016. Marmara Nobeltıp Kitabevleri Türkiye İstanbul, 2016. (ISBN:97860583835-1-7).
- Yıldız G, Kayataş M, Candan F. Hiponatremi; Güncel tanı ve tedavisi. Turk Neph Dial Transpl 2011; 20: 115-131.
- Zhang FL, Hou HM, Yin ZN, Chang L, Li FM, Chen YJ, et al. Impairment of hepcidin upregulation by lipopolysaccharide in the interleukin-6 knockout mouse brain. Front Mol Neurosci 2017; Doi: 10.3389/fnmol.2017.00367.
- Zhao L, Xia Z, Wang F. Zebrafish in the sea of mineral (iron, zinc, and copper) metabolism. Front Pharmacol 2014; 5, Doi: 10.3389/fphar.2014.00033.

AĞIR METALLER

Ahmet Ata ALTURFAN

5.1. Giriş

Ağır metaller yüksek atom ağırlıklı, metalik özellik gösteren, yoğunluğu 5 g/cm^3 den daha fazla olan, elektriği ve sıvıyı ileten dayanıklı ve doğada sık rastlanan elementlerdir. Endüstri, tarım ve teknolojide ağır metallerin kullanımının her geçen gün artması, hava, su, toprak ve besinlerde bu metallerin birikmesine neden olmaktadır.

Özellikle içme sularında bulunan arsenik, yüksek florür, selenyum ve talyum ile meydana gelen endemik zehirlenmeler tüm dünyada canlı sağlığını tehdit etmektedir.

Metaller elektron ve proton transferi ile farklı metallere de dönüşebildiğinden potansiyel toksiteye sahiptirler. Bu toksik etkiler yaşa, cinsiyete, doza ve genetik yatkınlığa göre değişebilir. Özellikle çocukların metal toksisitesine karşı daha hassas oldukları bilinmektedir. Bunun en önemli nedenlerinden biri çocukların gastrointestinal sistemlerindeki emiliminin yetişkinlere göre daha hızlı olmasıdır.

Ağır metaller toksik etkilerini biyolojik sistemlerde oksidatif stres meydana getirerek, enzim inhibisyonu yaparak, DNA'da hasar oluşturarak ve gen ekspresyonunu değiştirerek gösterirler. İyonize ağır metaller oldukça reaktiftir ve biyolojik sistemlerde çeşitli kimyasal reaksiyonlara kolaylıkla ve hızlı bir şekilde girebilmektedir. Enzim inhibisyon mekanizmalarında ağır metaller önemli rol oynar. Bunun yanında metaller diğer metalleri ve molekülleri taklit ederek doku ve organlarda bunların bağlanacağı fizyolojik bölgelere bağlanabilir. Örneğin çinko; kadmiyum, bakır ve nikelin bağlanacağı bölgeye bağlanabilir.

Bu bölümde halk sağlığına en zararlı ve toksik etkili ağır metaller olan arsenik, kadmiyum, krom, kurşun ve civadan bahsedilecektir. Amerikan Çevre

Koruma Ajansı'na göre bu ağır metaller karsinojendir ve çok az miktarının bile bazen ölüme sebebiyet verdiği bildirilmiştir.

5.2. Ağır Metal Transportu İle İlişkili Proteinler

Ağır metallerin transportunda rol alan başlıca proteinler metallotioneinler, seruloplazmin, transferrin, hemoglobin ve albümindir. Bu proteinler genel olarak bol miktarda sistein amino asidi ve tiyol grupları barındırırlar. Sülfidril grupları metallerin proteine bağlanmasında önemli rol oynar. Taşıyıcı proteinler demir, çinko ve bakırın yanı sıra kadmiyum ve civa gibi ağır metalleri de bağlayarak dolaşımda taşınmalarını sağlarlar.

Serbest demir organizma için toksiktir. Bu yüzden özel proteinlerce taşınmalı ve depolanmalıdır. Transferrin demirin bağırsaklardan kemik iliği, karaciğer ve diğer dokulara taşınmasında gerekli olan glikoprotein yapısında bir plazma proteindir. Transferrin, apotransferrin ve Fe^{3+} içerir. Apotransferrin karaciğerde sentez edilir ve iki demir iyonunu (Fe^{3+}) bağlayabilir. Transferrin vücuttaki demir metabolizmasında önemli bir rol oynar. Birçok hücre yüzeyinde reseptörü bulunur. Reseptör aracılı endositozla hücre içine alınır. Lizozomlar içindeki asidik pH demirin proteininden ayrılmasına neden olarak plazmaya geri dönmesini sağlar. Demirin transferrin ile birleşmesi toksisitesini azaltır. Ferrik demiri bağlayarak taşınmasının yanı sıra alüminyum ve manganesi de taşır. Transferrin enflamatuar süreçlerde azalır ve bir akut faz reaktanı olarak kabul görür. Enfeksiyon ve tümör varlığında düzeylerinde değişiklikler gözlenir.

Ferritin tüm dokularda bulunan demirin depolanmasını sağlayan başlıca karaciğer, kemik

kromdur. Yüksek dozda alınan krom akut dönemde deride alerjik reaksiyona ve dermatite neden olur. Altı değerlikli krom hücre içinde askorbik asit, hidrojen peroksit, glutatyon redüktaz ve sistein ile indirgenir. Bu reaksiyonlar sonucunda da tiyil radikalleri, oksijen radikalleri, hidroksil radikalleri ve 3+ değerlikli krom meydana gelir. Oluşan radikaller hücrede DNA kırıklarına, DNA'da çapraz bağlanmalara ve protein hasarına neden olmakla birlikte membran lipidlerinin yapısını da deforme eder.

Krom ve krom bileşikler bakteriler ve memeli sistemleri üzerinde mutajenik, hücre kültürleri üzerine de klastojenik etki gösterir. Kromatin *in vivo* şartlarda kemik iliğinde ve hücre kültüründe kromozomal anomaliye neden olduğu bildirilmiştir. Kromun DNA molekülü üzerine bağlanması mutajenik etki yapar. Krom DNA üzerindeki fosfat omurgaya bağlanır ve helikal yapıda deformasyona

neden olur. Eğer redükleyici ajan düzeyleri 6+ değerlikli krom konsantrasyonuna göre daha yüksek ise 3+ değerlikli kroma hızlı bir dönüşüm gerçekleşir. Kromun toksik ve genotoksik özellikleri bu esnada gözlenir.

Vücutta krom eksikliğinde ise gastrointestinal şikayetlerle birlikte glukoz toleransı bozulur, insülin etkisine direnç gelişir ve serum lipidleri artar. Klinik önemi glukoz ve dolaylı olarak da lipid metabolizması ile alakalıdır. Diyabet hastalarında krom düzeyleri anormal değişiklikler sergiler. İnsülin krom olmaksızın glukoz düzenleyicisi olarak etki gösteremez. Ancak diyabette krom takviyesi tedavi amaçlı önerilmemektedir. Altı değerlikli toksik etkiye sahip kromun deney hayvanlarına subkutan olarak verilmesinin ağır proteinüriye neden olduğu, kreatinin, serum alanin aminotransferaz ve mitokondriyal lipid peroksidasyon seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir.

5.4. Kaynaklar

- Burtis, CA, Ashwood, ER. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 6th Edition. USA, Elsevier Saunders, 2008.
- Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya 2. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 2010.
- Klaassen, Curtis D., and John B. III Watkins. Casarett & Doull's Essentials of Toxicology. Third edition. New York: McGraw-Hill Medical, 2015.
- Koedrith P, Kim H, Weon JI, Seo YR. Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and

carcinogenicity. Int J Hyg Environ Health. 2013;216(5):587-589.

- Konukoğlu D. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitabevi, 2016.
- Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals: Interactions of metal toxicity. 4th Edition, Elsevier, 2014.
- Rodwell VW, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, Bender DA. Harper's Illustrated Biochemistry (30th ed.). New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC, 2015.
- Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. EXS. 2012;101:133-164.

pH KAVRAMI ve ASİT-BAZ DENGESİ

Ayşen YARAT

6.1. pH Kavramı ve Tampon Sistemler

6.1.1. pH Kavramı

Bir çözeltideki hidrojen iyonlarının molar konsantrasyonunu ifade etmek için üstsel sayılar yerine daha kolay olan pH kavramı ortaya atılmış ve hidrojen iyonlarının molar konsantrasyonunun eksi logaritması olarak tanımlanmıştır. pH ifadesindeki p harfi İngilizce “power” kelimesinden gelmektedir. Dolayısıyla pH kavramı hidrojenin gücünü ifade etmektedir.

$pH = -\log [H^+]$ formülü ile hesaplanmaktadır. Buna göre hidrojen iyonu molar konsantrasyonu 10^{-5} mol/L olan bir çözeltinin pH'sı hesaplandığında $pH = 5$ olarak bulunur.

$pH = -\log [H^+] \Rightarrow pH = -\log [10^{-5}] \Rightarrow pH = -(-5) \log[10]$, $\log[10] = 1$ olduğundan $pH = 5$ olur.

Benzer şekilde hidroksil iyonlarının (OH^-) molar konsantrasyonunun eksi logaritması da pOH olarak ifade edilmektedir.

$$pOH = -\log [OH^-]$$

6.1.2. pH'ya Göre Asit ve Baz Değerlendirmesi

Bir çözeltinin pH'sı 7 ($[H^+] = 10^{-7}$) civarında ise nötr, $pH < 7$ ($[H^+] < 10^{-7}$) ise asidik ve $pH > 7$ ($[H^+] > 10^{-7}$) ise bazik olarak değerlendirilir.

In vivo veya *in vitro* şartlarda bazı biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşmesi için pH'nın belirli değerlerde olması gerekmektedir. *In vitro* şartlarda katalizörlerin, *In vivo* şartlarda ise enzimlerin (biyolojik katalizörlerin) işlevsel olabilmesi için ortamın pH'sı önemlidir. Enzimlerin etkili oldukları pH değerleri farklı olduğundan vücut sıvılarının pH'sı fonksiyonuna göre değişmektedir. Örneğin, mide

sıvısının pH'sı 1-2 civarında olup, tükürük pH'sı 6.5-7.8 veya kanın pH'sı ise 7.35-7.45 arasındadır. Biyolojik sistemlerde, biyokimyasal reaksiyonların gerçekleşebilmesi için pH değerlerinin korunmasında rol alan tampon sistemler bulunmaktadır.

6.1.3. Tampon Sistemler

Zayıf asitler veya zayıf bazlar tek başlarına tampon etkisi yapabilen, yani ortamın pH'sının belirli değerde kalmasını sağlayan maddelerdir. Zayıf asitler fazla OH^- iyonlarını, zayıf bazlar ise fazla H^+ iyonlarını tutarlar. Çok iyi tamponlama yapamazlar, tamponlama güçleri zayıftır. Aynı şekilde hem asidik hem de bazik gruplara sahip amino asitler veya proteinler de kısmi tamponlama yapabilirler. Gerçek tampon sistemler, az miktarda derişik asit veya az miktarda derişik baz katılmasına direnen, zayıf asitlerin kendi tuzları ile veya zayıf bazların kendi tuzları ile yaptıkları karışımlardan oluşurlar ve hem H^+ hem de OH^- iyonlarını tutarlar, ortamın pH'sının belirli değerler arasında değişmeden kalmasına yardım ederler. Zayıf asit veya bazlar, iyonlarına çok az ayrışabilen asit veya bazlardır. Asit veya baz sabitleri oldukça küçüktür.

Tampon gücü, tamponlama gücü veya tampon değeri, pH'nın bir birim değışmesi için katılması gereken baz veya asit miktarıdır. Tampon gücünün büyüklüğü oranında ortamın pH'sı sabit kalır. Örneğin elimizde aynı hacimde iki tampon çözelti bulunsun. İkisinin de pH'sı aynı olsun. İkisine de derişik asit katalım. Birine 1 mol asit kattığımızda, diğerine ise 3 mol asit kattığımızda pH'nın bir birim değıştiğini farzedelim. 3 mol asit kattığımız tampon çözeltinin tamponlama gücü diğerine göre daha fazladır.

Bir asit – baz tampon sisteminin “**Yararlı Tampon Aralığı**”: $pH = pK_a \pm 1$ denklemi ile ifade edilir.

6.3. Kaynaklar

- Barret K, Brooks H, Boitano S, Barman S. Gas transport and pH in the lung. In: Ganong's Review of Medical Physiology. 23rd edition. ISBN: 978-0-07-160568-7, Mc Graw Hill, Lange, 2010.
- Cuhruk H. Asit- baz dengesi: In: Morgan GE, Mikhael MS, Murray MJ. Çeviri ed: Tulunay M, Cuhruk H. Klinik Anesteziyoloji. Güneş kitapevleri. Ankara, 2008.
- Gaw A, Cowan RA, O'Reilly D ST.J, Stewart MJ, Shepherd J. Clinical Biochemistry. Churchill Livingston, London (ISBN 0-443-04481-3), 1995.
- Hall JE. Acid-base regulation. In: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, UNIT V - The Body Fluids and Kidneys : Chapter 31, 13th edition, Elsevier, Philadelphia, <https://books.google.com.tr/books?isbn=978-1-4557-7016-8>, 2016.
- Hasan A. Acids and Bases, Buffer systems, pH, Acidosis and alkalosis. In: Handbook of Blood Gas/Acid-Base Interperation, chapters 3-10, 2nd edition. Springer-Verlag London, ISBN 978-1-4471-4314-7, 2013.
- Sakas P, Flaherty M. Kan gazı ve asit-baz incelemesi: In: James Duke (Çev: Yalım Dikmen) Anestezinin sırları. ikinci baskı Nobel kitap evi. Ankara, 2006.
- Thomas D.DuBose Jr. Acidosis and alkalosis. In: Harrison's Principles Internal Medicine, Chapter 47, 18th edition, 2017.
- Wesson DE. Metabolic asidosis A guide for clinical assessment and managment. Springer, New York, ISBN 978-1-4939-3461-4, doi-10.1007/978-1-4939-3463-8, 2016.

BİYOENERJETİK

Elif ÖZKÖK

7.1. Biyoenerjetik Tanımı

Biyolojik sistem içinde enerjinin bir formdan diğer bir forma dönüştürülmesi, transferi ve kullanımı “biyoenerjetik” başlığı altında incelenmektedir. Canlılar ve en küçük yaşam birimi olan hücre yaşamını ve canlılığını sürdürebilmek için enerjiye gereksinim duyar. Enerji faydalı iş yapabilme, bulunduğu durumu ve koşulları sürdürebilme ve değiştirebilme kapasitesidir.

Canlılar çevrelerinden karbon ve azot almalarına bağlı olarak Ototrofik ve Heterotrofik organizmalar olarak iki gruba ayrılırlar. Ototrofik organizmalar, fotosentez yapan bitkilerde tek karbon kaynağı olarak karbon dioksiti ışık enerjisiyle kompleks yapıda karbonhidratlara çevirirler (Şekil 7.1).

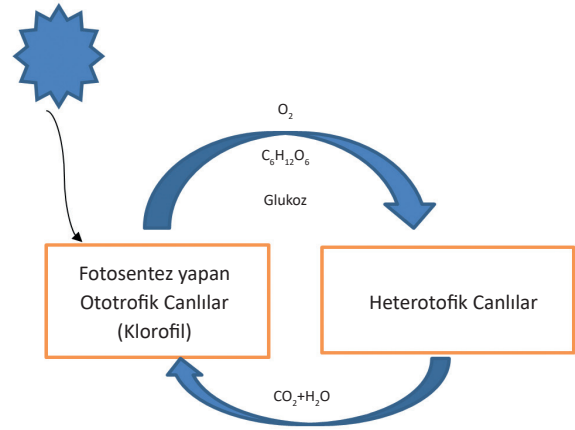
Heterotrofik canlılar, atmosferik karbon dioksiti kullanamazlar; bu yüzden ototroflar tarafından üretilen kompleks moleküllerden CO_2 ve H_2O 'ya yıkılımı sırasında açığa çıkan enerjiyi kullanırlar (Şekil 7.1).

Organizmaya alınan makromoleküllerin parçalanması (katabolizma) sırasında oluşan ATP molekülü başlıca öncül moleküllerden kompleks biyomoleküllerin sentezlenmesinde (anabolizma) kullanılmaktadır.

Enerjinin mekanik, elektrik, kimyasal, ısı, ışık ve nükleer enerji şeklinde farklı şekilleri vardır.

Bu farklı enerji şekilleri birbirlerine çevrilebilir. Örneğin elektrik balığı olan *Torpedinidae* kimyasal enerjiyi elektrik enerjisine; koşan bir at kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye ve floresan ışık yayan bakteri ise kimyasal enerjiyi ışık enerjisine dönüştürebilir.

Biyolojik olmayan sistemlerde ısı enerjisi kullanılabilir; fakat biyolojik sistemler izotermiktirler; yani ısı dereceleri sabittir.



Şekil 7.1. Ototrofik ve Heterotrofik canlılar arasındaki döngü

7.2. Termodinamik Kanunları

Canlılarda, biyokimyasal reaksiyonlara eşlik eden biyolojik enerji dönüşümleri fizik biliminin bir dalı olan termodinamik yasalarına uygun olarak gerçekleşir. Bazı reaksiyonlar gerçekleşebilirken diğer reaksiyonların neden gerçekleşemediği termodinamik prensiplerle açıklanmaktadır.

Termodinamiğin ilk kanunu; enerjinin korunması kanunudur. Buna göre “evrendeki enerji miktarı sabittir”. Enerji ne yok edilebilir ne de yoktan var edilebilir.

Termodinamikte, sistem tanımlanmış bir bölgenin içidir, evrenin kalan kısmı çevre olarak isimlendirilir. Sistem çevreyle birlikte evreni oluşturmaktadır (Şekil 7.2). Bir sistem ve çevrenin birlikte oluşturduğu evrende enerji miktarı sabittir. Evrenin bir bölümünde meydana gelen enerji değişikliği bir başka bölümde eşit ve zıt bir değişiklikle birlikte olur.

7.4. Kaynaklar

- Dill KA, Bromberg S. Molecular Driving Forces: Statistical Thermodynamics in Biology, Chemistry, Physics, and Nanoscience, 2nd ed. New York: Garland Science, 2010.
- Ferrick DA, Neilson A, Beeson C. Advances in measuring cellular bioenergetics using extracellular flux. *Drug Discovery Today* 2008; 13: 268- 274.
- Hanson RW. The role of ATP in metabolism. *Biochem Educ* 1989; 17: 86-92.
- Nelson DL, Lehninger AL, Cox MM. Principles of Bioenergetics. In: Lehninger AL. *Lehninger Principles of Biochemistry*. New York: Worth, 1993.
- Nicholls DG, and Ferguson SJ. *Bioenergetics*, 4th ed., Academic Press, 2013.
- Rees DC, Howard JB. Structural Bioenergetics and Energy Transduction Mechanisms. *J Mol Biol* 1999; 293: 343-350.
- Rolfe DE, Brown GC. Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals. *Physiol Rev*. 1997; 77: 731-758.
- Wallace DC. Bioenergetics, the origins of complexity, and the ascent of man. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 2010; 107: 8947- 8953.

ELEKTRON TRANSPORT ZİNCİRİ VE OKSİDATİF FOSFORİLASYON

Elif ÖZKÖK

8.1. Biyokimyasal Önemi

Elektron transport zinciri (ETZ), mitokondri iç membranında yerleşmiş olan ATP sentezinin gerçekleştirildiği kompleks moleküllerden meydana gelmiştir.

Mitokondri matriksinde trikarboksilik asit (TCA) döngüsü, β -oksidasyon ve aminoasitlerin yıkımı sırasında oluşan $\text{NADH} + \text{H}^+$ ve FADH_2 moleküllerine aktarılan elektronlar ve protonlar, mitokondri iç membranında yerleşmiş olan ETZ'ni oluşturan kompleks moleküller aracılığı ile moleküller O_2 'e iletilerek H_2O 'ya çevrilirken ATP sentezlenir. Elektronların son alıcısı olarak moleküler O_2 'e iletilmesinden dolayı bu reaksiyon zinciri elektron transport zinciri veya solunum zinciri olarak adlandırılmıştır. Oksidatif fosforilasyon hücredeki total ATP sentezinin %90' nından sorumludur.

8.2. Elektron transport Zinciri ve Oksidatif Fosforilasyonda Görevli Elemanlar

8.2.1. Mitokondri

Mitokondrinin iki milyar yıl öncesinden atmosferik oksijen seviyesindeki yükselmeye cevap olarak oksijen-kullanan ve solunum zincirine sahip bakteriden geldiği düşünülmektedir. Ayrıca, mitokondrinin taşıdığı birçok özellik bakterinin orijinal yapısını yansıtmaktadır. Mitokondri, maternal geçişli aerobik bir organel; 0,5-3 μm uzunluğunda, 0,1-1 μm çapında çift katlı membranla çevrilidir (Şekil 8.1). Çeşitli organizmalarda bulunan mitokondri sayısı değişkenlik göstermektedir. Örneğin bazı algler bir adet mitokondriye sahipken protozoonlarda yarım milyondan fazla mitokondri bulunur.

Şekil 8.1'de görüldüğü gibi mitokondri matriksi çift kat membranla çevrelenmiştir. Mitokondri dış membranı, lipidlerden zengin olup, önemli miktarda kolesterol içermektedir. Porin adı verilen proteinler membran yapısında olup; 10 kDa'dan küçük moleküllerin geçişine izin veren kanallar oluştururlar.

Membranlar arası boşluk, dış ve iç membran arasındaki bölge membranlar arası boşluk olarak adlandırılır. Dış membran küçük moleküllerin geçişine izin verdiği için iyon kompozisyonu sitozolle hemen hemen aynıdır. Adenilat kinaz, difosfat kinaz, nükleozid monofosfat kinaz ve kreatin kinaz gibi enzimler membranlar arası boşlukta bulunmaktadır.

Mitokondri İç Membranı, %70 protein, %30 lipid ve çok az kolesterolden oluşur. Membran yapısında bulunan kardiolipin membranın geçirgenliğini sınırlar. Oldukça seçici olan iç membran, polar ve iyonik moleküllerin geçişine izin vermez. Bu maddeler ancak spesifik transport proteinleri aracılığıyla geçebilirler. İç membran kıvrılarak krista yapısını oluşturur. Bu şekilde yüzey alanı artırılarak ATP sentezinin verimli şekilde yapılabilmesi sağlanmış olur. İç membranda pirüvat, yağ asitleri, aminoasitler, ATP/ADP, fosfat ve protonlar için özgün taşıyıcılar bulunmaktadır.

Matriks; iç membranın çevrelediği bölgeye matriks denir. Birçok DNA kopyası, ribozomlar ve mitokondriyal genom tarafından kodlanan proteinlerin sentezinde görev yapan enzimler matrikste bulunur. Mitokondri matriksinde, pirüvat dehidrogenaz (PDH) enzim kompleksi, TCA döngüsü, yağ asitlerinin oksidasyonu (β -oksidasyon), amino asit oksidasyonu ve üre devri ile ilgili enzimler bulunmaktadır.

8.10. Kaynaklar

- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Chapter 18: Oxidative Phosphorylation. Freeman WH, editor. Biochemistry. 5th edition, New York; 2002.
- Brandt U, Yu L, Yu CA, Trumpower BL. The mitochondrial targeting presequence of the Rieske iron-sulfur protein is processed in a single step after insertion into the cytochrome bc₁ complex in mammals and retained as a subunit in the complex. *J Biol Chem* 1993; 268: 8387-890.
- Efremov RG, Baradaran R. and Sazanov LA. The architecture of respiratory complex I. *Nature* 2010; 465: 441-445.
- Ferraro DJ, Gakhar L, Ramaswamy S. Rieske business: structure-function of Rieske non-heme oxygenases. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 338: 175-190.
- Gray MW, Burger G, Lang BF. Mitochondrial evolution. *Science* 1999; 283: 1476-1481.
- Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 2000; 407: 770-776
- Hirst J, Roessler MM. Energy conversion, redox catalysis and generation of reactive oxygen species by respiratory complex I. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1857: 872-883.
- Kokhan O, Wraight CA, Tajkhorshid E. The binding interface of cytochrome c and cytochrome c₁ in the bc₁ complex: rationalizing the role of key residues. *Biophysical Journal*. 2010; 99: 2647-56.
- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, et al. Section 16.2. Electron Transport and Oxidative Phosphorylation. Freeman WH, editor. *Molecular Cell Biology*, 4th Edition. New York; 2000.
- Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemi-osmotic type of mechanism, *Nature* 1961; 191: 144-148.
- Mai N, Chrzanowska-Lightowlers ZM and Lightowlers RN. The process of mammalian mitochondrial protein synthesis. *Cell Tissue Res*. 2017; 367: 5-20.
- Nelson DL Cox MM. Oxidative phosphorylation and photophosphorylation. Freeman W.H. editor. *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fifth Edition, New York; 2009.
- Nicholls DG, Ferguson SJ. *Bioenergetics 3*, Amsterdam: Elsevier; 2002.
- Pearce LL, Martinez-Bosch S, Manzano EL, Winnica DE, Epperly MW, Peterson J The resistance of electron-transport chain Fe-S clusters to oxidative damage during the reaction of peroxynitrite with mitochondrial complex II and rat-heart pericardium. *Nitric Oxide*. 2009;20: 135-42.
- Reedy CJ, Gibney BR. Heme protein assemblies. *Chem Rev*. 2004; 104: 617-649.
- Rieske JS, MacLennan DH, Coleman, R. Isolation and properties of an iron-protein from the (reduced coenzyme Q)-cytochrome C reductase complex of the respiratory chain. *Biochem Biophys Res Commun* 1964; 15: 338-344.
- Sagan L. On the origin of mitosing cells. *J Theor Biol* 1967; 14: 255-274.
- Zickermann V, Dröse S, Tocilescu MA, Zwicker K, Kerscher L and Brandt U. Challenges in elucidating structure and mechanism of proton pumping NADH: ubiquinone oxidoreductase (complex I). *J Bioenerg Biomemb* 2008; 40: 475-483.

KARBOHİDRATLARIN YAPISI

Nezaket EREN
Ayşen YARAT

9.1. Karbohidratların Önemi

Karbohidratlar, başlıca karbon, hidrojen ve oksijen atomu içeren, doğada en fazla bulunan, günlük enerji ihtiyacımızın %55-60'ını sağlayan ve yapı maddesi olarak kullanılan çok önemli besin maddeleridir. Bitkiler fotosentez ile karbohidratları sentez ederler. Beslenme amacıyla bitkilerin tüketilmesi sonucunda karbohidratlar organizmamıza girer. Karbohidratların diğer adı sakkaritlerdir. Önceleri bu organik bileşiklere karbonhidrat denilmekteydi. Ancak sonraları genel formüle uymayan ve N ile S içeren yapıların da olması nedeniyle uluslararası platformda karbonhidrat yerine karbohidrat ifadesi kabul görmüştür. Basit karbohidratlar, glikoz, fruktoz ve galaktoz gibi monosakkaritler; ya da laktoz, maltoz, sakkaroz gibi disakkaritlerdir. Selüloz, hemiselüloz, nişasta ve pektin gibi karbohidratlar ise polisakkaritler veya kompleks karbohidratlar olarak adlandırılır. Karbohidratlar, glikoprotein ve glikolipit halinde hücre zarının yapısına, riboz halinde RNA ve ATP'nin, deoksiriboz halinde ise DNA'nın yapısına katılır. Sütte bulunan laktoz, bebeklerin beslenmesinde önemlidir. Kitin, ameliyat ipliğinin yapımında kullanıldığı gibi gıdalarda, ilaçlarda ko-ruyucu; boya, kumaş ve yapıştırıcılarda bağlayıcı;

kağıdı sertleştirme ve sağlamlaştırma aracı olarak kullanılmaktadır. Karbohidratlar, su ve minerallerin vücutta tutulmasını sağlarlar. Proteinin enerji için kullanılmasını önleyerek kas kaybını azaltırlar. Bazı kompleks karbohidratlar insanlar tarafından sindirilemez, enerji kaynağı olmamalarına rağmen, bağırsakların hareketini arttırarak kabızlığı engellerler. İhtiyaçtan daha fazla alınan karbohidratlar karaciğerde yağa dönüştürülerek şişmanlığa neden olurlar. Oral ortamda bakterilerin üremesini hızlandırarak dişlerin çürümesine yol açarlar.

9.2. Karbohidratların Yapısı

Karbohidratların genel formülü $C_n(H_2O)_n$ veya $C_n(H_2)_nO_n$ dir. Bu formüle uyan fakat karbohidrat olmayan formaldehit (CH_2O), asetik asit ($C_2H_4O_2$), laktik asit ($C_3H_6O_3$) gibi bazı bileşikler olduğu gibi, bu formüle uymayan ancak karbohidrat olan ramnoz ($C_6H_{12}O_5$) deoksiriboz ($C_5H_{10}O_4$) gibi bileşikler de bulunmaktadır (Şekil 9.1). Karbohidratlar polihidroksi aldoz veya ketozlar olup yapılarında fonksiyonel grup olarak, aldehit veya keton ve alkol (primer alkol, sekonder alkol) gruplarını ihtiva ederler (Şekil 9.2).

Karbohidratlar : $C_n(H_2O)_n$ veya $C_n(H_2)_nO_n$

Formaldehit	: $H_2C=O$	: $C(H_2O)$	} Karbohidrat değil
Asetik asit	: CH_3COOH	: $C_2(H_2O)_2$	
Laktik asit	: $CH_3-CHOH-COOH$	: $C_3(H_2O)_3$	

Glukoz	: $C_6(H_2O)_6$	} Karbohidrat
Ramnoz	: $C_6H_{12}O_5$	
Deoksiriboz	: $C_5H_{10}O_4$	

Şekil 9.1. Karbohidratların genel formülü

9.7. Kaynaklar

- Bhagavan NV, Medical Biochemistry, Academic Press, 2002.
- Blanco G, Blanco A. Medical Biochemistry eBook ISBN: 9780128035870, 1st edition, Academic press, 2017.
- Cambaz M. Karbohidratlar. Biyokimya Figen Gürdöl, Evin Ademoğlu (editörler), 1. baskı, Nobel Tıp Kitapevleri (ISBN: 975-420-462-4), 2016.
- Can A, Akev N. Eczacılık Fakültesi Öğrencileri için Biyokimya Dersleri İstanbul Üniversitesi Yayınları, Yayın No.5220. Eczacılık Fakültesi Yayın No.87, İstanbul, 2016
- Ferrier DR. Biochemistry. Lippincott's illustrated Review. 6th edition, Williams and Viking, Philadelphia, 2014.
- Litwack G. Human Biochemistry. Academic press, eBook ISBN: 9780123838650 Chapter 6. 1st edition. Toluca Lake, North Hollywood, CA, USA, 2017.
- Moran LA, Scrimgeour KG, Horton HR, Ochs RS, Rawn JD. Biochemistry. 2nd edition (ISBN: 0-13-8144443-5), Neil Patterson Publishers, Prentice Hall. Chapter 9, Carbohydrates and Glycoconjugates, 1994.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kenelly PJ, Rodwell VW. Harpers Illustrated Biochemistry, Lange Medical Book, 2015.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry, Worth Publishers, 2012.
- Satyanarayana U, Chakrapani U. Biochemistry. 4th edition, Elsevier, Chapter 2. Carbohydrates. Mosby Saunders 2013
- Stryer L. Biochemistry. 4th edition, Chapter 18. W.H. Freeman and Company, New York (ISBN: 0-7167-2009-4), 1995.
- Üstüdal M, Karaca L, Testereci H, Kuş S, Paşaoğlu H, Türköz Y. Biyokimya, Bölüm 18, Pelikan yayıncılık, Feryal Matbaacılık (ISBN: 975-8778-41-2), 2005.
- Vasudevan DM, Sreekumari S, Vaidyanathan K. Text Book of Biochemistry for Medical Students. 8th edition, Jyep Brothers Medical Publishers, 2016.

KARBOHİDRAT METABOLİZMASI

Tuğba AKBAY

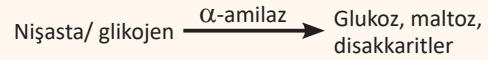
10.1. Giriş

Besinler ile alınan temel karbohidratlar nişasta ve glikojendir. Ayrıca sukroz, laktoz, maltoz ve az miktarda fruktoz ve pentoz gibi monosakkaritler de besinler ile alınmaktadır. Bir günde beslenme ile yaklaşık olarak alınan 300 gram karbohidratın bir kısmını genellikle bitkisel gıda kaynaklı nişasta, selüloz ve sakkaroz oluştururken diğer kısmını da hayvansal gıda kaynaklı glikojen ve laktoz oluşturur. Glikojen, hayvansal gıdalar vasıtası ile az miktarda alınmakla beraber vücudumuzda da sentezlenebilen bir glukoz polimeridir ve glukoz deposu olarak iş görür. Glukoz ise karbohidrat metabolizmasının temelinde yer alan ve vücutta karbohidrat olmayan bazı bileşiklerden de sentez edilebilen bir monosakkaritdir. Besinler ile alınan polisakkarit ve disakkaritlerin yapısındaki glikozidik bağlar, sindirim sistemindeki spesifik glikosidaz ile monosakkaritlerine parçalanır, daha sonra karbohidratlar sindirilir.

10.2. Karbohidratların Sindirimi

10.2.1. Ağızda Sindirim

Karbohidratların sindirimi çiğneme esnasında tükürük ile temas ederek ağızda başlar. Tükürükte nişasta ve glikojeni parçalara ayıran enzim olan tükürük amilazı (pityalin) bulunur. Bu enzim; nişasta, glikojen ve dekstrinlerdeki α -(1,4) glikozidik bağlarını rastgele hidroliz ederek daha küçük moleküller olan maltoz, glukoz ve disakkaritleri oluşturur. Midede pH 3 olduğu için α -amilazın etkisi durur. Bu enzimin etkili olabilmesi için Cl^- iyonlarına ve uygun pH aralığına (pH 6 -7) ihtiyaç vardır.



10.2.2. Midede Sindirim

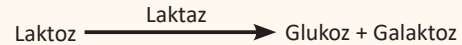
Mide öz suyunda karbohidratları parçalayan bir enzim bulunmaz ancak mide öz suyunda bulunan HCl, besinsel sukrozu eşit miktarda fruktoz ve glukozu parçalayabilir.

10.2.3. Duodenumda Sindirim

Mideden duodenuma gelen besinler orada pankreas öz suyu ile karışırlar. Pankreas öz suyu pankreatik amilaz denilen karbohidrat parçalayıcı enzimi içerir. Pankreatik amilaz da α -amilaz olarak isimlendirilir. Bu enzimin optimum çalışma pH'ı 7.1'dir ve etkili olabilmesi için Cl^- iyonlarına ihtiyacı vardır. Pankreatik amilaz, polisakkarit molekülünün iç kısımlarındaki α -(1,4) glikozidik bağlarını hidroliz eder.

Bağırsaklarda karbohidrat sindiriminde etkili olan enzimler; pankreatik amilaz, laktaz, maltaz ve sukrazdır.

Laktaz enzimi bir β -glukozidazdır. Optimum pH aralığı 5.4- 6.0' dır. Laktaz enzimi, laktozu glukoz ve galaktoza hidroliz eder.



Maltaz enzimi, maltozdaki glukozlar arasındaki α -(1-4) glikozidik bağını kopartarak 2 glukoz molekülü açığa çıkarır. Optimum pH aralığı 5.8 ile 6.2 arasındadır.

LİPİTLERİN YAPISI

Ebru Işık ALTURFAN

11.1. Giriş

Lipitler bitki ve hayvan dokularının çok önemli bölümünü oluşturan heterojen yapıli organik maddelerdir. Lipitler kimyasal olarak yağ asitlerinin farklı alkollerle oluşturulduğu esterlerden ibarettir. Alkol ve yağ asitlerine ek olarak bazı lipitler fosforik asit, azotlu baz ve karbonhidrat içerebilirler.

Lipit terimi ilk defa 1943 yılında Alman biyokimyacı Bloor tarafından kullanılmıştır.

Bloor'un kriterlerine göre lipitler aşağıdaki karakteristik özelliklere sahiptir;

- Suda çözünmezler.
- Eter, kloroform, benzen, aseton gibi organik çözücülerde çözünürler.
- Yağ asitleri ile ester oluştururlar.
- Yaşayan organizmalar tarafından kullanılabilirler.

11.2. Lipitlerin Biyomedikal Önemi

- Diyetin önemli bileşenlerinden olan lipitler yüksek enerji veren bileşiklerdir. Karbonhidratlardan daha fazla miktarda enerji verirler (1g yağın oksidasyonu ile 9,3 kCal, 1g karbonhidratın oksidasyonu ile ise yaklaşık 4 kCal enerji elde edilir).
- Lipitler, karbonhidratların aksine vücutta sınırsızca depo edilebilirler.
- Depo lipitler ısı yalıtımında, böbrekler gibi organların çevresinde bulunan lipitler ise koruyucu olarak görev yaparlar.
- Büyüme için gerekli olan esansiyel yağ asitleri vücutta sentezlenmediğinden diyetle alınması gereklidir.
- Sinir sisteminin işlevini yerine getirmesi için özel tipteki bazı lipitlere ihtiyacı vardır.

- A, D, E ve K vitaminleri yağda çözünürler bu nedenle yağlar bu vitaminlerin metabolizması için gereklidir.
- Fosfolipitler hücre membranının çok önemli bileşenleridir.
- Hücre yüzey reseptörleri ve kan grubu antijenleri olarak işlev görürler.
- Lipoproteinler vücutta trigliseritlerin, kolesterol ve fosfolipitlerin taşınmasını sağlayan moleküllerdir.

11.3. Lipitlerin Sınıflandırılması

Lipitler basit, kompleks ve türev lipitler olarak sınıflandırılırlar.

11.3.1. Basit Lipitler

Yağ asitleri ve yağ asitlerinin çeşitli alkollerle yaptıkları esterlerdir. Basit lipitler yağ asitleri, nötral yağlar ve mumlar olarak ayrılırlar.

a. Yağ asitleri : Karboksilik asitlerdir.

b. Nötral yağlar (Triasilgliserol, TG): Yağ asitlerinin gliserol ile yaptıkları triesterlerdir.

c. Mumlar: Yağ asitlerinin karbon sayısı fazla, yüksek molekül ağırlıklı monohidrik alifatik alkollerle yaptıkları esterlerdir.

11.3.2. Birleşik Lipitler

Alkollerin yağ asitleri ile yaptıkları esterlere ilave olarak farklı gruplar içeren lipitlerdir.

a. Fosfolipitler: Yapısında alkol ve yağ asitlerine ilave olarak bir fosfat grubu ve bu fosfat grubu ile esterleşen çeşitli bazların yer aldığı bileşiklerdir. Fosfatidil kolin, fosfatidil inozitol, sfingomiyelin bu bileşiklere örnek olarak verilebilir.

11.14. Kaynaklar

- Brash AR, Schneider C, Hamberg M. Applications of stereospecifically-labeled Fatty acids in oxygenase and desaturase biochemistry. *Lipids* 2012;47(2):101-16.
- Chandrasekharan JA, Sharma-Walia A. Lipoxins, nature's way to resolve inflammation. *J Inflamm Res* 2015;8:181-192.
- Chatterjea MN, Rana S. Chemistry of Lipids, Textbook of Medical Biochemistry, 8th Edition, Jaypee Brothers Medical Publisher, India, 2012.
- Folch J, Lees M. Proteolipides, A new Type of Tissue Lipoproteins: Their Isolation From Brain. *J Biol Chem* 1951; 191:807.
- Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry. The McGraw Hill Education, 2015.
- Steinke JW, Culp JA. Leukotriene synthesis inhibitors versus antagonists: the pros and cons. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2007;7(2):126-33.

LİPİT METABOLİZMASI

Ebru Işık ALTURFAN

12.1. Lipitlerin Sindirimi

Diyetteki lipitler, başlıca triaçilgliseroller (trigliseritler, TG) ve daha az miktarda olmak üzere fosfolipitlerdir. Bu moleküller hidrofobik oldukları için emilimden önce misel adı verilen küçük küresel yapılar halinde emülsifiye edilmelidirler. Yağda çözünen A, D, E ve K vitaminleri ve kolesterol dahil diğer lipitler, lipit miselleri içinde çözünmüş halde emilime uğrarlar. Bu nedenle yağda çözünen vitaminlerin emilimi diyetdeki yağ oranı çok fazla düşüğünde azalmaktadır.

TG'lerin hidrolizi 3. ester bağına etkili olan lingual ve gastrik lipazlar ile başlatılır ve 1,2-diaçilgliseroller ile yağ asitleri oluşur. **Lingual lipaz** dilin dorsal yüzeyinden salgılanan (Ebner bezi) ve 2.0-7.5 pH aralığında aktivite gösteren (optimum aralık 4.0-4.5) bir enzimdir. Lingual lipaz TG'lerin özellikle 3.pozisyonunda bulunan kısa zincirli yağ asitlerini spesifik olarak hidroliz eder. Açığa çıkan yağ asitleri daha hidrofilik olduklarından mide duvarından doğrudan emilerek portal vene geçebilirler. **Gastrik lipaz**, gastrik sekresyonda az miktarda bulunan ve alkali pH'da aktivite gösteren bir enzimdir. Ancak midede yağların emülsifikasyonu olmadığından, bu enzim az miktarda salındığından ve midenin pH'sı asidik olduğundan midede gastrik lipaz ile yağların sindirimi oldukça minimal düzeydedir. Yağlar midede, midenin boşaltılmasını geciktirip doyumluk vererek önemli bir işlev gösterirler.

İnce bağırsaklar, yağların başlıca sindirim yeridir. **Pankreatik lipaz (steapsin)** pankreastan ince bağırsağa salgılanan pankreas salgısı içinde bulunur ve aktivite gösterebilmesi için kolipaz adı verilen küçük bir pankreatik proteine gereksinim duyar. İntestinal lümende safra asitleri, lipazın iki kolipaz molekülü ile birleşmesine yardımcı olur. Bu

birleşme lipazın intestinal pH'da daha etkin çalışmasını ve inhibisyonunu önler. Safra asitleri yağların emülsifikasyonuna; Ca^{++} lipazın aktivitesine katkıda bulunur. Pankreatik lipazın optimum pH'sı 6'dır. Hem uzun hem de kısa zincirli yağ asitlerini içeren nötral yağlar olarak da adlandırılan TG'leri hidroliz edebilir. Pankreatik lipaz, TG'lerin 1. ve 3. pozisyonundaki yağ asitlerine etki ederek luminal TG sindiriminin başlıca ürünleri olarak 2-monoaçilgliseroller ve serbest yağ asitlerinin oluşumunu sağlar. Monoaçilgliserollerin sindirimi ise nisbeten daha sınırlıdır, TG'nin sadece % 25'i tamamen hidrolize olarak gliserol ve yağ asitlerine dönüşmektedir.

Pankreatik sıvının içeriğindeki lipolitik enzimler; pankreatik lipaz, fosfolipaz A_2 ve kolesterol esterazdır.

Pankreatik sıvının sekresyonu; asidik mide içeriğinin duodenuma geçmesi ve gastrointestinal sistem hormonları, sekretin ve kolesistokinin-pankrezoziminin salınımı ile uyarılır. **Sekretin**; pankreatik sıvının elektrolit ve diğer bileşenlerinin salınımını artırır. **Pankreozimin**; pankreatik enzimlerin salınımını uyarır. **Kolesistokinin**; safra kesesinin kontraksiyonunu ve safra içeriğinin duodenuma boşaltılmasını sağlar. Sekretin ve safra tuzları da safranin boşaltılmasını uyarır. **Hepatokrinin**; bağırsak mukozasından salınarak daha fazla safra oluşumunu uyarır.

Karaciğerde sentezlenip safraya salgılanan safra tuzlarının etkisi ile, lipit sindirim ürünleri, fosfolipitler ve kolesterol ihtiva eden miseller oluşur. Miseller çözünür nitelikte oldukları için, sindirim ürünlerinin ve yağda çözünen vitaminlerin bağırsak lümeninin akuatik ortamında taşınmasını, mukozal hücrelerin fırçası kenarlarından epitel hücresine geçişlerini sağlarlar. Safra tuzlarının çoğu buradan enterohepatik dolaşıma katıldıkları ileuma geçerler.

12.13. Kaynaklar

- Carmena R, Duriez P, Fruchart J. Atherogenic Lipoprotein Particles in Atherosclerosis. *Circulation* 2004;109[suppl III]:III-2–III-7.
- Chatterjea MN, Rana S. Chemistry of Lipids, Textbook of Medical Biochemistry, 8th Edition, Jaypee Brothers Medical Publisher, India, 2012.
- Helkin A, Stein JJ, Lin S, Siddiqui S, Maier KG, Gahtan V. Dyslipidemia Part I Review of Lipid Metabolism and Vascular Cell Physiology. *Vasc Endovascular Surg.* 2016 ;50(2):107-18.
- Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2006;142C(2):77–85.
- McCormick SPA. Lipoprotein(a): biology and clinical importance. *Clinical biochemist. Reviews* 2004; 25,: 69-80.
- Ramasamy I. Recent advances in physiological lipoprotein metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2014; 52(12):1695-727.
- Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA, Harper's Illustrated Biochemistry, The McGraw Hill Education, 2015.
- Zhou L, Li C, Gao L, Wang A. High-density lipoprotein synthesis and metabolism (Review). *Mol Med Rep* 2015;12(3):4015-4021.

AMİNO ASİTLER VE PROTEİNLER

Ayşe OGAN
Özkan DANIŞ

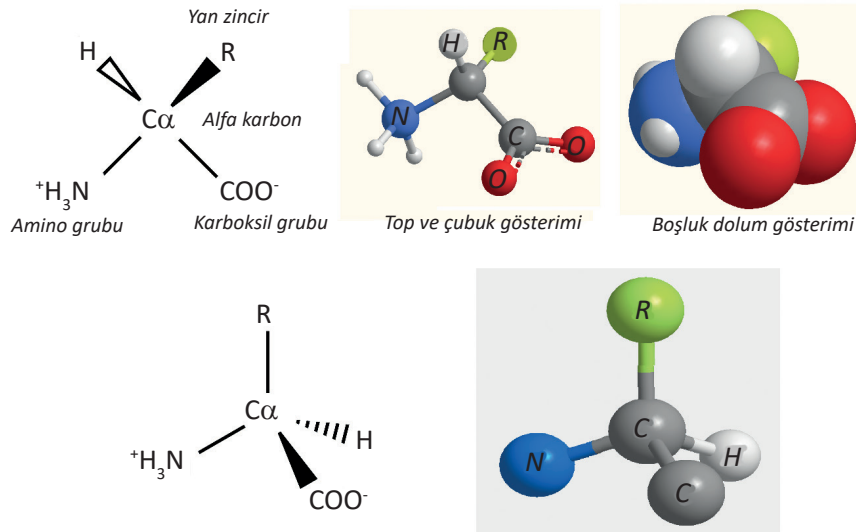
Proteinlerin Yapıları ve Fonksiyonları

Proteinler amino asitlerin peptit (amit) bağları ile birbirine eklenerek oluşturdukları makromoleküllerdir. Karboksilik asit, alkol, tiyol, tiyoester, karboksiamit gibi farklı fonksiyonel gruplar içeren proteinlerin yapıları çok çeşitlidir ve hücrelerin kuru ağırlığının %50'sini oluştururlar. Proteinlerin her organizmada bulunması, hücrelerin yapı ve fonksiyonları için ne kadar önemli olduğunun bir göstergesidir. Hücreler olağanüstü çeşitlilikteki aktivitelerini proteinlerin çok farklı özellikler göstermelerine borçludurlar. Proteinlerin farklı özellikler göstermesinin nedeni amino asit dizilimlerinin farklı olmasıdır ve bu dizilimler hücrenin genetik bilgisi yani DNA üzerinde spesifik bölgeler olan genlerinde kayıtlıdır. Bu genlerin ifade edilmesi ile sentezlenen proteinler, biyokimyasal reaksiyonların katalizlenmesi, biyomoleküllerin hücre içinde ve hücreler arasında taşınması, depolanması, sinir

uyarılarının iletilmesi, büyümenin kontrolü ve mekanik desteğin ve hareketin sağlanması gibi pek çok farklı görevler üstlenirler. Proteinler içerdikleri fonksiyonel gruplar ile bu görevleri ya tek başına ya da birbirleri ve diğer biyolojik makromoleküller ile etkileşip karmaşık yapılar oluşturularak yerine getirirler. Amino asitler proteinlerin yapı taşlarıdır.

13.1. Amino Asitler

Yapısında karboksil ve amino grubu içeren bileşikler amino asitler olarak adlandırılır. Doğada bulunan çok sayıdaki amino asitten sadece 20 tanesi proteinlerin yapısında yer alır ve DNA tarafından kodlanır. Protein yapısında bulunan amino asitlerin tamamı α -karbon atomuna (karboksil grubuna komşu karbon atomu) bağlı bir amino grubu ve karboksil grubu içeren α -aminoasitlerdir. α -karbon atomuna aynı zamanda bir hidrojen grubu ve R ile gösterilen bir yan grup bağlıdır (Şekil 13.1).



Şekil 13.1. Amino asitlerin genel formülünün çeşitli gösterim şekilleri

13.8. Kaynaklar

- Abbas AK, Litchman AH, Pober JS. Cellular and molecular immunology. Philadelphia: W.B Saunders Company; 1991.
- Andreu D, Rivas L. Animal antimicrobial peptides: an overview. *Biopolymers* 1998; 47: 415–33.
- Barrett GC, editor. Chemistry and biochemistry of the amino acids. Bristol: Chapman and Hall; 1985
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2012.
- Campbell MK, Farrell SO. Biochemistry, 8th ed. Stamford: Cengage Learning; 2015
- Creighton TE, editor. Protein structure: A practical approach. 2nd ed. Oxford: IRL Press; 1997.
- Creighton TE. Protein folding. *Biochem J* 1990; 270 : 1–16.
- Creighton TE. The Biophysical Chemistry of Nucleic Acids and Proteins. London: Helvetian Press; 2010.
- Davies JS. Amino Acids and Peptides. Cambridge: The Royal Society of Chemistry; 2001.
- Dill KA. Theory for the folding and stability of globular proteins. *Biochemistry* 1985; 24: 1501-9.
- Diwadkar-Navsariwala V, Diamond AM. The link between selenium and chemoprevention: a case for selenoproteins. *J Nutr* 2004; 134 :2899-902.
- Garrett RH, Grisham CM. Biochemistry. 5th edition. Belmont: Cengage Learning; 2013.
- Gordon YJ, Romanowski EG, McDermott AM. A review of antimicrobial peptides and their therapeutic potential as anti-infective drugs. *Curr Eye Res* 2005; 30: 505–15.
- Guani-Guerra E, Santos-Mendoza T, Lugo-Reyes SO, Teran LM. Antimicrobial peptides: general overview and clinical implications in human health and disease. *Clin Immunol* 2010; 135: 1–11.
- Hartl FU. Protein misfolding diseases. *Annu Rev Biochem* 2017; 86: 21-26.
- Janin J. Surface and inside volumes in globular proteins. *Nature* 1979; 277: 491–2.
- Kaplan D, Adams WW, Farmer B, Viney C. Silk polypeptides. 1st ed. New York: American Chemical Society Press; 1994.
- Kuhlman B, Baker D. Exploring folding free energy landscapes using computational protein design. *Curr Opin Struct Biol* 2004; 14 :89-95.
- Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS. Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009; 88 :127–51.
- Mathews CK, Van Holde KE, Appling DR, Anthony-Cahill SJ. Biochemistry. 4th ed. Toronto: Pearson; 2013.
- Meister A. Biochemistry of the Amino Acids. 2nd ed. London: Academic Press; 1965.
- Menkes JH. Disorders of amino acid metabolism. *Calif Med* 1971; 115: 14–231.
- Mislow, KM. Introduction to Stereochemistry. 6th ed. New York: Dover Publications; 2002.
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 22nd ed. New Jersey; Prentice-Hall International: 1990.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed. New York: John Wiley & Sons; 2013.
- Pauling L, Corey RB, Branson HR. The structure of proteins: Two hydrogen-bonded helical configurations of the polypeptide chain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1951; 37: 205–211.
- Pisarewicz K, Mora D, Pflueger FC, Fields GB, Marí F. J Polypeptide chains containing D-gamma-hydroxyvaline. *Am Chem Soc* 2005; 127 :6207-15.
- Ramachandran GN, Sasisekharan V. Conformation of Polypeptides and Proteins. *Adv Protein Chem* 1968; 23: 283-437.
- Rivas L, Luque-Ortega JR, Andreu D. Amphibian antimicrobial peptides and Protozoa: lessons from parasites. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1788: 1570–81.
- Rose GD, Geselowitz AR, Lesser GJ, Lee RH, Zehfus MH. Hydrophobicity of amino acid residues in globular proteins. *Science* 1985; 229: 834-8.
- Shirley B. Protein stability and folding. 1st ed. New Jersey: Humana Press; 1995.
- Solomons GTW, Fryhl C. Organic Chemistry. 10th ed. New York: John Wiley & Sons; 2011.
- Stenesh J. Biochemistry. 1st ed. New York: Springer Science and Business media; 1998.
- Tietz NW. Fundamentals of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1987.
- Turanov AA, Lobanov AV, Fomenko DE, Morrison HG, Sogin ML, Klobutcher LA, et al. Genetic code supports targeted insertion of two amino acids by one codon. *Science* 2009; 323 :259-61.
- Voet D, Voet J. Biochemistry. 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2011
- Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of biochemistry Life at the molecular level. 4th ed. New Jersey: John Wiley & Sons; 2013.
- Wu, G. Amino Acids: Biochemistry and Nutrition. Boca Raton: CRC Press; 2010.

PROTEOM

Özkan DANIŞ
Ayşe OGAN**Giriş**

Proteom bir hücre, doku veya organizmanın genomu tarafından ifade edilen proteinlerin toplamıdır. Proteom analizi (proteomik) ise proteomun tanımlanması, yapı, fonksiyon ve etkileşimlerinin belirlenmesi amacıyla gerçekleştirilen çalışmaları içerir. Proteinler hücrenin işleyişi için birinci derecede öneme sahiptir. Hücrede meydana gelen her olay bir protein aracılığı ile veya doğrudan bir protein üzerinden gerçekleşir. Bu nedenle proteinlerde meydana gelen istenmeyen değişiklikler çeşitli hastalıklara sebep olur. Proteom analizi bu hastalıkların teşhis ve tedavisinde yeni yaklaşımların geliştirilmesinde önemli bir role sahiptir.

Bir canlının genomu tüm hücrelerinde ve tüm yaşam evrelerinde büyük ölçüde aynıdır, bununla birlikte proteomu büyük farklılıklar gösterebilir. Bu konudaki en çarpıcı örneklerden biri böcekler âleminde verilebilir. Tırtıl ve kelebek aynı genoma sahiptir, ancak protein profilleri birbirinden o kadar farklıdır ki dış görünüşleri ile sanki iki farklı canlı gibi gözükmektedirler. Bunun sebebi farklı koşullar altında genomdaki farklı genlerin ifade edilmesidir. Bu nedenle bir canlının genomunun belirlenmesi çok önemli olmakla birlikte tek başına bir şey ifade etmez. Ancak o canlının proteomunun belirlenmesi ile gelişimi, fonksiyonu ve hastalıklarının teşhis ve tedavisi hakkında can alıcı bilgilere ulaşılabilir.

1990 yılında DNA diziliminin insan gelişim ve sağlığındaki etkisini belirlemek üzere başlatılan İnsan Genom Projesi, 2000 yılında insan DNA diziliminin taslak kopyasının yayınlanması ile sonuçlanmıştır. İnsan genom projesinin en şaşırtıcı sonuçlarından biri 500.000 civarında olduğu düşünülen insan proteomunun 23.000'den az gen tarafından kodlandığının bulunmasıdır. Bu sayı

önceden tahmin edilen gen sayısının neredeyse dörtte biridir. Elde edilen bu sonuç proteom analizinin önemini bir kez daha ortaya koymaktadır. İnsan gelişimi ve hastalıkları üzerinde gerçekleşecek yeni keşifler ancak son derece dinamik ve karmaşık olan insan proteomunun belirlenmesi ile mümkün olabilecektir. Bu ise genom ve proteom analizlerinde üretilen muazzam seviyedeki verinin, bilgisayarlar ve çeşitli yazılımlar ile değerlendirildiği biyoinformatik metotları ile mümkündür.

Günümüzde proteomik yaklaşımlar ile bir dokunun veya hücrenin proteomu detaylı ve güvenilir bir şekilde aydınlatılabilmektedir. Bu proteomu oluşturan proteinlerin dizilimleri, polimorfizm sonucu oluşturdukları izoformlar ve içerdikleri posttranslasyonel modifikasyonlar nispeten daha kolay bir şekilde belirlenebilmektedir. Bununla birlikte proteomik yöntemlerin doğru bir şekilde uygulanabilmesi için analizin en önemli basamağı olan örnek hazırlığının başarı ile gerçekleştirilmiş olması gerekir. Bu amaçla halen proteom öncesi dönemde de kullanılan örnek hazırlama ve protein saflaştırma yöntemlerinden yararlanılmaktadır. Proteomik yöntemlere geçmeden önce klasik protein analizi yöntemlerinin kısa bir özetinin yapılması yerinde olur.

14.1. Protein Saflaştırılması ve Karakterizasyonu

Proteom öncesi dönemde proteinler hakkında yapılan yapı aydınlatma çalışmaları sadece ileri derecede saflaştırılmış proteinler ile gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşımda proteinlerin yapı ve fonksiyonlarının belirlenebilmesi için saf olarak elde edilmele-ri gereklidir. Ancak proteinler birbirlerinden oldukça farklı özelliklere sahiptir ve farklı hücresel

14.4. Kaynaklar

- Ahmed H. Principles and Reactions of Protein Extraction, Purification, and Characterization. 1st ed. Boca Raton: CRC Press; 2005
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. Biochemistry. 7th ed. New York: W. H. Freeman and Company; 2012.
- Bjellqvist B, Ek K, Righetti PG, Gianazza E, Görg A, Westermeier R. Postel, W. Isoelectric Focusing in Immobilized pH Gradients: Principle, Methodology and Some Applications. *J Biochem Biophys Methods* 1982; 6: 317-339.
- Danış Ö. Genetik Absans Epilepsi (GAERS) Deneysel Modelinde Talamus ve Korteks Proteomlarının Profillendirilmesi. M. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2010.
- Dayon L, Kussmann M. Proteomics of human plasma: A critical comparison of analytical workflows in terms of effort, throughput and outcome. *EuPA Open Proteom* 2013; 1: 8-16.
- Görg A, Weiss W, Dunn MJ. Current two-dimensional electrophoresis technology for proteomics. *Proteomics* 2014; 12: 3665-3685.
- Jain KK. Oncoproteomics for Personalized Management of Cancer. Daoud SS, editor. *Cancer Drug Discovery and Development Cancer Proteomics: From Bench to Bedside*. New Jersey: Humana press; 2008.
- Karaaslan Ç. Western Blot Tekniği, Astım Allerji İmmünoloji 2008; 6: 38-40.
- Keyer PE, Kulak NA, Pichler G, Holdt LM, Teupser D, Mann M. Plasma Proteome Profiling to Assess Human Health and Disease. *Cell systems* 2016; 2: 185-195.
- Koomen JM, Haura EB, Bepler G, Sutphen R, Benson K, Hussein M, Hazlehurst LA et al. Proteomic Contributions to Personalized Cancer Care. *Mol and Cell Proteomics* 2008; 7: 1780-1795.
- Lehman S, Brede C, Lescuyer, P, Cocho J, Vialaret J, Bros P, Clinical mass spectrometry proteomics (cMSP) for medical laboratory: What does the future hold? *Clin Chim Acta* 2017; 467: 51-58.
- Mathews CK, Van Holde KE, Appling DR, Anthony-Cahill SJ. Biochemistry. 4 th ed. Toronto; Pearson; 2013.
- Mathias Wesamba Wafula, Extraction of collagen from food waste and the preparation of polyhydroxyalkanoate composites. M. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans, Tezi 2017
- McCarthy J, Hopwood F, Oxley D, Laver M, Castagna A. Carbamylation of Proteins in 2-D Electrophoresis Myth or Reality? *J Proteome Res* 2002; 2: 239-242.
- McCue JT. Theory and Use of Hydrophobic Interaction Chromatography in Protein Purification Applications. Burgess RR, Deutscher MP, editors. *Methods in Enzymology vol. 463 Guide to Protein Purification, 2nd Edition*. New York: Academic Press; 2009.
- Mishra NC. Introduction to Proteomics Principles and Applications. New Jersey: John Wiley and Sons Inc.; 2010.
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. 22 nd ed. New Jersey; Prentice-Hall International Inc. 1990.
- Nelson DL, Cox MM. Lehninger Principles of Biochemistry. 6th ed. New York; 2013.
- Petritz BA, Franco OL. Application of Cutting-Edge Proteomics Technologies for Elucidating Host-Bacteria Interactions. Donev R, editor. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology, Volume 95*. Waltham: Academic Press; 2014.
- Rehm H. Protein Biochemistry and Proteomics, London: Elsevier Academic Press; 2006.
- Sanchez J, Corthals GL, Hochstrasser DF Biomedical Applications of Proteomics. Weinheim: Wiley-VCH; 2004.
- Scopes RK. Protein Purification: Principles and Practice. New York: Springer-Verlag; 1982.
- Suarez RM, Chevot F, Cavagnino A, Saettel N, Radvanyi F, Piguel S, Bernard-Pierrot I et al. Inhibitors of the TAM subfamily of tyrosine kinases: Synthesis and biological evaluation. *Eur J of Med Chem* 2013; 61: 2-25.
- Urh M, Simpson D, Zhao K. Affinity Chromatography: General Methods. Burgess RR, Deutscher MP, editors. *Methods in Enzymology vol. 463 Guide to Protein Purification, 2nd Edition*. New York: Academic Press; 2009.
- Voet D, Voet J. Biochemistry. 4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2011
- Voet D, Voet JG, Pratt CW. Fundamentals of biochemistry Life at the molecular level. 4th ed. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons; 2013.
- Vorderwülbecke S, Cleverley, S, Weinberger SW, Wiesner A. Protein quantification by the SELDI-TOF-MS-based ProteinChip® System. *Nature Methods* 2005; 2: 393-395
- Wingfield PT. Protein Precipitation Using Ammonium Sulfate. *Curr Protoc in Protein Sci* 2001; appendix 3; A1-10.
- Yokota H, Applications of proteomics in pharmaceutical research and development. *BBA- Proteins Proteom* 2018 doi:10.1016/j.bbapap.2018.05.008
- Yüce Dursun, B. Genetik Absans Epilepsi (GAERS) Deneysel Modelinde Korteks Membran Proteomlarının İncelenmesi, M. Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2011

PORFİRİNLER VE METABOLİZMALARI

Nuriye AKEV

15.1. Giriş

Porfin halka sistemine bağlı olarak çeşitli bileşenler içeren ve “porfirin” olarak adlandırılan bileşikler, organizmada önemli görevler üstlenirler. Doğada çeşitli porfirinler gerek bitkiler ve hayvanlar aleminde, gerekse mikroorganizmalarda bulunmaktadır. İnsan organizmasında, bunlardan en önemlileri kuşkusuz eritrositlerde bulunan hemoglobin ve kaslarda bulunan miyoglobindir. Hemoglobin ve miyoglobinin oksijen taşınmasında ve depolanmasında görev alan porfirin-protein kompleksleridir. Porfirin içeren diğer bileşikler arasında elektron taşıma sisteminde ve faz I reaksiyonlarındaki oksidasyon reaksiyonlarında yer alan sitokromlar (sitokrom P₄₅₀) sayılabilir. Tüm bu bileşiklerde porfirin halka sistemine bağlı metal iyonları bulunmaktadır. Demir-porfirin kompleksine “hem” adı verilir. Hemoglobindeki hem halkasına bağlı Fe⁺² iyonu oksijeni bağlayarak dokulara taşınmasını sağlar. Elektron taşıma zincirindeki elektronların taşınması da sitokromlardaki porfirin yapısına bağlı Fe⁺² iyonları sayesinde olur. Sitokrom P₄₅₀ (CYP)’de ise bir reaktif oksijen atomu CYP’nin merkezinde bulunan demire bağlıdır. Bu oksijen atomu ksenobiyotiklere -OH olarak bağlanarak oksidasyonlarını ve vücuttan daha kolay atılmalarını sağlar. İnsan organizmasında antioksidan mekanizmada rol alan enzimlerden, katalaz ve peroksidaz ile triptofanın oksidasyonunu sağlayan triptofan pirolaz, porfirin yapısını içeren diğer önemli bileşiklerdir. İnsan organizması dışında, bitkiler aleminin en önemli oksijen taşıyıcısı olan yeşil renkli pigmenti klorofil de bir Mg⁺²-porfirin bileşiğidir. Organizmada sentez edilemeyen ve eritropoiezde çok önemli rolü olan B₁₂ vitamini ise bir kobalt-porfirin bileşiğidir (Tablo 15.1).

Porfirinler renkli yapılarından dolayı pigment olarak da anılırlar. Porfirinler hemoglobin

sentezinde önemli ara maddeler olarak insan organizmasında öncü küçük moleküllerden sentez edilebilirler. Bu metabolik yolda oluşan genetik bozukluklar, porfirinlerin birikmesine neden olur ve “porfiri” adı verilen kalıtsal hastalıklar meydana gelir.

Tablo 15.1. İnsan Organizmasındaki Porfirin Yapısındaki Bileşikler ve Görevleri

Protein	Görevi
Hemoglobin	Kanda oksijen taşınması
Miyoglobinin	Kasta oksijen depolanması
Sitokromlar (a, a ₃ , b, c, c ₁)	Elektron taşıma zincirinde elektron taşınması
Sitokrom P ₄₅₀ (CYP)	Ksenobiyotiklerin hidroksilasyonu (oksijen atomunun bağlanması)
Katalaz	Hidrojen peroksidin yıkılması
Peroksidaz	Hidrojen peroksidin yıkılması
Triptofan pirolaz (triptofan dioksijenaz)	Triptofanın oksidasyonu
B ₁₂ vitamini	Eritropoiez

15.2.Yapılar

15.2.1. Porfin Halkası ve Porfirinler

Porfin halka sistemi, dört metilidin (meten) (-HC=) köprüsü ile birbirine bağlanmış ve azot atomları iç tarafta kalan, dört pirol biriminden oluşur. Doğada bulunan ve bu halka sistemini içeren bileşiklere **porfirinler** adı verilir. Porfin halka sistemindeki pirol halkaları, haç şeklinde şematik olarak gösterilir ve saat yönünde I, II, III, IV Romen rakamları veya

► Sarılığın Ayırıcı Tanısında Karaciğer Fonksiyon Testleri

Sarılıkların nedeni yapılan basit testlerle kolayca anlaşılabilir. Serum direkt ve indirekt bilirubin düzeyleri, idrarda bilirubin bulunması, anamnez ve görüntüleme teknikleri ile birlikte tanıya yardımcı

olur. Total bilirubin, direkt ve indirekt bilirubin, idrarda bilirubin, ürobilin ve ürobilinojen, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), alkalen fosfataz (ALP), gamma glutamil transferaz (GGT) gibi enzimlerin aktivitelerindeki artışlar da tanıda kullanılır (Tablo 15.7).

Tablo 15.7. Sarılığın Çeşidine Göre Serum Parametreleri.

Test	Prehepatik	Hepatik	Kolestatik
Serum bilirubini	Serbest	Her ikisi de	Konjuge
İdrarda bilirubin	Yok	Var	Var
İdrarda ürobilinojen	Artmış	Artmış	Azalmış
ALT, AST, ALP, GGT	Normal	Hafifçe artmış	Belirgin olarak artmış

15.12. Kaynaklar

- Can A, Akev N. “Eczacılık Fakültesi Öğrencileri için Biokimya Dersleri”. İstanbul Üniversitesi Yayınları. Yayın No.5220. Eczacılık Fakültesi Yayın No. 87, 2016.
- Dickerson RE. Max Perutz and the secret of life, by Georgina Ferry. Protein Sci 17: 377-379, 2008.
- Doğru-Abbasoğlu S. Hem Sentezi ve Yıkımı. İçinde: Gürdöl F (Editör) “Tıbbi Biyokimya” Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.
- Kadish KM, Smith KM, Guillard R (Editors). “The Porphyrin Handbook”, Vol 1/Synthesis and Organic Chemistry. Academic Press U.S.A., 2000. (https://books.google.com.tr/books?id=Mivk6UhtgX8C&pg=PA379&lpg=PA379&dq=porphyrins+in+nature&source=bl&ots=eoxcemY625&sig=9oSPNGV1V-2cTcRLw_C4xKqmJJD4&hl=tr&sa=X&ved=0ahUKEwj8iMTDgMXVAhUCZFakHRm_)

BKkQ6AEIajAK#v=onepage&q=porphyrins%20in%20nature&f=false) Erişim: 7.8.2017.

- Kingsley AI. Bilirubin Metabolism. <https://www.slideshare.net/innocentkingsleyasogwa/bilirubin-metabolism-by-asogwa-innocent-kingsley-ml-508>
- Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. Çevirenler: Menteş G., Ersöz B. “Harper’in Biyokimyası”. Barış Kitabevi, İstanbul. 1993.
- Nelson DL, Cox MM. “Lehninger Principles of Biochemistry”. W.H. Freeman and Company, 2005.
- Özden I. “The Magnificent Biochemical Architecture of the Human Body”. Yeditepe University Press, 2016.
- Stryer L. “Biochemistry”. W. H. Freeman and Company New York, 1988.
- Vasudevan DM, Sreekumari S. “Textbook of Biochemistry For Medical Students”. (Fourth Ed.), Jaypee Brothers New Delhi, 2005.

ENZİMLER

Azize ŞENER

16.1. Giriş

Canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için kimyasal reaksiyonları gerekli sürede gerçekleştirme yeteneğinde olmalıdır. Biyolojik sistemlerde biyolojik katalizörler olmadan reaksiyonlar çok daha yavaş olarak meydana gelme eğilimindedir. Enzimler, biyolojik sistemlerde reaksiyonların uygun hızda gerçekleştirilmesinde etkili olan protein yapısındaki biyolojik katalizörlerdir. Enerji açısından gerçekleştirmeleri mümkün olan biyolojik reaksiyonları, reaksiyonun denge sabitini değiştirmeden aktivasyon enerjisini düşürerek hızlandırırlar. Enzimler, hücreler tarafından genetik kontrol altında sentezlenirler. Çoğu kez yapay ve inorganik katalizörlere göre çok daha yüksek katalitik güce sahiptirler.

16.2. Enzimlerin Tarihçesi

Enzimlerin biyokimya tarihinde önemli bir yeri vardır. Biyolojik katalizör terimi, ilk defa 1700'lü yılların sonlarına doğru mide sekresyonu ile yiyeceklerin sindirimi için tanınlanmıştır. 1800'lü yılların başında şekerin alkole fermentasyonu ve sütün ekşimesi gibi olaylarda canlı organizmaların rol oynadığı düşünülmektedir. 1833'de şekeri parçalayan aktif madde, kısmi olarak saflaştırılmış ve diastaz (şimdiki adıyla amilaz) olarak adlandırılmıştır. 1850'lerde Louis Pasteur, mayalar tarafından şekerin alkole dönüştürmesini canlı organizmalarda bulunan "fermentler" diye tanımladığı maddelerin yardımı ile gerçekleştirdiği görüşünü ileri sürmüştür. 1878'de ilk olarak Kühne tarafından bu canlıların **enzim** olarak isimlendirilmeleri önerilmiştir. Enzim; Yunanca "mayada" anlamını ifade eden "enzyme" den gelmektedir. 1897'de Eduard Buchner'ın hiç canlı hücre içermeyen maya hücresi özütünün şekeri ferment ettiğini göstermesi ile bu görüş ortadan kalkmıştır.

1926'da James Sumner soyadan üreazı kristallendirmiştir. Sumner, üreaz kristallerinin ve tüm enzimlerin protein yapısında olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışması kendisine 1946'da Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır. John H. Northrop ve Wendell M. Stanley 1946 Nobel Ödülü'nü enzimlerin ve virüs proteinlerinin saf formlarını eldesi için geliştirdikleri yöntemleriyle Sumner ile paylaşmışlardır. Northrop ve Stanley tarafından tasarlanan bu çöktürme tekniği birçok enzimi kristalleştirmek için kullanılmıştır. Daha sonra John H. Northrop ve Moses Kunitz kristalize pepsin, tripsin ve diğer sindirim enzimlerini elde edip protein yapısında olduklarını göstermişlerdir. John Burdon Sanderson Haldane "enzimler" başlıklı bir tez çalışmasında enzimlerin moleküler yapısı henüz tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen, enzim ve substratı arasındaki zayıf bağlanma etkileşimlerinin reaksiyonu katalizlemek için kullanılabileceğine dair dikkate değer bir görüş ileri sürmüştür. Bu görüş halen enzimatik kataliz üzerindeki mevcut anlayışımızın temelini oluşturmaktadır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren yapılan çalışmalar binlerce enzimin saflaştırılmasına, birçoğunun yapısının ve kimyasal mekanizmasının aydınlatılmasına ve enzimlerin nasıl işlev gösterdiğine dair genel bilgilere ulaşmamızı sağlamıştır.

16.3. Enzimlerin Sınıflandırılması

Enzimler başlangıçta sistematik olmayan bir biçimde adlandırılmıştır. Enzimlerin etki ettiği substratın veya aktivitelerini tanımlayan kelime veya kelime grubunun sonuna *-az* eki getirilerek (proteaz, üreaz, lipaz, amilaz gibi) adlandırılmasının oldukça eski bir geçmişi vardır. Proteolitik enzimler gibi bazı enzimler ise substratlarını veya aktivitelerini tanımlamayan isimlerin sonuna *-in* takısı getirilerek (tripsin, pepsin, kimotripsin, pityalin gibi)

16.11. Kaynaklar

- Bartlett GJ, Porter CT, Borkakoti N, Thornton JM. Analysis of catalytic residues in enzyme active sites. *J Mol Biol* 2002;324(1):105-21.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*, 7th ed, W H Freeman and Company, New York, 2012.
- Bisswanger H. *Enzyme Kinetics Principles and Methods*. WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim. 2002.
- Cooper GM. *The Central Role of Enzymes as Biological Catalysts. The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sinauer Associates, 2000.
- Drapron R. Enzyme Activity as a Function of Water Activity. In: Simatos D, Multon JL (eds) *Properties of Water in Foods*. NATO ASI Series (Series E: Applied Sciences), vol 90. Springer, Dordrecht, 1985, pp:171-190.
- Fersht A, *Structure and Mechanism in Protein Sciences*, New York, W.H. Freeman and Company, 1999 p. 270-310.
- Gutteridge A, Thornton J. Conformational change in substrate binding, catalysis and product release: an open and shut case? *FEBS Letters* 2004;567:67-73.
- Harvey RA, Denise RF, Lippincott's *Illustrated Reviews: Biochemistry*, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2011.
- Hemalatha T, UmaMaheswari T, Krithiga G, Sankaranarayanan P, Puvanakrishnan R. Enzymes in clinical medicine: An overview. *Ind J Exp Biol* 2013;51:777-88.
- Holliday GL, Almonacid DE, Mitchell JB, Thornton JM. The chemistry of protein catalysis. *J Mol Biol*. 2007;372(5):1261-77.
- Iynedjian PB. Molecular Physiology of Mammalian Glucokinase. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(1):27-42.
- Kamata K, Mitsuya M, Nishimura T, Eiki J, Nagata Y. Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase. *Structure* 2004;12:429-38.
- Klinman JP, Kohen A. Hydrogen Tunneling Links Protein Dynamics to Enzyme Catalysis. *Annu Rev Biochem* 2013;82:471-96.
- Koshland DE, Jr. Angew. The Key-Lock Theory and the Induced Fit Theory. *Chem Int Ed Engl* 1994; 33:2375-8.
- Kraut JA. Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):161-7.
- Laskowski RA, Gerick F, Thornton JM. The structural basis of allosteric regulation in proteins. *FEBS Letters*, 2009; 583:1692-8.
- Laskowski RA, Gerick F, Thornton JM. The structural basis of allosteric regulation in proteins. *FEBS Letters* 2009;583:1692-8.
- Lieber DJ, Catlett J, Madayiputhiya N, Nandakumar R, Lopez MM, Metcalf WW, Buan NR. A Multienzyme Complex Channels Substrates and Electrons through Acetyl-CoA and Methane Biosynthesis Pathways in *Methanosarcina* Dillon. *PLOS ONE* 2014;9:e107563.
- Metallo CM, Vander Heiden MG. Understanding Metabolic Regulation and Its Influence on Cell Physiology. *Mol Cell*, 2013;49(3):388-98.
- Monasterio O, Cardenas OML. Kinetic studies of rat liver hexokinase D ('glucokinase') in non-co-operative conditions show an ordered mechanism with MgADP as the last product to be released. *Biochem J* 2003;371:29-38.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry*, Twenty-Ninth Edition, the Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2012.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger, Biyokimyanın İlkeleri*. Çeviri Editörü, Y. Murat Elçin, Palme Yayıncılık, İstanbul, 2013.
- Novak B, Kapuy O, Domingo-Sananes MR, Tyson JJ. Regulated protein kinases and phosphatases in cell cycle decisions. *Curr Opin Cell Biol*. 2010;22(6):801-8.
- Porporato PE, Dhup S, Dadhich RK, Copetti T, Sonveaux P. Anticancer targets in the glycolytic metabolism of tumors: a comprehensive review. *Front Pharmacol* 2011;49:1-18.
- Rezaei K, Jenab E, Temelli F. Effects of Water on Enzyme Performance with an Emphasis on the Reactions in Supercritical Fluids *Crit Rev Biotechnol*. 2007;27(4):183-95.
- Robinson PK. *Enzymes: principles and biotechnological applications*. 2015 Authors. *Essays Biochem*. 2015;59:1-41.
- Stewart H, Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States. *JASN* 2006;17:1807-19.
- Strelow J, Dewe W, Iversen PW. Mechanism of Action Assays for Enzymes. In: Sittampalam GS, Coussens NP, Brimacombe K, et al. (eds). *Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.
- Trevor Palmer T, Philip L. Bonner PL. *Enzymes: Biochemistry, Biotechnology and Clinical Chemistry*, Second Edition, Horwood Publishing Ltd, 2007.
- Ulus NN. Evolution of Enzyme Kinetic Mechanisms. *J Mol Evol* 2015;80:251-7.
- Warshela A, Prasad Bora R. Perspective: Defining and quantifying the role of dynamics in enzyme catalysis. *J Chem Phys* 2016;144:180901-17.
- Whittington AC, Larion M, Bowler JM, Ramsey KM, Brüschweiler R, Miller BG. Dual allosteric activation mechanisms in monomeric human glucokinase 2015;112(37):11553-8.

SİNYAL İLETİMİ

Rabia OBA
Azize ŞENER

17.1. Giriş

Çok hücreli organizmalar bölünme, farklılaşma ve büyüme gibi fonksiyonlarını düzenlemek için birbirleriyle iletişim halinde olmak zorundadırlar. Bu haberleşme uyarıyı üreten hücre ile hedef hücre arasında uzun süreli bir entegrasyon ve karmaşık bir ağ kurularak gerçekleşir. Bir hücrede üretilen sinyal molekülleri, hedef hücrenin fizyolojik fonksiyonlarını yöneten biyokimyasal reaksiyonları harekete geçirerek hücrenin işlevini ve morfolojisini etkiler.

Hücre iletişim yolları başlıca 4 grup altında toplanabilir (Şekil 17.1):

- 1. Hücre dışı uyarılarla (kimyasal) iletişim:** Hücreler kendilerinden daha uzakta olan hücrelere uyarı iletmek için spesifik kimyasal maddeler (sinyaller) gönderir, bu sinyaller hedef hücrenin biyokimyasal reaksiyonlarını etkiler. Sinyal üreten hücreler bu sinyal molekülleri ile aynı anda birçok hücreyi etkileyebilir ve geçici olarak organizmadaki reaksiyonları koordine ederek etkinleştirir.
- 2. Gap junction (ara bağlantılar) ile iletişim:** Komşu hücreler arasında iletişim yan yüzeylerinde bulunan gap junctionlar aracılığıyla doğrudan temas ile sağlanabilir. İki komşu hücreyi birbirine bağlayan bu kanallar sayesinde hücreler arasında metabolitlerin ve sinyal moleküllerinin değişimi gerçekleşir.
- 3. Hücre yüzey proteinleri aracılığıyla yüzeyden yüzeye iletişim:** Doğrudan bir diğer iletişim hücre yüzey proteinleri yardımı ile fiziksel temas ile gerçekleşir. Bu süreçte, bir hücredeki yüzey proteini diğer hücredeki tamamlayıcı yüzey proteinine bağlanır. Oluşan kompleks, hücre içi sinyal zincirini aktifleştirir ve spesifik bir biyokimyasal reaksiyonu başlatır.

- 4. Elektriksel sinyaller ile iletişim:** Hücrelerarası iletişim mekanizmasının bir kısmı da elektriksel süreçlere dayanır. Sinir hücreleri tarafından elektriksel uyarının iletimi membrandaki potansiyel değişiklikler ile gerçekleşir. Bir sinir hücresi, bu değişiklikleri, diğer hücrelere sinir uçlarında yer alan özel bölge (sinaps) aracılığıyla iletir. Sinaps, iki sinir hücresinin veya bir sinir hücresi ile kas hücresinin birbirleriyle bağlantı kurduğu bölgedir. Uyarının bir sinir hücresinden diğerine geçişi kimyasal madde (nörotransmitter) ile gerçekleşirse buna kimyasal sinaps, elektriksel aktivite ile gerçekleşirse buna da elektriksel sinaps denir. Elektriksel sinapsların bir kısmı gap junctionlar aracılığıyla gerçekleştirilirken çok küçük bir kısmı da akımın direkt olarak diğer hücreye verilmesi ile gerçekleşir.

17.2. Hücre Dışı Uyarılarla Hücrelerarası İletişim

Çok hücreli organizmalarda, hücrelerarası iletişim farklı farklı sinyal molekülleri ile sağlanmaktadır. Bu sinyal moleküller uyarı oluşturan hücre tarafından sentezlenirler. Salgılanan bu sinyal molekülleri hedef hücrenin zarında, sitoplazmasında veya çekirdeğinde bulunan ve **reseptör** olarak adlandırılan spesifik bir proteine bağlanarak istenen etkinin oluşmasını sağlar. Uyarılar sinyal molekülünü üreten hücreden oldukça uzak bölgelerdeki hücrelere taşınabildikleri gibi hemen komşu hücreye de taşınabilirler. Ekstraselüler sinyallerle hücre uyarıları etkilerini başlıca aşağıdaki yollarla gerçekleştirirler (Şekil 17.2):

- 1. Endokrin Uyarı:** Endokrin hücrelerin salgıladığı sinyal molekülleri (hormonlar) kendilerinden oldukça uzakta bulunan hücreleri etkiler. Bu

17.7. Kaynaklar

- Aranda A, Pascual A. Nuclear Hormone Receptors and Gene Expression. *Physiol Rev.* 2001;81:1269-304.
- Berridge MJ. *Cell Signaling Pathways*, Portland Press Ltd., London, 2012.
- Berridge MJ. The Inositol Trisphosphate/Calcium Signaling Pathway in Health and Disease. *Physiol Rev.* 2016; 96(4):1261-129.
- Boura-Halfon S, Zick Y. Phosphorylation of IRS proteins, insulin action, and insulin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: E581-E59.
- Clapham DE. Calcium Signaling. *Cell* 2007;131:2047-58.
- Colicelli J. Human RAS Superfamily Proteins and Related GTPases. *Sci STKE.* 2004;(250):RE13.
- Dong C, Liu Z, Wang F. Radioligand saturation binding for quantitative analysis of ligand-receptor interactions. *Biophysics Reports.* 2015;1(3):148-155.
- Feil R, Kemp-Harper B. cGMP signalling: from bench to bedside. *EMBO Reports.* 2006;7(2):149-153.
- Ferannndez EJ. Allosteric pathways in nuclear receptors: Potential targets for drug design. *Pharmacol Therapeutics* 2017; S0163-7258(17)30264-4.
- Greene SJ, Gheorghiade M, Borlaug BA, et al. The cGMP Signaling Pathway as a Therapeutic Target in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000536.
- Hanna S, Mirvat El-Sibai M. Signaling networks of Rho GTPases in cell motility. *Cell Signal.* 2013; 25: 1955-61.
- Huang P, Chandra V, Rastinejad F. Structural Overview of the Nuclear Receptor Superfamily: Insights into Physiology and Therapeutics. *Ann Rev Physiol.* 2010;72:247-72.
- J Bassett JH D, Harvey CB, Williams GR. Mechanisms of thyroid hormone receptor-specific nuclear and extra nuclear actions *Mol Cell Endocrinol.* 2003; 213: 1-11.
- Krauss G. *Basics of Cell Signaling*, in *Biochemistry of Signal Transduction and Regulation*, Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2014.
- Laplane M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell.* 2012;149(2):274-93.
- Lemmon MA, Schlessinger J. Cell Signaling by Receptor Tyrosine Kinases. *Cell* 2010;141.1117-34.
- New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. *J Molecul Signal.* 2007;2:2.
- Potter LR. Guanylyl cyclase structure, function and regulation. *Cell Signal.* 2011;23(12): 1921-6.
- Sever R, Glass CK. Signaling by Nuclear Receptors. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 2013;5(3):a016709.
- Shaw LM. The insulin receptor substrate (IRS) proteins: At the intersection of metabolism and cancer. *Cell Cycle.* 2011;10(11):1750-6.
- Swulius MT, Waxham MN. Ca²⁺/Calmodulin-dependent Protein Kinases. *Cellular and molecular life sciences. CMLS,* 2008;65(17):2637-57.
- Weil PA. *Hormone Action & Signal Transduction.* Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely BJ, Rodwell VW, Weil PA, editors, 28.th Edition, Harper's Illustrated Biochemistry, The Mc Graw Hill Companies, Inc., New York, 2009.

HORMONLAR

Tuğba AKBAY

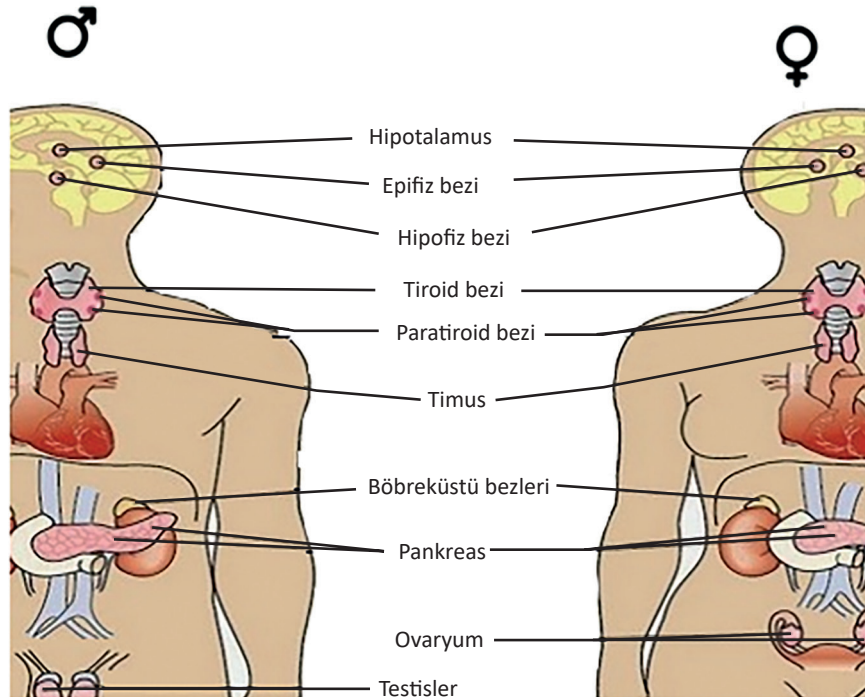
18.1. Giriş

Vücudumuzda hücreler, dokular ve organlar arasındaki iletişim, merkezi sinir sistemi ve endokrin sistem aracılığı ile sağlanmaktadır. Bu iki sistem, dış ve iç ortamdaki değişikliklere karşı oluşan uyaranları ve yanıtları birleştirmekte ve bu sayede farklı özellikteki hücreler, dokular ve organlar uyumlu bir şekilde çalışmalarını sürdürmektedirler. Sinir sisteminden farklı olarak endokrin sistem uyarısı sürekli değildir. Nöral iletişim çok hızlı olurken, hormonal iletişim daha yavaş olmaktadır.

Hormonlar vücudumuzda mesajcı moleküller gibi hareket eden kimyasal maddelerdir. Vücudumuzun bir bölgesinde sentez edildikten sonra hücrelerin veya organların işlevlerini yerine

getirmelerine yardımcı olmak için başka bir bölgeye kan yoluyla giderler. Hormonlar, devamlı veya periyodik aralıklar ile çok düşük konsantrasyonlarda salınırlar. Etki edecekleri hedef organlarda reseptörleri bulunur. Hücre içi ile hücre dışı iletişimi ve ayrıca gen ekspresyonunu etkileyerek de hücresel reaksiyonları düzenlerler.

Salgı işlevi gören özelleşmiş hücre topluluklarına bez denir. Endokrin ve ekzokrin olmak üzere iki tip bez vardır. Endokrin bezler salgılarını direkt kana verirler, ekzokrin bezler ise salgılarını vücut dışına veya vücut boşluğuna verirler. Hormonlar endokrin bezlerin salgılarıdır ve sentezlendikleri organdan kan dolaşımına verilip hedef dokuda kimyasal etkiler oluştururlar. Hormon salgılayan organlar Şekil 18.1'de görülmektedir.



Şekil 18.1. Hormon salgılayan organlar.

18. 21. Endokrin Sistem Bozukluklarının Nedenleri

Endokrin sistem bozuklukları kompleks bozukluklardır. Endokrin sistemde yer alan pozitif ve negatif geri besleme (feed back) nedeniyle hormonların hem fazla salınımı (hipersekrezyon) hem de az salınımı (hiposekrezyon) olabilir.

18.22. Primer Bozukluklar

Primer endokrin sistem bozukluklarında hormon uyarısı normaldir. Endokrin bezde bir problem

sonucu, hormonun sentezi artar (hipersekrezyon) ve sentezi azalır (hiposekrezyon). Endokrin bezden hipersekrezyon olduğunda hormon seviyesi kanda artar. Hiposekrezyonda ise kanda hormon seviyesi azalır.

18.23. Sekonder Endokrin Sistem Bozuklukları

Endokrin bezler normaldir. Hormonal uyarı eksiktir veya çok fazladır.

18.24. Kaynaklar

Belfiore A, LeRoith D. Principles of Endocrinology and Hormone Action (Eds.) Springer, International Publishing Switzerland, 2018.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 2012, 122(9):3035-43.

Kleine B, Rossmannith WG. Hormones and the Endocrine System. Textbook of Endocrinology. Springer, International Publishing Switzerland, 2016.

Mariotti S, Beck-Peccoz P. Physiology of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis. [Güncelleme: 14 Ağustos 2016]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.Erişim Adresi: www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278958/

Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. Williams Textbook of Endocrinology. 13rd edition, Elsevier, USA, 2016.

VİTAMİNLER

Ahmet Ata ALTURFAN

19.1. Giriş

Vitaminler doğal olarak besinler içinde bulunan, bir kısmını vücudun sentezlediği, büyük çoğunluğunun ekzojen olarak alındığı üreme, büyüme ve hayatın devamı için gerekli olan organik moleküllerdir. Eksiklikleri ciddi durumlara neden olan bu organik moleküllerin etkilerini gösterebilmeleri için az miktarları yeterlidir.

Çok eski tarihlerden beri vitaminlerin önemi bilinmekte ve hastalıklar üzerine olan etkileri ve tedavi edici dozları araştırılmaktadır. MÖ 460 - 370 yılları arasında yaşamış filozof Hippokrates “yiyeceğiniz ilacınızdır” demiş ve bu görüş bugüne kadar doğruluğunu korumuştur.

Gereken tüm vitaminleri içeren bir besin olmadığa göre ihtiyaç duyulan tüm vitaminler dengeli bir beslenme ile alınmalıdır. Ancak yapılan araştırmalar insanların vitaminleri doğru ve yeterince almadıklarını göstermiştir.

Genel olarak vitamin eksikliğine yol açabilen nedenler arasında diyetle yetersiz alım, malabsorbsiyon, intrinsik faktör eksikliği, gastrointestinal sistemde enflamasyon, vitamin transportu için gerekli olan proteinlerin eksikliği, büyüme, hamilelik ve laktasyon dönemlerindeki vitamin ihtiyacının artması, böbrek fonksiyonlarının bozulması ve antibiyotik gibi ilaç kullanımına bağlı intestinal sistemdeki sentez bozuklukları gösterilebilir.

Vitaminler, suda çözünen ve yağda çözünen vitaminler olarak ikiye ayrılır (Tablo 19. 1). Suda çözünen vitaminler B kompleks vitaminleri, C vitamini ve biyoflavonoidlerdir. Yağda çözünen vitaminler ise A, D, E ve K vitaminleridir. Vitamin gruplarının kendi aralarında bazı ortak özellikleri vardır. Yağda çözünen vitaminler apolar hidrofobik moleküller olup, izopren türevleridirler. Yağda çözünen

vitaminler bağırsaklardan safra tuzlarının yardımıyla emildikten sonra lenf sistemiyle vücudun çeşitli bölgelerine taşınırlar. Suda çözünen vitaminler ise bağırsakta emildikten sonra kullanılacakları dokuya kan dolaşımıyla taşınırlar.

Tablo 19.1: Yağda ve Suda Çözünen Vitaminler

Yağda çözünen vitaminler	Suda çözünen vitaminler
A vitamini	B1 vitamini (Tiyamin)
D vitamini	B2 vitamini (Riboflavin)
E vitamini	B3 vitamini (Niasin)
K vitamini	B5 vitamini (Pantotenik asit)
	B6 vitamini (Piridoksamin)
	B7 vitamini (Biotin)
	B9 vitamini (Folik asit)
	B12 vitamini (Kobalamin)
	C vitamini (Askorbik asit)

19.2. Yağda Çözünen Vitaminler

19.2.1. A vitamini (Retinoik asit)

Yağda çözünen vitaminler içerisinde ilk tanımlanan vitamin A vitamini. İlk olarak 1900’lü yılların başında büyüme faktörü olarak karakterize edilmiştir. Doğal lipidlerden yoksun beslenmenin deney hayvanlarında bağışıklık sisteminde zayıflamaya, gözlerde enfeksiyona ve enflamasyona neden olduğu gözlenmiştir. A vitamininin enfeksiyona karşı koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmektedir. Temel formları retinol, retinal ve retinoik asittir.

Metabolik Fonksiyonları

- C vitamini elektronlarını çok kolay ve hızlı bir şekilde verebilmektedir. Dehidroaskorbik asit / askorbat çiftinin redoks potansiyeli 0,06-0,1V aralığındadır. Bu redoks potansiyeli ile antioksidan olarak davranmakta ve serbest radikallerle tek elektron oksidasyonuna girebilmekte ve çok zayıf reaktivitesi olan askorbil radikaline dönüşmektedir.
- Singlet oksijen gibi radikalleri yakalar, ferri demiri ferro demire ve süperoksit radikalini hidrojen peroksit indirger.
- Bazı nonenzimatik reaksiyonlarda (Dopamin betahidroksilaz reaksiyonu) elektron vericisi olarak direkt etkili, bazı reaksiyonlarda da indirgeyicidir.
- Hidroksilasyon reaksiyonlarına katılır. Kollajen sentezinde prokollajen molekülündeki prolin amino asidinin 4-hidroksiproline, lizinin 4-hidroksilazine dönüşümünde C vitamini önemli roller oynar. Bu nedenle C vitamini normal kemik ve bağ dokusunun devamı ve yara iyileşmesi için gereklidir.
- E vitamininin rejenerasyonunu sağlar. E vitamini ve indirgenmiş glutatyonla birlikte fonksiyon gösterir.
- Bağırsaklardan demirin emilimini kolaylaştırır.
- Karaciğerde oksalik asite çevrilir ve idrardaki oksalat düzeylerinin bir kısmından sorumludur.
- C vitamini folik asitin inaktif formunu aktif form olan folinik asite çevirir.

Eksikliği

Eksikliğinde yaralı süngerimsi diş etleri, sallanan dişler, kas zayıflığı, bağ dokusu lezyonları ve hemoraji görülür. Bunlar skorbüt hastalığının belirtileridir. Bu hastalık kollajen yapısındaki prolin amino asitinin hidroksilasyonunun olamaması sonucu yetersiz kollajen miktarı ile ilgilidir. Bağ dokusunda intraselüler olarak yeterli düzeyde C vitamini bulunmazsa damarlarda frajilite, gözyaşı bezlerinde kuruma, eklemlerde şişme, hassasiyet ve kanama veya çürükler görülmekte ve kaslar strese direnç gösteremez hale gelmektedir. Çocuklara özgü skorbütte ise sivri kaburga sendromu gelişir. Dişler morarır ve şişer. Kapiller hasarına bağlı olarak sıklıkla peteşiyal kanamalar görülür.

Toksitesi

Askorbik asidin masif toksik etkileri bildirilmemiştir. Ancak oksitlenmiş şekli olan dehidro askorbik asit toksiktir. Uzun süreli alınması prooksidan etki gösterebilir. Askorbik asidin fazlası insanda oksalata çevrilir. İdrarla atılan oksalatın kalsiyum oksalat taşı oluşumuna neden olabileceği ileri sürülmektedir. Demir emilimini kolaylaştırmasından dolayı yüksek miktarlarda tüketilmesi vücutta demir birikmesine neden olabilir.

Askorbik asit ve ürik asit renal tübüllerden aynı SCVT proteini (Sodium-Ascorbate Co-Transporter) aracılığı ile birlikte reabsorbe edilmektedir. Dolayısıyla yüksek miktarlardaki askorbik asit yarışmalı olarak ürik asit reabsorbsiyonunu inhibe edebilir. Ancak bu hipotez bilimsel platformlarda henüz yeterince destek görmemektedir.

19.4. Kaynaklar

- Champe PC, Harvey RA, Ferrier DR. Lippincott's Illustrated Reviews Serisi, Çeviri editörü: Ulukaya E. Vitaminler, Nobel Tıp Kitapevi, 2014.
- Combs GF, James P, McClung JP. The Vitamins (Fifth Edition) Fundamental Aspects in Nutrition and Health, Elsevier, Academic Press, 2017.
- Gürdöl F, Ademoğlu E. Biyokimya 2. Baskı, Vitaminler, Alptekin-Demirkol N, Genç S, Gürdöl F. Nobel Tıp Kitabevi, 2010.

- Konukoğlu D. Sorularla Konu Anlatımlı Tıbbi Biyokimya, Nobel Tıp Kitapevi, Vitamin Biyokimyası, Uzun H., 2016.
- Kökoğlu E, Alturfan A.A. Vitaminler ve Vitamin Benzeri Biyomoleküller. Nobel Tıp Kitapevi. 2010.
- Rodwell, V. W., Botham, K. M., Kennelly, P. J., Weil, P. A., & Bender, D. A.. Harper's Illustrated Biochemistry (30th ed.). New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC, 2015.
- Onat T, Emerk K, Sözmen E.Y, İnsan Biyokimyası, 2. Baskı, Palme Yayıncılık, 2007.

NÜKLEİK ASİTLERİN YAPISI

Özlem KÜÇÜKHÜSEYİN

20.1. Tanım, Tarihçe ve Önemi

Mendel ve diğer araştırmacılar, canlıların tüm özelliklerine ait bilgilerin, “**gen**” adı verilen birimlerden oluşan bir yapı olan “**genetik materyal**” ile kuşaktan kuşağa taşındığını göstermiş ve genetik materyalin iki esas görevi olduğunu ileri sürmüşlerdir:

Canlıların tüm özelliklerinin depolandığı bu genetik materyal,1) kendisine tıpa tıp benzeyen ya da kopyası olan maddeleri oluşturur (replikasyon; hücre döngüsünün bir bölümünde yer alır), 2) hücre üremesi ve metabolizması gibi temel hayati olaylarda görev alan protein, enzim, hormon sentezi gibi diğer makromoleküllerin sentezi için gerekli olan bilginin aktarılmasını sağlar.

Hücrelerin çoğu genetik materyalin tamamına sahip olduğu halde, depolanan bilginin tamamı ifade edilmez; hücrenin ihtiyaç duyduğu potansiyel kadar genetik bilgi ifade edilir. Örneğin, bakteriler değişen çevre koşullarına göre birçok geni faaliyete geçirir ya da kapatırlar. İnsanlarda da örneğin, sindirim hücreleri fizyolojik koşullarda, genetik materyalin tamamına sahip oldukları halde, sadece fonksiyonları ile ilgili genleri aktive ederken diğer genleri aktive etmezler.

Öte yandan, mutasyonlar ya da polimorfizmler yoluyla genetik materyalde meydana gelen varyasyonlar organizmalar arasındaki “çeşitliliğin» de kaynağını teşkil eder. Genetik materyalde meydana gelen bu varyasyonlar somatik hücrelerde meydana geldiğinde sadece o organizmayı etkilerken; eşey hücrelerinde meydana geldiklerinde gelecek kuşaklara da aktarılacaklarından, zamanla popülasyon içerisinde yayılır. Bununla birlikte, genetik materyaldeki her varyasyonun deoksiribonükleik asitin (DNA) kimyasal kompozisyonunda değişiklik oluşturmayacağı da unutulmamalıdır.

Sonuçta, canlı organizmada yapılan tüm işlevleri dolaylı olarak kontrol ettiklerinden, bu moleküller “**yönetici moleküller**” olarak da isimlendirilirler.

Genetik materyalin biyokimyasal yapısının aydınlatılmasına ilişkin ilk çalışmalar, 1865 yılında İsviçreli bilim adamı Friedrich Miescher (1869) tarafından, kirli cerrahi pansuman malzemesinden elde edilen irin (makrofaj hücreleri) ve salmon sperm hücrelerinin nükleuslarından, proteinlerle birlikte karbon (C), hidrojen (H), oksijen (O), azot (N) ve fosfor (P) içeren, asidik özellikli ve yapı bakımından proteinlerden daha büyük olan yeni bir molekülün ayrıştırılmasıyla başlamış olup, bu moleküle önceleri “**nüklein**” adı, daha sonraları Richard Altmann tarafından (1889) önerilen “**nükleik asit**” terimi verilmiştir. 1910’larda, Phoebus A. Levene, nükleik asitlerin yapısındaki nükleotidlerin kimyasal yerleşimini araştırmış ve “**tetranükleotit hipotezi**”ni önermiştir. Çalışma sonuçları, nükleik asitlerin yapısında adenin (A), guanin (G), sitozin (C), ve timin (T) içeren nükleotidlerin değişen oranlarda bulunabileceğine işaret etmiş olsa da, Levene, nükleik asitlerin bu dört nükleotidi 1:1:1:1 oranında içerdiğini ileri sürmüş ve onun bu hipotezi 1930’lu yıllara kadar geçerliliğini korumuştur.

Diğer taraftan, 1920’lerin sonlarında Friedrich Griffith tarafından başlatılan ve 1940’larda Oswald T. Avery, Colin M. MacLeod ve Maclyn McCarty tarafından daha hassas teknikler kullanılarak sürdürülen çalışmalar, DNA’nın genetik materyal olduğunu ve genetik bilginin DNA tarafından taşındığını ortaya koyan ilk çalışmalar olmuştur. Bu araştırmacılar, kapsül karakteri nedeniyle zatürreye neden olan (virülen) pnömokoklardan elde ettikleri madde ile aynı bakterinin kapsülsüz, hastalık yapmayan tipini (avirülen) aynı deney ortamında bulundurdıklarında bu tipin de sonraki nesillerde

20.5. Kaynaklar

- Adams RLP, Knowler JT, Leader DP: The Biochemistry of the Nucleic Acids, 11th ed. Chapman & Hail, 1992.
- Avery OT, Macleod CM, McCarty M: Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: Induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. J. Exp. Med. 1944;79:137-158.
- Blackburn GM, Gait MJ: Nucleic Acids in Chemistry Biology. IRL Press, 1990.
- Chapman EJ, Carrington JC: Specialization and evolution of endogenous small RNA pathways. Nature Rev Genetics 2007;8:884
- Chargaff E: Chemical specificity of nucleic acids and mechanism for their enzymatic degradation. Experientia 1950;6:201-209.
- Crick FHC, Wang JC, BaueR WR: Is DNA really a double helix? J.Mol. Biol. 1979;129:449-461.
- Dunkle JA, Cate JH: Ribosome structure and dynamics during translation. Annu Rev Biophys 2010;39:227—244.
- Franklin RE, Gosling RG: Molecular configuration in sodium thymonucleate. Nature 1953;171:740-741.
- Moore M: From birth to death: the complex lives of eukaryotic mRNAs. Science 2005;309:1514.
- Sanger W: Principles of Nucleic Acid Structure Springer, 1984.
- Watson JD: The double helix. New York: Atheneum, 1968.
- Watson JD, Crick FC: Molecular structure of nucleic acids: A structure for deoxyribose nucleic acids. Nature 1953;171:737-738.
- Watson JD, Crick FC: Genetic implications of the structure of deoxyribose nucleic acid. Nature 1953;171:964.
- Watson JD, Baker TA, Bell SP, et al: Molecular Biology of the Gene, 6th ed. Benjamin-Cummings, 2007.

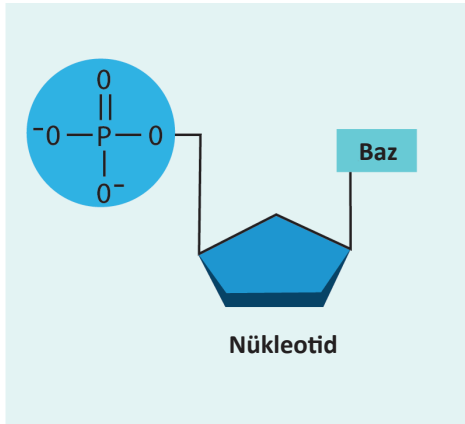
NÜKLEİK ASİTLERİN (NÜKLEOTİDLERİN) METABOLİZMASI

Ümit ZEYBEK
Müjdat AYTEKİN

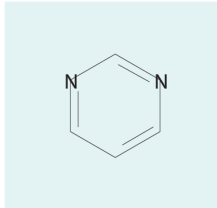
21.1. Giriş

İnsanın ihtiyacı olan tüm gıdaları içinde bulunduran çok lezzetli yemekler yapan bir aşçı hayal edelim. Bu aşçının yaptığı çeşit çeşit olağanüstü lezzetli yemeklerin tariflerini bir defterde topladığını ve tüm tariflerini hiç kimsenin bilmediği bir lisan ile bu deftere aktardığını düşünelim. İnsan vücudu içinde organizmanın ihtiyaç duyduğu tüm

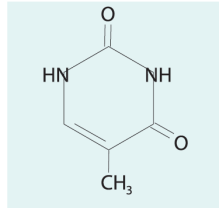
moleküllerin üretim reçetelerinin saklandığı yer yani aşçının yazdığı defter hücrenin çekirdeğindeki genetik materyaldir. Bu defterin yazıldığı lisanın harflerini nükleotidler oluşturur (Şekil 21.1, 21.2, 21.3). Nükleotidler moleküler tariflerin yanında çeşitli metabolik reaksiyonlarda ihtiyaç duyulan enerjinin transferinde, protein sentezinde, birçok enzim ve kofaktörlerin yapısında ve hücreler arası haberleşmede rol oynarlar.



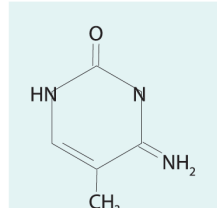
PİRİMİDİN BAZLARI



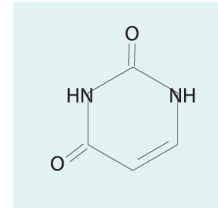
Pirimidin



Timin (T)



Sitozin (C)



Urasil (U)

Şekil 21.1. Nükleotidler ve Pirimidin Bazları

seyreden hastalık durumudur. Myeloproliferatif sendrom, lösemi ve lenfoma gibi kan hücrelerinin aşırı artışının eşlik ettiği hastalıkların tedavisinde uygulanan kemoterapi sırasında bu hücrelerin yıkımına neden olduğundan kanda ürik asit artar. Ayrıca kronik böbrek yetmezliği, alkol kullanımı, kurşun zehirlenmesi, sedef hastalığı, sitostatik, diüretik, salisilatlar, etambutol ve pirazinamid gibi ilaçların kullanımı böbrekten süzülen ürik asit miktarının artmasına neden olur.

► 21.7.2. Hipoürisemiler

Kanda ürik asit konsantrasyonunun azalmasıyla seyreden hastalık ve bozukluklardır.

- **ADA (Adenozin Deaminaz) Eksikliği:** Otozomal resesif geçişli bir enzim defektidir. Ağır kombine immün yetmezlik ile birlikte görülmektedir. T ve B lenfositlerde hücrel disfonksiyonu görülür. Çocuklar 2 yaşından önce sekonder enfeksiyondan ölür.
- **PNP (Purin Nükleozid Fosforilaz) Eksikliği:** Otozomal resesif geçişli bir enzim defektidir. B lenfosit fonksiyonları normaldir T lenfosit disfonksiyonu görülür. Ayrıca ürik asit oluşumu azalır, kanda biriken purin nükleozid ve nükleotidler ribonükleotid redüktazı inhibe eder.

- **Ksantin oksidaz defekti:** Otozomal resesif geçişli bir enzim defektidir. Ksantinüri ve ksantin içerikli taş oluşumu sık görülür.

► 21.7. 3. Pirimidin Metabolizması Bozuklukları

Orotik asidüri: Orotik asit fosforibozil transferaz ve orotidilat dekarboksilaz eksikliğine bağlı idrarda orotik asit görülür. Klinikte büyüme geriliği ve ağır megaloblastik anemi görülür. Otozomal resesif geçişli bir hastalıktır. Hastaların eritrositlerinde aspartat transkarbamoilaz ve dihidroorataza ait spesifik katalitik aktiviteleri büyük ölçüde artmaktadır. Tedavisinde üridin ve sitidin verilerek nükleik asit sentezi için pirimidin sağlanır.

β -aminoizobütirik asidüri: Pirimidin yıkılımı bozukluğu ile ilgili bir klinik tablodur.

Ornitin transkarbamoilaz eksikliği: Üre ve arjinin sentezindeki basamaklarından olan ve bir karaciğer mitokondriyal enzimi olan *ornitin transkarbamoilaz* bulunmaması sonucu orotik asit, urasil ve üridin atılımı artmaktadır. Hastalarda enzim eksikliğine bağlı olarak karbamoil fosfat birikmektedir. Sitozole difüze olan karbamoil fosfat burada pirimidinin de novo sentezi için kullanılmaktadır.

21.8. Kaynaklar

- Bishop ML, Fody EP, Schoeff LE. Clinical Chemistry: Principles, Techniques, and Correlations. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2013.
- Burtis CA, Bruns DE. Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th ed. Elsevier, Amsterdam, 2015.
- Cooper GM, Hausman RE. The Cell: A Molecular Approach, Seventh Edition. Oxford University Press, Oxford, 2015

- Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robbins Basic Pathology E-Book. Elsevier, Amsterdam, 2017.
- Marshall WJ, Bangert SK, Clinical Chemistry, Elsevier, Amsterdam, 2008.
- McPherson RA, Pincus MR. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. Saunders, Virginia, 2011.
- Wang B, Hu L, Siahaan TJ. Drug Delivery: Principles and Applications. Wiley, Georgia, 2016.

TRANSKRİPSİYON

Oğuz ÖZTÜRK

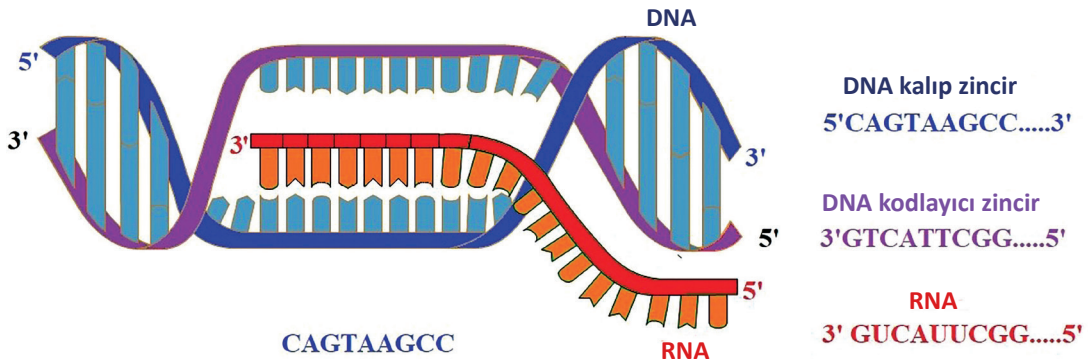
22.1. Giriş

Gen ekspresyonunun ilk aşaması olan transkripsiyon, RNA polimeraz enziminin katalizlediği bir reaksiyonda transkripsiyon faktörleri olarak adlandırılan bir dizi aksesuar proteinin katılımı ile DNA çift sarmalındaki genetik bilginin RNA molekülüne kopyalandığı süreçtir. DNA, hücre çekirdeğindeki genetik materyali bir referans veya şablon olarak güvenli ve stabil bir şekilde depolar. Transkripsiyonun gerçekleşeceği DNA parçasında sadece tek bir DNA zinciri kalıp olarak görev yapmaktadır. DNA'nın iki tamamlayıcı zinciri yazım sırasındaki işlevlerine göre belirlenir. Transkripsiyon faktörleri hızlandırıcı (enhancer) ve promotör dizileri olarak adlandırılan spesifik DNA dizilerine bağlanarak transkripsiyon bölgesinde RNA polimeraz'ın işlev görmesinde görev alırlar. Bu şekilde transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz transkripsiyon başlatma kompleksi olarak adlandırılan bir kompleks oluştururlar. Bu kompleks, transkripsiyonu başlatır ve RNA polimeraz, orijinal DNA zincirine tamamlayıcı bazları eşleştirerek mRNA sentezini başlatır. mRNA molekülünün sentezi tamamlandığında transkripsiyon

sonlandırılır. Genin yeni oluşturulmuş mRNA kopyaları, daha sonra, protein sentezinde kalıp olarak görev alır.

RNA sentezinde kalıp görevi gören DNA zincirine kalıp zincir denir. Kalıbın tamamlayıcısı olan DNA zincirine kodlayıcı veya kalıp olmayan zincir adı verilir. RNA kalıp zincirin tamamlayıcısı olarak sentezlenir ve kodlayıcı (kalıp olmayan) zincirle aynı diziyi içerir (Timin yerine Urasil) (Şekil 22.1).

RNA sentezi RNA polimeraz enzimi tarafından katalize edilir. Transkripsiyon, RNA polimerazın "promotör" adı verilen genin hemen yakınındaki özgül, değişken dizilere bağlanması ile başlar. Promotörler, DNA üzerinde ilgili genin transkripsiyon başlangıç noktasına yakın bölgelerde ilk ekzondan önce yer alırlar (Şekil 2). RNA polimeraz, promotör dizisinden itibaren terminatör (sonlandırıcı) bölgeye ulaşana kadar DNA kalıbı boyunca RNA sentezleyerek hareket eder. Promotörden terminasyon bölgesine kadar uzanan bu hareket bir "transkripsiyon birimi" olarak tanımlanır. Bir transkripsiyon birimi bir (monosistron) veya daha fazla gen (polisistron) içerebilir.



Şekil 22.1. Transkripsiyon. RNA yazılımı kalıp zincirin tamamlayıcısı olarak sentezlenir ve kodlayıcı (kalıp olmayan) zincirle aynı diziyi içerir (Timin yerine Urasil ile).

22.3. Kaynaklar

- Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D, Darnell J. Bacterial transcription initiation (chapter 10.2). *Molecular cell biology*, 4. Edition. 2000
- Bell SP, Learned RM, Jantzen HM, Tjian R. (1988). Functional cooperativity between transcription factors UBF1 and SLI mediates human ribosomal RNA synthesis. *Science* 1998; 241:1192-7.
- Blanco JA. The role of the TATA-binding protein in the assembly and function of the multisubunit yeast RNA polymerase III transcription factor, TFIIB. *Cell* 1992; 71: 1055-64.
- Bogenhagen DF, Sakonju S, Brown DD. A control region in the center of the 5S RNA gene directs specific initiation of transcription: II. The 3' border of the region. *Cell* 1980; 19: 27-35.
- Burke TW, Kadonaga JT. Drosophila TFIID binds to a conserved downstream basal promoter element that is present in many TATA-box-deficient promoters. *Genes Dev* 1996; 10: 711-24.
- Butler JE, Kadonaga JT. The RNA polymerase II core promoter: a key component in the regulation of gene expression. *Genes Dev* 2002; 16: 2583-92.
- Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, Murakami K, Nair S, Goldfarb A, Darst SA. (2001). Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell* 2001;104:901-12.
- Canella D, Praz V, Reina JH, Cousin P, Hernandez N. Defining the RNA polymerase III transcriptome: genome-wide localization of the RNA polymerase III transcription machinery in human cells. *Genome Res* 2010; 20: 710-21.
- Cramer P, Bushnell DA, Fu J, Gnatt AL, Maier-Davis B, Thompson NE, Burgess RR, Edwards AM, David PR, Kornberg RD. Architecture of RNA polymerase II and implications for the transcription mechanism. *Science* 2000; 288(5466): 640-9.
- Doi RH, Wang LF. Multiple prokaryotic RNA polymerase sigma factors. *Microbial. Rev.* 1986; 50: 227-43.
- Egloff S, Murphy S. Cracking the RNA polymerase II CTD code. *Trends Genet* 2008; 24: 280-8.
- Galli G, Hofstetter H, Birnstiel ML. Two conserved sequence blocks within eukaryotic tRNA genes are major promoter elements. *Nature* 1981; 294: 626-31.
- Geiduschek EP, Tocchini-Valentini GP. Transcription by RNA polymerase III. *Annu. Rev Biochem* 1988; 57: 873-914.
- Grummt I. Life on a planet of its own: regulation of RNA polymerase I transcription in the nucleolus. *Genes Dev* 2003;17: 1691-702.
- Hartzog GA, Quan TK. (2008). Just the FACTs: Histone H2B ubiquitylation and nucleosome dynamics. *Mol Cell* 2008; 31: 2-4.
- Helmann JD, Chamberlin M. Structure and function of bacterial sigma factors. *Ann Rev Biochem* 1998; 57: 839-72.
- Kassavatis GA, Braun BR, Nguyen LH, Geiduschek EP. *S. cerevisiae* TFIIB is the transcription initiation factor proper of RNA polymerase III while TFIIA and TFIIC are assembly factors. *Cell* 1990; 60: 235-45.
- Kassavatis GA, Joazeiro CA, Pisano M, Geiduschek EP, Colbert T, Hahn S, Knutson BA, Hahn S. Yeast Rrn7 and human TAFIB are TFIIB-related RNA polymerase I general transcription factors. *Science* 2011; 333: 1637-40.
- Kassavatis GA, Letts GA, Geiduschek EP (1999). A minimal RNA polymerase III transcription system. *EMBO J* 1999; 18: 5042-51.
- Korzheva N, Mustaev A, Kozlov M, Malhotra A, Nikiforov V, Goldfarb A, Darst SA. A structural model of transcription elongation. *Science* 2000; 289: 619-25.
- Kuhn CD, Geiger SR, Baumli S, Gartmann M, Gerber J, Jennebach S, Mielke T, Tschochner H, Beckmann R, Cramer P. Functional architecture of RNA polymerase I. *Cell* 2007;13 L: 1260-73.
- Kulish D, Lee J, Lomakin I, Nowicka B, Das A, Darst S, Normet K, Borukhov S. The functional role of basic patch, a structural element of Escherichia coli transcript cleavage factors GreA and GreB. *J Biol Chem.* 2000; 275(17):12789-98.
- Kunkel GR, Pederson T. Upstream elements required for efficient transcription of a human U6 RNA gene resemble those of U1 and U2 genes even though a different polymerase is used. *Genes Dev* 1988; 2: 196-204.
- Lee DN, Phung L, Stewart J, Landick R. Transcription pausing by E. coli RNA polymerase is modulated by downstream DNA sequences. *J Biol Chem* 1990; 265: 15145-53.
- Lesnik EA, Sampath R, Levene HB, Henderson TJ, McNeil JA, Ecker DJ. Prediction of rho-independent transcriptional terminators in E. coli. *Nucleic Acids Res* 2001; 29: 3583-94.
- Liu X, Bushnell DA, Wang D, Calero G, Kornberg RD. Structure of an RNA polymerase II-TFIIB complex and the transcription initiation mechanism. *Science* 2011; 327: 206-9.

- Martinez E, Chiang CM, Ge H, Roeder RG. TATA-binding protein associated factors in TFIID function through the initiator to direct basal transcription from a TATA-less class II promoter. *EMBO J* 1994; 13: 3115-26.
- Mathews DA, Olson WM. What is new in the nucleolus? *EMBO Rep* 2006; 7: 870-3.
- Muller F, Demeny MA, Tora L. New problems in RNA polymerase II transcription initiation: matching the diversity of core promoters with a variety of promoter recognition factors. *J Biol Chem* 2007; 282: 14685-9.
- Naidu S, Friedrich J, Russell J, Zomerdijs JC. TAFIB is a TFIIB-like component of the basal transcription machinery for RNA polymerase I. *Science* 2011; 333: 1640-2.
- Nikolov DB, Burley SK. RNA polymerase II transcription initiation: a structural view. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 15-22.
- Nikolov DB, Hu SH, Lin J, Gasch A, Hoffmann A, Horikoshi M, Chua NH, Roeder RG, Burley SK. Crystal structure of TFIID TATA-box binding protein. *Nature* 1992; 360: 40-6.
- Paule MR, White RJ. Survey and summary: transcription by RNA polymerases I and III. *Nucleic Acids Res* 2000; 28: 1283-98.
- Pieler T, Hamm J, Roeder RG. The 5S gene internal control region is composed of three distinct sequence elements, organized as two functional domains with variable spacing. *Cell* 1987; 48: 91-100.
- Poortinga G, Sharkey K, Hung S, Holloway TP, Quin J, Robb E, Wong LH, Thomas WG, Stefanovsky V, Moss T, Rothblum L, Hannan KM, McArthur GA, Pearson RB, Hannan RD. UBF levels determine the number of active rRNA genes in mammals. *J. Cell Biol* 2008; 183: 1259-74.
- Purves WK, Sadava DE, Orians GH, Heller HC. Transcription: DNA-directed RNA synthesis. *Life: the science of biology* (7. edition). 2004.
- Reece JB, Urry LA, Cain ML, Wasserman SA, Minorsky PV, Jackson RB. Transcription is the DNA-directed synthesis of RNA: A closer look. *Campbell biology* (10. edition). 2011.
- Reynolds R, Bermadez-Cruz RM, Chamberlin MJ. Parameters affecting transcription termination by *E. coli* RNA polymerase. I. Analysis of 13 rho-independent terminators. *J Mol Biol* 1992; 224, 31-51.
- Rice GA, Kane CM, Chamberlin M. Footprinting analysis of mammalian RNA polymerase II along its transcript: an alternative view of transcription elongation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4245-81.
- Sakonju S, Bogenhagen DF, Brown DD. A control region in the center of the 5S RNA gene directs specific initiation of transcription: I. The 5' border of the region. *Cell* 1980; 19: 13-25.
- Schramm L, Hernandez N. Recruitment of RNA polymerase III to its target promoters. *Genes Dev* 2002; 16: 2593-620.
- Seith LA, Sigurdsson S, Svejstrup JQ. (2010). Transcript elongation by RNA polymerase II. *Annu. Rev Biochem* 2010; 79, 271-293.
- Singer VL, Wobbe CR, Struhl K. A wide variety of DNA sequences can functionally replace a yeast TATA element for transcriptional activation. *Genes Dev* 1990; 4: 636-45.
- Smale ST, Baltimore D. The "initiator" as a transcription control element. *Cell* 1989; 57: 103-13.
- Smale ST, Jain A, Kaufmann J, Emami KH, Lo K, Garraway IP. The initiator element: a paradigm for core promoter heterogeneity within metazoan protein-coding genes. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 1998; 63: 21-31.
- Smale ST, Kadonaga JT. The RNA polymerase II core promoter. *Annu. Rev. Biochem* 2003;72: 449-79.
- Sprouse RO, Karpova TA, Mueller F, Dasgupta A, McNally JG, Auble DT. Regulation of TATA-binding protein dynamics in living yeast cells. *Proc Nat Acad Sci USA* 2008; 105: 13304-8.
- Travers AA, Burgess RR. Cyclic reuse of the RNA polymerase sigma factor. *Nature* 1969; 222: 537-40.
- von Hippel PH. An integrated model of the transcription complex in elongation, termination, and editing. *Science* 1998; 281: 660-5.
- Wang D, Meier TI, Chan CL, Feng G, Lee DN, Landick R. Discontinuous movements of DNA and RNA in RNA polymerase accompany formation of a paused transcription complex. *Cell* 1995; 81: 341-50.
- Woychik NA, Hampsey M. The RNA polymerase II machinery: structure illuminates function. *Cell* 2002; 108: 453-63.
- Young RA. RNA polymerase II. *Annu Rev Biochem* 1991; 60: 689-715.
- Zhang G, Campbell EA, Zhang EA, Minakhin L, Richter C, Severinov K, Darst SA. Crystal structure of *Thermus aquaticus* core RNA polymerase at 3.3 Å resolution. *Cell* 1999; 98: 811-24.
- Zhang Y, Sikes ML, Beyer AL, Schneider DA. The PafI complex is required for efficient transcription elongation by RNA polymerase I. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 2153-8.

POSTTRANSLASYONEL MODİFİKASYONLAR

Hülya YILMAZ AYDOĞAN

23.1. İçerik ve Önemi

Genetik kodla direkt olarak belirlenmiş sadece yirmi amino asit olmasına rağmen (prokaryotik sistemlerde selenosistein ve formilmetiyonin de dahil olmak üzere) proteinlerin kimyasal analizi, hepsi yirmi amino asitin yapısal varyantları olan yüzlerce farklı amino asitin varlığını ortaya çıkarmıştır. Protein kimya sözlüğünü büyük ölçüde genişleten bu yapısal farklılıklar translasyon sonucunda oluşan primer ürünlerinin translasyon sonrası modifikasyonu ile ortaya çıkmaktadır.

Protein sentezinin son evresinde sentezlenmiş olan polipeptid zinciri biyolojik olarak aktif formuna katlanır. Bu süreçte mRNA'da taşınan genetik mesaj proteinin üç boyutlu yapısına dönüştürülür. Prokaryotik ve ökaryotik yeni sentezlenen proteinlerin çoğu "posttranslasyonel modifikasyon (PTM)'lar" olarak adlandırılan reaksiyonlar ile değiştirilene kadar biyolojik olarak aktif konformasyonlarını kazanamazlar. Bu modifikasyonlar translasyonu tamamlanmış üründen belirli bir dizinin çıkarılması veya protein fonksiyonu için gereken bir ya da birden fazla kimyasal grubun kovalent bağlarla ürüne eklenmesiyle gerçekleşir. Proteine kimyasal grupların eklenmesiyle oluşan PTM'lar; fosforilasyon, asetilasyon, glikozilasyon, metilasyon ve ubikuitinasyon gibi amino asit yan zincirlerinin değişimine, modifiye eden enzim kategorisine ve modifikasyonun geri dönüşümlülüğüne (reversible) göre sınıflandırılabilir. Ayrıca protein kırılma (splicing), yeşil floresans protein maturasyonu ve proteozom otoaktivasyonları gibi kimyasal olaylar da posttranslasyonel modifikasyonlar arasında yer almaktadır.

Proteinlerin PTM'larla oluşan farklı kovalent formlarının (proteom) çeşitliliği, DNA kodlama

kapasitesiyle tahmin edilen protein sayısını önemli ölçüde aşmaktadır. Bu tip protein modifikasyonları ile üretilen proteinlerin en bilinen örnekleri arasında 500 insan protein kinazı, 150 protein fosfatazı ve 500 proteazın yer aldığı enzimler bulunmaktadır. Yüksek ökaryotların genomlarının yaklaşık %5'inin proteomların PTM'larını gerçekleştiren enzimleri kodlaması konunun önemine işaret etmektedir.

Ökaryotik hücrelerdeki PTM'ların içerik ve düzenlerinin anlaşılması proteom fonksiyon ve dinamiklerinin daha iyi aydınlatılmasına katkı sağlayacaktır.

23.2. Yapı ve Sınıflandırma

Ökaryotik genomların kodlama kapasitesini arttırmak ve genomun protein çevrim karşılığı olan bir hücre veya organizmadaki tüm proteinlerin envanterini oluşturan proteomlarda çeşitlilik oluşturmak için iki ana mekanizma vardır: Birincisi transkripsiyonel seviyede dokuya spesifik alternatif kırılma (splicing) da dahil olmak üzere mRNA kırılmasıdır. İkincisi ise sentez sonrasında proteinlerin bir ya da daha fazla bölgesindeki kovalent değişimlerdir (posttranslasyonel modifikasyonlar). Bunlar DNA'nın RNA'ya kopyalanması ve proteinlere çevrilmesinden sonra gerçekleşen kovalent değişimlerdir.

PTM'lar, 20 amino asitlik sınırlı amino asit havuzunu çeşitlendirerek sınırsız sayıda kalıntıya kadar genişletebilir. Her bir modifikasyon, kendine özgü geniş bir protein ailesi tarafından katalize edilir. PTM'lar, doğal veya katlanmış proteinlerin temel zincirlerinde veya yan zincirlerinde spesifik bir enzimin katalizlediği modifikasyonlarla fizyolojik koşullar altında stabil olan formlarının oluşmasını sağlar. Protein yapısında gerçekleşen bu kalıcı

23.6. Kaynaklar

- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, editors. *Enzymes Are Activated by Specific Proteolytic Cleavage*. Biochemistry 5th edition. New York: W H Freeman; 2002.
- Bijlmakers MJ, Marsh M. The on-off story of protein palmitoylation. *Trends Cell Biol* 2003; 13: 32-42.
- Cardozo T, Pagano M. The SCF ubiquitin ligase: insights into a molecular machine. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004; 5:739-51.
- Furmanek A, Hofsteenge J. Protein C-mannosylation: facts and questions. *Acta Biochim Pol* 2000; 47: 781-9.
- Giles NM, Watts AB, Giles GI, Fry FH, Littlechild JA, Jacob C. Metal and redox modulation of cysteine protein function. *Chem Biol* 2003, 10, 677-93.
- Glomset JA, Gelb MH, Farnsworth CC. Prenyl proteins in eukaryotic cells: a new type of membrane anchor. *Trends Biochem.Sci.* 1990; 15(4):139-42.
- Haines N, Irvine KD. Glycosylation regulates Notch signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4:786-97.
- Helenius A, Aebi M. Roles of N-linked glycans in the endoplasmic reticulum. *Annu Rev Biochem* 2004; 73: 1019-49.
- Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-79.
- Johnson DR, Bhatnagar RS, Knoll LJ, J.I.Gordon JI. Genetic and biochemical studies of protein N-myristoylation. *Annu Rev Biochem* 1994; 63: 869-914.
- Johnson LN, Lewis RJ. Structural basis for control by phosphorylation. *Chem. Rev* 2001; 101: 2209 – 42.
- Khorasanizadeh S. The nucleosome: from genomic organization to genomic regulation. *Cell* 2004;116(2):259-72.
- Nelson DL, Cox MM, editors. *Protein Synthesis. Lehninger Principles of Biochemistry*. Philadelphia: W H Freeman; 2008.
- Pickart CM, Cohen RE. Proteasomes and their kin: proteases in the machine age. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2004;5:177-87.
- Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination. *Annu Rev Biochem* 2001;70:503-33.
- Resh MD. Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1451:1-16.
- Richard A. Harvey, editors. *Fibrous Proteins*. Biochemistry Lippincott's Illustrated Reviews. Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
- Trombetta ES, Parodi AJ. N-glycan processing and glycoprotein folding. *Adv Protein Chem* 2001;54: 303-44.
- Turner BM. Cellular memory and the histone code. *Cell* 2002;111(3):285-91.
- Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein Posttranslational Modifications: The Chemistry of Proteome Diversifications. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44: 7342-7272.
- Wells L, Whalen SA, Hart GW. O-GlcNAc: a regulatory post-translational modification. *Biochem. Biophys Res Commun* 2003; 302: 435-41.
- Zhang FL, P.J. Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and functional consequences. *Annu. Rev. Biochem.* 1996;65, 241 –69.
- Zhang K, Williams KE, Huang L, Yau P, Siino JS, Bradbury EM, Jones PR, Minch MJ, Burlingame AL. Histone acetylation and deacetylation: identification of acetylation and methylation sites of HeLa histone H4 by mass spectrometry. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 500-8.
- Zheng N, Schulman BA, Song L, Miller JJ, Jeffrey PD, Wang P, et al. Structure of the Cul1-Rbx1-Skp1-F boxSkp2 SCF ubiquitin ligase complex. *Nature* 2002, 416, 703 – 709.
- Walsh CT, Garneau-Tsodikova S, Gatto GJ. Protein Posttranslational Modifications: The Chemistry of Proteome Diversifications. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005; 44: 7342-7272

DNA REPLİKASYONU, DNA HASARLARI VE ONARIMI

Uzay GÖRMÜŞ

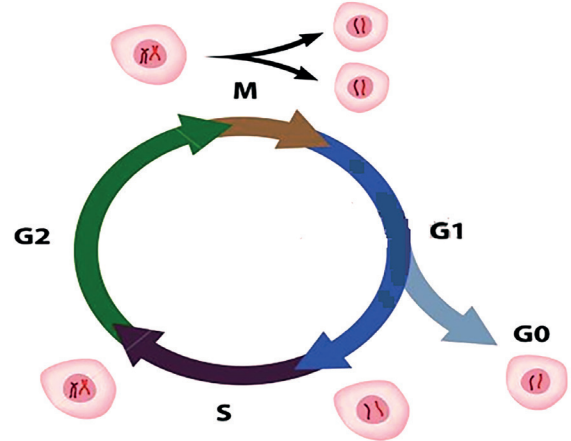
24.1. DNA Replikasyonu ve Onarımı

Watson ve Crick'in 1953 yılında DNA yapısını açıklamalarından günümüze kadar DNA ile ilgili bilgilerimiz giderek artmıştır. DNA'nın kalıtım materyali olarak nasıl aktarılabilirdiği, bu aktarımın neden bu kadar önemli olduğu, ne tür yaşamsal şifreleri taşıdığı büyük oranda bilinmekle beraber henüz tam olarak çözülemeyen, bu nedenle de kontrol edilemeyen yönleri de halen mevcuttur. DNA, protein ve RNA şifrelerini taşır ve bunlar aracılığıyla bütün diğer yapısal ve fonksiyonel makromoleküllerin yapısını ve işleyişini düzenler. Her ne kadar DNA'nın taşıdığı genetik bilgi mümkün olduğunca korunuyor olsa da dizilişinde ve yapısında özellikle hücre bölünmesinin sık olduğu durumlarda çeşitli sebeplerle değişiklikler meydana gelebilmektedir. Bu kadar önemli bir molekülün taşıdığı bilgilerin korunması da, yeni hücrelere aktarımı da çok önemlidir; bu nedenle hücrelerde DNA yapısındaki olası hasarları önleyen ve dizilişinde olabilecek hataları düzelten farklı onarım sistemleri bulunmaktadır. Bütün bu sistemlere daha detaylı değinmeden önce mekanizmaları daha iyi anlayabilmek için öncelikle DNA'nın yeni hücrelere aktarılacak üzere kendini eşlemesinden yani DNA replikasyonundan bahsetmek gerekir.

24.2. DNA Replikasyonu: DNA'nın Kendini Eşlemesi

Prokaryot ve ökaryot hücrelerin yaşamlarını sürdürebilmeleri ve çoğalabilmeleri için bölünmeleri gerekir. Bölünme için her hücrenin DNA'sı öncelikle kendini kopyalar. DNA'nın kendini kopyalama işlemine "replikasyon" adı verilir. Bölünmeye uğrayacak olan ata hücre, kendisinden oluşacak hücrelere

kendi DNA dizisini birebir aktarır. Bu replikasyon işleminin gerçekleşmesiyle hücre bölünmesi son bulmaz. Önce replikasyon gerçekleşir, bu arada hücrenin geri kalan içeriği de arttırılarak hücreler arasında paylaştırılır; bu şekilde mitoz bölünme sonrasında birbirine eş hücreler meydana gelir. Replikasyon, hücre bölünmesi esnasında gerçekleşen hücre döngüsü sürecinin S evresinde meydana gelir (Şekil 24.1).



Şekil 24.1. Hücre döngüsünün aşamaları. Hücre döngüsü (hücre siklusu) G_0 , G_1 , S, G_2 , M evrelerinden meydana gelir. G_1 evresinde RNA ve protein sentezi gibi süreçler aktif durumdadır; iki hücre arasında içeriğin paylaşılması amacıyla başlangıçtaki hücre içi materyalin arttırıldığı süreçtir. S evresinde DNA replikasyonu gerçekleşir, böylece hücre içi kalıtım materyali iki katına çıkmış olur. G_2 evresi mitoz ve mayoz bölünme için hücrenin ikiye bölünmesine hazırlık aşamasıdır. M evresinde ise mitoz bölünme tamamlanır; bu evrenin sonunda artık iki eş hücre mevcuttur. G_0 evresi ise bölünmeyi tamamlamış hücrelerin dinlendiği süreçtir. Bölünmeyen hücreler bu evrede bölünme konusunda dinlenme sürecindedir; yani bölünme işlemi sürecinde olmayan bütün hücrelerin bu evrede olduğu kabul edilir.

24.7. Kaynaklar

- Altaha R, Liang X, Yu JJ, Reed E. Excision repair cross complementing-group 1: gene expression and platinum resistance. *Int J Mol Med* 2004; 14: 959-970.
- Altieri F, Grillo C, Maceroni M & Chichiarelli S. DNA Damage and Repair: From Molecular Mechanisms to Health Implications. *Antioxid Redox Signal* 2008; 10(5): 891-937.
- Araujo SJ, Tirode F, Coin F, Pospiech H, Syvaioja JE, Stucki M, Hubscher U, Egly J.M. & Wood R.D. Nucleotide excision repair of DNA with recombinant human proteins: definition of the minimal set of factors, active forms of TFIIH, and modulation by CAK. *Genes Dev* 2000; 14: 349-359.
- Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, Parris CN, Abbaszadeh F, Green MH, McMillan TJ, Bush C, Foray N & Lehmann AR. Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol* 2006; 79(942): 510-7.
- Ataian Y. & Krebs J. Five Repair Pathways in One Context: Chromatin Modification during DNA Repair. *Biochem Cell Biol* 2006; 84: 490-504.
- Basso D, Navaglia F, Fogar P, Zambon CF, Greco E, Schiavon S, Fasolo M, Stranges A, Falda A, Padoan A, Fadi E, Pedrazzoli, S. & Plebani M. DNA repair pathways and mitochondrial DNA mutations in gastrointestinal carcinogenesis. *Clin Chim Acta* 2007; 381:50-55.
- Chappell G, Pogribny IP, Guyton KZ, Rusyn I. Epigenetic alterations induced by genotoxic occupational and environmental human chemical carcinogens: A systematic literature review. *Mutat Res* 2016; 768: 27-45.
- Chen CJ & Chen DS. Interaction of hepatitis B virus, chemical carcinogen, and genetic susceptibility: multistage hepatocarcinogenesis with multifactorial etiology. *Hepatology* 2002; 36: 1046-1049.
- Christmann M, Tomicic MT, Roos, WP & Kaina B. Mechanisms of Human DNA Repair: An Update. *Toxicology* 2003; 193: 3-34.
- Cromie GA, Connelly JC. & Leach DR. Recombination at double-strand breaks and DNA ends: conserved mechanisms from phage to humans. *Mol Cell* 2001; 8: 1163-1174.
- Eggler AL, Inman RB & Cox MM. The Rad51-dependent Pairing of Long DNA Substrates is Stabilized by Replication Protein A. *J Biol Chem* 2002; 277: 39280-39288.
- Falck J, Petrini JH, Williams BR, Lukas J. & Bartek J. The DNA Damagedependent Intra-S Phase Checkpoint is Regulated by Parallel Pathways. *Nat Genet* 2002; 30: 290-294.
- Fleck O & Nielsen O. DNA Repair. *J Cell Sci* 2004; 117: 515-517.
- Genovese C, Trani D, Caputi M & Claudio PP. Cell Cycle Control and Beyond: Emerging Roles for the Retinoblastoma Gene Family. *Oncogene* 2006; 25: 5201-5209.
- Genschel J, Bazemore LR & Modrich P. Human exonuclease I is required for 5' and 3' mismatch repair. *J Biol Chem* 2002; 277: 13302-13311.
- Hirao A, Kong YY, Matsuoka S, Wakeham A, Ruland J, Yoshida, H, Liu D, Elledge SJ & Mak TW. DNA damage-induced activation of p53 by the checkpoint kinase Chk2. *Science* 2000; 287: 1824-1827.
- Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 2001; 411: 366-374.
- Ishikawa K, Ishii H & Saito T. DNA Damage-Dependent Cell Cycle Checkpoints and Genomic Stability. *DNA and Cell Biology* 2006; 25(7): 406-411.
- Izumi T, Wiederhold LR, Roy G, Roy R, Jaiswal A, Bhakat KK, Mitra S. & Hazra TK. Mammalian DNA base excision repair proteins: their interactions and role in repair of oxidative DNA damage. *Toxicology* 2003; 193: 43-65.
- Jascur T & Boland CL. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer* 2006; 119: 2030-2035.
- Johnson RE, Washington MT, Prakash S & Prakash L. Fidelity of human DNA polymerase. *J Biol Chem* 2000; 275: 7447-7450.
- Kunkel TA & Erie DA. DNA mismatch repair. *Annu Rev Biochem* 2005; 74: 681-710.
- Kusumoto R, Masutani C, Sugawara K, Iwai S, Araki M, Uchida A, Mizukoshi T & Hanaoka F. Diversity of the Damage Recognition Step in the Global Genomic Nucleotide Excision Repair in vitro. *Mutat Res* 200; 485: 219-227.
- Lazzaro F, Giannattasio M, Puddu F, Granata M, Pelliccioli A, Plevani P & MuziFalconi M. Checkpoint Mechanisms at the Intersection between DNA Damage and Repair. *DNA Repair* 2009; 81: 055-1067.
- Lim DS, Kim ST, Xu B, Maser RS, Lin J, Petrini JH & Kastan MB. ATM phosphorylates p95/nbs1 in an S-phase checkpoint pathway. *Nature* 2000; 404: 613- 17.
- Loeb LA & Harris CC. Advances in chemical carcinogenesis: A historical review and prospective. *Cancer Res* 2008; 68: 6863-72.

- Loft S, Poulsen HE. Cancer risk and oxidative DNA damage in man. *J Mol Med (Berl)*. 1996 Jun;74(6):297-312. Review. Erratum in: *J Mol Med* 1997 Jan;75(1):67-8.
- Ma Q, Baldwin KT, Renzelli AJ, McDaniel A & Dong L. TCDD-inducible poly (ADP-ribose) polymerase: a novel response to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 289: 499–506.
- Mailand N, Falck J, Lukas C, Syljuasen RG, Welcker M, Bartek J & Lukas J. Rapid destruction of human Cdc25A in response to DNA damage. *Science* 2000; 288: 1425–1429.
- Maya R, Balass M, Kim ST, Shkedy D, Leal JF, Shifman O, Moas M, Buschmann T, Ronai Z, Shiloh Y, Kastan MB, Katzir E & Oren M. ATM-dependent phosphorylation of Mdm2 on serine 395: role in p53 activation by DNA damage. *Genes Dev* 2001; 15: 1067–1077.
- Muñoz MJ, Nieto Moreno N, Giono LE, Cambindo Botto AE, Dujardin G, Bastianello G, Lavore S, Torres-Méndez A, Menck CFM, Blencowe BJ, Irimia M, Foiani M, Kornblihtt AR. Cell ReMajor Roles for Pyrimidine Dimers, Nucleotide Excision Repair, and ATR in the Alternative Splicing Response to UV Irradiation. *Genes Dev* 2017; 31(12): 2868–2879.
- Nahas SA & Gatti RA. DNA double strand break repair defects, primary immunodeficiency disorders, and 'radiosensitivity'. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(6): 510-6.
- Nakanishi M, Shimada M & Niida H. Genetic Instability in Cancer Cells by Impaired Cell Cycle Checkpoints. *Cancer Sci* 2006; 97(10): 984–989.
- Paz-Elizur T, Sevilya Z, Leitner-Dagan Y, Elinger D, Roisman L & Livneh Z. DNA repair of oxidative DNA damage in human carcinogenesis Potential application for cancer risk assessment and prevention. *Cancer Lett* July 2003; 18: 266 (1) 60–72.
- Poirier MC. Chemical-induced DNA damage and human cancer risk. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 630-637.
- Reinhardt HC & Yaffe MB. Kinases that Control the Cell Cycle in Response to DNA Damage: Chk1, Chk2, and MK2. *Current Opin Cell Biol* 2009; 21: 245–255.
- Sarasin A & Strydom A. New Insights for Understanding the Transcription-coupled Repair Pathway. *DNA Repair* 2007; 6: 265–269.
- Slupphaug G, Kavli B & Krokan HE. The interacting pathways for prevention and repair of oxidative DNA damage. *Mutat Res* 2003; 531(1-2) 231-51.
- Sung JS. & Demple B. Roles of base excision repair subpathways in correcting oxidized abasic sites in DNA. *FEBS J* 2006; 273: 1620–1629.
- Tabatabaie T, Floyd RA. Susceptibility of glutathione peroxidase and glutathione reductase to oxidative damage and the protective effect of spin trapping agents. *Arch Biochem Biophys*. 1994 Oct;314(1):112-9.
- Yazdi PT, Wang Y, Zhao S, Patel N, Lee E.Y. & Qin. J. SMC1 is a downstream effector in the ATM/NBS1 branch of the human S-phase checkpoint. *Genes Dev* 2002; 16: 571–582.
- Yokoi M, Masutani C, Maekawa T, Sugawara K, Ohkuma Y & Hanaoka F. The Xeroderma Pigmentosum Group C Protein Complex XPC-HR23B Plays an Important Role in the Recruitment of Transcription Factor IIH to Damaged DNA. *J Biol Chem* 2000; 275: 9870–9875.
- Zhang YJ. Interactions of chemical carcinogens and genetic variation in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2010; 2(3): 94–102.
- Zhao S, Weng YC, Yuan SS, Lin YT, Hsu HC, Lin SC, Gerbino E, Song MHZ, Dzienicka MZ, Gatti RA, Shay JW, Ziv Y, Shiloh Y & Lee EY. Functional link between ataxiatelangiectasia and Nijmegen breakage syndrome gene products. *Nature* 2000; 405:473–7.

GEN İFADESİ VE DENETİMİ

İlhan YAYLIM

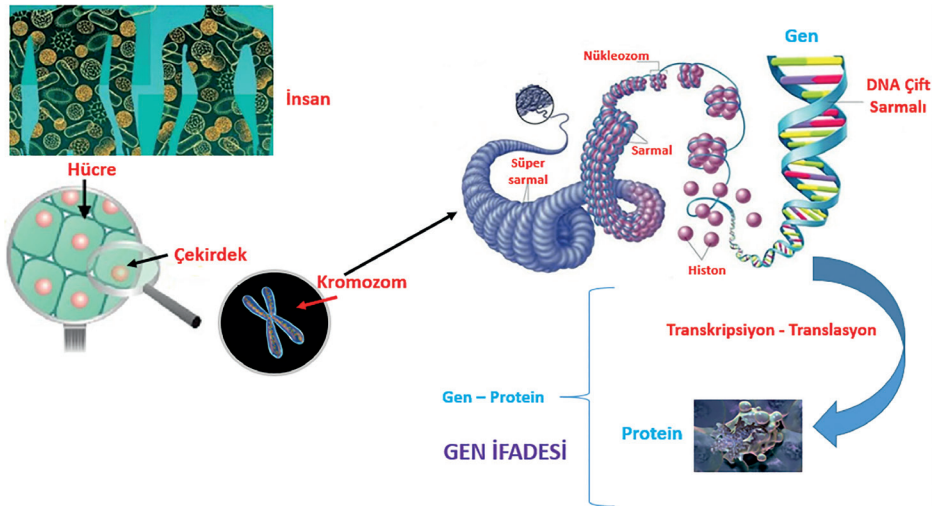
25.1. Giriş

Bir hücrenin çekirdeğinde saklı DNA dizisinden oluşan gen, kendini nasıl ifade etmesi gerektiğini biliyor mu? Nasıl oluyor da bu gen, protein denilen bir dizi amino asit üretimine yol açıyor? Farklı hücre türleri, hangi protein türlerini üretmeleri gerektiğini nasıl biliyor? Bu tür soruların cevapları gen ifadesinin incelenmesinde yatmaktadır.

Gen ifadesi, DNA dizisinden oluşan genlerin, fonksiyonel protein yapılarına dönüşmesi olayıdır (Şekil 25.1). Gen ifadesinde ilk adım RNA sentezidir (transkripsiyon, yazılım). Yani bir gen transkripsiyona uğradığında o genin ifade edildiği düşünülebilir. Belli bir doku veya hücre tipinde tüm genler olmasına rağmen bunların sadece belli kısmı transkripsiyona uğrar. Bu kısımlar doku veya hücre fenotipini belirleyen kısımlardır. Yani bu doku ve hücreler, sahip olduğu genom kapasitesinin ancak çok

sınırlı bölümünü kullanmak üzere programlanmış ve özelleşmiştir. Tüm bu doku ve hücreler bir bütün olarak canlı organizmayı oluştururlar. Organizma özelleşmiş iş ağına sahiptir ve her bir yolda görevli binlerce molekül bulunmaktadır. İşte binlerce proteine ait genetik bilgiye sahip olan organizmada, gerekli moleküllerin sentezinin yanı sıra, gereksiz moleküllerin de sentezinin gerçekleşmemesi önemlidir. Çünkü gereğinden fazla sentez organizmaya ağır yük getirecektir. Bu nedenle gen ifadesinin kontrol edilebilmesi son derece önemli bir husustur.

Organizmada bulunan genler *yapısal* ve *denetleyici* genler olmak üzere iki kısma ele alınır. Yapısal genler, temel hücresel fonksiyonlar için gerekli proteinleri kodlarlar ve sürekli eksprese edilirler. Bu genler proteinin şifresini içerdiklerinden bu ismi almışlardır. Yapısal genler **"housekeeping"** genler olarak da isimlendirilirler. Denetleyici genler, bir polipeptidin ne kadar üretileceğini ve ne zaman



Şekil 25.1. Gen ifadesi (ekspresyonu, anlatımı). Canlı organizmada özelleşmiş hücreler içerisindeki çekirdekte, genetik bilgiyi içeren DNA vardır. DNA dizi olan genler transkripsiyon ve translasyonla fonksiyonel proteine dönüşür. İşte bu süreç genin ifade edilmesi sürecidir.

25.5. Kaynaklar

Carsten Carlberg, Ferdinand Molnár auth. Mechanisms of Gene Regulation. ISBN 978-94-007-7904-4 ISBN 978-94-007-7905-1 (eBook). Springer Dordrecht Heidelberg New York London. Library of Congress Control Number: 2013953581. © Springer Science+Business Media Dordrecht 2014, DOI 10.1007/978-94-007-7905-1.

Dassi E. Post-Transcriptional Gene Regulation. ISSN 1064-3745 ISSN 1940-6029 (electronic) Methods in Molecular Biology. ISBN 978-1-4939-3066-1 ISBN 978-1-4939-3067-8 (eBook). Library of Congress Control Number: 2015945108. Springer New York Heidelberg Dordrecht London. © Springer Science+Business Media New York 2016. DOI 10.1007/978-1-4939-3067-8.

Harvey R, Ferrier D , Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları Biyokimya,Ulukaya E (çeviri ed), 5.baskı, ISBN:9786053350835, Nobel Tıp Kitapevi 2014.

Klug W.S. , Cummings M.R. , Genetik Kavramlar, Oner C (çeviri ed.) , 2. Baskı , ISBN 6055829261, Palme Yayıncılık 2011.

Lee F and Yanofsky C. Transcription termination at the trp operon attenuators of Escherichia coli and Salmonella typhimurium: RNA secondary structure and regulation of termination. Proc Natl Acad Sci U S A. 1977 Oct; 74(10): 4365–4369.

Lüleyap H.U. Moleküler Genetiğin Esasları., ISBN: 978-605-397-005-7 © Nobel Kitabevi 2008.

Strachan T, Read A. Human Molecular Genetics 4th Edition. ISBN: 9780815341499. © Taylor Francis Group, LLC. 2011.

KAS METABOLİZMASI

Elif ÖZKÖK

26.1. Önemi

Kas dokusu, vücut ağırlığının yaklaşık %40-50 'sini oluşturan kasılma özelliğine sahip en büyük dokudur. Kas dokusu başlıca vücut şeklinin ve postürün (duruşun) sağlanmasında, hareket, kasılma-gevşeme ve ısı üretiminde görevlidir. Bütün bunlar kas hücrelerinin uyarılabilir olması, yani sinir sisteminin aldıkları uyarıları iletebilmeleriyle gerçekleşmektedir. Bu işlevleri yerine getirebilmesi ise besinlerden sağlanan kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye çevirmesiyle gerçekleşmektedir.

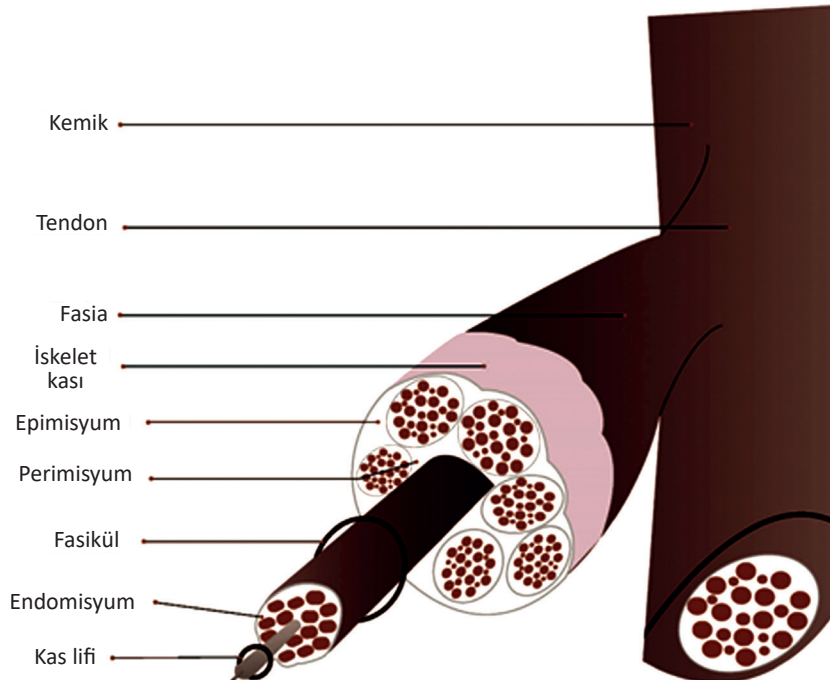
26.2. Kasın Yapısı

Kas dokusu yaklaşık olarak %72-78 su, %19-20 protein, %3 lipit ve %1 glikojenden oluşan; ipliksi şekilde çok sayıda kas hücresinin düzenli şekilde

biraraya gelerek kas demetlerini oluşturduğu bir yapıdır.

Vücudumuzdaki her kas, lif veya fibril olarak isimlendirilen silindirik yapıda kas hücrelerinin binlercesinin biraraya gelmesinden oluşmaktadır. Her kas lifinin üzeri "Endomisyum" denen konnektif doku ile sarılmıştır. Yaklaşık 150 lif bir araya gelerek lif demetlerini (fasikül) oluştururlar. Bu demetlerin üzerini saran konnektif doku ise "Perimisyum" adını alır. Fasiküllerin bir araya gelmesiyle iskelet kası oluşur; kasın üzerini de Epimisyum adı verilen konnektif doku sarar (Şekil 26.1).

Bir tek kas lifi hücresi "Sarkolemma" adı verilen hücre zarıyla çevrelenmiş olup, "Sarkoplazma" denen intrasellüler sıvı içinde birbirine paralel olarak yerleşmiş yüzlerce "Miyofibrilden" oluşur.



Şekil 26.1. Kemik kas bağlantısı ve iskelet kasından enine kesitle altbirim ve konnektif doku düzenlenmeleri.

26.7. Kaynaklar

- Bottinelli R, Reggiani C. Human skeletal muscle fibres: molecular and functional diversity. *Prog Biophys Mol Biol* 2000; 73: 195-262.
- Bourgeois JM, Tarnopolsky MA. Pathology of skeletal muscle in mitochondrial disorders. *Mitochondrion* 2004; 4: 441-452.
- Choi B, Hwang JH, Kim J, Cho EM, Cho SY, Hwang SJ, et al. A MELAS syndrome family harboring two mutations in mitochondrial genome. *Exp Mol Med* 2008; 40: 354-360.
- Collins J, Bonnemann CG. Congenital muscular dystrophies: toward molecular therapeutic interventions. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10: 83-91.
- Connolly BS, Feigenbaum AS, Robinson BH, Dipchand AI, Simon DK, Tarnopolsky MA. MELAS syndrome, cardiomyopathy, rhabdomyolysis, and autism associated with the A3260G mitochondrial DNA mutation. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 12: 443-7.
- Finsterer J. Biomarkers of peripheral muscle fatigue during exercise. *BMC Musculoskelet Disord*. 2012; 13: 218.
- Flück M. Functional, structural and molecular plasticity of mammalian skeletal muscle in response to exercise stimuli. *J Exp Biol* 2006; 209: 2239-2248.
- Gordon AM, Homsher E, Regnier M. Regulation of contraction in striated muscle. *Physiol Rev* 2000; 80: 853-924.
- Hearris MA, Hammond KM, Fell JM, Morton JP. Regulation of Muscle Glycogen Metabolism during Exercise: Implications for Endurance Performance and Training Adaptations. *Nutrients*. 2018 Mar 2;10(3). pii: E298.
- Huxley H, Niedergerke R. Structural changes in muscle during contraction: interference microscopy of living muscle fibres. *Nature* 1954; 173:971-973.
- Johnson LN. The regulation of protein phosphorylation. *Biochem Soc Trans* 2009; 37: 627-641.
- Karatzafiri C, de Haan A, Ferguson RA, van Mechelen W, Sargeant AJ. Phosphocreatine and ATP content in human single muscle fibres before and after maximum dynamic exercise. *Pflugers Arch* 2001; 442: 467-474.
- Katz A, Andersson DC, Yu J, Norman B, Sandström ME, Wieringa B, Westerblad H. Contraction-mediated glycogenolysis in mouse skeletal muscle lacking creatine kinase: the role of phosphorylase b activation. *J Physiol (Lond.)* 2003; 553: 523-531.
- Lehmann D, Motlagh L, Robaa D, Zierz S. Muscle Carnitine Palmitoyltransferase II Deficiency: A Review of Enzymatic Controversy and Clinical Features. *Int J Mol Sci*. 2017 Jan 3;18(1).
- Longo N, di San Filippo C A, Pasquali M. Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142: 77-85.
- Manickam AH, Michael MJ, Ramasamy S. Mitochondrial genetics and therapeutic overview of Leber's hereditary optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2017 Nov;65(11):1087-1092.
- McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951; 10: 13-35.
- Ørngreen MC, Schelhaas HJ, Jeppesen TD, Akman HO, Wevers RA, Andersen ST, et al. Is muscle glycogenolysis impaired in X-linked phosphorylase b kinase deficiency? *Neurology*. 2008; 70:1876-82.
- Melzer K. Carbohydrate and fat utilization during rest and physical activity. e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism 6 (2011) e45-e52
- Ørtenblad N, Nielsen J. Muscle glycogen and cell function--Location, location, location. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25 Suppl 4:34-40.
- Pette D, Staron RS. Myosin isoforms, muscle fiber types, and transitions. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 500-509.
- Preisler N, Laforêt P, Madsen KL, Prahm KP, Hedermann G, Vissing CR, et al. Skeletal muscle metabolism is impaired during exercise in glycogen storage disease type III. *Neurology* 2015; 84:1767-71.
- Rivera-Brown AM, Frontera WR. Principles of exercise physiology: responses to acute exercise and long-term adaptations to training. *Physical Medicine and Rehabilitation* 2012 Nov;4(11):797-804.
- Roach PJ. Glycogen and its metabolism. *Curr Mol Med* 2002; 2: 101-120.
- Schiaffino S, Sandri M, Murgia M. Activity-dependent signaling pathways controlling muscle diversity and plasticity. *Physiology (Bethesda)* 2007; 22: 269-278.
- Spangenburg EE, Booth FW. Molecular regulation of individual skeletal muscle fibre types. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 413-424.
- Spriet LL, Watt MJ. Regulatory mechanisms in the interaction between carbohydrate and lipid oxidation during exercise. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 443-452.
- Vissing J, Quistorff B, Haller RG. Effect of fuels on exercise capacity in muscle phosphoglycerate mutase deficiency. *Arch Neurol* 2005; 62:1440-1443.

KEMİK METABOLİZMASI

Yıldız ATAMER

27.1. Kemik Nedir? Önemi ve Fonksiyonları

Kemik, kalsiyum (Ca) ve fosfor(P)'un hidroksiapatit kristalleri şeklinde kollajen yapı üzerine depolanması ile meydana gelen, büyük ölçüde kalsifiye, dinamik, kemik iliği ve bunları çevreleyen bir bağ doku olan periosteumdan oluşan oldukça damarlı ve sinirlerle donatılmış olup omurgalı iskeletinin en başta gelen bileşenidir. Vücudun diğer organ ve dokularında olduğu gibi makrodan nanoya kadar değişen ölçülerde bileşenleri içeren hiyerarşik bir düzenlenmeye sahip oldukça karmaşık bir dokudur. Kemik dokusu, genetik, metabolik ve mekanik faktörlerden etkilenen, kalsiyum-fosfat hidroksiapatit kristallerinin birikmesiyle güçlenmiş, kollajen yapıyı içeren organik matriksten oluşan mineralize bir doku olup "doğal bir kompozit malzemedir" diyebiliriz. Mine ve dentin dışında en sert dokudur. Kemik dokuda hücreler azınlıkta, hücreler arası madde çoğunluktadır. İskeleti oluşturan kemik, hem yapısal hem de metabolik fonksiyonlara sahiptir. Ancak büyük metabolik rezervlere sahip değildir.

27.1.1. Mekanik Destek, Hareket ve Vital Yapıları Koruma

Merkezi Sinir Sistemi, akciğerler, kalp gibi yumuşak doku ve diğer organlar için koruyucu ve destekleyicidir. Vital yapıların korunmasında kapalı kutu, kafes görevi görür. Kafatası ve göğüs kafesi; beyne, kalbe ve akciğerlere dıştan gelecek zararları önleyen koruyucu kemiklerden olan trabeküler kemikten oluşup, uzun kemiklerin uçlarında bulunurken, kol ve bacak kemikleri, hareket için kullanılan kortikal kemiklerden oluşur. İskeletin bütünlüğünü ve hareket yeteneğini sağlar. Organizmaya biçim verir ve

yükünü üstlenir. Kaslar, kemiklere tendonlarla tutunarak görevlerini yaparlar. Kaslar kasıldıkça kemikleri kaldırır ve böylece hareket sağlar.

27.1.2. Kan Hücreleri Yapımı (Hematopoiesis)

Kanın oluşumunu sağlayan kemik iliği gibi özelleşmiş dokular için bir koruma ve üretim bölgesidir. Kan hücresi üreten bazı kemiklerin kemik ilikleri, kemik, kas, kıkırdak, yağ doku, dermis ve tendona dönüşebilen pluripotent özellikteki mezenşimal kök hücreler için zengin kaynak oluştururlar. Ayrıca, immün cevap ve besin taşınımında görevli, kırmızı ve beyaz kan hücrelerinin meydana getirdiği hematopoietik hücrelerin de üretim yeridir. Hücreleri ve lokal regülatuar faktörleri paylaşan kemik ve hematopoetik sistem arasındaki yapısal bağlantı iç içe geçmiştir.

27.1.3. Mineral Homeostazisi

Kemik dokusu vücutta bulunan kalsiyumun hemen hemen tümünü (%99) depolar ve günlük kalsiyum gereksinimi buradan karşılanır. Kemiklere günde 900 mg kadar kalsiyum çöküş ve çıkışı gerçekleşir. Ayrıca, fosfor, sodyum ve magnezyum deposudur. Kemik Ca ve P, plazma Ca ve P'la dinamik denge halindedir. Kanda, Ca düzeyi yükseldiğinde fazla Ca depolanır, düştüğünde gerekli Ca kemik depolarından sağlanır. Metabolizma ve dağılımları çeşitli hormonlarla düzenlenir. Mineral homeostazisi, parathormon ve kalsitonin'le düzenlenir. Kemik aynı zamanda hidrojen konsantrasyonunun tamponlayıcı değişikliklerine de katkı sunabilir. Bu özellikleriyle vücuttaki diğer dokulardan ayrılan kemik, dinamik bir yapıda olup içerdiği canlı hücreler nedeniyle birçok iç ve dış uyarıya cevap verir.

yüksek oranda fosfatın atılması gerekir, bu nedenle, FGF23 seviyeleri istikrarlı bir şekilde artar. FGF23 kalsitrolü düşük seviyede tutar, bu da, plazma Ca^{+2} konsantrasyonunun ancak paratiroid hormonu ile korunabileceği anlamına gelmektedir. Zamanla gerçekleşen sekonder hiperparatiroidizm, kemik bozukluğuna yol açar.

► 27.9.16. Metabolik ve Endokrin Kemik Hastalıkları

Metabolik kemik bozuklukları, kemik hücre fonksiyonlarının anormal hormonal, iyonik, fiziksel stimulus ile bozulması sonucudur. Bir çok nedenle bu durum ortaya çıkabilir. Azalmış mineral alımı,

emilimi veya retansiyonu, Vit D emilimi veya aktivasyonunda defekt, testosteron ve östrojenin azalmış endojen üretimi, PTH, kortizol ve tiroid hormon üretiminde artma, suprafizyolojik dozda glukokortikoid ve tiroid hormonlar ile tedavi, antikonvülzan ve kemoterapötik bazı ilaçlar, azalmış fiziksel aktivite, kemik kollajen oluşumunun konjenital bozuklukları vs. Birçok durumda bu histolojik durumların ön planda biri olmak üzere kombinasyonu izlenir. Tanısal testler; Serumda Total ve iyonize kalsiyum, fosfat, intakt parathormon, osteokalsin. 24 saatlik idrar kalsiyum atılımı (1.5 mg Ca/kg IBW'den az olmalıdır). N- Telopektid atılımı rezorbtif aktiviteyi belirlemek için kullanılır.

27.10. Kaynaklar

- Alvarez L, Ricos C, Peris P, Guanabenez N, Monegal A, Pons F, Ballesta AM. Components of biological variations of biochemical markers of bone turnover in Paget's Bone disease. *Bone*, 26: 571-576, 2000.
- Anonim, <http://www.medicalarttexas.com/cellular/> (Temmuz, 2014)
- Anonim, <http://www.oxford174.com/diagram-of-bone-structure/> (Temmuz, 2014).
- Atley LM, Mort JS, Calumiere M, Eyere DR. Proteolysis of human bone collagen by cathepsin-K characterization of the cleavage sites generating the cross-linked N-Telopeptides neopeptide. *Bone*, 26: 241-247, 2000.
- Augat P, Schorlemmer S. The role of cortical bone and its microstructure in bone strength. *Age and Ageing*, 35(2): 27-31, 2006.
- Bayrak SB. Akciğer kanserinde kemik metastazlarının saptanmasında kemik metabolik belirleyicilerinin klinik önemi. Adnan Menderes Üniv.Tıp Fakültesi, Uzmanlık tezi, 2009. <http://hdl.handle.net/11607/1130>
- Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 377:2115-26, 2011.
- Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port*, 32:103-110, 2007.
- Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism, an overview. *Clin. Biochem*, 30: 573-93, 1997.
- Conover CA. Insulin-like growth factor-binding proteins and bone metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 294:10-14, 2008.
- Çakmak AS. Biyofiziksel ve Biyokimyasal Uyarımlarla Desteklenmiş Doku İskeleleri ile Mezenkimal Kök Hücrelerin Osteojenik Farklılaşmasının İncelenmesi. Doktora Tezi, 2014.
- Demirci H, Kaplan M, Yonem A. Hipogonadotropik Hipogonadizmde Fibroblast Growth Faktör 23 Seviyesinin Değerlendirilmesi. *J Clin Anal Med*, 6(suppl 4): 505-9, 2015.
- Dr.Jacques Wallach Türkçesi: Muzaffer Tuzcu, Suna Tuzcu, Teşhiste Laboratuvar Testleri (Özet Laboratuvar Bilgileri), Yüce yayım, 2002. <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/healthtopics>.
- Eriksen EF. Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocrine Rev*, 7: 279-408,1986.
- Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 27(2):303-23 1998.
- Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. *Endocrinology* 141:4768-4776, 2000.
- Hadjidakis D, Androulakis I. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci*, 1092: 385-96, 2006.
- Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann NY Acad Sci*, 1092:385-96, 2006.
- Hata K et al. Transcriptional Network Controlling Endochondral Ossification. *J Bone Metab* 24 (2):75-82, 2017.
- Helmberg A. Bone Metabolism. *Version 1.4 e* ©Arno Helmberg 2009-2016 Pdf- version of <http://www.helmberg.at/bone-metabolism.htm>
- Kaplan LA, Pesce AJ. eds, Clinical Chemistry: Theory, Analysis, Correlation on Amazon.com. ... Hardcover, Mosby; 5 edition, 2009.

- Kargın F, Fidancı UR. Kemik Metabolizmasının İzlenmesinde Biyokimyasal Belirteçler ve Klinik Önemi. *Türk Veteriner Hekimliği Dergisi*, 14(1): 52-55, 2002.
- Kini U and Nandeesh BN. Physiology of Bone Formation, Remodeling, and Metabolism. I. Fogelman et al. (eds.), *Radionuclide and Hybrid Bone Imaging*, 29 DOI 10.1007/978-3-642-02400-9_2, © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012
- Shin MS et al. Longitudinal Change in Trabecular Bone Score During and After Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Korean Women. *J Bone Metab* 24 (2), 117-124. 2017.
- Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am*, 84-A:1032, 2002.
- Loud KJ, Gordon CM. Adolescent bone health. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160:1026 – 1032, 2006; 2006.
- Martin-Millan M, Almeida M, Ambrogini E, et al. The estrogen receptor- α in osteoclasts mediates the protective effects of estrogens on cancellous but not cortical bone. *Mol Endocrinol*, 24:323, 2010.
- Mundy GR. Bone remodeling and mechanism of bone loss in osteoporosis. *Osteoporosis: diagnosis and management*. London, Martin Dunitz Company, 17-35, 1998
- Nielsen RH, Karsdal MA, Sørensen MG, et al. Dissolution of the inorganic phase of bone leading to release of calcium regulates osteoclast survival. *Biochem Biophys Res Commun*, 360:834, 2007.
- Özkoç M, Er A, Düzgün F. Bir Olgu Nedeniyle Osteopetrozis. *Osteopetrosis: A Case Report*. Meandros Medical and Dental Journal, 16:67-70, 2015.
- Parfitt AM. Targeted and nontargeted bone remodeling: relationship to basic multicellular unit origin and progression. *Bone*, 30:5–7, 2002.
- Prentice A, Schoenmakers I, Laskey MA, de Bono S, Ginty F, Goldberg GR. Nutrition and bone growth and development. *Proc Nutr Soc*, 65(4): 348 – 360, 2006.
- Resnick D, Manolagas SC, Fallon MD. Histogenesis, anatomy and physiology of bone. *Bone and joint imaging*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1-11, 1996.
- Seibel MJ. Bone metabolism. *Springer Heidelberg*, 457–65, 2003.
- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 32:83-113, 2003.
- Seibel MJ. Biochemical markers of bone remodelling. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 32:83-113, 2003.
- Takayanagi H, Kim S, Koga T, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*, 3:889, 2002.
- Tanakol R. Metabolik kemik hastalıkları. *Endokrinoloji, Metabolizma ve Beslenme Hastalıkları*, 631-647, 2001.
- Taşan E.: Normal Kemik Yapım-Yıkım Döngüsü ve Osteoporozun Patogenezi. *İ.Ü. Cerrahpaşa tıp fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri. Osteoporoz Sempozyumu- 26 şubat, 17-32, 1999.*
- Tekin Y, Bozdemir AE, Barutçuoğlu B. Osteoporoz Tanısında Kullanılan Biyokimyasal Göstergeler. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 3(2): 73-83, 2005.
- Troen Br. The role of cathepsin K in normal bone resorption. *Drug News Perspect*, 17(1):19-28, 2004.
- Yılmaz LE, Tosun S. Tümöral Kalsinozis: Olgu Sunumu. *Van Tıp Dergisi*, 19 (4): 196-198, 2012.
- Young MF. Bone matrix proteins: more than markers. *Calcif Tissue Int* 72:2–4, 2003.

KSENOBİYOTİK METABOLİZMASI

Refiye YANARDAĞ
Özlem SAÇAN

28.1. Giriş

Gelişen teknoloji ve artan nüfus yoğunluğuna bağlı olarak gıda, tarım ve hayvancılıkta oldukça farklı türde kimyasal maddeler kullanılmaktadır. Bu kimyasalların aşırı kullanımına bağlı olarak, insanların ve hayvanların vücutlarına fazla miktarda bu maddelerin girişi gerçekleşmektedir. Organizmaya yabancı olan bu maddelerin girişi toksik etki göstermekte ve bunun sonucunda sağlığa zararlı etkilere ve metabolik bozukluklara neden olmaktadır. Ayrıca bazı hastalıkların tedavisi için kullanılan ilaçların da benzer etki gösterdikleri yıllardır bilinmektedir.

Yunanca kökenli bir kelime olan “ksenos”, vücuda yabancı anlamına gelen bir kelimedir. Besin maddeleri dışında yaşam sırasında organizmanın karşılaştığı ve etkileştiği kimyasal maddelere “ksenobiyotik”, organizmanın bu kimyasallar ile savaştığı yollara ise “ksenobiyotik metabolizması” adı verilmektedir.

Ksenobiyotikler kimyasal özellikleri bakımından birbirinden çok farklı olan kimyasal maddelerdir. Kullanılan ilaçlar (aspirin, oral kontraseptifler), besin katkı maddeleri, besin bileşenleri (pigmentler, yağlar, terpenler, kafein) renklendirici (tereyağ sarısı) ve tatlandırıcılar (siklamat, sakkarin), koruyucu kimyasallar (butillenmiş hidroksianisol, butillenmiş hidroksitoluen, propil gallat), kızarmış, yanmış ve füme yiyeceklerin içerdiği maddeler, kozmetik ürünleri (saç boyaları, spreiler, rujlar, deodorantlar), egzoz dumanı, hava kirliliği, insektisit, herbisit (Dikloro difenil trikloroetan, DDT) parathion ve fungisitler, bitki hormonları, sigara dumanı, tarım ve endüstri kaynaklı kimyasal maddeler (çözücüler, deterjanlar, beyazlatıcılar) ile çeşitli bakteriyel aminler (putresin, kadaverin) ve bitki kökenli maddeler ksenobiyotikler arasında yer alır. Bu maddelerden doğada bulunmayan, ancak endüstriyel

olarak sentezlenen bileşiklere zenobiyotikler adı verilmektedir.

Ksenobiyotikler genellikle gastrointestinal sistem, akciğerler ve deri yoluyla organizmaya girerler. İlaçlar bu yolların dışında parenteral yani intraperitoneal, intravenöz, subkutan ve intramüsküler enjeksiyonlar ile de verilmektedir. Organizmaya dış ortamdan giren, organizma için yabancı olan bu bileşiklerin çoğu, insan organizmasında çeşitli kimyasal değişikliklere uğradıktan sonra metabolitleri halinde vücuttan atılırlar. Ksenobiyotiklerin metabolizmasında temel organ karaciğerdir. Organizmanın bu maddeleri vücut dışına atabilmesi için, bu maddelerin öncelikle böbreklerden geçebilecek kimyasal yapıya diğer bir deyişle suda çözünen yapıya dönüştürülmesi gerekmektedir. Hidrofobik özelliğe sahip kimyasal maddeler suda çözünen özelliğe kavuşmasıyla böbreklerden atılabilir hale gelirler. Ayrıca bazı ksenobiyotikler ise hiçbir değişime uğramadan da vücuttan dışarı atılabilirler. İlaç ve ksenobiyotiklerin enzimlerin etkisi ile organizmada uğradığı değişikliklere “biyotransformasyon” denir. Biyotransformasyon sırasında bazı ksenobiyotikler aktivitesini kaybederken (biyoinaktivasyon), bazıları daha etkin ve toksik metabolitlere (biyoaktivasyon) dönüşürler. Ksenobiyotiklerin biyotransformasyonu %90 oranında mikrozomal enzimlerin, %10 oranında ise sitosolik enzimlerin etkisiyle gerçekleşir. Biyotransformasyon ile ksenobiyotiklerin sadece etkinliği değil, farmakokinetik özellikleri de değişir. Suda çözünürlükleri artar. Bu şekilde organizmadan kolayca atılabilir bir yapıya sahip olurlar. Biyotransformasyon sonucu hücre hasarı, hücre ölümü veya mutajenik durumlar oluşabilir. Biyotransformasyonda başta karaciğer olmak üzere böbrekler, gastrointestinal sistem mukozası ve kan rol oynamaktadır. Metabolizma esnasında

28.4. Kaynaklar

- Aksoy M. Beslenme ve İlaç Etkileşimi. 1. Baskı. İstanbul: İstanbul Medikal Sağlık ve Yayıncılık Hiz. Tic. Ltd. Şti; 2016.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, editors. Denizli A, Özden AK. Çeviri editörleri. Biyokimya. Palme Yayıncılık; 2014.
- Can A, Akev N. Eczacılık Fakültesi Öğrencileri için Biokimya Dersleri. İ.Ü. Yayınları: 5220. İstanbul, 2016.
- Devlin TM, editor. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. New York: Wiley Liss; 1992.
- Dökmeci İ. Farmakoloji, Nobel Tıp Kitap Evleri Ltd Şti: İstanbul, 2000.
- Dökmeci İ. Toksikoloji: Zehirlenmelerde Tanı ve Tedavi. III. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001.
- Gülay M., Vural N. Toksikoloji. Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları: 48. Ankara, 1978.
- İmre Z. Toksikoloji. Ders Kitabı. İ.Ü. Fakülte No: 53, Rektörlük No: 3525. İstanbul, 1988.
- Kalaycıoğlu L, Serpek B, Nizamlioğlu M, Başpınar N, Tiftik AM. Biyokimya. Nobel Yayın Dağıtım, Ankara, 2000.
- Kale E. 5-Amino Salisilik Asit'in CYP₄₅₀ Bağımlı Metabolizmasının Karakterize Edilmesi. Pamukkale Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. 2016.
- Kayaalp O. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji 1. Cilt, Ankara, 1994.
- Montgomery R, Dryer RL, Conway TW, Spector AA. Biochemistry. A Case-Oriented Approach. 4th ed. London: 1983.
- Murray RK, Ulukaya E. Zenobiyotiklerin Metabolizması. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW editör. Çeviri editörleri. Dikmen N, Özgünen T. İstanbul: Harper'ın Biyokimyası; 2004.
- Nelson DL, Cox MM, editors. Lehninger Prensipler of Biochemistry. New York: W.H. Freeman and Company, a division of Bedford, Freeman and Worth Publishers; 2008.
- Okita R., Masters BSS. Biotransformations: The Cytochromes P450. Devlin TM, editors. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. New York: Wiley-Liss; 1992.
- Onat T, Emerk K, Sözmén EY, editörler. Ksenobiyotik Metabolizması. Ankara: İnsan Biyokimyası; 2006.
- Şener S, Yıldırım M. Veteriner Toksikoloji. İstanbul. Teknik Yayıncılık; 2000.

KANSER BİYOKİMYASI

Türkan YİĞİTBAŞI
Orhan Gazi YİĞİTBAŞI

29.1. Giriş

Kanser; vücudumuzda herhangi bir hücre veya hücre topluluğunun kontrolsüz şekilde çoğalması, büyümesi, çevre ve uzak dokulara yayılması sonucu oluşan ölümcül bir hastalıktır. Bazı kanser türleri ailesel geçiş gösterirken birçok kanser türü, karsinogenlerin sinyal iletim yollarıyla etkileşimini takiben gerçekleşen çok basamaklı hücresel değişiklikler sonucu meydana gelir.

Tarihsel sürece baktığımızda; kanserle ilgili ilk kanıtlar M.Ö. 3000 yılına, Mısır'daki Edwin Smith papirüslerine ve Mısır'da bulunan mumyalara dayanmaktadır. Eski Mısır'daki insan mumyalarında, kemik erozyonuna yol açmış baş boyun kanserleri, kemik tümörleri ve ülserle meme kanseri olduğu düşünülen 8 vakaya rastlanmış ve tedavinin kanserli dokuyu yakarak yapıldığı düşünülmüştür.

M.Ö. 300 yılına gelindiğinde, tıbbın babası olarak tanımlanan Hipokrat, vücut yüzeyinde büyüyen ve genellikle ülserle olan, kırmızı, ağrılı, sıcak, diğerlerinden farklı karakterde olan ve şifa bulmayan şişlikleri "karkinos" ya da "karkinoma" olarak isimlendirmiştir. Hipokrattan 500 yıl sonra Galen, yengece benzettiği görünümü nedeniyle "kanseri" adını vermiştir.

Kanser; tek bir hastalığı değil, her türünde ve her hastada farklı tedavi ve yaklaşım gerektiren 100'den fazla hastalık grubunu tanımlar. Ancak tüm kanser türlerinde ortak bir özellik olarak hücre bölünmesini düzenleyen süreçler bozulur. Kanser gelişimine neden olan değişimler normal hücrenin anormal fonksiyonlar kazanmasına neden olurken bu değişimler genellikle kalıtsal mutasyonların veya UV ışığı, X-ışınları, kimyasallar, tütün ürünleri ve virüsler gibi çevresel faktörlerin etkisi sonucu oluşur.

Tüm kanıtlar, kanserlerin tek bir olay veya faktör nedeniyle oluşmadığını doğrulamaktadır. Normal hücrenin premalign evreden invaziv kansere dönüşmesi, bir dizi moleküler olay sonrasında gerçekleşmektedir.

Normal şartlarda, DNA'nın veya hücre elemanlarından birinin hasarlı olması durumunda, hücreler büyümeyi ve bölünmeyi durdurarak tamir edilmek üzere G0 fazı adı verilen evreye geçerler. Hücre burada gerekli düzenlemeler ile tamir edilirse yaşamına devam eder. Ancak tamir edilemeyecek kadar hasar almış olması durumunda, "apoptozis" adı verilen mekanizma ile programlı bir şekilde ölüm gönderilir veya immün sisteme ait hücreler tarafından hasarlı hücre fagozite edilir. Böylece hasarlı DNA'nın sonraki nesillere aktarılması engellenmiş olur.

Genin yapısını değiştiren mutasyonlar dışında, sadece işlevinin değişmesine neden olan metillenme, asetillenme, fosforillenme, ribozillenme gibi epigenetik modifikasyonlar da genleri etkiler. Bu modifikasyonlar sadece özel bir bölge üzerinde etki gösterebileceği gibi kromozomların tamamını veya büyük bir bölümünü etkileyen bölgesel delesyonlar (eksilmeler), insersiyonlar (eklemeler) veya inversiyonlar (ters dönme) şeklinde de görülebilir.

Mutasyonlar sonucunda, kanser hücrelerinin büyümesini, onarım yapmasını, uyum sağlamasını dolayısıyla yaşamasını sağlayan bir ortam oluşurken, normal hücreler ölürler. Bu açıdan bakıldığında kanser, çoğalması engellenemeyen kanser hücresi ile vücut hücrelerinin veya vücudumuzda var olan diğer mikroorganizmaların aynı ortamda yaşama savaşı olarak değerlendirilebilir.

29.9. Kaynaklar

- Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas*. 2010; 67:46-53.
- Arora R, Schmitt D, Karanam B, Tan M, Yates C, Dean-Colomb W. Inhibition of the Warburg effect with a natural compound reveals a novel measurement for determining the metastatic potential of breast cancers. *Oncotarget* 2015; 6(2): 662–678.
- Emekli N, Yiğitbaşı T (editörler), Klinik Biyokimya, Nobel Tıp Basım Evi, (978-605-84521-0-7) İstanbul;2015
- Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et al. NCCN task force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2011;9;1–32.
- Hamanaka RB, Chandel NS. Targeting glucose metabolism for cancer therapy. *J Exp Med* 2012;209(2):211-5.
- <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. Erişim tarihi:10.11.2018
- Kim JW, Tchernyshyov I, Semenza GL, Dang CV. HIF-1-mediated expression of pyruvate dehydrogenase kinase: a metabolic switch required for cellular adaptation to hypoxia. *Cell metab* 2006;3(3):177-85.
- Mukherjee, S. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer. New York: Scribner;2010.
- Potter M, Newport E, Morten K.J. The Warburg effect: 80 years on *Biochemical Society Transactions* 2016;44: 1499–1505
- Reiter MJ, Costello JE, Schwope RB, Lisanti CJ, Osswald MB. Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation. *J Comput Assist Tomogr*. 2015; 39(6):825-34.
- San-Millán I, Brooks G.A. Carcinogenesis. Reexamining cancer metabolism: lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect 2017; 38(2): 119–133.
- Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *BMJ*. 2009;339:b3527.
- Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Fujitsuka N, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine. *Jpn J Clin Oncol* 2013;43(7):695-705.
- Yiğitbaşı T. Pers Kraliçesi Atossa ile geçmişten geleceğe kanserin yolculuğu. *Sağlık Düşüncesi ve Tıp Kültürü Dergisi*, 29. sayı, s: 94-95 ;2014.
- Yin C, Qie S, Sang N. Carbon source metabolism and its regulation in cancer cells. *Crit Rev in Eukaryot Gene Expr* 2012;22(1):17-35.

SİNİR SİSTEMİ BİYOKİMYASI

Ebru Işık ALTURFAN

30.1. Sinir Sistemi

Sinir sistemi, sinyali elektrik uyarıları şeklinde ileterek, hareketleri düzenleyen ve çevre ile iletişimi sağlayan özel hücrelerin oluşturduğu ağdır. Sinir sistemi farklı derecelerde olmakla beraber birçok çok hücreli organizmada bulunur. Omurgasız canlılardan süngerler, sinir sistemi işlevinde çok önemli rol oynayan birçok genin homologlarına sahipken sinir sistemine sahip değildirler. Denizaneleri ise basit bir sinir ağından oluşan sinir sistemine sahiptir. Omurgalı hayvanlar beyin, omurilik ve periferik sinirleri içeren bir sinir sistemine sahiptir.

Sinir sistemi, nöronlar ve glial hücreler olarak adlandırılan özel hücrelerden oluşur. Nöronlar, akson adı verilen ince lifler ve salgılanan kimyasallar vasıtası ile diğer hücrelere sinyal gönderirler. Glial hücreler (nöroglia) sinir sisteminin destekleyici hücreleridir. Nöronlardan farklı olarak elektriksel yalıtım yaparlar, sinyal iletimi yapmazlar ve bölünerek çoğalma özellikleri bulunur.

Sinir sistemi morfolojik ve işlevsel olarak merkezi ve çevresel olmak üzere iki kısımdan oluşur. Merkezi sinir sistemi (MSS) beyin ve omuriliği içerir. Merkezi sinir sisteminin nöronları karmaşık düzenlemelerle birbirine bağlanır ve birinden diğerine elektrokimyasal sinyaller gönderir. Periferik (çevresel) sinir sistemi (PSS), reseptörler aracılığı ile iç ve dış ortamdan aldığı bilgileri MSS'ye, MSS'nin sinyallerini ise bu sinyaller doğrultusunda yanıt oluşturacak organa (efektör organ) götüren sistemdir. PSS, başlıca gangliyonlar (sinir hücrelerinden meydana gelen topluluklar) ile bunları birbirine ve

sinir sistemine bağlayan bir ağdan oluşur. PSS sinir uyarılarını iletme şekline göre sınıflandırılabilir. Afferent (merkeze getiren, duyu) nöronlar, uyarıları periferden beyne iletir. Efferent (dışarı doğru götüren, motor) nöronlar, uyarıları MSS'den kaslar veya salgı yapan bezler gibi efektörlere iletir. PSS sinirleri ayrıca somatik (iskelet kası) ve otonom (organlar, bezler ve düz kas) sinir sistemlerine ayrılabilir. Otonomik sinir sistemi (OSS) ise sempatik (SSS) ve parasempatik sinir sistemi (PSSS) olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 30.1). SSS, vücudun stresle baş etmesine yardımcı olan "savaş ya da kaç" tepkisi ile ilgili faaliyetlerde bulunur. İhtiyaç duyulduğunda enerji depolarını harekete geçirir. SSS'nin etkinleştirilmesi, taşikardi (kalp hızı artışı), iskelet kaslarındaki büyük kan damarlarının genişlemesi, cilt ve visseral kan damarlarının vazokonstriksiyonu, bronşiolerin genişlemesi, yağ asitlerinin yağ dokularında trigliseritlerden mobilizasyonu ve karaciğer glikojeninin mobilize edilmesi ile sonuçlanır. Sonraki değişiklikler, vücuda enerji sağlamak üzere tasarlanmıştır. Buna ek olarak, sindirim sekresyonları ve bağırsak peristaltik hareketleri azalır.

PSSS, sindirim de dahil olmak üzere istirahat ederken vücudu destekleyen faaliyetleri teşvik eder. PSSS'nin rolü enerji tasarrufu yapmak ya da sempatik sistemin aksine "dinlenmek ve sindirmek" şeklindedir. Bu sayede çeşitli organ sistemlerinin rahat durumda normal işlevi sağlanmış olur. Sonuç vücuttaki kalp atım hızının (bradikardi) azalması, bronşiyollerde daralma, pupil daralması ve peristaltizm ve sekresyonların artmasıdır.

Tablo 30.4. Opioid Peptidler

Adı	Salgılandığı Yer	Etkisi
Enkefalinler	Beynin birçok bölümü, substansiya gelatinosa, retina	Ağrı duyusunu inhibe eder
Dinorfinler	Hipotalamus, posterior hipofiz, duodenum	
β -Endorfinler	Talamus, hipotalamus, beyin kökü, retina	

30.9. Kaynaklar

- Bucher ES, Wightman RM. Electrochemical Analysis of Neurotransmitters. Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif) 2015;8:239-61.
- Chatterjea MN, Rana S. Chemistry of Lipids, Textbook of Medical Biochemistry, 8th Edition, Jaypee Brothers Medical Publisher, India, 2012.
- Mittal R, Debs LH, Patel AP, Nguyen D, Patel K, O'Connor G, Grati M, Mittal J, Yan D, Eshraghi AA, Deo SK, Daunert S, Liu XZ. Neurotransmitters: The Critical Modulators Regulating Gut-Brain Axis. J Cell Physiol 2017;232(9):2359-2372.
- Rangel-Gomez M, Meeter M. Neurotransmitters and Novelty: A Systematic Review. J Psychopharmacol 2016 ;30(1):3-12.
- Reddy PH. A Critical Assessment of Research on Neurotransmitters in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2017;57(4):969-974.
- Rodwell VW, Bender DA, Botham KM, Kennelly PJ, Weil PA. Harper's Illustrated Biochemistry, The McGraw Hill Education, 2015.
- Snyder SH. A Life of Neurotransmitters. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2017; 57:1-11, 2017.
- Vogel KR, Pearl PL, Theodore WH, McCarter RC, Jakobs C, Gibson KM. Thirty years beyond discovery--clinical trials in succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency, a disorder of GABA metabolism. J Inherit Metab Dis 2013; 36 (3):401-410.

HEMOSTATİK SİSTEM BİYOKİMYASI

Nesrin EMEKLİ

31. Giriş

Hemostaz birbirini takip eden dört farklı yolakla, kanayan bölgede pıhtı oluşarak kanamanın durması ve fibrinolitik sistemle pıhtının eritilerek o bölgedeki kan akışının normale dönmesidir. Bu sistem damarları, trombositleri, kandaki pıhtılaşma proteinlerini ve fibrinolitik sistemi içinde bulunduran savunma sistemi olarak da kabul edilebilir. Normalde fizyolojik olarak kanın dışarı akmasını önlediği gibi, tromboz oluşumunu da önler. Yolaklardaki kimyasal reaksiyonların ürünleri olan hemostatik parametreler, biyokimyasal olarak ölçülebildiği için kanama ve pıhtılaşmayla seyreden hastalıkların tanısında ve tedavinin yönlendirilmesinde iyi bir araçtır.

Kanama ve pıhtılaşma tıbbın acil tedavi gerektiren durumları arasında yer alır. Çeşitli nedenlerle kanayan bir hastanın durumu ne kadar acil ise, damarında pıhtı oluşan hastanın durumu da o kadar acildir. Pıhtılaşma sistemi ile ilgili reaksiyonların inhibisyonu geçmişten günümüze klinikteki tedavi protokollerinin içinde yer almaya devam etmektedir. Koroner ya da serebral arterlerin pıhtı nedeniyle tıkanması geçmişte olduğu gibi günümüzde de dünyanın en önde gelen sağlık problemlerinden biridir.

Sağlıklı kişilerde damarda dolaşan kan pıhtılaşmadığı halde, damar dışına çıkan kan intrinsek ve ekstrinsek sistem yolakları ile pıhtılaşır. Kan endotel kaplı damarda pıhtılaşmadığı halde endotelden uzaklaşınca pıhtılaşır. Dolaşan kanda pıhtı oluşmaması, hemostatik sistemin farklı yolakları arasındaki biyokimyasal dengenin iyi işlemesine bağlıdır.

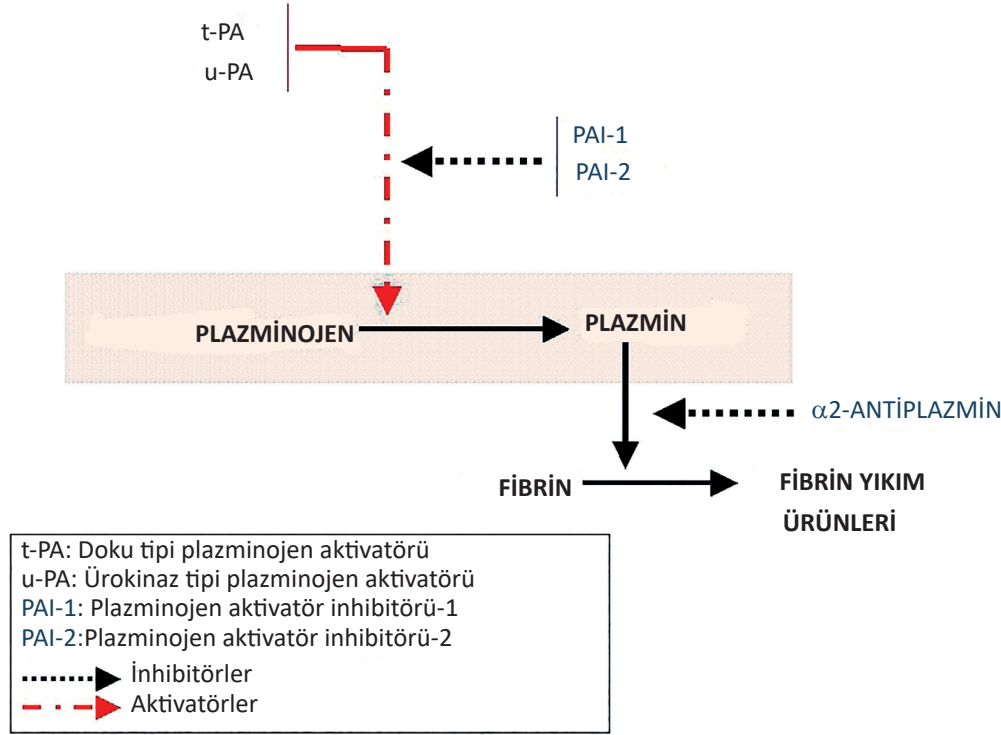
Bu bölümde hemostaz biyokimyası içinde yer alan; vasküler, trombositler, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemle ilgili dört farklı sistem özetlenecek, sık kullanılan testler ve pıhtılaşma proteinlerinin kanadan izolasyonu ile ilgili özet bilgi verilecektir.

31.1. Vasküler Sistem

Hemostazın ilk kademesi kanın dışarı akmaması için, damarların hasar gören endotel hücrelerinden salınan kimyasalların etkisi ile daralmasıdır. Endotel hücreleri kan ile damar duvarı arasında dinamik bir yüzey olarak görev alır. Bu dinamizm bozulduğunda tromboza meyil artar. Endotel hücreleri parke taşı gibi tek tabaka halinde damarları kaplayan ve subendotel üzerine yerleşen, trombojenik yapıda olmayan çok özel hücrelerdir. Trombojenik olmadığı için normal endotel ile temas eden dolaşan kan pıhtılaşmaz, yani hemostatik sistem aktifleşmez. Kanın pıhtılaşması için subendotel, kollagen, doku faktörü gibi endotel dışı moleküllerle temas etmesi gerekir.

Endotel hücreleri tarafından kontrollü olarak pek çok aktivatör ve inhibitör etki gösteren maddeler sentezlenir. Endotel hücrelerinin geçirgenliği histamin, serotonin, bradikinin gibi maddelere bağımlıdır. Serotonin vasküler geçirgenliği azaltırken, histamin ve bradikinin vasküler geçirgenliği artırır. Endotel hücrelerinin luminal yüzeyinde serotonin, histamin, kininler, anjiotensin, adrenalin, noradrenalin, asetilkolin ve trombin gibi moleküller için reseptör tespit edilmiştir. Prostatiklin, endotel hücrelerinde sentezlenen inhibitörlerden biridir. Trombosit agregasyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Fibrinolitik sistemin inhibitör ve aktivatörleri de yine endotel hücrelerinden sentez edilir. Trombositleri subendotele bağlayan von Willebrand Faktörü (vWF) de endotelde sentez edilir. Vasküler hücre adezyon molekülleri, interselüler adezyon molekülleri, çeşitli sitokinler, makrofaj kemotaktik proteinler ve inhibitörleri endotel ile direkt ilgili proteinlerdir. Çok önemli bir vazodilatör olan nitrik oksidin sentezini yapan nitrik oksit sentaz da endotel kaynaklıdır. Endotel hücreleri aynı organın

immunglobulinlerin izole edilmesine neden olmuştur. Protrombin kompleksi de tedavide kullanıldığından Cohn sistemi ile elde edilen kan ürünleri arasında yer almıştır. Günümüzde donör bulma zorluğu yaşandığı için kan ürünlerinin izolasyonunda rekombinant DNA teknolojisi öne çıkmıştır.



Şekil 31.7. Fibrinolitik sistemin aktivatör ve inhibitörleri.

31.6. Kaynaklar

- Alturfan AA, Alturfan EE, Dariyerli N, Zengin E, Aytac E, Yigit G, Kokoglu E. Investigation of tissue factor and other hemostatic profiles in experimental hypothyroidism. *Endocrine* 2006; 30:63-7.
- Alturfan AA, Eralp L, Emekli N. Investigation of inflammatory and hemostatic parameters in female patients undergoing total knee arthroplasty surgery. *Inflammation* 2008; 31 (6):414-421.
- Andrea D, Ravera M, Golino P, Rosica A, De Felice M, Ragni M, Gargiulo A. Induction of tissue factor in the arterial wall during recurrent thrombus formation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003; 23 (9):1684-89.
- Batirel S, Yarat A, Emekli N. Effects of short term streptozotocin-induced diabetes and vitamin C on platelet non-enzymatic glycation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 37 (2):72-76.

- Chanarin I. *Laboratory Haematology*, Churchill Livingstone, 1989.
- Cohn EJ, Oncley JL, Strong LE, Hughes WL and Armstrong S.H. Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. The characterization of the protein fractions of human plasma. *J Clin Invest* 1944; 23 (4):417-431.
- Davie EW, Ratnoff OD. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting. *Science* 1964; 145:1310-12.
- Demir M, Vural Ö. Doku faktörü yolu inhibitörü (DFYİ): Normal hemostatik mekanizmada ve patolojik durumlardaki rolü. *Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji. Kongre Kitabı*, 2001.
- Demir M. Geleneksel pıhtılaşma testleri ve klinik uygulamalardaki yeri. İçinde: *Klinik Biyokimya*, Ed. N.Emekli & T.Yigitbaşı, Nobel Tıp Kitabevleri, 2015.
- Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am.J.Pathol* 1989; 134 (15):1087-97.

- Emekli Alturfan E, Basar I, Alturfan AA, Ayan F, Koldas L, Balci H, Emekli N. The relation between plasma tissue factor and oxidized LDL levels in acute coronary syndromes. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2007; 36 (6):290-7.
- Emekli Alturfan E, Basar I, Malali E, Elemek E, Oktay S, Ayan F, Emekli N, Noyan U. Plasma Tissue Factor Levels and Salivary Tissue Factor Activities of Periodontitis Patients with and without Cardiovascular Disease. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2010; 37 (2-4):77-81.
- Emekli Alturfan E, Kasicki E, Yarat A. Peanuts improve blood glutathione, HDL-cholesterol level and change tissue factor activity in rats fed a high-cholesterol diet. *Eur J Nutr* 2007; 46 (8):476-482.
- Emekli Alturfan E, Kasicki E, Yarat A: Tissue factor activities of streptozotocin induced diabetic rat tissues and the effect of peanut consumption. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23 (8):653-658.
- Emekli N. Can tissue factor, a multifactorial molecule of the hemostasis, be used as a biomarker for thrombosis, inflammation and cancer?. *Acta pharmaceutica Scientia* 2017; 55 (3):93-104.
- Emekli N. Hemostatik sistemin dünü bugünü. İçinde: Temel ve Uygulamalı Biyokimya 2. Baskı, Cem Ofset Matbacılık San AŞ, 2006.
- Emekli NB, Ulutin ON. Sığır plazmasından protrombin ve inhibitörün elde edilmesi CTFD 1978; 19,235-248.
- Emekli NB, Ulutin ON. Some properties of autoprothrombin II-A anticoagulant. *Recent Progress in Blood Coagulation and Thrombosis Research* 1978; *Biblith Haem.* 44,15-20.
- Emekli NB, Ulutin ON. The protective effect of autoprothrombin II-anticoagulant on experimental DIC formed animals. *Haematologica* 1980; 65:644-651.
- Fernandes CJ, Morinaga LTK, Alves JL, Castro MA ve ark. Cancer-associated thrombosis: the when, how and why. *European Respiratory Review* 2019; 27;28:151.
- Griffin JH. Control of coagulation factors. İçinde: Williams Hematology 6. Baskı, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Mc Grow-Hill Companies, 2001.
- Griffin JH. Control of coagulation factors. İçinde: Williams Hematology 6. Baskı, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Mc Grow-Hill Companies, 2001.
- Grover SP, Mackman N. Tissue Factor An Essential Mediator of Hemostasis and Trigger of Thrombosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2018; 38:709-725.
- Hisada Y, Mackman N. Measurement of tissue factor activity in extracellular vesicles from human plasma samples. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3 (1):44-8.
- Horstman LL, McCauley RF, Jy W, Ahn YS. Tissue Factor-Negative Cell-Derived Microparticles Play a Distinctive Role in Hemostasis: A Viewpoint Review. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45(5):509-513.
- Mammen EF. Physiology and Biochemistry of Blood Coagulation. İçinde: Thrombosis and Bleeding Disorders Theory and Methods, Eds. Bang NU, Beller FK, Deutsch EM, Mammen EF. Academic Press, 1971.
- Milovanov AP, Kuznetsova NB, Fokina TV. Role of Immune Distribution of Tissue Factor in the Development of Hemostasis during the First Trimester of Normal Pregnancy. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2019; 166:4.
- Reddel CJ, Tan CV, Chen VM. Thrombin Generation and Cancer: Contributors and Consequences. *Cancers* 2019; 11:1.
- Robert HR, Monroe DM, Hoffman M. Molecular biology and biochemistry of the coagulation factors and pathways of hemostasis. İçinde: Williams Hematology 6. Baskı, Eds. Beutler E, Lichtman MA, Collier BS, Kipps TJ, Seligsohn U. Mc Grow-Hill Companies, 2001.
- Rondon AMR, Kroone C, Kapteijn MY, Versteeg HH, Buijs JT. Role of Tissue Factor in Tumor Progression and Cancer-Associated Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2019; 45:4.
- Sommerville LJ, Gorman KL, Snyder SA, Monroe DM, Hoffman M. A unique protein kinase C-dependent pathway for tissue factor downregulation in pericytes. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2019; 17:670-680.
- Sonnenwirth AA, Jaret L. Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis. The CV Mosby Company, 1980.
- Ten Cate H, Hemker HC. Thrombin generation and atherothrombosis: What does the evidence indicate? *Journal of the American Heart Association* 2016; 5(8). 2016.
- Tunalı T, Yarat A, Bulut M, Emekli N. 6-7-dihydroxy-3-phenylcoumarin inhibits thromboplastin induced disseminated intravascular coagulation (DIC). *Br J Haematol* 2004; 126:226-230. 2004.
- Twyman RM. Principles of proteomics. 2. Baskı, Garland Science, Taylor & Francis Group, 2014.
- Ulutin ON, Becit N, Ulutin ŞB. A study on the procoagulant activity of platelets. *Med Bull İstanbul Univ* 1969; 2:83-88.
- Ulutin ON, Şestakof D. Coagulability of the blood in ischaemic heart disease. *Lancet* 1958; 324-28.
- Versteeg HH. Tissue factor old and new links with cancer biology. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. Thieme Medical Publishers 2015; 41 (7):747-55.
- Witkowski M, Landmesser U, Rauch U. Tissue factor as a link between inflammation and coagulation. *Trends in cardiovascular medicine* 2016; 26 (4):297-303.
- Yarat A, Emekli N. The effect of non-enzymatically glycosylated collagen on normal human platelets. *Clinica Chim. Acta* 1989; 185.
- Yarat A, Tunalı T, Pişiriciler R, Akyüz S, İpbüker A, Emekli N. Salivary thromboplastin activity in diabetes and healthy controls. *Clin. Oral Invest* 2004; 8:36-39.
- Yarat A. Doku faktörü ve kanser. 5. Ulusal Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongre Kitabı. Ed. Ulutin ON, 2004; 197-203.

BİYOLOJİK SIVILAR

Özge ÇEVİK

32.1. Giriş

Total vücut ağırlığının % 50-60'ı sudan oluşmaktadır. Vücutta bulunan sıvılar intraselüler ve ekstraselüler olarak ikiye ayrılmaktadır. İntraselüler sıvı hücre içerisinde bulunur ve vücut sıvısının % 40'ını oluşturur. Ekstraselüler sıvı ise doku ve hücrelerin dışında vücut boşluklarında bulunan sıvı olarak ifade edilir ve toplam vücut sıvılarının %60'ını oluşturur. Şekil 32.1 de gösterildiği gibi Ekstraselüler sıvı plazma ve interstisyel sıvı olmak üzere ikiye ayrılır.

Vücuttaki su dengesinin sağlanmasında elektrolitlerin osmolaritesi oldukça önemlidir. Hücre içi ve hücre dışında çözünen partiküllerin sayısı yani osmolaritesi eşit olmalıdır.

Laboratuvar testleri için kan ve vücudun diğer sıvıları kullanılmaktadır. Özellikle kan dışındaki sıvılar vücudun belirli bir bölgesinde olması sebebiyle bulundukları bölgede gerçekleşen olaylar için direkt bilgi verebilir. Son yıllarda hastalıkların tespit edilmesi ve uygulanan tedavi yöntemlerinin değerlendirilmesinde omik çalışmaları (proteomik, lipidomik, metabolomik) için vücut sıvıları oldukça önem taşımaktadır.

Plazma/serum, idrar, semen, ter, gözyaşı, gastrik sıvı, tükürük, servikal veya vajinal sıvı, amniyotik

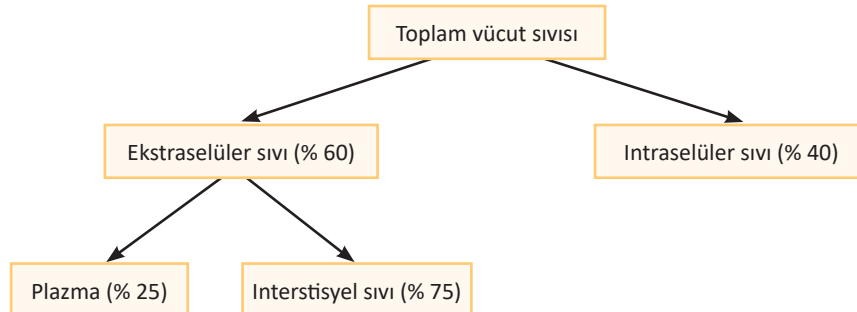
Tablo 32.1. Vücut Sıvılarında Bulunan İyonlar ve Konsantrasyonları (mM)

İyonlar	Ekstraselüler sıvı	Intraselüler sıvı
Katyonlar		
Na ⁺	145	12
K ⁺	4	150
Anyonlar		
Cl ⁻	105	5
HCO ³⁻	25	12
Kalsiyum, Magnezyum ve Fosfatlar	2	100

sıvı, serembospinal sıvı, sinoviyal sıvı, pleural sıvı, perokardial sıvı ve peritoneal sıvılar biyokimyasal analizlerde kullanılan başlıca sıvılardır.

32.2. Plazma

İnsan plazması doku ve kan hücrelerinden salgılanan bir çok molekül içerir. Bu moleküller lipid, karbohidrat ve protein kaynaklıdır, ayrıca yapısında bir çok mineral ve eser element bulunmaktadır. Ekstraselüler sıvının yaklaşık % 25'ini plazma oluşturmaktadır. Plazma elde edilirken kan EDTA,



Şekil 32.1. Vücut sıvılarının dağılımı.

32.13. Kaynaklar

- Barker JM, McKinnon S. Douglas College Human Anatomy and Physiology II Chapter 26. Body Fluids and Fluid Compartments, 2017.
- Baumer JH. Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in UK. Arch Dis Child 2003; 88: 1126-7.
- Ben-Horin S, Shinfeld A, Kachel E, Chetrit A, Livneh A. The composition of normal pericardial fluid and its implications for diagnosing pericardial effusions. Am J Med 2005;118: 636-40.
- Bieniek JM, Drabovich AP, Lo KC. Seminal biomarkers for the evaluation of male infertility. Asian J Androl 2016;18:426-33.
- Brannan SR, Jerrard DA. Synovial fluid analysis. J Emerg Med 2006;30:331-9.
- Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th Edition Eds. 2006.
- EJ Thompson. Proteins of the cerebrospinal fluid. Qualitative versus quantitative analysis, Elsevier, London, 2005.
- Emekli N, Yarat A. Tükürük , Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2008.
- Hu S, Loo JA, Wong DT. Human body fluid proteome analysis. Proteomics 2006; 6: 6326–6353.
- Jenkinson F, Murphy MJ. Biochemical analysis of pleural and ascitic fluid: effect of sample timing on interpretation of results. Ann Clin Biochem 2007;44:471-3.
- Kern L, Robert J, Brutsche M. Management of parapneumonic effusion and empyema: medical thoracoscopy and surgical approach. Respiration 2011;82:193-6.
- Lima DP, Diniz DG, Moimaz SA, Sumida DH, Okamoto AC. Saliva: reflection of the body. Int J Infect Dis 2010;14:e184-8.
- McGing P, O'Kelly R. Association of Clinical Biochemistry in Ireland: Chapter The biochemistry of body fluids. First Edition, 2009.
- Owen DH, Katz D F. A Review of the Physical and Chemical Properties of Human Semen and the Formulation of a Semen Simulant. Journal of Andrology 2005; 26: 459–469.
- Prekasan D, Saju KK. Review Of The Tribological Characteristics Of Synovial Fluid Procedia Technology 2016; 25:1170-1174.
- Roberts, James R. MD. Urinalysis: Microscopy Emergency Medicine News 2007;29:20–22.
- Samaranayake L. Saliva as a diagnostic fluid. Int Dent J 2007;57:295-299.
- Simerville JA, Maxted WC, Oahira JJ. Urinalysis: A Comprehensive Review. Amer Fam Phys 2005; 71: 1153.

BESLENME BİYOKİMYASI

Özlem BİNGÖL ÖZAKPINAR
Derya ÖZSAVCI

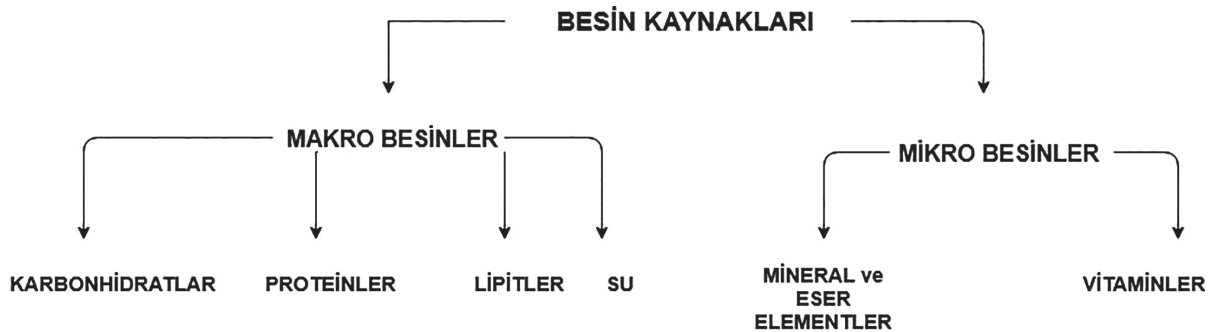
33.1. Giriş

Niçin yiyoruz? Aslında sebebi oldukça basit. Yiyoruz çünkü açız. Oldukça kompleks bir varlık olan insanlığın fizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik mekanizmalarının dengeli bir biçimde sürdürülebilmesi ve yaşamının devamı için gerekli enerjinin sağlanması gereklidir. Diğer taraftan ne yediğimizin de sağlığımız açısından büyük bir önemi vardır. Gelişmekte olan ülkelerdeki beslenme yetersizlikleri, dünya genelinde özellikle çocukluk çağı ölümleri başta olmak üzere körlük, gelişim geriliği ve beyin hasarı gibi birçok hastalığın patogenezinin sorumludur. Madalyonun diğer tarafından bakıldığında ise, dünyanın ekonomik açıdan gelişmiş bölgelerinde obezite, sağlığı büyük ölçüde tehdit etmektedir. Ayrıca alınan gıdanın miktarı, kompozisyonu ve kalitesi koroner kalp hastalığı, kanser ve diyabet gibi birçok kronik hastalığın oluşumunda önemli rol oynamaktadır.

Beslenme; insanın büyümesi, gelişmesi, sağlıklı ve üretken olarak yaşamını sürdürebilmesi için gerekli olan besin öğelerinin yeterli miktarda ve uygun zamanlarda alınarak vücutta tüketilmesidir. Yapılan çalışmalar sonucunda, insan yaşamında 50'ye yakın

besin maddesine ihtiyaç duyulduğu belirlenmiştir. Bu besin maddeleri makro besinler ve mikro besinler olmak üzere 2 grupta incelenir (Şekil 33.1). Makro besinler enerji üretilmesi, hücreler için yapı taşlarının sağlanması ve metabolik bazı bileşiklerin sentezi için gereklidir. Günlük gereksinimleri genellikle gramla ifade edilen karbonhidrat, protein lipidler ve su bu gruba girer. Mikro besinler ise daha çok metabolik yollarda *kofaktör* olarak fonksiyon görürler. Günlük alınması gereken miktarları miligram veya mikrogram olarak ifade edilen vitamin, mineral ve eser elementler bu grubun üyeleridir.

Büyümenin temeli, besinlerin sindirilip emilerek hücrelerde oksijen varlığında enerjiye dönüştürülmesi ve parçalanmış bu bileşiklerden yeni moleküllerin, yapıların ve hücrelerin oluşturulmasına dayanır. Bu olaylar bütünü *metabolizma* olarak adlandırılır. Karbonhidrat, protein ve yağların mineral ve vitaminler yardımıyla yakılıp enerji oluşturulması sürecine *katabolizma*, basit moleküllerin yine vitamin ve mineraller yardımıyla birleştirilerek yeni karmaşık ve büyük yapıda moleküllerin oluşturulmasına *anabolizma* denir. Metabolizmanın düzenli ve dengeli çalışması için bütün besin öğelerinin vücudun ihtiyacı oranında ve sürekli alınması



Şekil 33.1. Besin kaynaklarının sınıflandırılması.

33.10. Kaynaklar

- Abdalla MM. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul* 2017; 51(1): 52-70.
- Aguirre G, Ita JR, Garza R, Castilla-Cortazar I. Insulin-like growth factor-1 deficiency and metabolic syndrome. *J Transl Med* 2016; 14: 3.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7): 539- 53.
- Amin T, Mercer JG. Hunger and Satiety Mechanisms and Their Potential Exploitation in the Regulation of Food Intake. *Curr Obes Rep* 2016; 5(1):106-12.
- Anonymous. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97.
- Ariyasu H, Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (10): 4753-8.
- Batterham RL, Bloom SR. The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 994:162-8.
- Cabia B, Andrade S, Carreira MC, Casanueva FF, Crujeiras AB. A role for novel adipose tissue-secreted factors in obesity-related carcinogenesis. *Obes Rev* 2016; 17(4): 361-76.
- Calderón B, Hevia V, Vega-Piñero B, Martín-Hidalgo A, Mendez-Del Sol H, Escobar-Morreale HF et al. Serum Retinol, Folic Acid, and Copper Are Associated With Sperm Abnormalities in Men With Obesity. *J Am Coll Nutr* 2018; 1-7.
- Campbell IC, Mill J, Uher R, Schmidt U. Eating disorders, gene-environment interactions and epigenetics. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 784-93.
- Chaput JP, Després JP, Bouchard C, Tremblay A. Short sleep duration is associated with reduced leptin levels and increased adiposity: Results from the Quebec family study. *Obesity* 2007; 15(1): 253-61.
- Cummings DE, Shannon MH. Roles for Ghrelin in the regulation of appetite and body weight. *Arch Surg* 2003;138(4): 389-396.
- Derenne JL, Beresin EV. Body image, media and eating disorders. *Acad Psychiatry* 2006;30: 257-61.
- El Husseney MW, Mamdouh M, Shaban S, Ibrahim Abushouk A, Zaki MM, Ahmed OM, et al. Adipokines: Potential therapeutic targets for vascular dysfunction in Type II Diabetes mellitus and obesity. *J Diabetes Res* 2017; 8095926.
- Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Cui R, Tamakoshi A. Dietary intakes of fat soluble vitamins as predictors of mortality from heart failure in a large prospective cohort study. *Nutrition* 2018; 47: 50-5.
- Gebauer S, Harris W, Kris-Etherton PM, Etherton TD. Dietary n-6:n-3 Fatty Acid Ratio and Health. Akoh CC, Lai OM, editors. *Healthful Lipids*. Champaign, IL: AOCS Press; 2005. p.221-48.
- Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106: 453-58.
- Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, diabetic subjects. *New Engl J Med* 2006; 354: 2552-63.
- Grundey SM. Hypertriglyceridemia, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1999; 83: 25F-29F.
- Holmes MD, Liu S, Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, and Willett WC. Dietary carbohydrates, fiber and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 732-9.
- Hunter, J.E.. Dietary Levels of Trans-Fatty Acids: Basis for health concerns and industry efforts to limit use. *Nutr Res* 2005; 25: 409-513.
- Judd JT, Clevidence BA, Muesing, RA. Dietary trans fatty acids: effects on plasma lipids and lipoproteins of healthy men and woman. *Am J Clin Nutr* 1994; 29: 1-8.
- Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients* 2013; 5: 1218-40.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656- 60.
- Kokot F, Ficek R. Effects of Neuropeptide Y on appetite. *Min Electr Metabol* 1999; 25: 303- 5.
- Kris-Etherton PM, Harris WS and Appel LJ. Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 2747- 57.
- Küçüköncü S, Beştepe E. Majör Depresyon ve anksiyete bozukluğu hastalarında gece yeme sendromu. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2014; 51: 368-75.
- Lazarchick J. Update on anemia and neutropenia in copper deficiency. *Curr Opin Hematol* 2012; 19: 58-60.
- Liu H, Heaney AP. Refined fructose and cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2011; 15(9): 1049-59.
- Ludwig DS, Friedman MI. Increasing adiposity: consequence or cause of overeating? *JAMA* 2014; 311: 2167-68.

- Neter JE, Stam BE, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Influence of weight reduction on blood pressure. *Hypertension* 2003; 42(5): 878-84.
- Nonogaki K, Strack AM, Dallman MF, Tecott LH. Leptin-independent hyperphagia and type 2 diabetes in mice with a mutated serotonin 5-HT_{2C} receptor gene. *Nat Med* 1998; 4(10): 1152-56.
- Parker EM. The role of central neuropeptide, neurotransmitter and hormonal systems in the regulation of body weight. *Neurotransmissions* 1999; 15: 3-11.
- Pehowich DJ, Pehowich ED. Evidence of dietary calcium and vitamin D inadequacies in a population of dental patients. *J Evid Based Dent Pract* 2016;16(4): 213-9.
- PJ Havel. Role of adipose tissue in body-weight regulation: Mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000; 593: 359-71.
- Rosenbaum M. Low-dose leptin reverses skeletal muscle, autonomic, and neuroendocrine adaptations to maintenance of reduced weight. *J Clin Invest* 2005;115: 3579-86.
- Saleh J, Sniderman AD, Cianflone K. Regulation of plasma fatty acid metabolism. *Clin Chim Acta* 1999; 286:163-80.
- Scalabrino G. The multi-faceted basis of vitamin B12 (cobalamin) neurotrophism in adult central nervous system: lessons learned from its deficiency. *Prog Neurobiol* 2009; 88: 203-20.
- Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL., Racial differences in glycemic markers: A cross-sectional analysis of community-based data, *Annals of Internal Medicine* 2011; 154 (5): 303-9.
- Simopoulos, A.P. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother* 2002; 56: 365-79.
- Takaya K, Tagami T, Ogawa Y, Hosoda K, Akamizu T, Suda M, et al. Stomach is a major source of circulating ghrelin, and feeding state determines plasma ghrelin-like immunoreactivity levels in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86 (10): 4753- 58.
- Thompson MD, Cole DE, Ray JG. Vitamin B-12 and neural tube defects: the Canadian experience. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 697-701.
- Tremblay A, Bellisle F. Nutrients, satiety, and control of energy intake. *Appl Physiol Nutr Metab* 2015; 40 (10): 971-9.
- Ulven SM, Holven KB. Comparison of bioavailability of krill oil versus fish oil and health effect. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 511-24.
- United Nations Children's Fund, World Health Organization & World Bank Group. Joint child malnutrition estimates. WHO 2017. Available from:URL: <http://apps.who.int/gho/data/node.wrapper.nutrition>.
- Yang Q, Liu T, Kuklina EV, Flanders WD, Hong Y, Gillespie C, Chang MH, et al. Sodium and potassium intake and mortality among US adults: prospective data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2011; 171(13):1183-91.

WNT- β KATENİN YOLAĞI

Ebru Işık ALTURFAN

34.1. Giriş

Embriyogenezdeki önemli olayları kontrol eden sinyal yolları ve molekülleri gelişim biyolojisi açısından büyük önem taşımaktadır. Son 20-30 yıl içinde, kemik morfogenetik proteinleri (BMP'ler), fibroblast büyüme faktörleri (FGF'ler) ve Wnt'ler gibi çeşitli sinyal molekül aileleri tanımlanmış ve bunların sinyal mekanizmaları aydınlatılmıştır. Wnt ismi, *Drosophila*'daki *wingless* adlı gen ile omurgalı homoloğu olan *integrated* veya *int-1* isminlerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuştur. Bu sinyal yolları genellikle hastalıklar, özellikle de kanser ile ilişkilendirilmekte ve kanserin bozulmuş gelişimsel bir süreç olduğu kavramını güçlendirmektedir. Wnt sinyal yolağı, hücre yüzey reseptörleri yoluyla hücreye sinyal ileten proteinlerden oluşan, embriyonik gelişim sırasında hücrenin akıbetini tayin eden, hücre göçü, polaritesi, nöral oluşum ve organogenezin önemli yönlerini düzenleyen evrimsel olarak korunmuş bir yoldur. Wnt'ler, parakrin etkili glikoproteinlerdir ve insanlarda sinyal iletiminin düzenlenmesi, fonksiyonu ve biyolojik sonuçları ile ilişkili on dokuz proteinden oluşur (WNT1, WNT2, WNT2B/13, WNT3, WNT3A, WNT4, WNT5A, WNT5B, WNT6, WNT7A, WNT7B, WNT8A, WNT8B, WNT9A, WNT9B, WNT10A, WNT10B, WNT11, WNT16). β katenin bağımlı olan ve klasik, doğal anlamına genel kanonik veya Wnt/ β katenin yolağı, nonkanonik düzlemsel hücre kutuplaşması yolağı ve nonkanonik Wnt / kalsiyum yolağı olmak üzere üç Wnt sinyal yolağı karakterize edilmiştir. Kanonik olmayan yollarla β katenin görev almaz. Nonkanonik düzlemsel hücre kutuplaşması yolağı, sitoskeleton (hücre iskeleti) düzenlenmelerinde görev alır. Nonkanonik Wnt / kalsiyum yolağı ise endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımını düzenleyerek, hücre içi kalsiyum düzeylerini

kontrol eder. Bu bölümde β katenin bağımlı klasik yolak olan Wnt / β -katenin yolağı hakkında bilgi verilmektedir.

34.2. Kanonik veya Wnt / β -katenin Yolağı

Yetişkinlerde doku homeostazı ile ilişkili olan Wnt sinyal proteinleri ailesi, embriyogenez sırasında çoklu gelişim olaylarına katılır. Wnt sinyalleri pleiotropiktir, yani genlerin farklı yollarla etkilerini göstermesine neden olur. Mitojenik uyarıyı, hücre akıbetini ve farklılaşmasını etkiler. Wnt proteinleri, hücre yüzeyindeki Frizzled (Fz) / düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) reseptör ile ilişkili protein kompleksine bağlanarak Wnt / β -katenin yolağını aktive eder ve hedef hücrelerde etkisini gösterir. Wnt sinyal iletim modeli basit bir şekilde Şekil 34.1'de şematize edilmiştir. Bu reseptörler, Disheveled (Dsh), glikojen sentaz kinaz-3 β (GSK-3), Axin, Adenomatöz Polipozis Coli (APC) ve transkripsiyonel regülatör β -katene içeren bir takım hücre içi proteine sinyal gönderirler. Sitoplazmik β -katene seviyeleri normal olarak, GSK-3 / APC / Axin içeren bir kompleks tarafından kontrol edilen proteazom aracılı degradasyon yoluyla düşük tutulur. Hücreler Wnt sinyalleri aldığında bu degradasyon yolağı engellenir ve dolayısıyla β -katene, sitoplazmada ve çekirdekte birikir.

β -katene, nükleusta lenfoid arttırıcıyı bağlayan faktör 1 ve T hücresine spesifik transkripsiyon faktörü (lymphoid enhancer-binding factor 1 (LEF) ve T cell-specific transcription factor, (TCF)) gibi transkripsiyon faktörleri ile etkileşir. Wnt sinyal yolağında feed back kontrolü sağlayan Wnt sinyal

Hematopoetik sistemde, aşırı ifade edilen Axin, transplante edilebilir kök hücrelerin sayısını azaltmıştır. Tersine, Wnt sinyalinin, mutant β -katenin formlarının kullanımı ile aktive edilmesi hem hematopoietik hem de kıl folikül sistemlerinde kök hücrelerin genişlemesine yol açmıştır.

Wnt sinyallerinin kök hücrelerin korunması üzerine etkisinin mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak kök hücreler içsel olarak farklılaşmaya hedeflenmişlerdir. Wnt sinyalleri ise farklılaşma ile ilgili spesifik genleri baskılayarak hücrelerin farklılaşmasını bloke edebilir. Bu şekilde Wnt aktivasyonu sonucu aktive olmayıp inhibe olan bazı genler bulunmaktadır. Gen ifadesinin kontrolünde epigenetik mekanizmalar da etkilidir. Kök hücre biyolojisi ve kolon kanseri arasındaki bağlantı son yıllardaki Wnt sinyali, kök hücresi ve kanser kök hücresi ilişkili araştırmalar ile güçlenmiştir.

Ayrıca Wnt proteinlerinin veya Wnt yolağı agonistlerinin kültürdeki kök hücrelerinin muhafaza edilmesinde kullanılması, Wnt sinyal yolağı ve kök hücreler arasındaki bağlantının uygulanma alanlarından birisidir.

34.11. Sonuç

Son yıllarda Wnt sinyal yolağının gelişim ve yetişkin doku sağlığındaki rolüne dair birçok veri elde edilmiştir. Bildirilen Wnt genleri ve fonksiyonları göz önünde bulundurulduğunda bir organizmanın gelişim sürecinde Wnt sinyalinin etkisinin oldukça fazla olduğu görülmektedir. Wnt sinyalinin kanserdeki rolü günümüzde detayları ile ortaya konmuştur. Dolayısıyla böyle önemli bir yolun yanlış düzenlenmesinin hastalıklara yol açması şaşırtıcı değildir. Wnt yolağı hakkındaki mevcut verilerin hastalıklarla ilişkilendirilmesindeki zorluklar güçlü ve yeni deneysel yöntemler ile Wnt yolağı için geliştirilen immünolojik ve moleküler ajanlar sayesinde aşılabilmektedir.

Wnt sinyalinin karmaşık ve sıkıca düzenlenmiş bir yolak olarak oldukça detaylandırılmış olmasına rağmen, Wnt sinyal iletimi sırasında gelişen çözülmesi gereken mekanizmalar vardır. Bunlar arasında, Wnt'lerin nasıl salgılandığı, hücrelere nasıl sunulduğu, Wnt'nin Fz / LRP kompleksine bağlanması sinyalinin Dsh'ye nasıl iletildiği, β -katenin yıkım kompleksindeki proteinlerin nasıl düzenlendiği ile pozitif ve negatif düzenleyicilerin transkripsiyonu nasıl etkiledikleri bulunmaktadır.

34.12. Kaynaklar

- Clevers H, Nusse R. Wnt/ β -catenin signaling and disease. *Cell* 2012 8;149(6):1192-205.
- Eryılmaz O, Ateş PS, Ünal İ, Üstündağ ÜV, Bay S, Alturfan AA, Yiğitbaşı T, Emekli-Alturfan E, Akalın M. Evaluation of the interaction between proliferation, oxidant-antioxidant status, Wnt pathway, and apoptosis in zebrafish embryos exposed to silver nanoparticles used in textile industry. *J Biochem Mol Toxicol* 2018;32(1).
- Kuldeep K, Gosens R. Wnt-5A: Signaling and functions in health and disease. *Cell Mol Life Sci* 2016;567-587.

- Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2004; 20:781-810.
- Sharan S, Verheyen EM. Wnt/ Wingless signaling in *Drosophila*. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4,6.
- Üstündağ ÜV, Ünal İ, Ateş PS, Alturfan AA, Yiğitbaşı T, Emekli-Alturfan E. Bisphenol A and di(2-ethylhexyl) phthalate exert divergent effects on apoptosis and the Wnt/ β -catenin pathway in zebrafish embryos: A possible mechanism of endocrine disrupting chemical action. *Toxicol Ind Health* 2017;33(12):901-910.

K VİTAMİNİNE BAĞIMLI YENİ KEŞFEDİLMİŞ PROTEİNLER

Fikriye URAS

35.1. Giriş

Yapısında “gamma-karboksi glutamik asit” (Gla) adı verilen modifiye bir amino aside sahip olan proteinlere, K vitaminine bağımlı proteinler ya da “Gla proteinleri” denir. Molekül önce propeptit olarak sentezlenir sonra “K vitamini karboksilaz” enzimi aracılığıyla amino terminal bölgesindeki bazı glutamik asitler modifiye edilerek Gla’ya dönüşür.

35.2. Gla proteinlerinin Önemi

Gla, kalsiyum iyonlarını bağlayarak proteinin üç boyutlu yapısının değişmesine sebep olur. Bu sayede koagülasyon proteinleri negatif yüklü membranlara, özellikle fosfatidil serine bağlanabilir. Aktive edilmiş trombositlerde, membran proteinlerinde değişiklik olur; reseptörlerin sayı ve konumu farklılaşır. Aktivasyon sırasında fosfatidil serin membranın dış yüzeyine çıkarak hazır konuma gelir. Böylece koagülasyon proteinleri kolayca bağlanabilir.

Koagülasyon sisteminin Gla-proteinleri olan protrombin, faktör VII, faktör IX, faktör X, protein C, protein S ve protein Z’nin yapı ve fonksiyonu uzun yıllardır bilinmektedir. Yeni keşfedilen K vitaminine bağımlı proteinlerin fonksiyonu ise koagülasyon sisteminin dışındadır (Tablo 1). Osteokalsin, “matriks Gla proteini” (MGP), periostin, “büyüme engellenmesine-spesifik 6” (Gas6) proteini ve diğer K vitaminine bağımlı proteinler, kalsiyum homeostazını destekler, damar duvarı kalsifikasyonunu önler, endotel bütünlüğünü sağlar, kemik mineralizasyonunu kolaylaştırır, doku rejenerasyonu ve hücre çoğalmasının kontrolü gibi çeşitli olaylarla ilişkilidir.

K vitamini eksikliğinde Gla proteinlerinin post-translasyonel karboksilasyonu bozulur. Bu defektif Gla proteinlerine PIVKA (Proteins Induced by

Vitamin K Absence) veya az karboksillenmiş protein (deskarboksi protein) adı verilir. Örneğin K vitamini eksikliğinde oluşan protrombine, PIVKA-II veya des- γ -karboksi-protrombin denir. Defektin şiddetine göre bu proteinler kalsiyum iyonlarını bağlamada yetersiz kalır. Yeni doğanların K vitamini eksikliğinde, varfarin gibi K vitamini antagonistleri kullanıldığında, hepatoma gibi karaciğer hastalıklarında plazma PIVKA seviyeleri artar.

Gebelik sırasında varfarin kullanan annelerin bebeklerinde, “Fetal Varfarin Sendromu” adı verilen teratojenik bir anomali meydana gelir. Bu bebeklerde, kemik deformiteleri ve büyüme bozuklukları görülür. Yetişkinlerde varfarinin kemik üzerindeki etkileri böylesine belirgin değildir ama uzun süre kullananlarda, kemik yoğunluğunda azalma olduğu bildirilmiştir.

K vitaminine bağımlı proteinler, çözünmüş kalsiyum iyonlarını bağlayabildikleri gibi suda çözünemeyen baryum sülfat ya da baryum sitrat tuzlarına da tutunabilir. Bu sayede santrifüj edilerek plazmadan kolayca izole edilebilirler.

35.3. K Vitamini

K vitamini, K vitaminine bağımlı proteinlerin post-translasyonel modifikasyonunda bir kofaktördür. Tesadüf sonucunda keşfedilmiştir. Danimarka’da Henrick Dam 1929 yılında tavukların diyetinde kolesterolün gerekli olup olmadığını incelerken, onları lipit çözücü maddelerle ekstrakte edilmiş yemle beslemişti. Yağsız diyetle beslenen tavuklar, kanama yüzünden ölmüştü. Diğer bir grubu, yeşil yapraklı bir bitki olan kaba yoncayla beslediği zaman kanama meydana gelmemişti. Dam, bu bulguları yorumlayarak besinlerde antihemorajik bir faktörün var olduğunu keşfetmiş oldu. Araştırma, Almanca

daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada, plazmadaki GAS6'nın kardiyovasküler risk faktörü ön belirteçlerinden biri olabileceği bildirilmiştir.

GAS6/AXL yolağı, diyabetle ilgili kardiyovasküler ve böbrek fonksiyon komplikasyonlarında önemli bir mekanizmadır. Tip II diyabeti olan albuminürlü hastalarda plazma GAS6 seviyesi kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu diyabetik nefropati ile GAS6 arasında bir ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Glukozun, AXL sinyal yolağını etkilediği ve bu durumun diyabetik hastalarda damar komplikasyonu gelişimiyle ilgili olabileceği bildirilmiştir. Ekman ve arkadaşlarının 2010 yılında akut ekstremitte iskemisinde (critical limb ischemia) yaptığı bir çalışmada, plazma GAS6

ve çözünabilir AXL seviyesi kontrol grubuna oranla belirgin bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. Sünbül ve arkadaşları, psöriazisli olgularda plazma GAS6 seviyeleriyle geleneksel kardiyometabolik risk faktörleri arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, sigara içenlerde plazma GAS6 seviyesinin daha düşük olduğunu saptamıştır. Verimli ve Uras, trombotik hastalıklara zemin hazırladığı bilinen akromegali, GAS6 genine ait c.834+7G>A polimorfizmi görülme sıklığını ve plazma GAS6 seviyesini incelemiştir. Polimorfizm açısından kontrol ve hasta grupları arasında bir fark gözlenmezken, serum GAS6 seviyesi akromegali grubunda daha düşük bulunmuştur.

35.17. Kaynaklar

- Bingöl-Özakpınar Ö. İnsan trombositleri ile Gas6 (growth arrest-specific 6) proteini arasındaki ilişki. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2010.
- Cagman Z, Bingol Ozakpınar O, Cirakli Z, Gedikbasi A, Ay P, Colantonio D, et al. Reference intervals for growth arrest-specific 6 protein in adults. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77:109-14.
- Ekman C, Gottsäter A, Lindblad B, Dahlbäck B. Plasma concentrations of Gas6 and soluble Axl correlate with disease and predict mortality in patients with critical limb ischemia. *Clin Biochem* 2010;43:873-6.
- Eksi Alp E, Altinkaya N, Cagman Z, Uras F. Plasma growth arrest-specific 6 levels in term and preterm newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;1-8.
- Emekli NB, Ulutin ON. Some properties of autoprothrombin II-A anticoagulant. *Bibl Haematol* 1977;44:15-20.
- Emekli NB, Ulutin ON. The protective effect of autoprothrombin II -anticoagulant on experimental DIC in animals. *Haematologica* 1980;65:644-51.
- Erek-Toprak A, Bingol-Ozakpınar O, Karaca Z, Cikrikcioglu MA, Hursitoglu M, Uras AR, et al. Association of plasma growth arrest-specific protein 6 (Gas6) concentrations with albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Ren Fail* 2014;36:737-42.
- Eroglu M, Ozakpınar OB, Turkgeldi L, Sahin S, Herkiloglu D, Durukan B, Uras F. Plasma levels of growth arrest specific protein 6 are increased in idiopathic recurrent pregnancy loss. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1554-8.
- Esmon CT, Esmon NL. Protein C activation. *Semin Thromb Hemost* 1984;10:122-30.
- Furie B, Furie BC. Molecular basis of vitamin K-dependent gamma-carboxylation. *Blood* 1990;75:1753-62.
- Güney Dilvin Berrak. GAS6 (Growth arrest specific 6)/TAM reseptör yolağının kronik lenfositik lösemiyle ilişkisi. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi. 2015.
- Koldas M, Uras F. Avidin-biotin ELISA for measurement of prothrombin in human plasma. *Thromb Res* 2001;102:221-7.
- Nelsestuen GL, Zytkevich TH, Howard JB. The mode of action of vitamin K. Identification of gamma-carboxyglutamic acid as a component of prothrombin. *J Biol Chem* 1974;249:6347-50.
- Neşe E. Mezenkimal kök hücre farklılaşmasında Gas6 (growth arrest specific gene 6)nın rolü. Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2015.
- Otamiş T, Uras F, Uras AR, Yardımcı T. Separation/purification of vitamin K dependent plasma proteins in prothrombin complex by HPLC. *Clin Chem* 2001;47:569, Part 2 Suppl. S, A173-A174.
- Ozakpınar OB, Sahin S, Verimli N, Simsek GG, Maurer AM, Eroglu M, Tetik S, Uras F. Association between the growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c.834 + 7G>A and preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:1149-53.

- Ozsavci D, Yardimci T, Demirel GY, Demiralp E, Uras F, Onder E. Flow cytometric assay of platelet glycoprotein receptor numbers in hypercholesterolemia. *Platelets* 2002;13:223-9.
- Ozsavci D, Yardimci T, Demirel GY, Uras F, Hekim N, Ulutin ON. Apo A-I binding to platelets detected by flow cytometry. *Thromb Res* 2001;103:117-22.
- Pekgöz E, Uras F, Uras AR, Akın G, Yardımcı T, Ulutin ON. Production of antibodies against bovine factor X and protein S by immunization of rabbits. *Turk J Med Sci* 1993;19:383-90.
- Price PA, Urist MR, Otawara Y. Matrix Gla protein, a new gamma-carboxyglutamic acid-containing protein which is associated with the organic matrix of bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1983;117:765-71.
- Price PA. Role of vitamin-K-dependent proteins in bone metabolism. *Annu Rev Nutr* 1988;8:565-83.
- Seegers WH, Novoa E, Henry RL, Hassouna HI. Relationship of "new" vitamin K-dependent Protein C and "old" autoprothrombin II-a. *Thromb Res* 1976;8:543-52.
- Seegers WH, Smith HP, Warner ED, Brinkhouse KM. The purification of prothrombin. *J Biol Chem* 1938;123:751-4.
- Seegers WH, Ulutin ON. Autoprothrombin II (Autoprothrombin II Anticoagulant). *Thromb Diath Haemorrh* 1961;5:456-62.
- Sener A, Ozsavci D, Oba R, Demirel GY, Uras F, Yardimci KT. Do platelet apoptosis, activation, aggregation, lipid peroxidation and platelet-leukocyte aggregate formation occur imultaneously in hyperlipidemia? *Clin Biochem* 2005;38:1081-7.
- Sipahi T, Duru F, Yarah N, Akar N. Compound heterozygosity for factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in a child with Budd-Chiari syndrome. *Eur J Pediatr* 2001;160:198.
- Stenflo J, Fernlund P, Egan W, Roepstorff P. Vitamin K dependent modifications of glutamic acid residues in prothrombin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:2730-3.
- Stenflo J. A new vitamin K-dependent protein. Purification from bovine plasma and preliminary characterization. *J Biol Chem* 1976;251:355-63.
- Sunbul M, Cagman Z, Gerin F, Ozgen Z, Durmus E, Seckin D, et al. Growth arrest-specific 6 and cardiometabolic risk factors in patients with psoriasis. *Cardiovasc Ther* 2015;33:56-61.
- Suttie JW. Vitamin K-dependent carboxylase. *Annu Rev Biochem* 1985;54:459-77.
- Tie JK, Stafford DW. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *J Thromb Haemost* 2016;14:236-47.
- Ulutin ON, Johnson JF, Seegers WH. Autoprothrombin II of human origin. *Am J Physiol* 1961;201:660-2.
- Ulutin ON, Seegers WH. Plazmadan elde edilen yeni bir inhibitör. *İstanbul Üniv Tıp Fak Mec* 1962;28:244.
- Uras AR, Uras F, Yardımcı T, Ulutin ON. Purification of factor IX, factor X, protein S and protein C from bovine plasma and evaluation with HPLC. *Turk J Med Sci* 1994;22:89-95.
- Uras AR, Uras F, Yardımcı T, Ulutin ON. Purification of prothrombin from bovine plasma and its evaluation with HPLC. *J Phar Univ Marmara* 1991;7:95-105.
- Uras F, Küçük B, Bingöl Özakpınar Ö, Demir AM. Growth Arrest-Specific 6 (Gas6) and TAM Receptors in Mouse Platelets. *Turk J Haematol* 2015;32:58-63.
- Uras F, Uras AR, Özkazanç D, Yardımcı T, Ulutin ON. Purification of human prothrombin and preparation of antibody. *Turk J Med Sci* 1994;21:239-43.
- Uras F, Uras AR, Yardimci T, Sardana MK. Determination of the N-terminal amino acid sequence of the purified prothrombin from a patient with liver cirrhosis. *Thromb Res* 2000;99:277-83.
- Uras F, Uras AR, Yeni Gla-Proteinleri: Gas6 ve Matrix Gla-Proteini. *Tromboz Hemostaz ve Anjiyoloji* (Editör O.N. Ulutin), Sayfa 39-51, 2006.
- Verimli Nihan. Akromegali ile "growth arrest-specific 6" ilişkisi. *Marmara Üniversitesi/Sağlık Bilimleri Enstitüsü/Biyokimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi*; 2015.
- Yıldız F, Acunaş B, Cidol Ş, Uras F, Say A. Oral ve intramüsküler K vitamini uygulama etkinliğinin plazma K vitamini eksikliğine bağlı-protein ölçümleri ile belirlenmesi. *Haseki Tıp Bülteni* 1996;34:41-5.
- Yıldız Z, Deda G, Akar N. Prothrombin G20210A and A19911G mutations in Turkish pediatric stroke patients. *Turk J Haematol* 2006;23:197-9.

SİYALİK ASİT

Ezel USLU
Şehkâr OKTAY

36.1. Tarihçe

Siyalik asit ilk kez 1936'da İsveçli araştırmacı Gunnar Blix tarafından tükürük müsininden izole edildi ve moleküle Yunan dilinde sialos (saliva) kelimesine dayanarak siyalik asit (Sia) adı verildi. Molekül geçen yüzyılın ortalarından itibaren birçok araştırmacının ilgisi çekti; Ernst Klenk, Richard Kuhn, Tamio Yamakawa, Alfred Gottschalk, Noboro Hiyaama siyalik asit ile ilgili çalışmalar yaptı. 1955'te Gottschalk siyalik asidin nöraminik asit türevi olduğunu ortaya koydu. Erwing Chargaff influenza virüsünde, Karl Meyer ise bakterilerde siyalik asit salınmasına neden olan bir enzim tespit etti; 1957 tarihinde Gottschalk bu enzime "nöraminidaz" (siyalidaz) adını verdi. 1980'de 30'dan fazla siyalik asit bilinirken bugün nöraminik asidin desamino formu olan 2-keto-3-deoksinonik asidin (Kdn) bulunması ile siyalik asit ailesinin üye sayısı 50'nin üzerine çıkmıştır.

36.2 Yapı

Siyalik asitler yaygın dağılım gösterirler, gelişmiş hayvanlarda bulunduğu gibi bazı mikroorganizmalarda da tespit edilmiştir. Siyalik asitler organizmada glikokonjugat yapılarda, N-glikan ve O-glikan terminal dallarda ve gangliozitlerde yer alır. Yapılara aktarım CMP-Sia kullanılarak siyaliltransferazlarla (ST) yapılır. Bağlantı yeri C3 ve C6 konumundaki galaktoz veya C6 konumundaki N-asetil galaktozamin kalıntılarıdır. Glikanlarda internal pozisyonda bulunan siyalik asit kalıntıları diğer siyalik asitle C8 pozisyonunda bağlanır.

Siyalik asitler 9C'lu alfa keto yapıya sahip, asidik monosakkaritler olup (Şekil1) monomerik, dimerik, oligomerik veya polimerik yapıda bulunabilirler. C-5 konumunda N-asetil (N-asetil

nöraminik asit) veya hidroksil grubu (Kdn) bulunabilir. 5-N-asetil grubu hidroksillenebilir, bu durumda N-glikolnöraminik asit (Neu5Gc) oluşur, 5-amino grubu N-asetillenmemişse nöraminik asit (Neu) meydana gelir. Dört primer Sia molekülü – 5 N-Asetil Nöraminik Asit (Neu5Ac), 5 N-Glikolil Nöraminik Asit (Neu5Gc), Kdn- C-4, C-7, C-8'de bir veya daha fazla hidroksil grubu, C-9'da O-asetil, O-metil, O-sulfat, O-laktil veya fosfat grupları taşıyabilir. Tay-Sachs hastalığında beyinde Neu5Ac'nin 1-tauryl türevi tespit edilmiştir. C-1'de bulunan karboksil grubu fizyolojik pH'da iyonize olur; hidroksil grupları ile lakton veya C-5'teki serbest amino grubu ile laktam oluşturabilir. Siyalik asitler taşıdıkları negatif yük nedeniyle birçok biyolojik işlemlerde önemli rol alır. Serbest siyalik asitler doymamış ve anhidro formda bulunur.

36.3. Adlandırma

Neu kısaltması çekirdek yapının nöraminik asit, Kdn ise 2-Keto-3-deoksinonik asit olduğunu ifade eder. Ac-asetil, Gc- glikol, Me-metil, Lt-laktil, S-sulfat yerleşimlerini gösterir. Yerleşen grupların hangi karbonlara ait olduğu da rakamlarla gösterilir (Neu5Gc). Yapı hakkında bilgi yoksa genel kısaltma Sia'dır, C9 konumunda asetil grubu içeren örnekte olduğu çok az bilgi varsa Sia9Ac kısaltması kullanılır.

Doymamış siyalik asitler ve N-asetil nöraminik asit-9-fosfat hariç diğerleri oligosakkarit, polisakkarit, glikoprotein, gangliozit ve lipopolisakkaritlerin yapısında yer alır. Neu5Ac9P Sia sentezinde oluşan ara üründür.

Üzerinde en çok çalışma yapılmış moleküller Neu5Ac ve Neu5Gc'dir. Neu5Gc hayvansal yapıda bulunur, sağlıklı insanlarda bulunmaz fakat bazı türlerde tespit edilmiştir.

Resorsinol metodu: İlk kez Svennerholm tarafından ortaya koyulmuş, daha sonra çeşitli araştırmacılar tarafından modifiye edilmiştir. Metotta önce glikokonjugat yapısındaki siyalik asit hidroliz edilir, daha sonra resorsinol ve Cu^{2+} ile renkli bileşik oluşturulur.

Tiyobarbitürik asit metodu: Periyodik asit okside edici olarak kullanılarak siyalik asitten formil pirüvik asit oluşturulur, bu molekül de tiyobarbitürik asitle pembe renkli bileşik verir. Bu metot formil pirüvik asit veren başka maddelerle interferans yapar, bu nedenle metotta çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır.

Katopodis ve Stock siyaloglikoproteinlerden ayrı olarak siyalolipit tayini için metot ortaya koymuş, daha sonra da Svennerholm bu metodu geliştirmiştir. Fakat metot siyalik aside spesifik değildir, $\alpha 1$ -asitglikoprotein gibi bazı maddeler interferans yaparlar.

36.8.2. Enzimatik Metodlar

Aralarında sonuçlar açısından önemli farklılık olmamasına rağmen enzimatik metodlar

kolorimetrik metodlara göre daha doğru sonuç verir.

N-Asetilnöraminat Piruvat Liyaz Metodu

Siyalik asit N-asetilnöraminik asit aldolaz katalizörlüğünde parçalanarak piruvat ve N-asetil mannoz amin oluşturulur, daha sonra yapılan oksidasyon sonunda hidrojen peroksit ortaya çıkar. Hidrojen peroksit, peroksidaz varlığında renkli 4-aminoantiprin ve N-etil-N- hidroksi-etil-3-toluidin ürünlerini verir.

Kolorimetrik ve enzimatik metodlar siyalik asit çeşitleri arasındaki farkı ayırt etmez. Bu nedenle ince tabaka kromatografisi (TLC), yüksek basınçlı likit kromatografisi (HPLC), gaz-likit kromatografi, nükleer manyetik rezonans spektroskopisi, lektin ve monoklonal antikörler kullanılır. Bu metodlar öncekilere göre çok daha güvenilir sonuçlar verir.

Son dönemlerde serbest ve total SA düzeyleri likit kromatografi-tandem kütle spektrometrisi, HPLC-elektrosprey tandem kütle spektrometrisi ve fluometrik HPLC metodları ile çok daha hassas olarak ölçülmektedir.

36.9. Kaynaklar

- Angata K, Fukuda M. Polysialyltransferases: major players in polysialic acid synthesis on the neural cell adhesion molecule. *Biochimie* 2003; 85: 195-206.
- Bardor M, Nguyen DH, Diaz S, Varki A. Mechanism of uptake and incorporation of the non-human sialic acid N-glycolylneuraminic acid into human cells. *J Biol Chem* 2005; 280: 4228-37.
- Bulaia T, Bratosinb D, Ponsa A, Montreuil J, Zanetta JP. Diversity of the human erythrocyte membrane sialic acids in relation with blood groups. *FEBS Letters* 2003; 534: 185-9.
- Cho A, Malicdan MCV, Miyakawa M, Nonaka I, Nishino I, Noguchi S. Sialic acid deficiency is associated with oxidative stress leading to muscle atrophy and weakness in the GNE myopathy. *Hum Mol Genet* 2017; 26: 3081-93.
- Colley KJ, Kitajima K, Sato C. Polysialic acid: biosynthesis, novel functions and applications. *Crit Rev Biochem Mol* 2014; 49: 498-532.
- Corfield AP, Myerscough N, Warren BF, Durdey P, Paraskeva C, Schauer R. Reduction of sialic acid O-acetylation in human colonic mucins in the adenoma-carcinoma sequence. *Glycoconjugate J* 1999; 16: 307-17.
- Crook M. The determination of plasma or serum sialic acid. *Clin Biochem* 1993; 26: 31-8.
- Crook MA, Earle K, Morocutti A, Yip J, Viberti G, Pickup JC. Serum sialic acid, a risk factor for cardiovascular disease, is increased in IDDM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria. *Diabetes Care* 1994; 17: 305-10.
- Go S, Sato C, Yin J, Kannagi R, Kitajima K. Hypoxia-enhanced expression of free deaminoneuraminic acid in human cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 357: 537-42.
- Iijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S, Yamazaki M. Novel biological function of sialic acid (N-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger. *FEBS Lett* 2004; 561: 163-6.
- Khalili P, Sundstrom J, Jendle J, Lundin F, Jungner I, Nilsson PM. Sialic acid and incidence of hospitalization for diabetes and its complications during 40-years of follow-up in a large cohort: the Varmland survey. *PCDE* 2014; 8: 352-7.

- Li Y, Chen X. Sialic acid metabolism and sialyltransferases: natural functions and applications. *Appl Microbiol Biotechnol* 2012; 94: 887-905.
- Mahajan VS, Pillai S. Sialic acids and autoimmune disease. *Immunol Rev* 2016; 269: 145-61.
- Miyagi T, Tsuiki S. Purification and characterization of cytosolic sialidase from rat liver. *J Biol Chem* 1985; 260: 6710-6.
- Miyagi T, Tsuiki S. Rat-liver lysosomal sialidase. Solubilization, substrate specificity and comparison with the cytosolic sialidase. *Eur J Biochem* 1984; 141: 75-81.
- Miyagi T, Wada T, Yamaguchi K, Hata K. Sialidase and malignancy: a minireview. *Glycoconj J* 2004;20(3):189-98.
- Ogasawara Y, Namai T, Yoshino F, Lee MC, Ishii K. Sialic acid is an essential moiety of mucin as a hydroxyl radical scavenger. *FEBS Lett* 2007; 581: 2473-7.
- Prajna K, Kumar JA, Rai S, Shetty SK, Rai T, Shrinidhi, et al. Predictive value of serum sialic Acid in type-2 diabetes mellitus and its complication (nephropathy). *J Clin Diagn Res* 2013; 7: 2435-7.
- Rabinovich GA, van Kooyk Y, Cobb BA. Glycobiology of immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1253: 1-15.
- Rutishauser U. Polysialic acid in the plasticity of the developing and adult vertebrate nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 26-35.
- Sabzwari M, Ahmad M, Majeed M, Riaz M, Umair M. Serum sialic acid concentration and type-2 diabetes mellitus. *Professional Med J* 2006; 13: 508-10.
- Sato C, Kitajima K. Disialic, oligosialic and polysialic acids: distribution, functions and related disease. *J Biochem* 2013; 154: 115-36.
- Schauer R, Kamerling J. Glycoproteins II. Montreuil J, Vliegenthart JFG, Schachter H, editors. Elsevier, Amsterdam; 1997.
- Schauer R. Chemistry, metabolism, and biological functions of sialic acids. *Adv Carbohydr Chem Bi* 1982; 40: 131-234.
- Schauer R. Victor Ginsburg's influence on my research of the role of sialic acids in biological recognition. *Arch Biochem Biophys* 2004; 426: 132-41.
- Sillanauke P, Ponnio M, Jaaskelainen IP. Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur J Clin Invest* 1999; 29: 413-25.
- Takahashi K, Hosono M, Sato I, Hata K, Wada T, Yamaguchi K, et al. Sialidase NEU3 contributes neoplastic potential on colon cancer cells as a key modulator of gangliosides by regulating Wnt signaling. *Int J Cancer* 2015; 137: 1560-73.
- Varki A, Schauer R. Sialic Acids. Varki A, Cummings RD, Esko JD, Freeze HH, Stanley P, Bertozzi CR, Hart GW, Etzler ME, editors. *Essentials of Glycobiology*. 2nd ed. Chapter 14, Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2009.
- Varki A. Diversity in the sialic acids. *Glycobiology* 1992; 2: 25-40.
- Varki A. Multiple changes in sialic acid biology during human evolution. *Glycoconj J* 2009; 26: 231-45.
- Varki A. Sialic acids in human health and disease. *Trends Mol Med* 2008; 14: 351-60. 25. Shivananda Nayak B, Duncan H, Laloo S, Maraj K, Matmungal V, Matthews F, et al. Correlation of microalbumin and sialic acid with anthropometric variables in type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 243-7.
- Wang B, Downing JA, Petocz P, Brand-Miller J, Bryden WL. Metabolic fate of intravenously administered N-acetylneuraminic acid-6-14C in newborn piglets. *Asia Pas J Clin Nutr* 2007; 16: 110-5.
- Wang J, Wu G, Miyagi T, Lu ZH, Ledeen RW. Sialidase occurs in both membranes of the nuclear envelope and hydrolyzes endogenous GD1a. *J Neurochem* 2009;111(2):547-54.
- Waters PJ, Lewry E, Pennock CA. Measurement of sialic acid in serum and urine: clinical applications and limitations. *Ann Clin Biochem* 1992; 29: 625-37.

AĞIZ BİYOKİMYASI

Yıldız ATAMER

37.1. Giriş

Ağız içi boşluğunu (Oral kavite) oluşturan dokular, dişler ve tükürük birbirleriyle biyokimyasal bir etkileşim içerisinde olup ağız ekosistemini sağlayan dinamik, benzersiz özelliklere sahip, kompleks ve fonksiyonel oluşumlardır. Oral kavite bir boşluk olmasına karşın anatomik bakımdan homojen olmayıp çok fazla alt anatomik yapıları içerirler. Üst-alt dudak ve yanağın mukozası, diş etleriyle dişler, sert damak, yumuşak damağın bir bölümü, dil korpusu, ağız tabanı ve retromolar trigondan oluşur. Oral kavite, vital fonksiyonlara sahiptir; dil ve dişler yardımıyla çiğnemeyi, enzimleri salgılayarak sindirim, dilin kemoreseptörleri yardımıyla tad almayı, larinks, dil, yanaklar ve dudaklar yardımıyla konuşma, yumuşak damak yardımıyla yutkunmayı sağlarlar. Görevi, salgı yaparak ağızdaki yumuşak dokuları korumaktır ve mukoz yapıda olan membranla kaplıdır. Oral mukoza fibroblast ve bağ dokusu ana bileşenleriyle kan damarları, makrofajlar ve ekstrasellüler matriksten oluşan lamina propria ve submukozaya yayılmış çok katlı epitel hücrelerinden oluşur. Ağız ile tüm gastrointestinal sistemde dışa açılan yüzey mukoza tabakasıyla kaplıdır. Dişler ise sert dokulardır ve kemik dokusuna benzerler; Dentin ve sementumun organik matriksi, kemik organik matriksine benzer. Ağırlıklı olarak biyolojik apatit (hidroksiapatit), kollajen-I ve diğer kollajen olmayan proteinleri (osteokalsin) içeren organik bileşenlerden oluşur. Dişler üç farklı sert dokudan (enamel, dentin ve sement) oluşmuştur. Her ne kadar organik bileşen içeriyorsa da, mineral bileşen miktarında farklılık gösterir (mine içinde % 96). Diş dokusu metabolik olarak aktiftir. Olgun kemik dokusunun yeniden resorpsiyonu (osteoklastların baskın olduğu aktivite) ve yeni kemik

dokusunun remodellingi (osteoblastların baskın aktivitesi) yani, kemik oluşumu söz konusudur. Diş dokusu için mineralizasyon ve demineralizasyon süreci temel önem taşımaktadır. Bu işlemdeki temel rol, remineralizasyon işlemi için iyon (kalsiyum iyonları, fosfat, flüorür) kaynağı olan tükürük tarafından gerçekleştirilir.

Diş ve dişetiyle mukoza tabakası ağız kavitesinin zeminini oluştururken, ağız içi sıvısı olan tükürükle beraber aralarında dengeli, karşılıklı iletişim vardır.

37.2. Diş Dokuları ve Biyokimyası

Özelleşmiş dokulardan oluşan diş, kompleks bir sistemdir. Epitelyum ve bağ dokusundan orijinlerini alan dişlerde mine, dentin ile sement sert dokulardan olup, pulpa yumuşak bir dokudur. Dişin önemli bir bölümünü dentin dokusu sarar, dentin dış yüzünü mine çevreler. Mine dokusu, ameloblast hücreleri tarafından oluşturulur. Kökte ise dentin dokusu, sement tabakası ile örtülüdür.

37.2.1. Mine (Enamel) Yapısı ve Biyokimyası

Dişin en sert kısmıdır ve dişin tacını örten koruyucu bir doku işlevini görür. Mine, birbirine kenetlenmiş prizmalardan oluşur. Diş ağızda kuron denilen görünen yüzeyi saran beyaz, parlak ve sert bir yapıdadır. Dolayısıyla çiğneme basıncı karşısında fraktürlere karşı direnebilir. Ancak aynı zamanda kırılğan ve fraktürlere meyillidir. Mine, yarı geçirgen yapıya sahip olduğundan altındaki dentin ve restoratif dental materyaller, dişin görüntüsünü önemli miktarda etkilerler. Dentin ile kemik dokusunda kollajen varken mine kollajen içermez. Mine kristal yapısında az denecek miktarda amelogenin ile enamelin proteinleri vardır.

37.11. Kaynaklar

- Abdelrazik M, Baghdadi H and Alali K. Functional biochemistry and microbiology of human Saliva. Review Article. Int J Academic Sci Res 2013; 1(1):52-59.
- acikarsiv.ankara.edu.tr/browse/31556/Çürük Etiyolojisi.doc
- Barbosa da Silva CB, Romário da Silva D, Avelar de Macedo Ferreira S, de Sousa Rodrigues AD, Allan de Jesus Reis Albuquerque and Sandra Aparecida Marinho. Salivary Diagnostics, Current Reality and Future Prospects. Emerging Trends in Oral Health Sciences and Dentistry 2015; 673-689.
- Bonne NJ, Wong DTW. Salivary biomarker development using genomic, proteomic and metabolomic approaches. Genome Medicine 2012; 4(82):1-12.
- Buduneli N. Tükürük Ders Notları. Ege Üniv. Diş Hek. Fak, 2003.
- Del Vigna de Almeida, Trindade Gregio AM, Naval Machado MA, Soares de Lima AA, Azevedo LR. Saliva Composition and Functions: A Comprehensive Review. J Contemporary Dent Pract 2008; 9(3):1-11.
- Dodds MWJ, Johnson DA, Chih-Ko Y. Health Benefits of Saliva: A Review. J of Dentistry 2005; 33, 223-233.
- Erten H. Tükürüğün Ağız ve Diş Sağlığı Açısından Önemi ve Koruyucu Fonksiyonları. Gazi Üniv. Diş Hek.Fak.Derg. 2003; 20(1):61-65.
- Gökay O. Çürük Etiyolojisi Ders Notları. Diş Hastalıkları ve Tedavisi Ana Bilim Dalı, 2017
- Gürten SV. Tükürüğün Biyokimyası, İşlevleri ve Ağız Sağlığı Açısından Önemi. Ege Üniv.Tıp Fak. Biyokimya AD. Diş Hek.Bitirme Tezi, 2005.
- Kierszenbaum AL. Histoloji ve Hücre Biyolojisi. Çeviri Editörü: Prof. Dr. Ramazan Demir. Palme Yayıncılık, Ankara, 2006.
- Levine M. Topics in Dental Biochemistry. Springer Heiderberg, 2011.
- Malamud D. Saliva as a diagnostic fluid. Dent Clin North Am 2011; 55(1):159 –178.
- Rantonen P. Salivary Flow And Composition in Healthy And Diseased Adults. Institute of Dentistry, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finland, 2003.
- Raymond G, Schipper A, Erika Silletti A, Monique H, Vingerhoed S. Saliva as research material: biochemical, physiochemical, and practical aspects. Archives of Oral Biology 2007; 52:1114-35.
- Sachdeva S, Noor R, Mallick R, Perwez E. Role of Saliva in Complete Dentures: An Overview. Annals of Dental Specialty 2014;2(2):51-54.
- Singh SP. A Textbook of Dental Biochemistry. CBS Publishers, 1989.
- Spielmann N, Wong DT. Saliva: diagnostics and therapeutic perspectives. Oral Dis 2011; 17(4): 345-354.
- Subramaniam V. Salivary biochemistry of the healthy oral ecosystem. Top Institute Food and Nutrition (ACTA)2017;8-19.
- Szabelska A, Tatara MR and Krupski W. Interrelationships between Bone Metabolism Markers and Deciduous Teeth and Mandible Properties in Polish Merino Sheep. Journal of Hard Tissue Biology 2017; 26(3):249- 256.
- Ulusoy N. Diş Sert Dokuları (Mine; Dentin; Sement) Histolojisi. 1-23, 2016. Available from URL:http://docs.neu.edu.tr/staff/nuran.ulusoy/Diş%20sert%20dokuları(Mine,%20Dentin;%20Sement)%20histolojisi_12.pdf.
- Williams RAD, Elliot JC. Basic and Applied Dental Biochemistry. Churchill Livingstone, Edinburg, 1989.
- Yılmaz T. Ağız ve Diş Biyokimyası. Ankara Üniv. Basımevi, 2012.

AĞIZ KOKUSU VE BİYOKİMYASAL ETKENLERİ

Serap AKYÜZ

38.1. Ağız Kokusu Nedir?

Ağız kokusu (halitosis), ağız içi nedenlerle ve/veya ağız dışından kaynaklanan kötü veya hoş gitmeyen kokuyu tarif eden ve çok eski yıllardan beri toplumda görülen bir durumdur. Tıp tarihinde ağız kokusuna ait ilk belgeler milattan önce 1550 yılına aittir. Ağız kokusu ilk kez Howe tarafından 1874 yılında tanımlanmış ve sosyal afet olarak nitelendirilmiştir.

Ağız kokusu, Latince 'halitus' (nefes) ve Yunanca 'osis' (patolojik oluşum) kelimelerinden türetilmiştir. Ayrıca ağız kokusu "fotor ore, fotor ex ore, fotor narium ve kötü nefes" gibi değişik olarak da adlandırılmıştır. Ağız kokusu bir hastalık olmayıp oral, sistemik veya psikolojik bir durumun belirtisidir. Kişiler arasındaki ilişkiyi ve kendini ifade etmeyi etkilemesinden dolayı ağız kokusu günümüzde giderek artan bir popülerite kazanmıştır. Sosyal etkisinin yanı sıra patolojik ağız kokusu oral patolojiler içerisinde en yaygın semptom ve endikasyonlardan biri olarak düşünülür.

Ağız kokusunun başlıca nedenleri arasında çok derin diş çürükleri, canlı olmayan diş pulpası, ağızda gıda sıkışması, ağız enfeksiyonları, dişeti hastalıkları, başarısız diş dolguları, azalmış tükürük salgısı, sigara içme ve yetersiz ağız bakımı (diş fırçalama ve diş ipi kullanımı) yer alır.

Ağız kokusu sosyal baskı, psiko-sosyal stres ve kişide özgüven problemi oluşmasına yol açabilmektedir. Sosyal çevrenin bu kadar önemli olduğu günümüzde ağız kokusunun birey üzerinde yaratacağı psikolojik travma da güçlü olacaktır. Ağız kokusu hem çocukların hem de yetişkinlerin ortak sorunudur ve yaşla birlikte artmaktadır. Adenoid hipertrofisi olan çocuklarda ağız kokusu daha yoğun olmaktadır.

Ağız kokusu çoğu zaman ağız, burun ve nazofarinksten kaynaklanır ve kişilerin yaşam kalitesini bozar. Birçok insanın korkulu rüyası olan ağız kokusunun giderilmesine yönelik olarak günümüzde pek çok farmakolojik ajan ve kozmetik ürün piyasada mevcuttur.

38. 2. Ağız Kokusu Sıklığı

Ağız kokusu dünyada kişileri mağdur eden 100 neden arasında kabul edilmekte ve sıklığının % 22 ile % 50 arasında değiştiği bildirilmektedir.

Japonya'da okul çocuklarında yapılan bir çalışmada % 42 oranında ağız kokusu problemi bildirilmiştir. Kore'de yetişkinlerde yapılan bir başka çalışmada ise bu oranın % 23.6 iken, İsviçre'deki yetişkinlerde yapılan çalışmada % 32 olduğu belirtilmiştir.

Hollanda'da 1966 yılında yapılan bir diğer çalışmada 11,625 kişi ağız kokusu açısından incelemiş ve 60 yaş üzeri bireylerin %25'inde mevcut olduğu bildirmiştir. 20 yaş altı bireylerde bu oran %10 olarak bulunmuştur. Çin'de 15-64 yaş arası 2,000 kişinin tarandığı bir çalışmada ise ağız kokusu sıklığı % 27.5 olarak , İsviçre'de 626 kişinin ağız kokusu taramasında ise % 20 civarında olduğu tespit edilmiştir. Yokoyama ve ark (2010) Japonya'da lise çağındaki çocuklarda ağız kokusu sıklığını % 39.6 gibi yüksek bir oran olarak bildirmiştir. Al-Ansari ve arkadaşlarının Kuveytli 1,551 yetişkin ile yaptıkları anket çalışmasının sonuçlarına göre, kişinin kendi beyanına dayalı ağız kokusu varlığı %23 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalarda ağız kokusu sıklığı toplumda % 2.4 ile % 45 arasında geniş aralıkta değişmektedir. Sigara kullanımının ağız kokusuna etkisi ile ilgili olarak Kuzey

psikososyal baskı ve stres oluşturarak hayat kalitesini negatif yönde etkiler. Ağız kokusunun saptanması ve tedavisinde tıp ve diş ve hekimleri birlikte hareket etmelidir. Sonuç olarak çocuk diş hekimlerinin (Pedodontistlerin) ve aynı zamanda tüm diş hekimlerinin ağız kokusu konusunda yeterli bilgiye sahip olması, sağlıklı nesillerin yetişmesi açısından önem taşımaktadır.



Şekil 38.12. Dil fırçası.

38.8. Kaynaklar

- Akcan A, Boz A Oyguncu S, Turhan M. Halitosis, Yeni Tıp Derg 2008;25:134-137.
- Akpınar A, Ataoglu T, Bostancı V, Marakoglu I, Sezer H. Tip II diyabetli periodontitis hastalarında periodontal tedavinin ağız kokusuna etkisi. Cumhuriyet Dental Journal 2008;11(1): 28-34.
- Akşit D. Dispeptik yakınması olan çocukların dental plak ve tükürük örneklerinde *Helicobacter Pylori* varlığının gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu ile incelenmesi ve oral bulgular ile karşılaştırılması, M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora tezi, 2014.
- Al-Ansari JM, Boodai H, Al-Sumait N, et al. Factors associated with self-reported halitosis in Kuwaiti patients. J Dent 2006;34:444-9
- Amano A, Yoshida Y, Oho T, Koga T. Monitoring ammonia to assess halitosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002;94(6):692-696.
- Amir E, Shimonov R, Rosenberg M. Halitosis in children. The Journal of Pediatrics 1999;134(3): 338-343.
- Aydın M. Teşhisten tedaviye ağız kokusu. Nobel Tıp Kitapevi, 2008.
- Bilgin S, Ersoy İ, Göregen M, Erdem A. Ağız kokusu için olası risk faktörlerinin araştırılması SDU Sağlık Bilimleri Dergisi 6(3): 131-135, 2015
- Bilgin MS, Ersoy İ, Göregen M, Erdem A. Ağız Kokusu İçin Olası Risk Faktörlerinin Araştırılması (Evaluation of Possible Risk Factors For Halitosis.) SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2015;6(3): 131-135.
- Bollen C M, Beikler T. Halitosis: the multidisciplinary approach. International Journal of Oral Science 2012;4(2): 55.
- Deutscher H, Derman S, Barbe AG, Seemann R, Noack MJ. The effect of professional tooth cleaning or non-surgical periodontal therapy on oral halitosis in patients with periodontal diseases. A systematic review. Int J Dent Hyg 2017.
- Eltas A, Eriş S. Agresif ve kronik periodontitisli hastalarda ağız kokusunun karşılaştırılması İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2012; 1(2): 34-38.
- Göktürk Ö, Devrim İ. Ağız Kokusu. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2014;24(Supp. 9): 85-91.
- Gülşen M. Ağız Kokusu (Halitosis). Güncel Gastroenteroloji 2012;16(3): 199-210.
- Hoshi K, Yamano, Y, Mitsunaga A, Shimizu S, Kagawa, J, Ogiuchi H. Gastrointestinal diseases and halitosis: association of gastric *Helicobacter pylori* infection. International Dental Journal 2002;52(S5P1), 207-211.
- Kapoor A, Vishakka GJ, Malhotra R, Kaur S, Singh K. Halitosis – Revisited Indian Journal of Dental Sciences. 2011; 5, 3.
- Kırzioğlu Z, Ceyhan D. Çocuklarda ve Gençlerde Ağız Kokusu Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2007;13(2):63-70
- Kozlovsky A, Goldberg S, Natour I, Rogatky-Gat A, Gelenrter I, Rosenberg M. Efficacy of a 2 phase oil:water mouthrinse in controlling oral malodor, gingivitis, and plaque J Periodontol 67(6):577-582.
- Kuşakçı Ş, Tümer H, Sosyodemografik yapı ve sigara kullanımının ağız kokusu üzerine etkisinin organoleptik yöntem ve halimeter® ile değerlendirilmesi, Cumhuriyet Dental J 2014; 17(1): 14 – 26.
- Miyazaki H, Sahao S, Katoh Y, Takehara T. Correlation between volatile sulphur compounds and certain

- oral health measurements in the general population. *J Periodontol* 1995;66:679-84.
- Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, Halpern Z. Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association. *Oral Diseases* 2007;13(6): 581-585.
- Motta L J, Bachiega J C, Guedes C C, Laranja L T, Bussadori S K. Association between halitosis and mouth breathing in children. *Clinics* 2011;66(6): 939-942.
- Muniz F W M G, Friedrich S A, Silveira C F, Rösing C K. The impact of chewing gum on halitosis parameters: a systematic review. *Journal of Breath Research* 2017;11(1).
- Murata T, Yamaga T, Iida T, Miyazaki H, Yaegaki K. Classification and examination of halitosis. *International Dental Journal* 2002;52(S5P1): 181-186.
- Nakano F, Miyoshi S, Murakami T. New ellagitannins from Tiencha and their inhibitory activity against dental plaque. *Journal of Natural Medicines* 2017;71(3): 545-552.
- Nazir M A, Almas K, Majeed M I. The prevalence of halitosis (oral malodor) and associated factors among dental students and interns, Lahore, Pakistan. *European Journal of Dentistry* 2017;11(4): 480.
- Porciani P F, Grandini S. Effect of Green Tea-Added Tablets on Volatile Sulfur-Containing Compounds in the Oral Cavity. *The Journal of Clinical Dentistry* 2016;27(4): 110-113.
- Rösing C K, Loesche W. Halitosis: an overview of epidemiology, etiology and clinical management. *Brazilian Oral Research* 2011;25(5): 466-471.
- Sakagami H, Tomomura. Dental Application of Natural Products. *Medicines* 2018; 14;5(1).
- Scully C, Greenman J. Halitology (breath odour: aetiopathogenesis and management). *Oral Diseases* 2012;18(4): 333-345.
- Sikorska-Żuk M, Bochnia M. Halitosis in children with adenoid hypertrophy. *Journal of Breath Research*. 2017. doi: 10.1088/1752-7163/aa9b3a.
- Silva M F, Cademartori M G, Leite F R, López R, Demarco F F, Nascimento G G. Is periodontitis associated with halitosis? A systematic review and meta-regression analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 2017;44(10): 1003-1009.
- Soares L G, Tinoco E M B. Prevalence and related parameters of halitosis in general population and periodontal patients. *OA Dent* 2014;2: 1-7.
- Şeker B K, Tümer H. Sınırlı Kuzey Kıbrıs Türk Popülasyonunda Sosyodemografik Yapı ve Sigara Kullanımının Ağız Kokusu Üzerine Etkisinin Değerlendirilmesi. *Cumhuriyet Dental Journal* 2014;17(1): 14-26.
- Turhan M, Oktay D. Halitozis. *Yeni Tıp Dergisi* 2008;25(3): 135.
- Van den Broek AM, Feenstra L, de Baat C. A review of the current literature on aetiology and measurement methods of halitosis 2007; *J Dentistry* 35(8):627-635.
- Wilhelm D, Himmelmann A, Axmann E M, Wilhelm K P. Clinical efficacy of a new tooth and tongue gel applied with a tongue cleaner in reducing oral halitosis. *Quintessence International* 2012;43(8): 709-719.
- Yokoyama OS, Ohnuki M, Shinada K, Ueno M, Wright FA, Kawaguchi Y. Oral malodor and related factors in Japanese senior high school students. *J Sch Health*. 2010;80(7):346-52.
- Yücel S E, Eltas A. Kronik periodontitisin tedavisinde gaz ozon kullanımının halitosise etkisi. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2013; 1: 1-4.

BAĞ DOKUSU ve YARA İYİLEŞMESİ

Tuğba AKBAY

39.1. Bağ Dokusu ve Tipleri

Bağ dokusu, hücrelerarası boşlukları doldurarak hücrelerin birbirine bağlanmasını sağlayan mezenşimal kökenli bir dokudur. Epitel dokunun altında; deri, tendonlar, kıkırdak ve kemikte yaygın olarak bulunur. Kahverengi ve beyaz yağ dokusu, kan, kıkırdak ve kemik gibi farklı yapılar bağ dokusu spektrumu altında toplanmaktadır.

Bağ dokusu; embriyonik bağ dokusu, erişkin bağ dokusu ve özel bağ dokusu olmak üzere 3 ana grup halinde sınıflandırılabilir.

Embriyonik bağ dokusu, erken embriyonik gelişim sırasında oluşan gevşek bir dokudur. Bağ dokunun bu tipi esas olarak göbek kordonunda bulunur.

Erişkin bağ dokusu; bileşimi dokudan dokuya yapısal farklılıklar gösteren erişkinlerde bulunan dokudur. Değişen hücre ve ekstraselüler matriks oranına göre erişkin bağ dokusunun gevşek (areolar) bağ dokusu ve sıkı bağ dokusu olmak üzere iki tipi vardır. Gevşek bağ dokusu kollajen liflerden ziyade daha çok hücre içerir ve genellikle kan damarları, sinirler ve kasları çevreler. Sıkı bağ dokusu hücrelerden ziyade daha çok kollajen lifleri içerir. Kollajen lifler; tendonlar, ligamentler ve korneadaki gibi düzenli olarak dizildiği zaman, bu dokuya düzenli sıkı bağ dokusu denir. Kollajen lifler derinin dermisindeki gibi rastgele dizildiği zaman, bu doku düzensiz sıkı bağ dokusu adını alır. Retiküler ve elastik lifler düzensiz bağ dokuda daha çok bulunur. Retiküler bağ dokusu hücrelerin ve sıvının geçişine izin veren ince bir ağ örgüsü karakterindedir. Dalak, kemik iliği, lenf düğümleri ve karaciğerde bulunurlar. Elastik bağ dokusu, omurganın ligamentlerindeki düzensiz dizilmiş elastik lifleri ve aorta duvarındaki tabakalarda bulunur. Bağ dokusunun bu tipi esnekliği sağlar.

Özel bağ dokusu, embriyonik ve erişkin bağ dokusunda gözlenmeyen özgün özelliklere sahip bağ dokusu tiplerini içerir. Yağ dokusu, kıkırdak dokusu, kemik dokusu ve hematopoetik doku (kemik iliği) olmak üzere 4 tip özel bağ dokusu bulunmaktadır.

39.1.1. Bağ Dokusunun Fonksiyonları

Bağ dokusu vücutta birçok fonksiyonu yerine getirmektedir, ancak en önemli fonksiyonu; iskelet sistemi ve kas hücrelerini çevreleyen bağ dokusu kılıfından, kasları kemiklere bağlayan tendonlara kadar birçok dokuyu desteklemesi ve bağlamasıdır.

Destek: Bağ dokusu, organların gerilme ve yırtılma kuvvetlerine karşı dayanmalarını sağlar. Organize yapıları oluşturan sıkı düzenli bağ dokusu, tendonların ve ligamentlerin önemli fonksiyonel bileşenidir ve aynı zamanda kornea gibi çok özelleşmiş organlarda da bulunur. Elastin ve fibrilinden oluşan elastik lifler, germe kuvvetlerine direnç sağlarlar. Büyük kan damarlarının duvarlarında ve bazı bağlarda, özellikle ligamenta flavalarında bulunurlar. Ayrıca, hematopoetik ve lenfatik dokularda, retiküler hücreler tarafından üretilen retiküler lifler, organın parankimi (fonksiyonel kısmı) için stroma (yapısal destek) sağlamaktadırlar.

Koruma: Bağ dokusu, organları ve iskelet sistemini fibröz kapsüller ve kemik şeklinde korumakta ve doku hasarlarının onarılmasında da yer almaktadır. Bağ dokusunda yer alan özelleşmiş bazı hücreler vücutta mikroorganizmalardan da korumaktadırlar. Makrofajlar, mast hücreleri, plazma hücreleri ve eozinofiller gibi bağışıklık sisteminin hücreleri gevşek bağ dokusunda dağınık olarak bulunurlar. Dolayısıyla bu hücreleri yapısında bulunduran bağ dokusu, antijenlerin tespit edilmesi için enflamatuvar ve immün yanıtları başlatmak üzere zemin sağlayarak enfeksiyonlara karşı korunmada da yer alır.

YARA İYİLEŞMESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER



Şekil 39.8. Yara İyileşmesini Etkileyen Faktörler.

39.4. Kaynaklar

- Chodorowska G, Rogus-Skorupska D. Cutaneous wound healing. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med 2004; 59(2):403-7.
- Jarvelainen H, Sainio A, Koulu M, Wight TN, Penttinen, R. Extracellular Matrix Molecules: Potential Targets in Pharmacotherapy. Pharmacological Reviews 2009; 61(2), 198-223.
- JMY, Omar D, Pai DR, Sood S. Cellular events and biomarkers of wound healing. Indian J Plast Surg 2012; 45(2): 220-228.
- Langevin HM, Nedergaard M, Howe A. Cellular Control Of Connective Tissue Matrix Tension..J Cell Biochem 2013; 114(8): 1-11.

- Menke NB, Ward KR, Witten TM, Bonchev DG, Diegelmann RF. Impaired wound healing. Clin Dermatol 2007; 25(1):19-25.
- Neill T, Schaefer L, Iozzo RV. Decoding The Matrix: Instructive Roles of Proteoglycan Receptors. Biochemistry 2015; 54, 4583-4598.
- Reinke JM, Sorg H. Wound repair and regeneration. Eur Surg Res 2012; 49(1):35-43.
- Rozario T, DeSimone DW. The Extracellular Matrix in Development and Morphogenesis: A Dynamic View. Developmental Biology 2010; 341(1), 126-140.
- Üçgül İ, Aras S, Elibüyük U. Ekstraselüler Matris Yapısı Ve Görevleri. Uludağ Üniversitesi Mühendislik Fakültesi Dergisi 2018; 23(1): 295-310.

SERBEST RADİKALLER, ÇEŞİTLERİ, KAYNAKLARI ve HEDEFLERİ

Şermin TETİK
Enver ÇIRACI

40.1. Giriş ve Tarihçe

Son yıllarda fizyolojik koşullarda ve çeşitli hastalıklardaki rolleri nedeniyle, serbest radikaller ile ilgili araştırmalar giderek artmaktadır. Bu alanda bildirilen ilk çalışmalar 1900'de ilk kez, Michigan Üniversitesi'nde kimya profesörü olan Moses Gomberg'in canlı sistemde organik bir serbest radikal olan trifenil metil kökünün varlığından bahsetmesi sayılabilir. Ardından 1954'te Gershman, oksijen toksisitesinin serbest radikalleri oluşturma kabiliyetine bağlı olarak "serbest radikal oksijen toksisitesi teorisini" ileri sürmüştür. Aynı yıl Commoner ve arkadaşları tarafından elektron paramanyetik rezonans (EPR) çalışmaları yapılarak biyolojik materyallerde serbest radikallerin varlığı doğrulanmıştır. Kısa süre sonra Denham Harman, 1956'da, yaşlanma sürecinde serbest radikallerin merkezi bir rol oynadığını belirten "yaşlanma radikal teorisini" ileri sürmüştür. 1969'da, süperoksit anyonuna karşı ilk enzimatik savunma sistemi olan süperoksit dismutazı keşfeden Mc Cord ve Fridovich tarafından serbest radikal araştırmalarının ikinci dönemi başlatılmıştır. 1971'de ilk kez Loschen, reaktif oksijen türlerinin (ROS) hücrel metabolik solunumda üretildiğini belirtmiş ve bu söylem Nohl ve Hegner (1978) tarafından desteklenmiştir. Mittal ve Murad, 1977'de hidroksil radikalının ($\text{OH}^\cdot$), guanilat siklaz enzimini aktive ederek ikinci haberci siklik GMP oluşumuna neden olduğunu bildirmişlerdir. Daha sonra 1989 yılında Halliwell ve Gutteridge; reaktif oksijen türlerinin, oksijenin serbest radikal ve radikal olmayan türevlerini içerdiğini açıklamıştır. Bu tarihten itibaren, çeşitli patofizyolojik koşullarda serbest radikallerin rolü üzerine birçok çalışma yapılarak önemli veriler elde edilmiştir ve bu çalışmalar devam etmektedir.

40.2. Serbest Radikaller

Serbest radikaller, normal hücrel metabolizmanın ürünleridir. Bir serbest radikal, dış yörüngede bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren atom veya moleküller olarak tanımlanmaktadır. Serbest radikalin eşleşmemiş elektronu veya elektronları onun kararsız, kısa ömürlü ve oldukça reaktif hale geçmesine yol açar. Reaktivitesi yüksek olduğundan diğer bileşikler de etkiler. Böylece molekül elektronunu kaybederek serbest bir radikal haline gelir ve canlı hücrelere zarar veren zincir reaksiyonun başlamasına neden olur. Hem reaktif oksijen türleri (ROS) hem de reaktif nitrojen türleri (RNS) birlikte serbest radikalleri ve diğer radikal olmayan reaktif türlerini oluşturur. ROS/RNS, canlı sistemlerde hem yararlı hem de zararlı özelliklere sahip bileşikler olarak bilinmektedirler. Orta veya düşük ROS/RNS düzeyleri yararlı olarak kabul edilmektedir. Yüksek ROS/RNS düzeyleri ise oksidatif stres ve nitrozatif stres oluşturarak biyomoleküllere zarar vermektedir. ROS/RNS üretimi fazlaştığında ve/veya enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanların eksikliğinde, oksidatif stres ve nitrozatif stres meydana gelmektedir. Özellikle ROS; romatoid artrit, katarakt, kardiyovasküler hastalıklar, solunum yolu hastalıkları, kanser ve buna benzer çeşitli kronik hastalıklara yol açmaktadır. Ayrıca yaşlanmaya bağlı olarak oksidatif stres artmakta ve lipid, protein ve DNA gibi çeşitli biyomoleküller zarar görmektedir.

40.3. Reaktif Oksijen Türleri ve Reaktif Nitrojen Türleri

Genelde pro-oksidanlar ve oksidanlar, ROS/RNS olarak sınıflandırılmaktadır. Metabolik reaksiyonlar sırasında üretilen en önemli serbest radikaller oksijenden türeyen radikallerdir. Hem ROS hem

etkilerini göstermektedir. Proteinlerin ROS ve RNS tarafından klasik oksidasyonunun yanısıra indirgeyici şekerlerin etkisiyle modifiye olmaları mümkün olmaktadır. Bu nonenzimatik glikasyon / glikoksidasyon süreçleri Maillard reaksiyonları veya nonenzimatik glikolizasyon olarak da bilinmektedir. Nonenzimatik reaksiyonlarda indirgeyici şekerler proteinlerle reaksiyona girerler ve genellikle bu reaksiyonla Schiff baz oluşumuna öncülük edilir, yani şekerin aldehid grubu ve proteinin amino grubu arasında (genellikle lizin kalıntısının epsilon amino grubu) oluşan bir çift bağ (imin) meydana gelmektedir. İmin yapı hızlıca bir ketoamin yapısına dönüşmektedir ve bu ürün Amadori ürünü olarak isimlendirilir. Amadori ürünlerinin daha ileri reaksiyonları irreversible ileri glikasyon son ürünlerinin (AGEs) oluşmasına yol açmaktadır. Reaksiyonların pek çoğu bölge spesifiktir ve demir ve bakır gibi metallere ihtiyaç duyulan oksidasyon-redüksiyon (redoks) basamaklarından etkilenmektedir. Genel olarak oksidatif modifikasyonların sınıflandırması peptid bağlarını kıran ve okside eden reaksiyonların ayrılmasıyla yapılmaktadır. Oksidatif protein modifikasyonları spesifik ve global olarak bölünmektedir. Ditirozin oluşumu gibi spesifik modifikasyonlarda daha az olarak rezidüel ve proteinler etkilenmektedir, global olanlarda ise karbonil grupları oluşur ve örnekteki proteinin substantial fraksiyonları daha az veya daha çok olmak üzere etkilenebilirler.

Proteinler, organizmada yüksek oranda bulunmaları nedeniyle oksidatif hasarın en önemli hedeflerindendir. Protein oksidasyonu $O_2^{\cdot -}$, $OH^{\cdot}$ peroksil, alkoksil, hidroperoksil gibi radikal türler ve aynı zamanda H_2O_2 , O_3 , $HOCl$, singlet oksijen, $ONOO^{\cdot}$ gibi radikal olmayan türler tarafından indüklenebilir. ROS, proteinlerde bulunan farklı

amino asitleri oksitlemekte, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna neden olmakta, proteinlerin denatüre edilmesine ve kaybına neden olmakta, enzim aktivitesinin kaybolması, reseptörlerin ve taşıma proteinlerinin işlev kaybına neden olmaktadır. Metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren amino asitler sırasıyla ROS'un oksidasyonuna daha duyarlıdır ve sırasıyla disülfidlere ve metiyonin sülfoksitlerine dönüştürülür.

Proteinlerdeki karbonil gruplarının varlığı ROS aracılı protein oksidasyonunun işaretçisi olarak düşünülmüştür. Protein oksidasyonunun diğer belirteçleri O-tirozin (hidroksil radikali için bir belirteç) ve 3-nitrotirosin (RNS için bir belirteç)'dir.

Pek çok proteinin oksidasyonu rastgele bir olmaktadır ancak bazı proteinler veya protein bölgeci tercihli okside olmakta ve okside formunda kolaylıkla birikmektedirler.

Protein karbonillerin seviyesindeki artışlar, Alzheimer hastalığı, Parkinson hastalığı, kas distrofisi, romatoid artrit, diyabet, ateroskleroz, solunum distensi sendromu, Werner sendromu ve yaşlanma gibi bir dizi patolojik koşulda gözlenmektedir.

Serbest radikaller normal metabolizma reaksiyonları sonucunda oluşarak çeşitli fizyolojik ve patolojik koşullara katılırlar. Antioksidanlar ve oksidanlar arasında bir dengesizlik olduğunda, radikaller birikir ve nükleik asitler, proteinler ve lipitler gibi makromoleküllerin yapısının bozulmasına neden olur. Bu durum, diabetes mellitus, nörodejeneratif hastalıklar, kanser, kardiyovasküler hastalıklar, kataraktlar, romatoid artrit, astım vb. gibi çeşitli hastalıklardaki hasarına yol açar ve hastalığın ilerlemesini ciddi biçimde hızlandırır.

40.6. Kaynaklar

- Floyd R A. Neuroinflammatory processes are important in neurodegenerative diseases: An hypothesis to explain the increased formation of reactive oxygen and nitrogen species as major factors involved in neurodegenerative disease development. *Free Radical Biology and Medicine* 1999;26(9-10), 1346-1355.
- Halliwell B, Gutteridge JMC. *Free radicals in biology and medicine*. 2. Oxford: Clarendon Press; 1989.
- Halliwell B. Biochemistry of oxidative stress. *Biochem Soc Trans* 2007;35: 1147-1150.
- Lobo V, Patil A, Phatak A, Chandra N. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacogn Rev* 2010;4(8):118-26.
- Monaghan P, Costantini D. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants Free radicals-an evolutionary perspective*. Editor: Laher I. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.
- Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem* 2014;30(1):11-26.

- Pourahmad J, Salimi A, Seydi E. *Role of Oxygen Free Radicals in Cancer Development and Treatment, Free Radicals and Diseases*, Editor: Ahmad R. IntechOpen, 2016.
- Stadtman E R. Protein oxidation and aging. *Free Radic Res* 2006;40: 1250-1258.
- Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:191-208.
- Stief, T.W. The physiology and pharmacology of singlet oxygen. *Med. Hypotheses* 2003;60: 567-572
- Takayama F, Egashira T, Yamanaka Y. Singlet oxygen generation from phosphatidylcholine hydroperoxide in the presence of copper. *Life Sci* 2001; 68: 1807-1815
- Tetik S, Kaya K, Yardimci KT. Effect of Oxidized Fibrinogen on Haemostatic System: in vitro Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(3), 259-63.
- Tetik S, Kılıç A, Ahmad S, Aksoy H, Yardımcı KT. Oxidative stress causes plasma protein modification. *IJEB* 2015; 53: 25-30.
- Tetik S, Uras F, Yardimci KT. Protein Oxidation: Basic Weiev On Characterization, Detection And Consequences. *Adv Mol Med* 2007;3:63-67.

SERBEST RADİKALLER VE YAŞLANMA İLİŞKİSİ

Şermin TETİK

41.1. Giriş

Yaşlanma, strese cevap verme yeteneğinin ve homeostatik dengenin azalması ve yaşla ilişkili hastalıkların gelişme riskinin yüksek olduğu bir durum olarak tanımlanabilir. “Serbest radikal yaşlanma teorisi” ilk önce 1956’da Harman tarafından tanımlandığında, serbest radikallerin makro moleküllerle reaksiyona girerek yaşlanmaya neden olabileceği ve bunun sonucunda oksidatif olarak hasar görmüş moleküllerin birikimine neden olduğu ileri sürülmüştür. Reaktif oksijen türleri (ROS), oksidatif hasarın ana nedeni olarak kabul edilse de insan hayatının sürdürülebilirliği için O_2 gerektiğinden, ROS oluşumu ve oksidasyon işlemleri yaşamın ayrılmaz bir parçası olmuştur. ROS yalnızca endojen olarak değil, aynı zamanda çeşitli çevresel etkilere maruz kalma durumlarında ekzojen olarak da oluşmaktadır. Bu bölümde genel olarak ROS etkisi ile oluşan oksidatif stresin, DNA, lipidler ve proteinler gibi makro moleküllerin oksidasyonu yoluyla hasar verdiği oksitlenmiş proteinlerin yaşlanmaya bağlı birikimi sonucunda yaşlanma sürecine nasıl katkıda bulundukları açıklanmıştır. Ayrıca, yaşlanma teorilerini destekleyen maya, bakteri, hücre kültürü ve insan hücrelerinde yapılan modelleme sistemleri anlatılmıştır.

Yaşlanma, serbest radikal teorisine rağmen henüz tümüyle açıklanamayan, çok yönlü bakış açısıyla aydınlatılmaya ihtiyaç duyulan kompleks bir olaydır. Serbest radikal teorisine göre kısmi olarak yaşlanma hipotezinin kabul görmesi yaşlanma sürecinin basit bir şekilde anlatılmasına yardımcı olmuştur. Bilindiği gibi oksidanların çeşitli etkileri arasında özellikle protein oksidasyonu, proteinlerin en bol bulunan moleküller olması ve organizmadaki fonksiyonları nedeniyle çok önemlidir.

Canlı organizmalarda solunum yolu ile alınan oksijenin önemi, enerji metabolizmasındaki rolü nedeniyle büyüktür. Oksidatif atmosfer, çevresel stresin en önemli nedenlerinden biri olduğu için aerob ve anaerob organizmalar yaşamak için farklı yollar geliştirmişlerdir. Aerob ve anaeroblar fonksiyonel solunumda farklı metabolik yollar kullanırlarken, aerobların oksijen türevlerinin toksisitesi ile başa çıkabilmek üzere adaptasyon gösterdiklerine inanılmaktadır. Farklı türler arasında benzer metabolik yollar olsa da, reaktif oksijen türlerinin oluşum hızıyla metabolik potansiyelin ters orantılı olduğu görülmektedir. “Büyük Oksidasyon Olayı” olarak adlandırılan ve günümüzden 1,9 - 2,7 milyar yıl arasında gerçekleşen fotosistem sırasında oksijenin atmosferik değeri yükseldiği için bu andan itibaren anaerob organizmalar moleküler oksijene duyarlı hale gelmişler. Bu durumda aerobik solunumun da gelişimini sürdürmesinin nedeni oksijenin hücreye girebilmek için membranlardan difüze olması ve proteinlerin yüksek oksijen konsantrasyonlarına adaptasyonun sinyallerini vermesidir.

İnsanlarda yaşlanma sürecini incelemek, insan yaşamını etkileyen diyet, çevre, hastalıklar ve yaşam koşulları gibi çeşitli faktörler nedeniyle oldukça zordur. Bu ise yaşlanma sürecinin temel mekanizmalarını ve altta yatan süreçleri bulmayı zorlaştırmaktadır. Okside proteinlerin yaşa bağlı birikmesine neden olan mekanizmaları açıklayabilmek için çeşitli modeller geliştirilmektedir. Protein oksidasyon kinetiğini, protein birikimini ve protein *turn over*’ını ölçmek için hücre ve organizma modelleri kullanılmaktadır.

Protein oksidasyon ürünleri, türlerin çeşitliliğine göre farklı özelliklere sahip olmaktadır. Bu yüzden tür farklılığına göre izlenen sonuçlar üzerinden geliştirilecek yaklaşımlar önem kazanmaktadır.

41.6. Kaynaklar

- Agarwal S, Sohal R S. Relationship between aging and susceptibility to protein oxidative damage. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;194: 1203–1206.
- Agbas A, Zaidi A, Michaelis E K. Decreased activity and increased aggregation of brain calcineurin during aging. *Brain Res* 2005;1059: 59–71.
- Ahmed E K, Picot C R, Bulteau A L, Friguet, B. Protein oxidative modifications and replicative senescence of WI-38 human embryonic fibroblasts. *Ann. N. Y. Acad. Sci* 2007;1119: 88–96.
- Akagawa M, Yamazaki K, Suyama K. Cyclopentenosine, major tri- functional crosslinking amino acid isolated from acid hydrolysate of elastin. *Arch. Biochem. Biophys* 1999;372: 112–120.
- Aksenova M V, Aksenov M Y, Carney J M, Butterfield D A. Protein oxidation and enzyme activity decline in old brown Norway rats are reduced by dietary restriction. *Mech Ageing Dev* 1998;100: 157–168.
- Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell* 2005;120:483–495.
- Beier K, Volkl, A, Fahimi HD. The impact of aging on enzyme proteins of rat liver peroxisomes: quantitative analysis by immunoblotting and immunoelectron microscopy. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1993;63: 139–146.
- Brendan A I, Patrick F. Chinnery. Mitochondrial dysfunction in aging: Much progress but many unresolved questions. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1847: 1347–1353.
- Brennan M. Changes in the cross-linking of collagen from rat tail tendons due to diabetes. *J Biol Chem* 1989;264: 20953–20960.
- Buttemer WA, Abele D, Costantini D. From bivalves to birds: oxidative stress and longevity. *Funct Ecol* 2010;24:971–983.
- Carney J M, Starke-Reed P E, Oliver C N, Lendum R W, Cheng M S, Wu J F, Floyd R A. Reversal of age-related increase in brain protein oxidation, decrease in enzyme activity, and loss in temporal and spatial memory by chronic administration of the spin-trapping compound N-tert-butyl-alpha-phenylnitron. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1991;88: 3633–3636.
- de la Cruz C P, Revilla E, Venero J L, Ayala A, Cano J, Machado A. Oxidative inactivation of tyrosine hydroxylase in substantia nigra of aged rat. *Free Radic Biol Med* 1996;20: 53–61.
- Dyer D G, Dunn J A, Thorpe S R, Bailie K E, Lyons T J, McCance D R, Baynes J W. Accumulation of Maillard reaction products in skin collagen in diabetes and aging. *J Clin Invest* 1993;91: 2463–2469.
- Fulop T, Larbi A, Fortun A, Robert L, Khalil A. Elastin peptides induced oxidation of LDL by phagocytic cells. *Pathol Biol* 2005;53: 416–423.
- Grune T, Catalgol B, Jung T, Editors. *Protein Oxidation and Aging*. John Wiley & Sons, INC; 2013.
- Grune T, Reinheckel T, Davies K J. Degradation of oxidized proteins in K562 human hematopoietic cells by proteasome. *J Biol Chem* 1996;271: 15504– 15509.
- Ikedo H, Tauchi H, Sato T. Fine structural analysis of lipofuscin in various tissues of rats of different ages. *Mech Ageing Dev* 1985;33: 77–93.
- Isaksson C, Sheldon BC, Uller T. The challenges of integrating oxidative stress into life- history biology. *Bioscience* 2011;61:194–202.
- Julien S, Schraermeyer U. Lipofuscin can be eliminated from the retinal pigment epithelium of monkeys. *Neurobiol Aging* 2012;33: 2390–2397.
- Monaghan P, Costantini D. *Systems Biology of Free Radicals and Antioxidants Free radicals-an evolutionary perspective*. Editor: Laher I. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2014.
- Mutlu-Turkoglu U, Ilhan E, Oztezcan S, Kuru A, Ykac-Toker G. & Uysal M. Age-related increases in plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in elderly subjects. *Clin Biochem* 2003; 36: 397–400.
- Papet I, Meunier N, Bechereau F, Glomot F, Obled C, Coudray C. Effect of zinc supplementation on protein metabolism in late-middle-aged men: the Zenith study. *Nutrition* 2008;24: 155–161.
- Parrado J, Bougria M, Ayala A, Castano A, Machado A. Effects of aging on the various steps of protein synthesis: fragmentation of elongation factor 2. *Free Radic Biol Med* 1999;26: 362–370.
- Passi S, Ricci R, Cataudella S, Ferrante I, De Simone F, Rastrelli L. Fatty acid pattern, oxidation product development, and antioxidant loss in muscle tissue of rainbow trout and *Dicentrarchus labrax* during growth. *J Agric Food Chem* 2004;52: 2587–2592.
- Rivett A J. Regulation of intracellular protein turnover: covalent modification as a mechanism of marking proteins for degradation. *Curr Top Cell Regul* 1986;28: 291–337.
- Salmon AB, Richardson A, Perez VI. Update on the oxidative stress theory of aging: does oxidative stress play a role in aging or healthy aging? *Free Radic Biol Med* 2010;48:642–655.
- Stadtman E R. Protein oxidation and aging. *Free Radic Res* 2006;40: 1250–1258.
- Terman A, Brunk U. Myocyte aging and mitochondrial turnover. *Experimental Gerontology* 2004;39:701–705.

- Tetik S, Ahmad S, Alturfan AA, Fresko I, Disbudak M, Sahin Y, Aksoy H, Yardimci KT. Determination of oxidant stress in plasma of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis patients. *Indian J Biochem Biophys* 2010; 47: 353-358.
- Tetik S, Kaya K, Eksioglu-Demiralp E, Yardimci T. Oxidative Modification of Fibrinogen Affects Its Binding Activity to Glycoprotein (GP) IIb/IIIa. *Thromb Hemost Clin Appl* 2010;16:51-59.
- Tetik S, Uras F, Yardimci KT. Protein Oxidation: Basic Weiev On Characterization, Detection And Consequences. *Adv Mol Med* 2007;3(4):63-67.
- Tetik S, Kılıç A, Ahmad S, Aksoy H, Yardımcı KT. Oxidative stress causes plasma protein modification. *IJEB* 2015; 53: 25-30.
- Tian L, Cai Q, Wei H. Alterations of antioxidant enzymes and oxidative damage to macromolecules in different organs of rats during aging. *Free Radic Biol Med* 1998;24: 1477-1484.
- Yan L J, Levine R L, Sohal R S. Oxidative damage during aging targets mitochondrial aconitase. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1997,94: 11168-11172.
- Yan L J, Sohal R S. Analysis of oxidative modification of proteins. *Curr. Protoc Protein Sci.* Chapter 14:, 2011.
- Yan L J, Sohal R S. Mitochondrial adenine nucleotide translocase is modified oxidatively during aging. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 1998;95: 12896- 12901.

APOPTOZ

Özge ÇEVİK

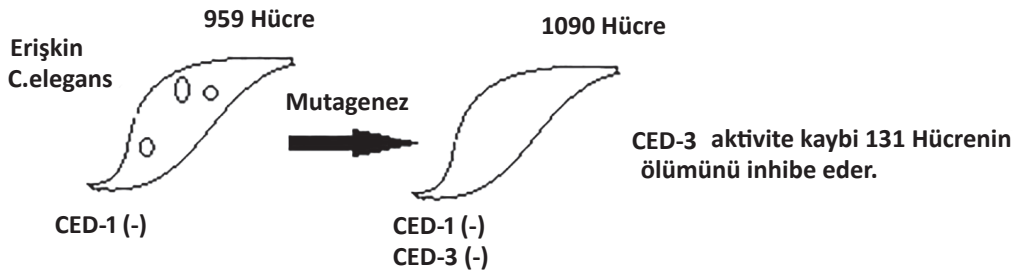
42.1. Apoptoz

Canlılarda yeni hücreler oluşurken, varolan hücrelerin bir kısmı ise patolojik veya fizyolojik nedenlere bağlı olarak ölmekte ve böylece sabit denge korunmaktadır. Varolan hücreler programlanmış hücre ölümü olan apoptoz, patolojik hücre ölümü olan nekroz veya hücrel strese yanıt olan otofaji gibi çeşitli hücre ölüm tipleriyle yok olurlar.

Her gün milyonlarca hücre normal dokuların kendini yenileyebilmesi için ölür, hayati bir durumdur. Her hücrenin yaşam süresi birbirinden farklı olduğundan fizyolojik hücre ölüm süresi de farklılık göstermektedir. Yani bazı kan hücreleri ve barsak hücrelerinde fizyolojik ölüm daha sık iken, miyosit ve nöron gibi hücrelerde fizyolojik hücre ölümü daha az (geç) görülür. Hücre ölümünün en temel programlanmış hali ile dengenin sağlanabilmesine apoptoz adı verilir. Apoptoz Yunanca sonbaharda yaprak dökümü anlamında kullanılmakta ve hücrelerdeki ölüm ancak zamanı geldiğinde gerçekleştiği için apoptoz teriminin buna uygun olduğu düşünülmektedir. Apoptoz terimi ilk kez 1972 yılında John F. Kerr, Andrew Wyllie ve Sir Alistair Currie tarafından hücre ölümünün karakterizasyonu için

kullanılmıştır. Apoptoz ilk zamanlarda hücre morfolojisindeki değişiklik diye tanımlanırken günümüzde moleküler, biyokimyasal ve hücrel düzeyde değişiklikler olarak tanımlanır. Apoptoz kromatin kondensasyonu, nükleer fragmentasyon, membran- da küçük baloncukların oluşması gibi temel morfolojik değişiklikler ile karakterize edilir.

Memeli hücrelerinde apoptoz sürecinde yer alan mekanizmaların anlaşılması, *Caenorhabditis elegans*'ın model organizma olarak kullanılması ile olmuştur. *C. elegans* 'da gerçekleşen apoptozun ana efektörleri memeli organizmalarda da korunmaktadır ve bunlar CED (cell death protein) olarak bilinir (Şekil 42.2). Aslında, *C. elegans*'taki ana apoptotik yol, ölecek olan hücrelerde EGL-1 (Programmed cell death activator) 'in aktivasyonu ile başlar. EGL-1, aktive edildiğinde *C. elegans*'daki anti-apoptotik olarak bilinen CED-9'u bağlar. CED-9 BCL-2 (B-cell lymphoma 2) benzeri proteindir ve EGL-1 tarafından inhibe edilir. CED-4 ise CED-9 tarafından inhibe edilir ve BH3 domaine benzer bir yapı içerir. CED-4, memeli APAF-1 (Apoptotic protease activating factor 1)'in benzeridir ve hücre ölümüne yol açan bir kaspaz olan CED-3' ün etkinleştiricisi olarak görev yapar. CED-3 ise memeli hücrelerindeki kaspazlara benzer.



Şekil 42.1. *C.elegans*'ta apoptozu etkileyen temel faktörler

- Spesifik hedef protein tespiti için eşleşen antikorlar

Membran üzerinde antikorların eşleşmesi sonrasında ikincil antikordaki enzime bağlı olarak kolorimetrik, kemilüminesans veya floresans olarak sinyal oluşturacak substratlar kullanılmaktadır. Kemilüminesans yöntemi hassasiyeti sebebiyle çok tercih edilmektedir. Genellikle antikorların eşleşmesinden sonra horseradish peroksidaz (HRP) bağlı ikincil antikor substrat luminol ile reaksiyona sokulur. Hedef proteinin gösterilmesi için membran üzerine kemilüminesans bir reaktif dökülerek protein bantları X-ışını filmi veya bir görüntüleme sistemi üzerinde görülür. Özellikle western blotlamada Bcl-2 ailesi üyeleri ve kaspaz aktivitesi analiz edilebilir. Kaspaz aktivitesinde kaspazların yarılmaları sonucu oluşan bantlar kolaylıkla görünür ve aktivite tespit edilebilir. Ayrıca kaspaz enzim aktivitesi proteazların amino asidi dizisine dayanan ELISA (Enzyme bağlı immünozorban yöntemi) ile kolorimetrik

olarak ölçülmektedir. Bu yöntem hücre içerisindeki kaspaz aktivitesini analiz etmek için basit ve etkilidir. Bu yöntemde etiketli substrat DEVD-pNA'dan (DEVD, bir amino asit dizisi Asp-Glu-Val-Asp) ayrıldıktan sonra, kromofor p-nitroanilidin (pNA) saptanmasına dayanır. Spektrofotometre veya 400 nm veya 405 nm'de bir mikro plaka okuyucusunda pNA'yı ölçmek için kullanılabilir.

42.3.7. TUNEL Yöntemi

TUNEL, DNA kırıklarının in situ olarak tanınmasını sağlayan histokimyasal bir yöntemdir. Parafin içine gömülmüş olan dokulardan alınan kesitler, terminal deoksinükleotidil transferaz aracılı deoksiuridin trifosfat (dUTP) kullanılarak yapılan in situ işaretleme yapılır. Enzime biyotin etiketleme yapılır. Biyotin etiketlemede Streptavidin-horseradish peroksidaz ve diaminobenzidin (DAB) gibi kolorimetrik substratlar kullanılarak apoptozun histolojik olarak görüntüsü elde edilir.

42.4. Kaynaklar

- Arvanitis M, Li DD, Lee K, Mylonakis E. Apoptosis in *C. elegans*: lessons for cancer and immunity. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 67.
- Chen M, Wang J. Initiator caspases in apoptosis signaling pathways. *Apoptosis* 2002; 7: 313-319.
- Chipuk JE, Moldoveanu T, Llambi F, Parsons MJ, Green DR.. The BCL-2 family reunion. *Mol Cell* 2010; 37: 299-310.
- Czabotar PE, Lessene G, Strasser A, Adams JM. Control of apoptosis by the BCL-2 protein family: implications for physiology and therapy. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15: 49-63.
- Haiming Dai, X Wei Meng, Kaufmann SH. BCL-2 Family, Mitochondrial Apoptosis, and Beyond. *Cancer Transl Med* 2016; 2: 7-20.
- Hardwick JM, Soane L. Multiple Functions of BCL-2 Family Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a008722.
- Kroemer G, Galluzzi L, Vandenabeele P, Abrams J, Alnemri ES, Baehrecke EH, et al. Classification of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death. *Cell Death Differ* 2005; 2: 1463-1467.
- Nambiar KS, Hegde V. Apoptosis detection modalities: A brief review. *International Dental & Medical Journal of Advanced Research* 2016; 2: 1-5.
- Niu X, Brahmabhatt H, Mergenthaler P, Zhang Z, Sang J, Daude M, et al. A Small-Molecule Inhibitor of Bax and Bak Oligomerization Prevents Genotoxic Cell Death and Promotes Neuroprotection. *Cell Chem Biol* 2017; 24: 493-506.
- Petros AM, Olejniczak ET, Fesik SW. Structural biology of the Bcl-2 family of proteins. *Biochim et Biophys Acta* 2004; 1644: 83-94.
- Shamas-Din A, Kale J, Leber B, Andrews DW.. Mechanisms of Action of Bcl-2 Family Proteins. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5: a008714.
- Westphal D, Dewson G, Czabotar PE, Kluck RM, et al. Molecular biology of Bax and Bak activation and action. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 521-31.
- Westphal D, Kluck RM, Dewson G. Building blocks of the apoptotic pore: how Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. *Cell Death and Differ* 2014; 21: 196-205.

SİTOKİNLER

Ayşen YARAT

43.1. Sitokinlerin Tanımı

Sitokinler bağışıklık sisteminde yer alan hücrelerin fonksiyonlarını yönlendiren düşük molekül ağırlıklı glikoproteinlerdir. Mikroorganizmalara ya da antijenlere yanıt olarak üretilirler. Hedef hücrede spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu değiştiren sinyal iletim yollarını tetiklerler. Hücre aktivasyonu, bölünme ve farklılaşmanın kontrolü, enflamasyon, bağışıklık, hemostatik sisteminin regülasyonu, kemik oluşumu, yara iyileşmesi, doku tamiri, morfogenez gibi biyolojik olayları düzenlerler.

Önceleri monositler tarafından üretilen moleküllere monokin, lenfositler tarafından üretilenlere lenfokin, lökositler (örn. makrofajlar ya da T lenfositleri) tarafından üretilenlere ise interlökin denilirken, sonraları lenfosit, monosit, makrofajlar, lökositler ya da epitelyal hücreleri tarafından üretilen tüm moleküllere yani monokin, lenfokin ve interlökinlerin hepsine genel olarak sitokin adı verilmiştir.

Sitokinler, doğuştan kazanılmış bağışıklıkta makrofajlar ve doğal öldürücü (NK:Natural killer) hücreler tarafından üretilir ve mikroplara karşı erken enflamatuvar yanıtı başlatırken, sonradan kazanılmış bağışıklıkta antijenle uyarılmış lenfositlerin proliferasyonunu, farklılaşmasını uyarırlar, makrofaj gibi özelleşmiş hücreleri aktive ederler. Genel olarak doğuştan ve sonradan kazanılmış bağışıklıkta sitokinler farklı hücreler tarafından üretilir. Farklı hedef hücrelere etki ettikleri halde benzer etki gösterebilir. Örneğin interferon gama (IFN- γ) doğuştan ve sonradan edinilmiş bağışıklıkta önemli rol oynar.

43.2. Sitokinlerin Sınıflandırılması

Farklı sınıflandırmalar mevcuttur.

43.2.1. Fonksiyonlarına Göre Olan Sınıflandırma

Doğal bağışıklıkta rol alan, kazanılmış bağışıklıkta rol alan, ve hematopoezde rol alan sitokinler olmak üzere başlıca üç sınıfa ayrılır. Buna göre:

Doğal bağışıklıkta rol alan sitokinler: Tümör nekroz faktör alfa (TNF α), İnterlökin (IL) ler (IL-1, IL-12, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18), İnterferon (IFN) ve kemokinlerdir. Bu gruba dahil edilen diğer sitokinler de, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-21, IL-23'dür. Kemokinler (kemotaktik sitokinler), lökositleri uyan ve birbiriyle yapısal benzerlik gösteren, dokulara lökosit göçünü düzenleyen büyük bir sitokin ailesidir. Dışsal uyarılara verilen cevapta lökositlerin neden olduğu enflamatuvar reaksiyonlarda rol alırlar ve dokulardaki farklı hücreler tarafından sentezlenerek lenfosit ve diğer lökositlerin dokular arası hücre trafiğini düzenlerler. Konak savunmasında hücrelerin enfeksiyon bölgesine göçünde önemlidirler. Non-lenfoid organların gelişiminde rol oynarlar.

Kazanılmış bağışıklıkta rol alan sitokinler: IL-2, IL-4, IL-5, IFN γ , dönüştürücü büyüme faktörü beta (Transforming growth factor Beta:TGF-B), lenfotoksin (LT), IL-13'dür. Bu gruba dahil edilen diğer sitokinler de IL-16, IL-17, IL-25'dir.

Hematopoezde rol alan sitokinler: Kök hücre faktörü (c-kit), IL-7, IL-3, granülosit- monosit koloni uyarıcı (stimulan) faktör (GM-CSF), monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF), granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) dir.

43.2.2. Diğer Bir Sınıflandırma

Buna göre sitokinler 6 sınıfa ayrılır:

1. Büyüme faktörleri [Epidermal büyüme faktörü (EGF); trombosit kaynaklı büyüme faktörü

2. Bakteriyel toksik şok: Çok çeşitli antijenler T lenfositleri etkileyerek, sitokin salınımını uyarırlar.
 3. Lenfoid ve miyeloid kanserler, bazı kanserler sitokin salgırlarlar
 4. Enfeksiyon hastalıkları: Chagas (Bir tropikal parazit) hastalığı: IL-2 reseptör üretimi baskılanır.
- Virüsler, sitokinleri ve sitokin reseptörlerini taklit ederler:
- Leporipox virus (myxoma virüs), çeşitli pox virüsler, çözünür IFN- γ reseptörüne homolog olan;

Vaccinia, smallpox virüs, IL-1 β reseptörüne homolog olan;

Epstein-Barr virüsü, IL-10 homologu olan;

Human herpes virüs-8, IL-6 homologu olan, kemokin homologu olan;

Sitomegalovirüs, kemokin reseptör homologu olan ürünleri oluştururlar.

43.10. Kaynaklar

- Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, Baker DL, Medical illustrator, Baker A. Cellular and Molecular Immunology, Philadelphia PA, Elsevier, 2018.
- Akdoğan M, Yöntem M. Sitokinler. Online Türk Sağlık Bilimleri Dergisi 2018, Cilt 3, Sayı 1, 36-45.
- Alcami A. Viral mimicry of cytokines, chemokines and their receptors. Nature reviews. Immunology 2003; 3(1): 36-50.
- Barret K, Brooks H, Boitano S, Barman S. Immunity, infection and inflammation. In Ganong's Review of Medical Physiology. 23rd edition. ISBN: 978-0-07-160568-7, Mc Graw Hill, Lange, Chapter 3, 2010.
- Delves P, Martin S, Burton D, Roitt I. Essential Immunology, 11st edition, Blackwell Publishing, 2006.
- Goldsby RA, Kindt TJ, Kuby J, Osborne BA. Immunology 5th ed. 2002.
- Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler.T Klin J Med Sci 1997; 1:65-74.

- Kurzrock R, Talpaz M. Cytokines: Interleukins and their receptors. Kluwer Academic Publishers, Boston, Dordrecht, London, 1995.
- Mayer G. İmmünoloji- Bölüm 13: Sitokinler ve immünoregülasyon. Çeviri: Doç. Dr. Erkan Yula (İzmir, Katip Çelebi Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji),31, 2016.
- Shaikh PZ. Cytokines and their physiologic and pharmacologic functions in inflammation: A review. International Journal of Pharmacy and Life Sciences 2011; 2(11):1247-1263.
- Soysöz M, Özçelik N. TGF- β (Transforming Growth Factor- β) ve Sinyal İletimi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2007; 27:426-433.
- Tuğlu C, Hakan Kara S. Depresyon, Sitokinler ve Bağışıklık Sistemi. Klinik Psikofarmakoloji Bülteni 2003; 13:142-150.
- Preedy VR, Hunter RJ. Cytokines.CRC press Taylor and Francis Group.2011.