



METABOLİZMA

Prof. Dr. Arif ALTINTAŞ

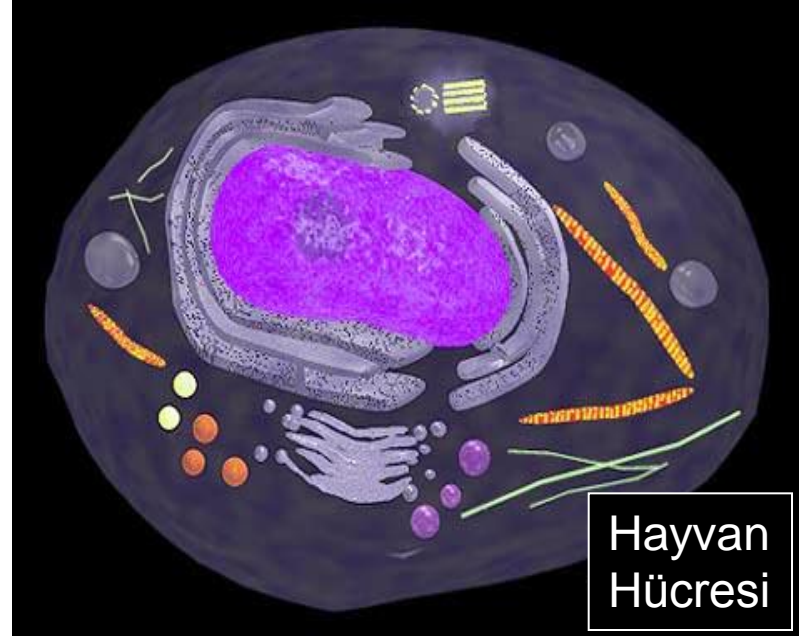
altintas@veterinary.ankara.edu.tr

Canlı organizmaların özelliği olarak Metabolizma

- Canlıların yapı taşlarının devamlı yapım, yıkım ve değişim içinde bulunması ve bu olayın devamlı suretle enerji tüketimini gerektirmesi hayatın bir belirtisidir.
- Bütün hayat belirtileri ve metabolizma olaylarının tamamı kimyasal reaksiyonların geri dönmesine dayalıdır.
- Bu durum tüm biyolojik tabii bilimler için temel bir öneme sahiptir ve tüm hayat olaylarının anlaşılması için esastır

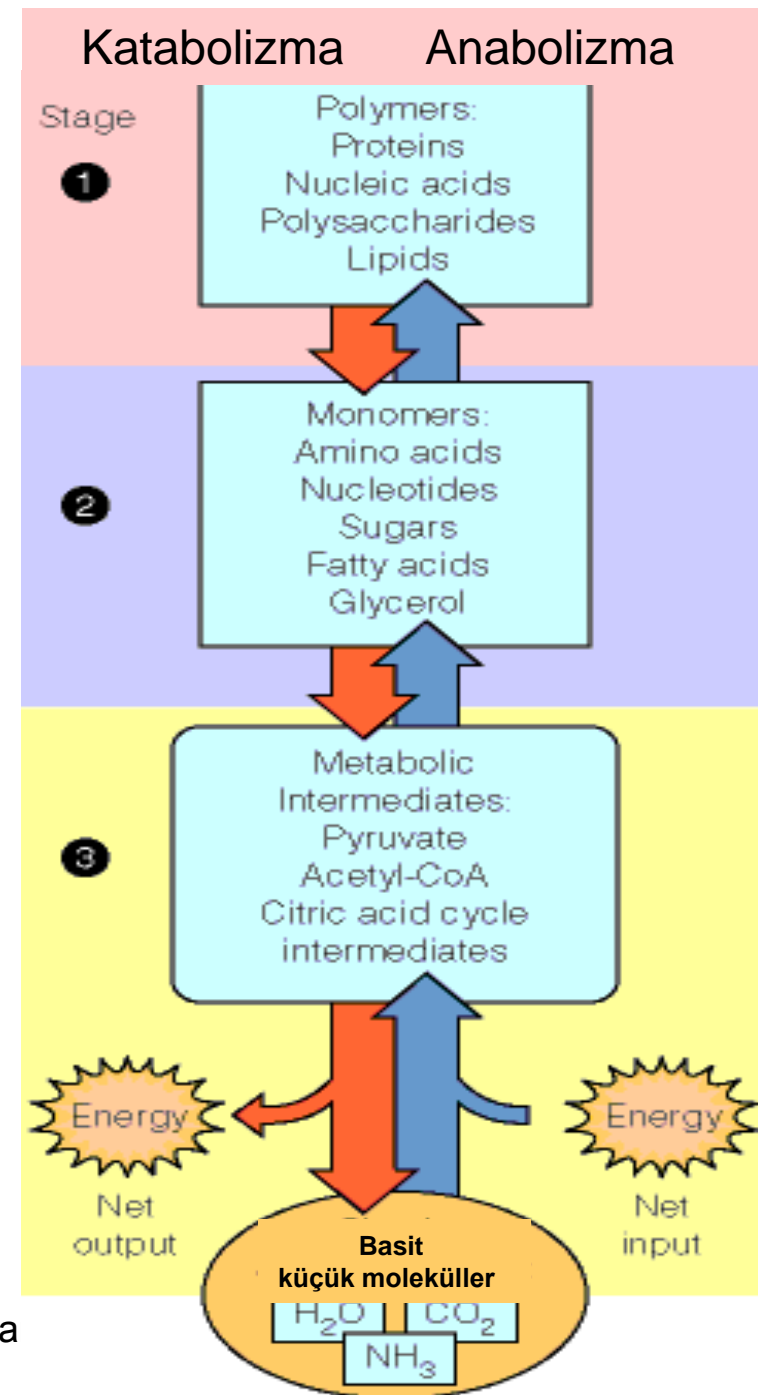
Metabolizma nedir ?

- Hücreler enerjiyi nasıl kazanır ?
nasıl transforme eder ?
nasıl depolar ?
ve nasıl kullanır ?
- Bir hücrede cereyan eden reaksiyonlar nasıl gerçekleşir ?
nasıl düzenlenir ? ve nasıl kontrol edilir ?



Metabolizma

- Canlı organizmayı ilgilendiren enzimatik reaksiyonların tümü olarak tanımlanabilir.
- Diğer bir ifade ile; bir biyolojik sistemde maddeler tarafından ortaya konan fiziksel ya da kimyasal değişikliklerdir

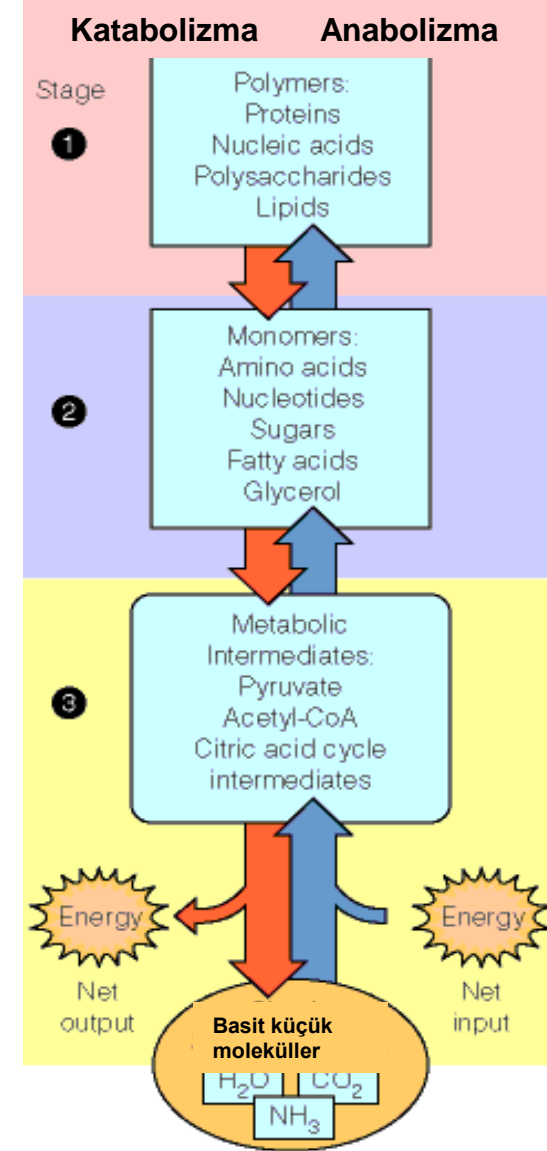


Metabolizma=

Anabolizma + Katabolizma

Metabolizma 4 özel fonksiyon ile tanınır:

1. Organik besinlerden veya güneş ışığından gelen kimyasal enerji
2. Eksojen besinlerin kurucu materyallere veya hücrenin makromoleküllerinin ön maddelerine dönüşümü
3. Bu materyallerin proteinler, nükleik asitler, lipidler ya da hücrenin diğer belirleyici elemanları halinde toplanması
4. Hücrelerin özelleşmiş fonksiyonlarına gerekli biyomoleküllerin yapımı ve yıkımı

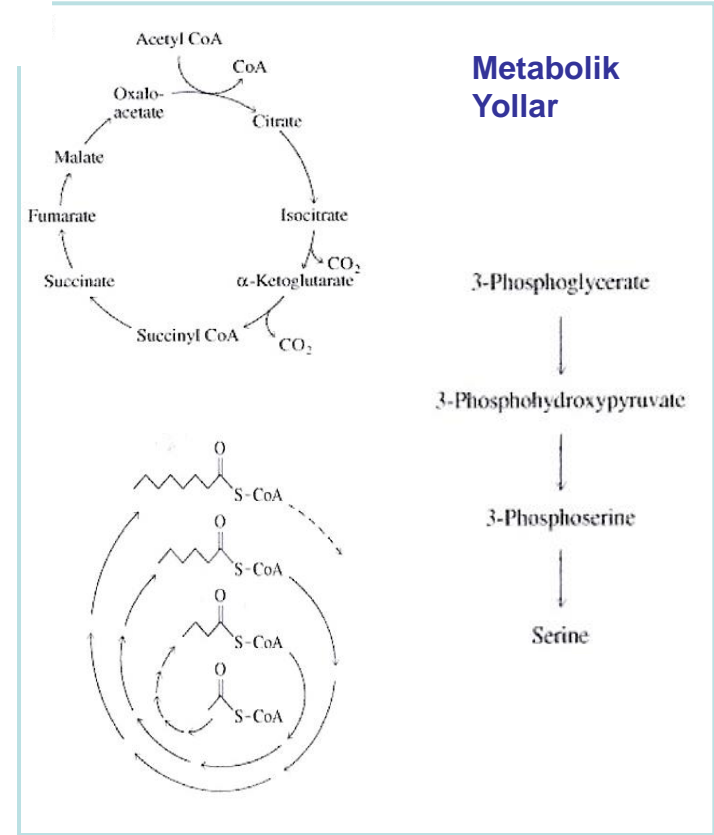
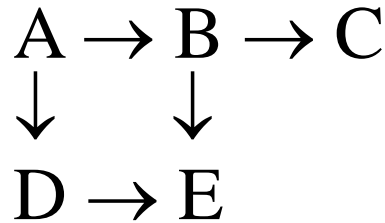


Metabolik Yol ise;

Kimyasal reaksiyonların sırasıdır



Biyolojik İletişim Ağı (Network)
 karmaşık yollara (pathways) sahiptir

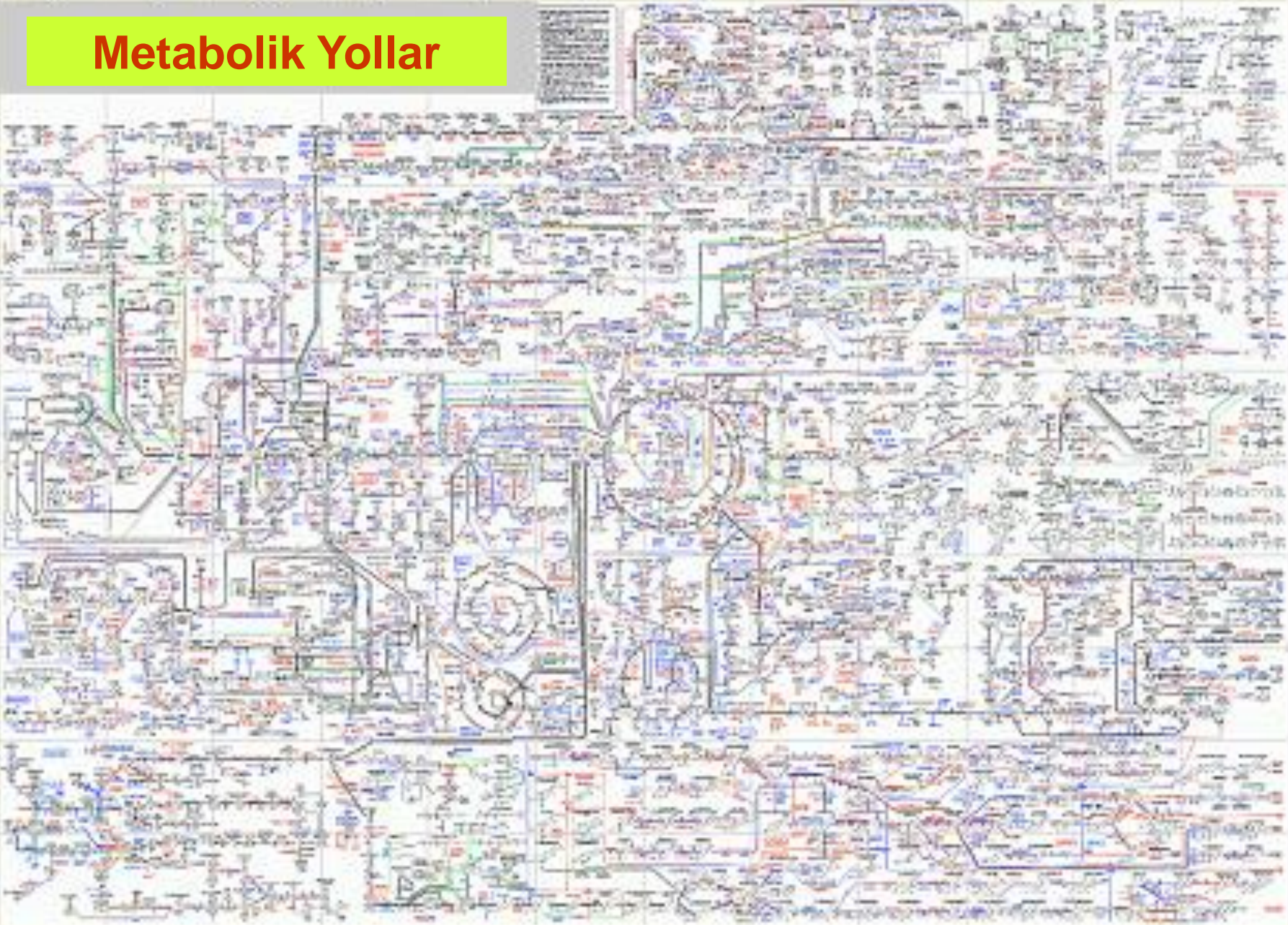


A B C D E F G H I J K L

Metabolik Yollar

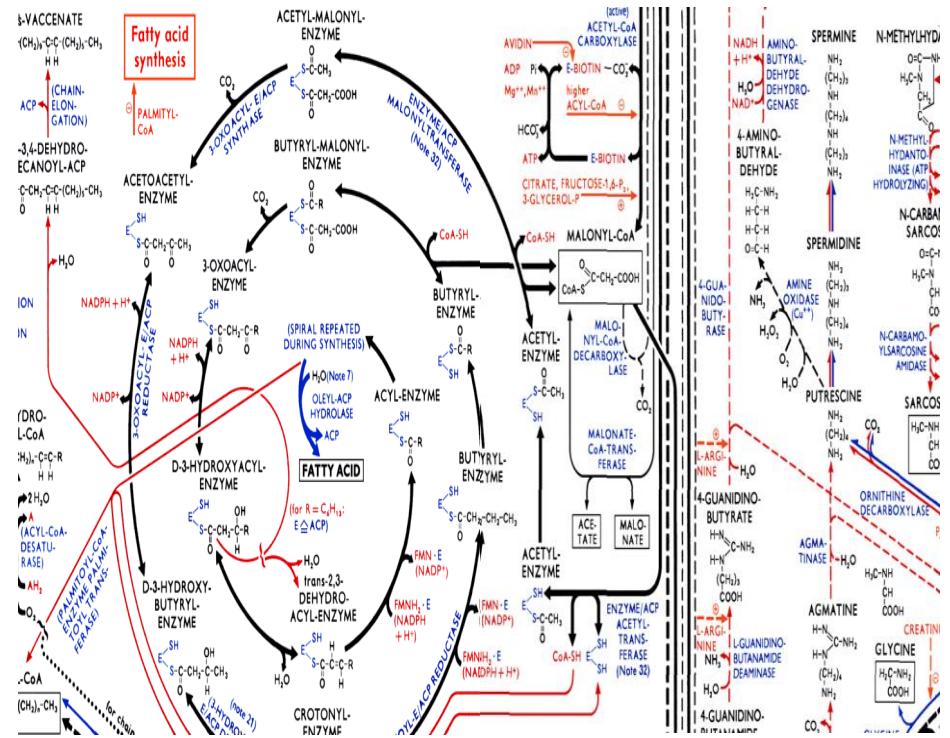
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

Metabolik Yolların Genel Haritası



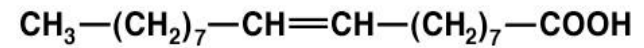
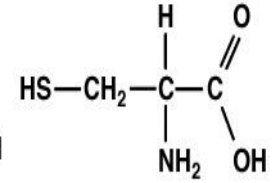
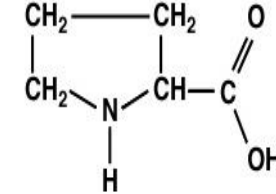
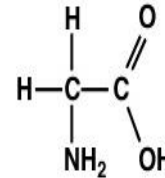
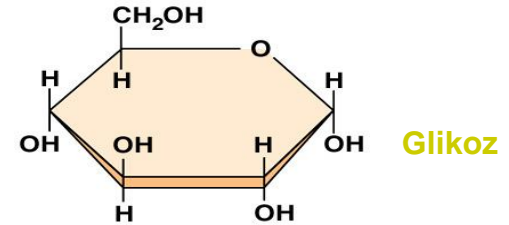
Ara Metabolizma (İntermediyer metabolizma)

- Hücredeki temel yapı taşları olan monosakkaritlerin, amino asitlerin, nükleotidlerin ve benzerlerinin büyük moleküllere (makromolekül) dönüştürüldüğü metabolik yoldur.

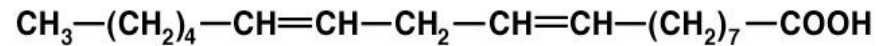


Organik Substratlar

- Hayvansal hücrelerin tercih ettikleri organik substratlar glikoz, amino asitler ve yağ asitleridir.
- Hücreler, substratın parçalanmasıyla kazandıkları enerjiyi, kendi kimyasal yapı taşlarını yenilemek, ısısını korumak ve organizmada daha ileri görevleri yapmak üzere hücreler tarafından yapılan özel metabolizma ürünleri için kullanırlar.



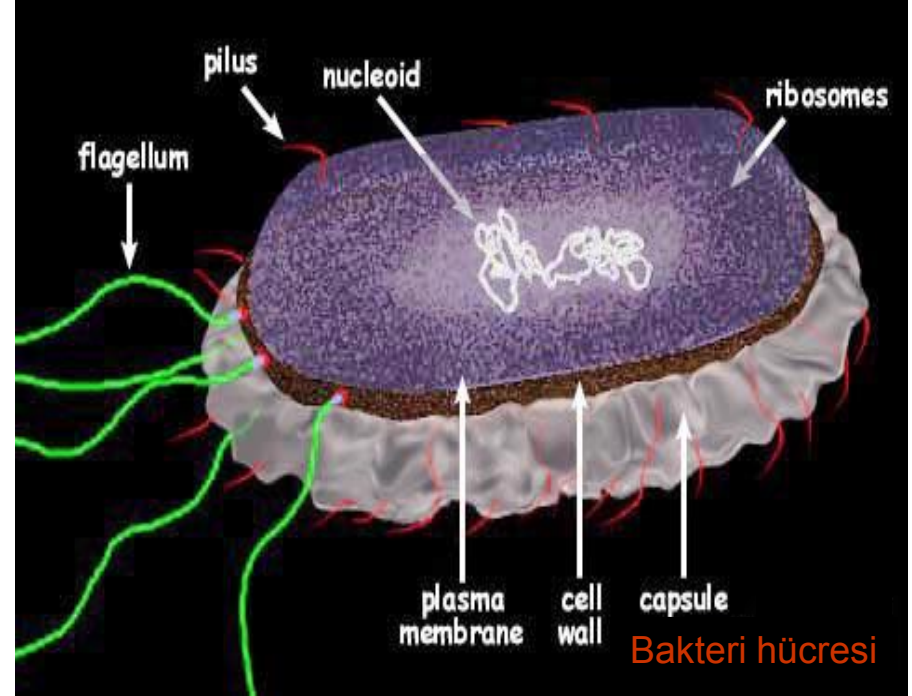
Oleik asit



Linoleik asit

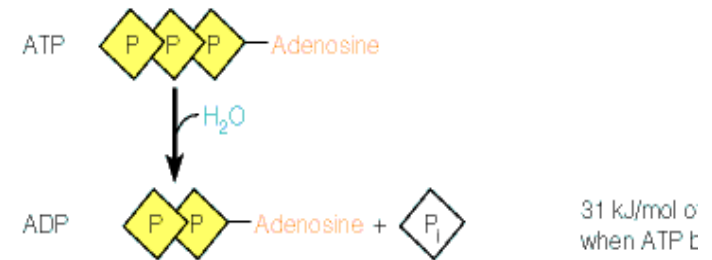
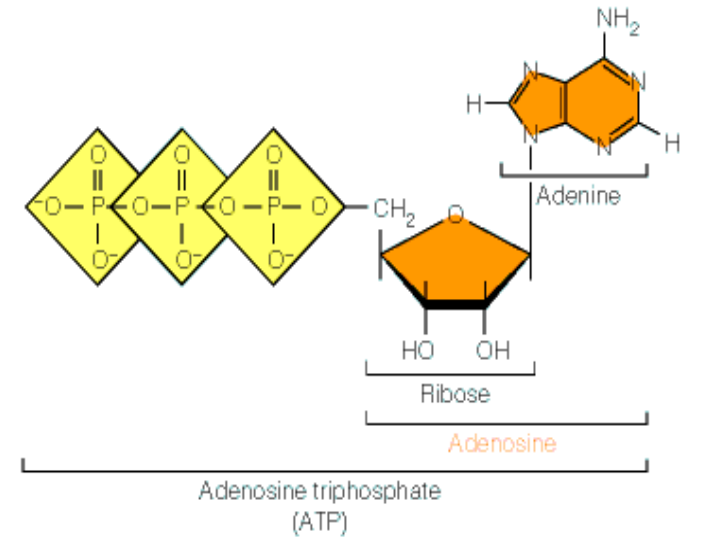
Enerji ve madde deęiřimi

- Canlı organizmalar sürekli olarak enerjiye ihtiyaç gösterirler
- Gerekli olan enerji metabolizmanın kimyasal reaksiyonları ile karşılanır
- Organizmalar çevrelerinden enerji ve madde alış-verişini gerçekleştirirler.



Hücrede geçerli akçe ATP'dir

- Hücreler enerjiyi ATP şeklinde kazanırlar
- Hücrede bazı reaksiyonlar ATP üretirken bazıları da ATP tüketir
- Bu nedenle, ATP üreten bir reaksiyondan elde edilen ATP gereksinim duyan reaksiyona taşınır



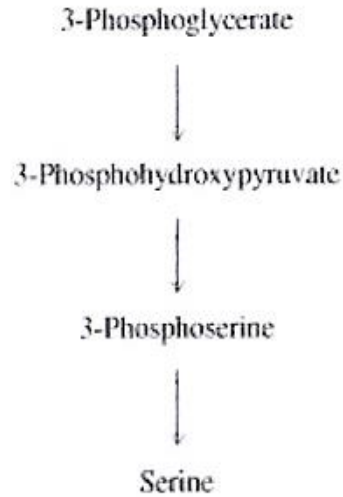
Bazı önemli hücresel tepkimeler

- Redüksiyon-Oksidasyonlar (alkol, aldehid, asit.....)
- Grup transferi (fosfat grup transferi.....)
- C-C bağlarının parçalanması ve oluşması (glikozun Gliseraldehit ve dihidroksi asetona ayrılması....)
- Molekül içi yeniden düzenlenme (3-fosfogliseratın 2-fosfogliserata dönüşmesi....)
- Kondenzasyonlar (peptid bağı oluşumu....)
- Konjugasyonlar
 - Glukuronidasyon
 - Sülfasyon
 - Glisin konjugasyon
 - Glutamin konjugasyon
 - Merkaptürik asit oluşumu

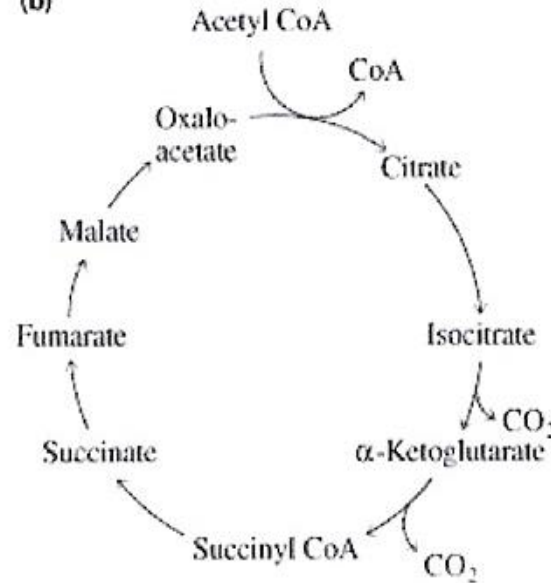
Hücrede 3 tip metabolik yol vardır

- Düz (Lineer) (**Glikoliz**) (a)
- Döngü (**Krebs Döngüsü**) (b)
- Spiral (**Yağ asidi Biyosentezi**) (c)

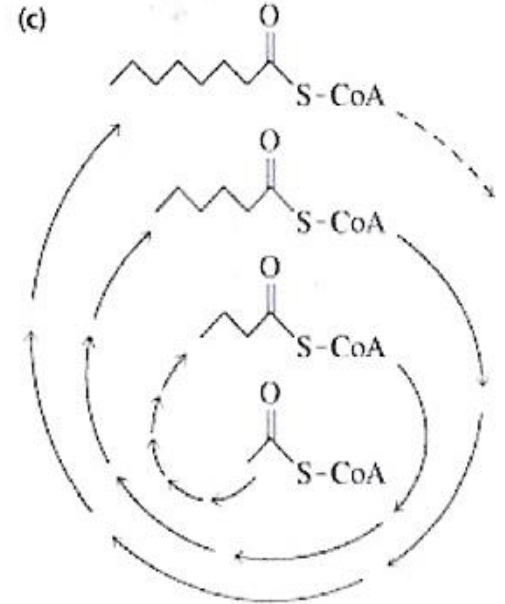
(a)



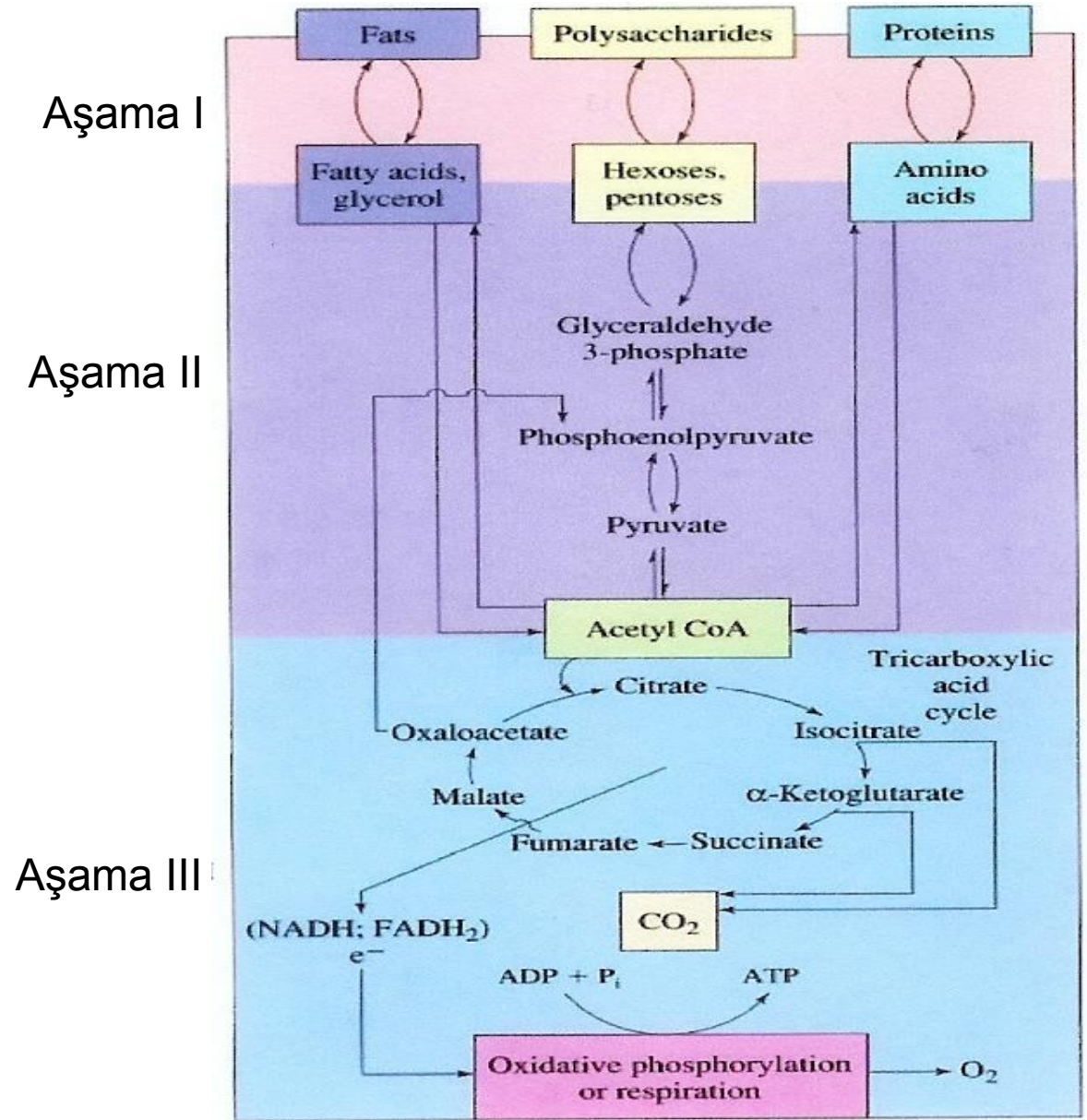
(b)



(c)

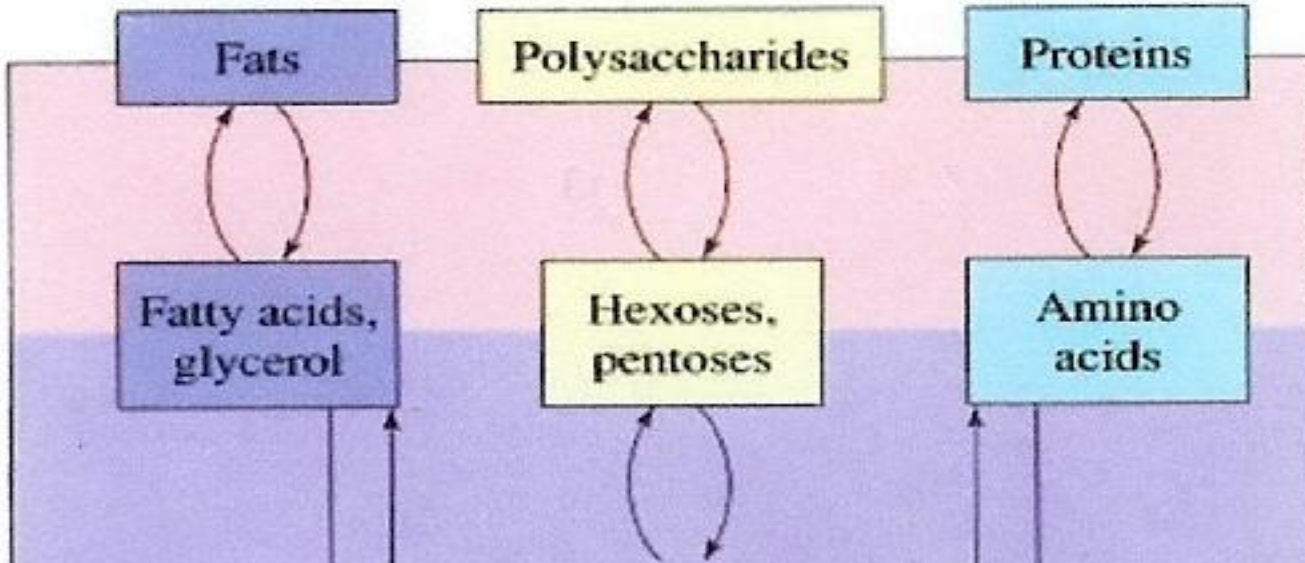


Hücre metabolizmasının üç aşaması



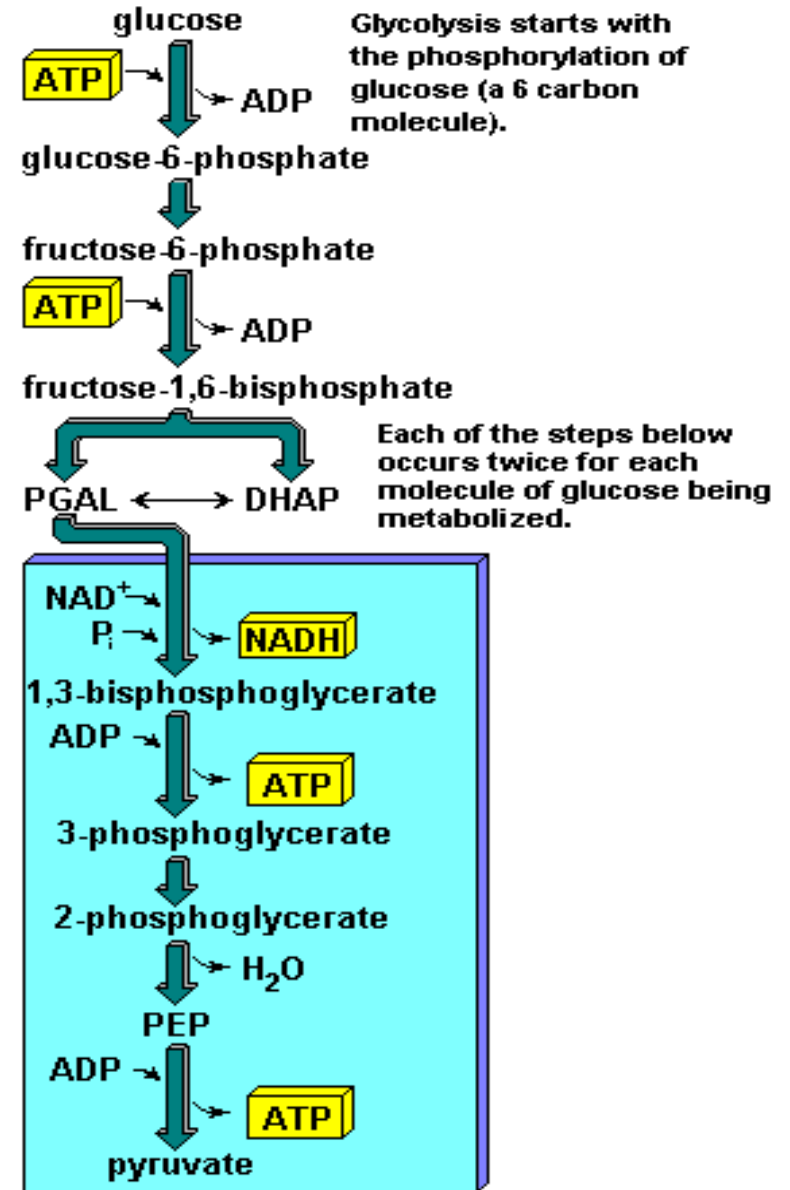
Aşama I: Yıkımlanma

- Tüm makromoleküller kendilerini kuran alt bloklara kolayca yıkımlanırlar
- Bu aşamada enerji salınımı yoktur



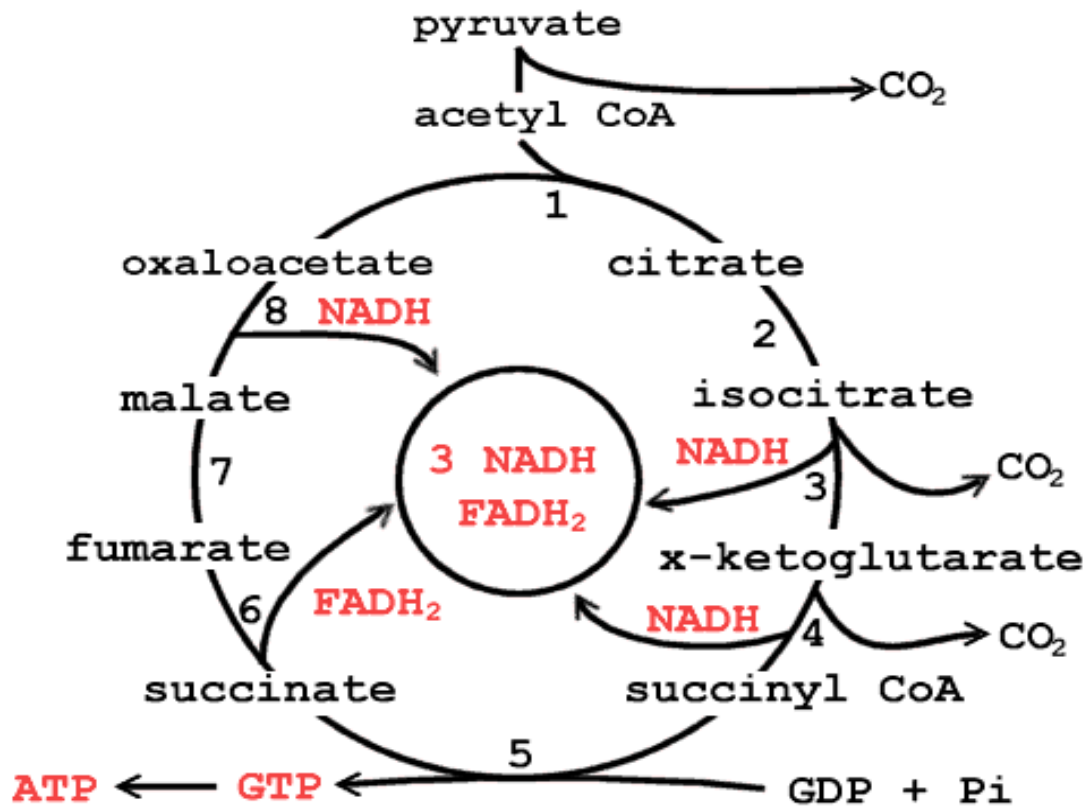
Aşama II: Glikoliz

- Glikoz metabolize edilir
 - Sitoplazmada görülür
 - Glikoz enzimlerle katalizlenen bir seri reaksiyonla yıkımlanır
 - Oksijen gerektirmez
 - Son ürün: Piruvat
 - Bu da mitokondrilere taşınır ve orada yıkımlanır



Aşama III: Sitrik Asit Döngüsü

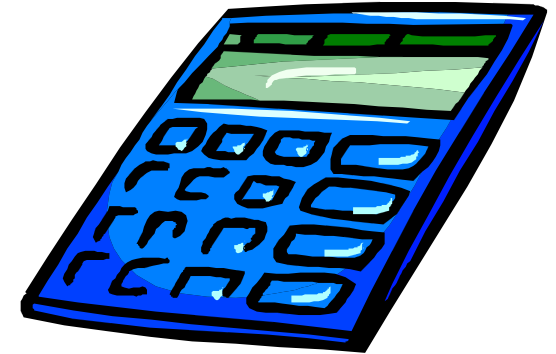
- Piruvat'ın döngüde yıkımı NADH ve FADH₂ şeklinde enerji oluşumuyla sonuçlanır.



Ne kadar enerji kazanılır ?

- ATP oluşumunun bilançosu
 - Glikoliz
 - 2 ATP + 2 NADH (2 X 3 = 6)
 - **8 ATP**
 - Piruvat'ın Asetil-coA'ya dönüşümü
 - 2 NADH
 - **6 ATP**
 - Krebs döngüsü
 - 6 NADH + 2 FADH₂ + 2 ATP
 - **24 ATP**
 - **Toplam 38 ATP**

**(1 mol glikoz için)
(= bunun 34'ü elektron
transportundan)**

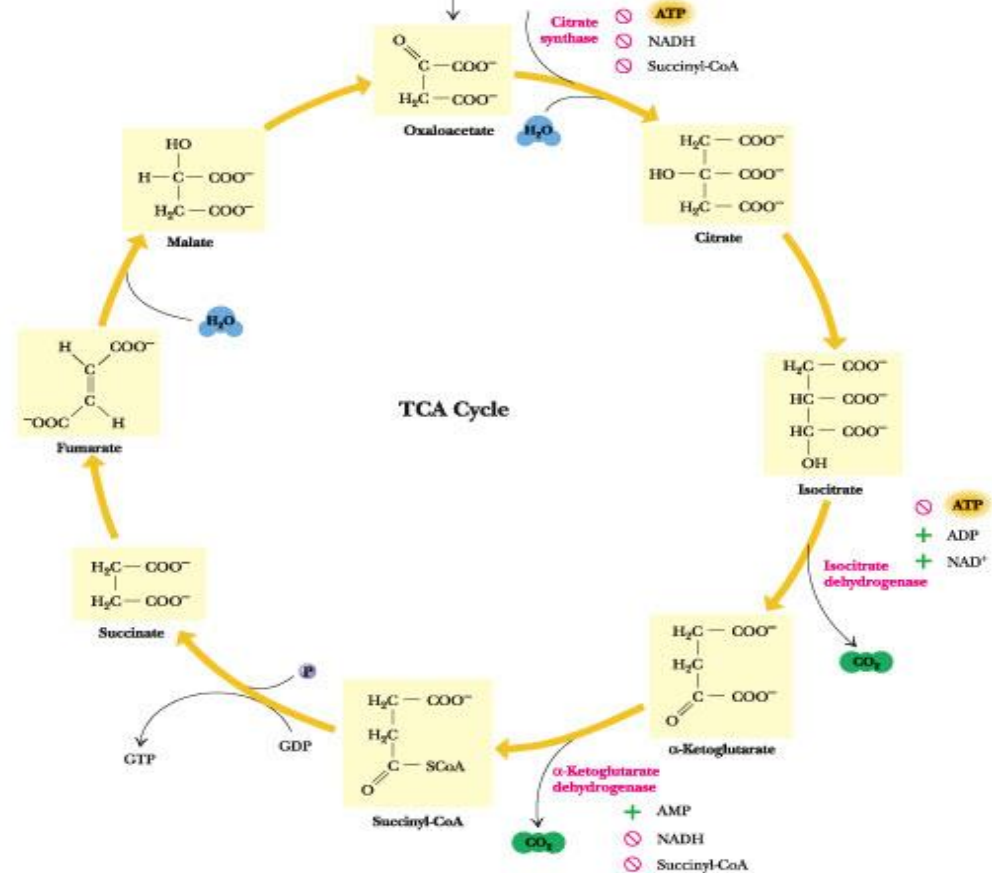
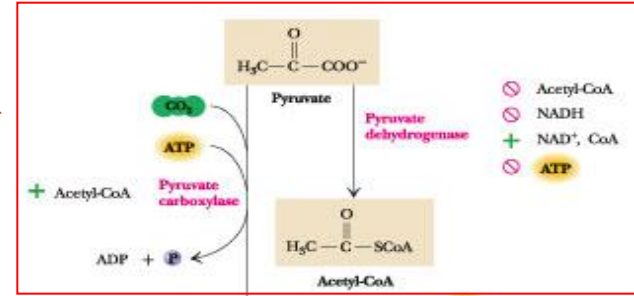


Metabolizmanın düzeni ve kontrolu

- Metabolik olayların programlanan sırada gerçekleşmesi için bazı düzenlemeler ve kontrol mekanizmaları geliştirilmiştir:
 1. **Enerji düzeyi** (düşükse, anabolizma olanaksız)
 2. **Substratların düzeyi**
 3. **Enzim kofaktörlerinin düzeyi** (lipoik asit, NAD⁺, vb)
 4. **pH** (iyonizasyon durumunu etkiler, bir molekül sadece tek proton aldığı anda reaktif olabilir)
 5. **Enzimler**
 - **Miktar** - Enzim indüksiyonu ya da baskılanması (genetik)
 - **Aktivite** - Enzim etkinliği aktif ya da inaktif olabilir.
Allosterik enzimler + ya da - efektörlere, feedback kontrol mekanizmalarına sahiptir.
 6. **Kompartmanlaşma**
 7. **Hormonal kontrol**

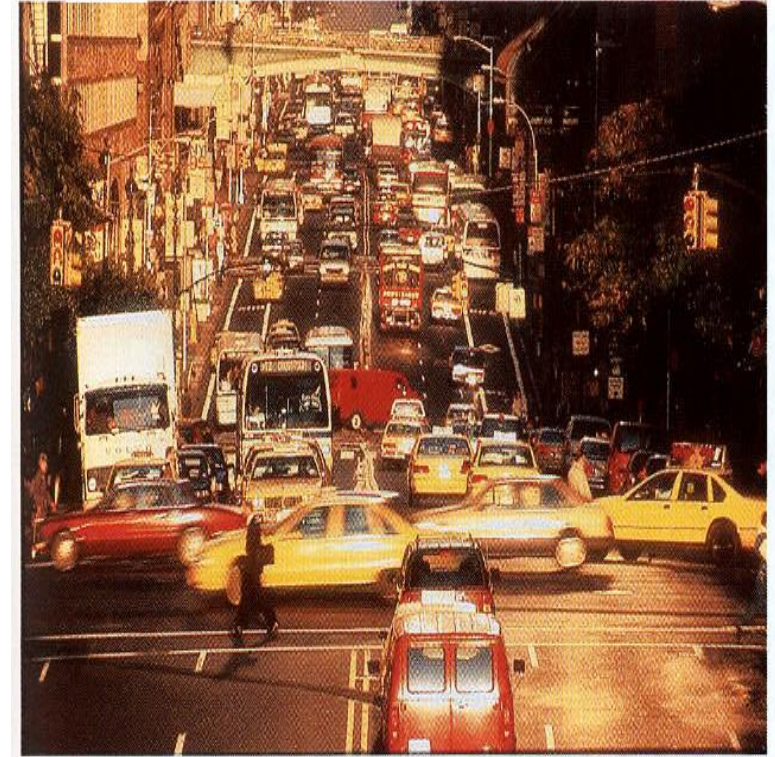
Allosterik Enzim

- Metabolik yolların kontrol noktasını oluşturan, genelde dönüşümsüz reaksiyonları katalizleyen, birden fazla etkilenebilir bölge taşıyan enzimlerdir.
 - Glikojen fosforilaz, adenilat kinaz, piruvat dehidrojenaz allosterik enzimlere örnektir.



Enzimatik Regülasyon Stratejileri

- **Allosterik kontrol**
(aspartat transkarbamoilaz, hemoglobin);
- **Enzimlerin Multipl formları**
(laktat dehidrogenaz);
- **Reverzibl kovalan modifikasyon**
(fosforilasyon/defosforilasyon, protein kinaz A);
- **Proteolitik aktivasyon**
(sindirimi içine alan proteazlar, kanın pıhtılaşması)




- Hormonal kontrol**

(çeşitli hücreler hormonların hedefi durumundadır. Böylece hormonlar hücrel geçitleri dolaylı yoldan düzenlerler)

Bazı hormonlar (steroid hormonlar) gen basımını etkilemek suretiyle metabolizmayı düzenlerler

Diğer bazıları ise (peptid yada protein hormonlar) bir ikincil haberci (örneğin c-AMP) üzerinden metabolizmayı düzenlerler.

metabolizmanın regülasyonunda glukagon ve adrenalin etkisi

Hormon	Reseptör	alttip	G	2 ^{nci} haberci	Metabolik yanıt
Glucagon	glucagon			↑ cAMP → PKA	Enzim aktivitesinin Regülasyonu  YAKIT MOBİLİZASYONU
Adrenalin	adrenergik	Ⓜ	G_s	↑ cAMP → PKA	
		⟨ ₂	G_i	↓ cAMP → PKA <i>inaktif</i>	
		⟨ ₁	G_q	IP ₃ → Ca ²⁺ DAG → PKC	

Enzim ve Enzim-Hormon Sistemleri

- Gerçekten, bu mekanizmaların en büyük kısmını, enzimlerle ilgili olanlar oluşturur ki bunlar hücredeki enzimlerin miktarı ve aktivite değişiklikleri ile belirir.
- Bilindiği gibi, ara metabolizma yollarından birinin faaliyeti, hücrenin özel gereksinmesine bağlı olarak şekillenir. Bu nedenle sürekli olmayabilir.
- Bir yolun faaliyeti, bireyin hormon dengesi, vücudundaki enerji harcaması vb ile de değişiklikler gösterir.
- Böylece bazı metabolizma yollarında açılmalar ya da çalışma oranında düşüşler gerekir. Bütün bu durumlar, bir denetim altında düzenlenir.

Enzim inhibisyonuna ve aktivasyonuna dayanan denetim ve düzenlemeler

Metabolizma	Denetlenen enzim	Düzenleyici	Etki biçimi
Glikoliz	Hekzokinaz Fosfofrüktokinaz Piruvatkinaz	Glikoz 6-fosfat Sitrat, ATP AMP ATP, c-AMP Früktöz di-fosfat	İnhibisyon İnhibisyon Aktivasyon İnhibisyon Aktivasyon
Glikojenez	Glikojen sentetaz	c-AMP Glikoz, Glikoz 6-P	İnhibisyon Aktivasyon
Glikoneojenez	Piruvat karboksilaz Früktöz 1,6-di fosfataz Glikoz 6-fosfataz	Asetil-KoA AMP Glikoz	Aktivasyon İnhibisyon İnhibisyon
Glikojenoliz	Fosforilaz	c-AMP Glikoz	Aktivasyon İnhibisyon
Kolesterol sentezi	Mevalonat sentetaz	Kolesterol	İnhibisyon
TCA Döngüsü	Piruvat dehidrojenaz Sitrat sentetaz İzo sitrat dehidrojenaz	Asetil-KoA, ATP NADH Piruvat, ADP, Ca ⁺⁺ ATP, akıl-KoA NAD ⁺ , ADP, sitrat	İnhibisyon Aktivasyon İnhibisyon Aktivasyon
Lipojenez	Asetil KoA karboksilaz	Akil-KoA Sitrat	İnhibisyon Aktivasyon
Yağ yıkılışı	Lipaz	c-AMP	Aktivasyon

Enzim sentezindeki değişikliğe dayanan hormon denetimine örnekler

Metabolizma	Denetleme enzim sentezi	Düzenleyici	Etki türü
Amino asit yıkılışı	Transaminaz <i>Üre döngüsü enzimleri</i>	Kortizol, glukagon Besinde yüksek protein	İndüksiyon İndüksiyon
Glikoliz	Glukokinaz, fosfofrüktokinaz, piruvatkinaz	İnsulin	İndüksiyon
Glikoneojenez	Fosfopiruvat karboksilaz Früktoz-1,6-difosfataz Glikoz-6-fosfat	Glukagon Kortizol İnsulin	İndüksiyon Represyon
Pentoz fosfat döngüsü	Glikoz-6-fosfatdehidrojenaz, 6-fosfoglikonat dehidrojenaz	İnsulin	İndüksiyon
Yağ dokusunun yağdan yararlanması	Lipoprotein lipaz	İnsulin Heparin	İndüksiyon
Yağ asidi sentezi	Sitrat yıkıcı enzim, Asetil-KoA karboksilaz Yağ asidi sentetaz	İnsulin	İndüksiyon

Enzim sentezindeki değişikliğe dayanan hormon denetimine örnekler

Metabolizma	Denetleme enzim sentezi	Düzenleyici	Etki türü
Amino asit yıkılışı	Transaminaz <i>Üre döngüsü enzimleri</i>	Kortizol, glukagon Besinde yüksek protein	İndüksiyon İndüksiyon
Glikoliz	Glukokinaz, fosfofrüktokinaz, piruvatkinaz	İnsulin	İndüksiyon
Glikoneojenez	Fosfopiruvat karboksilaz Früktoz-1,6-difosfataz Glikoz-6-fosfat	Glukagon Kortizol İnsulin	İndüksiyon Represyon
Pentoz fosfat döngüsü	Glikoz-6-fosfatdehidrojenaz, 6-fosfoglikonat dehidrojenaz	İnsulin	İndüksiyon
Yağ dokusunun yağdan yararlanması	Lipoprotein lipaz	İnsulin Heparin	İndüksiyon
Yağ asidi sentezi	Sitrat yıkıcı enzim, Asetil-KoA karboksilaz Yağ asidi sentetaz	İnsulin	İndüksiyon

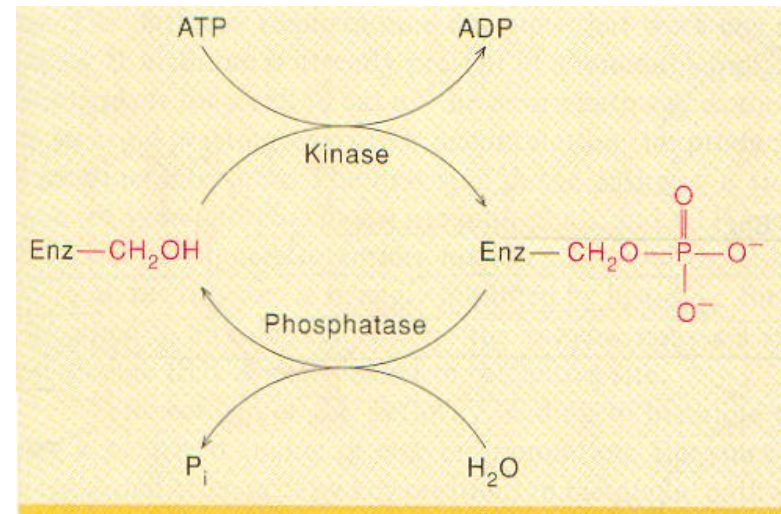
Metabolik yolların hormonal olamayan kontrolu

- **Allosterik kontrol**

Moleküllerin metabolik yollara geçişi, mevcut substrat miktarından çok enzim miktarına daha fazla bağlıdır. Aslında irreversibl reaksiyonlar, potansiyel kontrol noktalarıdır. Metabolik yoldaki ilk irreversibl reaksiyon enzim katalizlemesidir. Enzim katalizlemesi allosterik olarak düzenlenmiştir. Glikolizisdeki fosfofruktokinaz ve yağ asiti sentezindeki asetil CoA karboksilaz bu enzimlere örnek verilebilir. Sonradan ortaya çıkan irreversibl reaksiyonlar metabolik yolda kontrol altına alınabilirler. Allosterik etkileşimler, bu gibi enzimlerin, değişik sinyallerin ve bilgilerin integrasyonunu sağlayabilir.

Kovalan modifikasyon

- Bazı düzenleyici enzimler, allosterik etkileşime ek olarak kovalent modifikasyonla da kontrol edilirler.
 - Örneğin, glikojen fosforilazın katalitik aktivitesi, fosforilasyon ile arttırılır. Defosforilasyon ile inhibe edilir.
- Bu kovalent modifikasyonlar, bazı spesifik enzimlerce katalizlenebilir.



Enzim seviyeleri

- Enzim miktarları, aktivitelerinin yanı sıra kontrol altındadır.
- Sentez oranı ve bazı düzenleyici enzimlerin ayrışımı, hormonal faktörlerin konusu olmuştur.

Solunumsal kontrol

- Ökaryot hücrelerdeki metabolik düzen, belirgin şekilde bölmelerin olmasından etkilenmiştir.
- Glikolizis (pentoz fosfat yolu) ve yağ asidi sentezi sitozolde gerçekleşir.
- Halbuki yağ asidi oksidasyonu, TCA ve oksidatif fosforilasyon ise mitokondride gerçekleşir,
- Bazı işlemler, örneğin glikoneogenezis ve üre sentezi her 2 bölmede meydana gelen reaksiyonların etkileşimine bağlı durur.
- Bazı moleküllerin kaderi, mitokondride veya sitozolde olmalarına göre değişir,
 - Örneğin yağ asitleri hızlıca mitokondriye gider ve indirgenirler.
 - Uzun zincirli yağ asitleri, karnitin esteri olarak mitokondri matriksine taşınırlar

Metabolizmanın Merkezi: Hücre

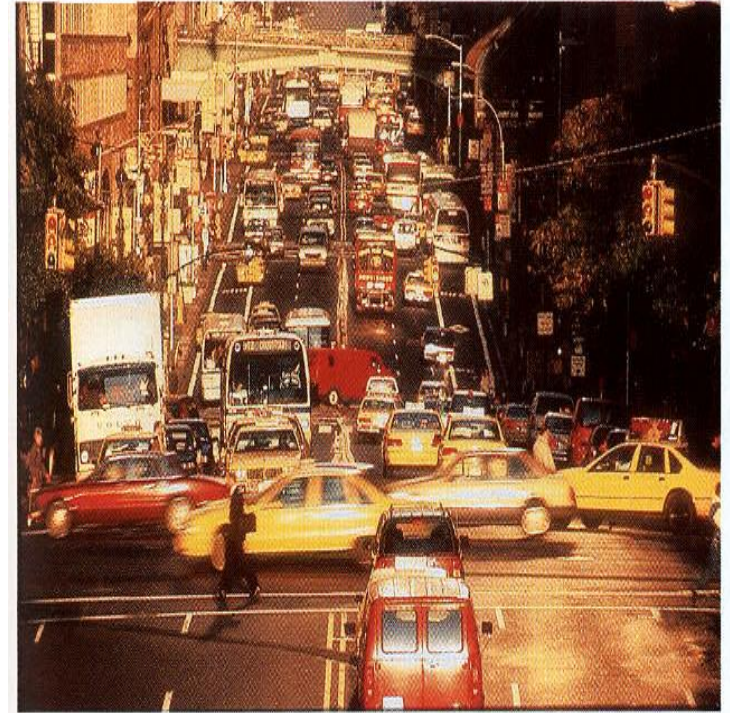
- Her hücre, metabolizmasını sürdürmek için hızı değişse bile bulunduğu ortamdan organik ve anorganik maddeler alır.
- Bir çok biyokimyasal reaksiyonlar tek hücreli canlılarda çok hücrelilerdekine benzer şekilde meydana gelir
- Çok hücrelilerde görülen farklılaşmalar tamamen özel fonksiyonlarından kaynaklanır (kas hücresi'nin kasılması; alyuvarların oksijen taşıması gibi).



- **Hücresel süreçlerin düzenlemesi**, insan gelişmesi ve yaşam boyunca sağlığın korunması için önemlidir.
- **Hücresel bozukluğun**, şeker hastalığı, bağışıklık ve yangı ile ilgili hastalıklar, böbrek hastalığı, kardiovasküler hastalıklar, obezite ve kanser gibi metabolik ve nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi ortak çok faktörlü hastalıkların nedeni olduğu açıktır.

Metabolik Reaksiyon Sırası (Metabolik Hiyerarşi)

- Metabolik Reaksiyon Sırasının şaşması metabolik hastalık ile sonuçlanır...
= Metabolik Anarşi



Sabrınız için.....

