

Metabolik Entegrasyon

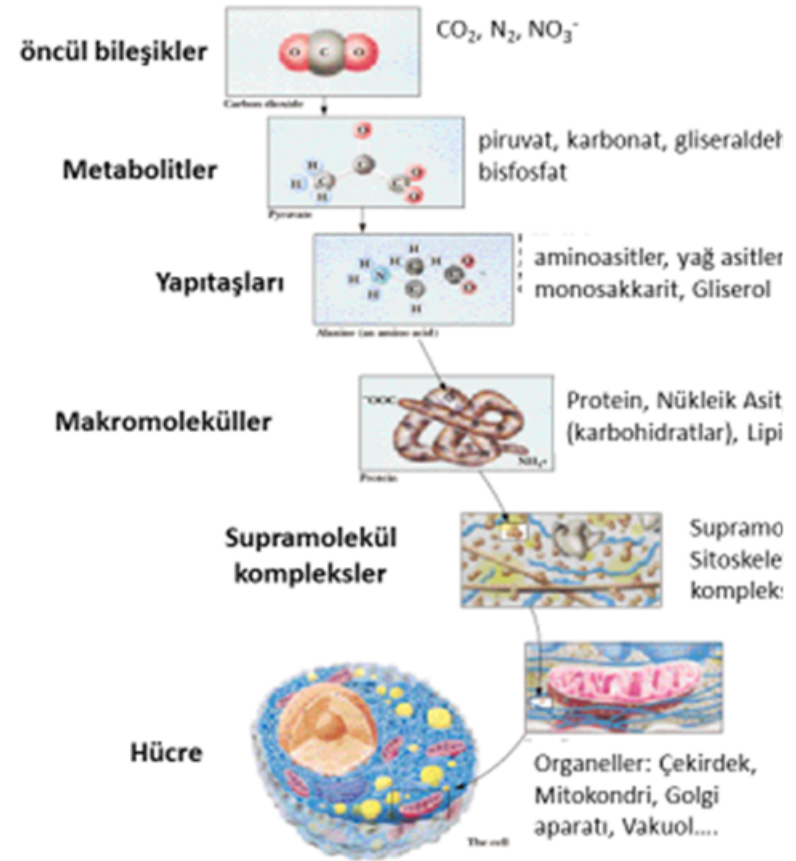
Doç. Dr. Yasemin G. İŞGÖR
Ankara Üniversitesi

Biyokimya, Klinik Biyokimya ve Tıbbi Biyokimya Tanımları

- Biyokimya, canlı sistemin yapısını ve fonksiyonlarını kimyasal bakımdan inceleyen bir bilim dalı olarak ortaya çıkmıştır.
 - Biyokimya, hücre biyolojisi, moleküler biyoloji ve moleküler genetiğin geniş alanlarını içine almaktadır
 - organik kimya, fizyoloji, tıp ve genetik bilim dalları arasında disiplinler arası bir bilim dalı olarak ortaya çıkmıştır.
 - Canlı sistemlerde bağımsız yaşama özelliğine sahip en basit bütünleşmiş birim durumu “hücre”dir
 - Biyokimyanın temel amacı canlı hücrelerle ilgili kimyasal olayların moleküler düzeyde anlaşılmasını sağlamaktır.
 - Tüm hastalıklar moleküllerin, kimyasal reaksiyonların ya da olayların anormallikleri sonucunda ortaya çıkar. Her hastalığın bir biyokimyasal temeli vardır.
- Biyokimya Bilim Dalı işlev açısından “*canlı hücrelerin kimyasal yapı taşlarını ve bunların katıldığı reaksiyonları inceleyen bilim dalı*” olarak tanımlanır.
- Bir çok kaynakta tıbbi ve klinik biyokimya terimleri dönüşümlü olarak kullanılmaktaysa da
 - Tıbbi Biyokimya ise hastalık oluşum ve gelişim mekanizmalarını incelemek üzere özelleşmiş disiplinler arası Bilim Dalıdır.
 - Klinik Biyokimya bilim dalı değildir, Tıbbi biyokimya ve Biyokimya bilim dallarının çalışmalarıyla aydınlatılan mekanizmaların teşhis (diagnoz), hastalık gidişatı (prognoz), ve tedavi açısından analizlere dönüştürülmesi, bu analizlerin tanı, ayırıcı tanı gibi özelleştirilmeleri ve uygulamalarını kapsar. Klinik biyokimya tıbbi biyokimya tekniklerinin uygulama alanı olarak adlandırılır.

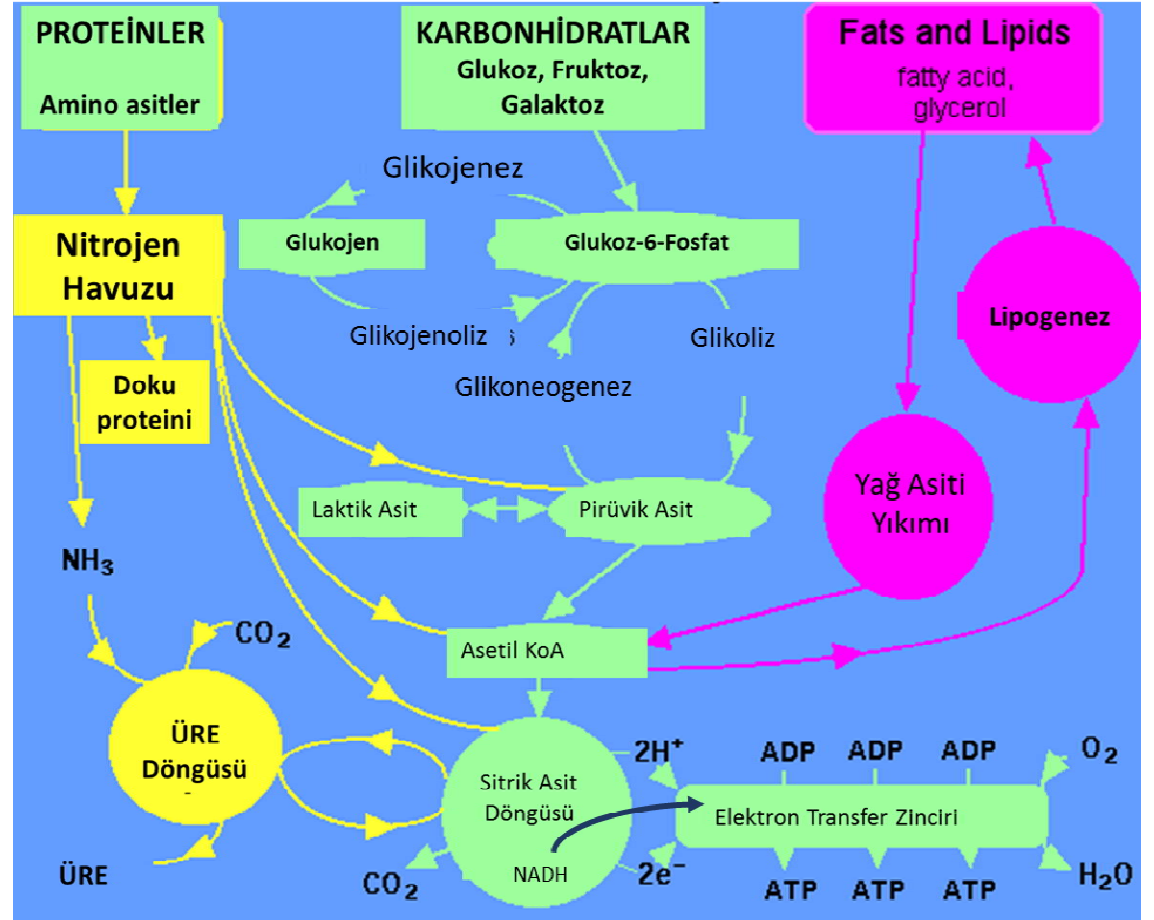
Metabolik Entegrasyon

- Canlılar için metabolizma dört önemli fonksiyon görmektedir:
 1. Besin maddelerini, hücrenin makromoleküllerini sentez etmek için öncül yapı taşları haline çevirmek yani sindirmek
 2. Çevredeki enerjice zengin besin maddelerinin yıkımından ve güneş enerjisinden kimyasal enerji elde etmek
 3. Öncül yapı taşlarından hücrenin ihtiyacı olan makromoleküllerden (proteinler, nükleik asitler, lipidler, polisakkaritler) supramolekül kompleksler ve diğer hücre bileşenlerini (organel gibi) sentezlemek
 4. Hücrenin özelleşmiş fonksiyonuna göre gerektiğinde biyomolekülleri ya yıkmak ya da sentezlemek



Metabolik Entegrasyon

- Hücresel açıdan gerçekleşen tüm kimyasal olayların hepsine metabolizma adı verilir
- Metabolizma, yüksek koordinasyonlu, belli bir amaçla ilerleyen bir hücre faaliyetidir;
- Metabolik faaliyet denilen olayların gerçekleşmesinde çok sayıda enzim görev alır.
- Canlının yaşamsal faaliyetleri için enerji kaynağına ihtiyaç vardır. Beslenmeyle bu kaynak sağlanır.
- Beslenme sonrası gerçekleşen Sindirim ve emilim sonrasında gıdadan ayrıştırılan moleküllerin ne amaçla ve nasıl kullanılacağını belirleyen metabolik faaliyetlere biyokimyasal açıdan metabolizma ya da daha doğru deyişle **ara** (intermediyer) **metabolizma** adı verilir.

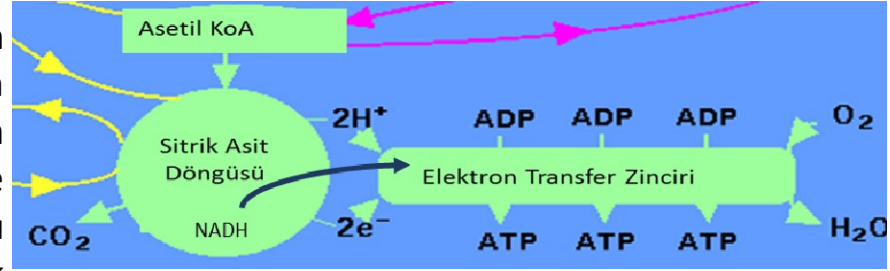


Ara Metabolizma

- Ara metabolizma, katabolizma ve anabolizma olmak üzere iki faz içerir. katabolizma ve anabolizma arasındaki bağlantıyı ise amfibolik yollar sağlar.

- **Katabolizma**, metabolizmanın yıkım fazıdır. Dışarıdan (eksternal) alınan ya da hücrede depo edilen biyomoleküller (internal) yıkım reaksiyonuna uğrayarak daha küçük ve daha basit olan bileşiklere yıkılmaları sırasında büyük organik moleküllerde saklı olan enerjiyi serbest haline geçirir. Bunu ATP, yüksek enerji bileşiklerinde, elektron taşıyıcısı olan NADH, NADPH ve FAD gibi koenzimlerde bu enerjiyi saklayarak yapar.

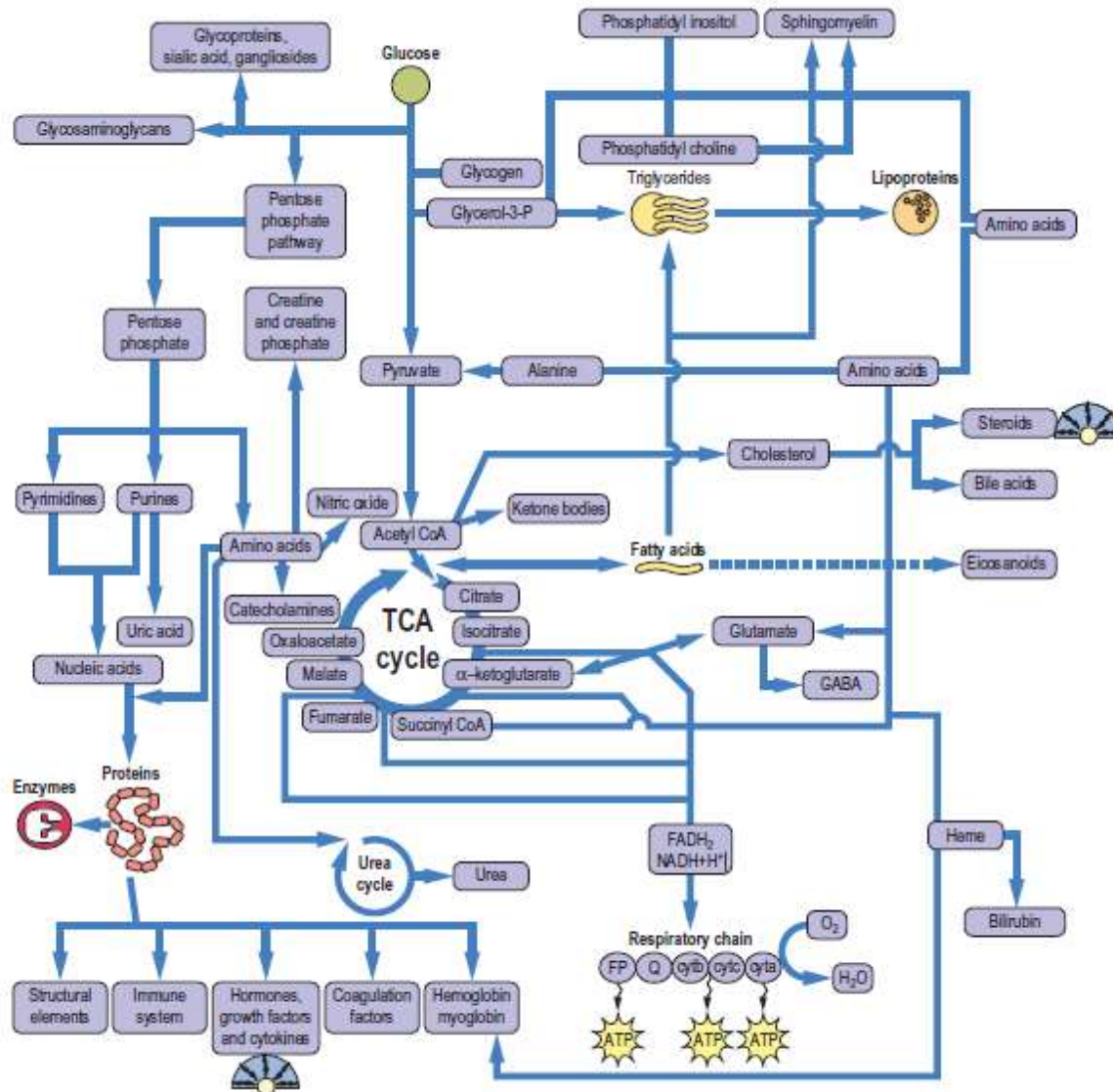
- **Anabolizma**, metabolizmanın biyosentez fazıdır. Burada öncül biyomoleküller ve makromoleküllerinin sentezini sağlar. Enerji harcanması gereken bir süreçtir. Biyosentez için gerekli olan enerji, Yüksek enerji molekülü olan ATP'nin ADP ve fosfata yıkılması ile elde edilmektedir



Glikobiyoloji: ortaklanmış Yolaklar

Glikojenezis/Glikojenez

- Karaciğerde glukozdan glikojen sentezi yapılan metabolik yolaktır.
- glikojenesiz denir.
- Glikojen hayvansal dokuların da özellikle karaciğer ve kaslarda yaygın halde bulunan polisakkarittir. Hidroliz edilirse glukoz ünitelerine ayrılır.
- Kaslarda glikojen oluşumunun, karaciğerde glikojen oluşumundan bir farkı vardır.
- Kaslarda glukozdan başka şekerler kullanılamaz. Kas kontraksiyonu, glukojenin kullanımına neden olur.
- Azalan glikojenin yerini kan şekeri alır, karaciğer glikojeni de kan şekerini tamamlar.



Sindirim ve metabolik entegrasyon

- Memelilerde Enerji üretmekte kullanılan biyomoleküller karbohidratlar, proteinler ve lipitler polimer yapılarındadır. Bu biyopolimerler sindirim sırasında enzim katalizliğinde hidrolize uğrar ve her biyopolimer kendi monomerine kadar yıkıma uğrar.
- Karaciğerde gerçekleşen ana tepkimeler her üç biyomolekül için birbiriyle entegre metabolik yolları kapsar.

Glikobiyoloji: Özetle glikoz metabolizması-1

Glikojenezis/Glikojenez

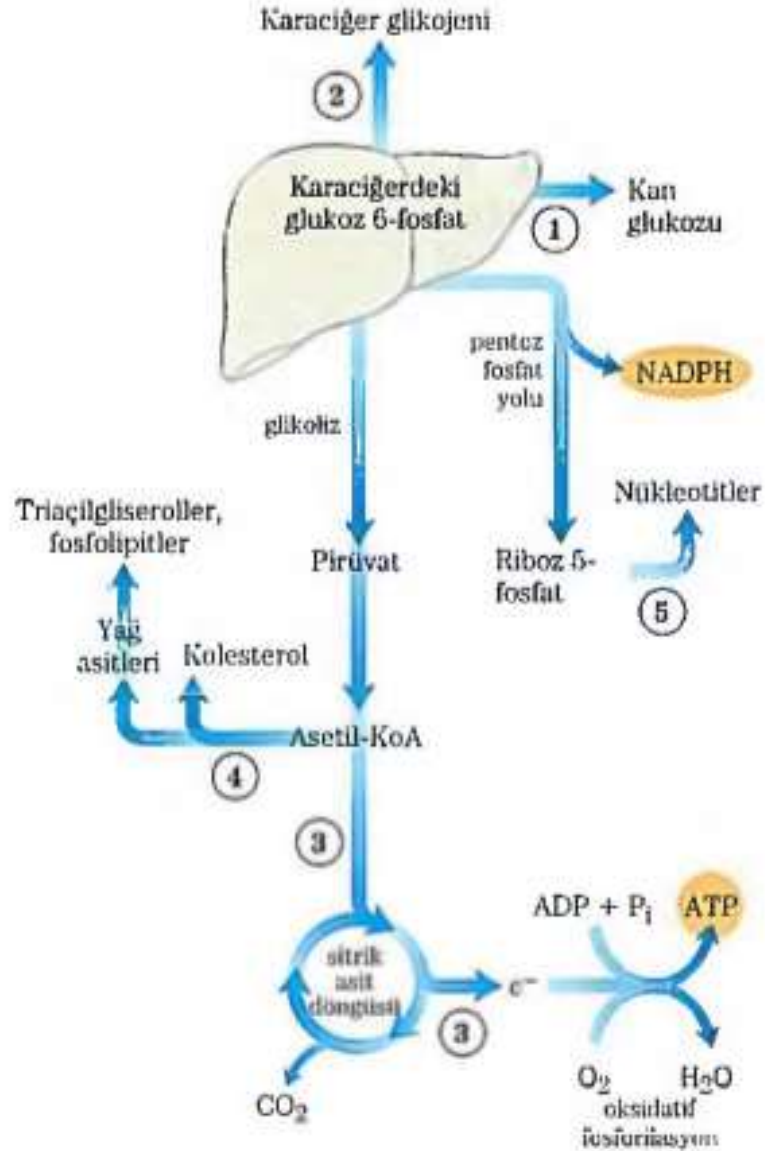
- Karaciğerde glukozdan glikojen sentezine glikojenez denir.
- Glikojen hayvansal dokuların da özellikle karaciğer ve kaslarda yaygın halde bulunan polisakkarittir. Hidroliz edilirse glukoz ünitelerine ayrılır.
- Kaslarda glikojen oluşumunun, karaciğerde glikojen oluşumundan bir farkı vardır.
- Kaslarda glukozdan başka şekerler kullanılamaz. Kas kontraksiyonu, glukojenin kullanımına neden olur.
- Azalan glikojenin yerini kan şekeri alır, karaciğer glikojeni de kan şekerini tamamlar.

GLİKOJENOLİZİS (Glikojenoliz)

- Kandaki glukoz düzeyi azaldığı zaman karaciğerdeki glikojen moleküllerinden glukoz birimleri ayrılarak kana verilir.
- Glikojen molekülünün, glukoz ünitelerine parçalanmasına glikojenolizis denir.
- Kanda glukoz düzeyinin artışı, glikojenezisin başlamasına neden olur.Tersi durumlarda, glikojenolizde hızlanma görülür.
- Glikojenoliz (is), epinefrin hormonu tarafından kontrol edilir.
- Karaciğerde glikojenolize etki yapan diğer bir hormon glukagondur.
- İnsülin ise glukagona ters etki yapar.
- Kaslardaki glikojenolizis de karaciğerdekine benzer. Ancak, kaslarda glukoz serbest hale geçmez ve kan şekereine bir katkıda bulunmaz. Glikojenden meydana gelen glukoz 6 -fosfat, bir seri reaksiyondan geçerek laktik aside yıkılır.

GLİKOLİZ

- Organizmada glukozun kullanılmasına, yani glukozun karbondioksit ve suya parçalanmasına glikolizis(glikoliz) denmektedir. Glikoliz tüm dokularda oluşur.
- Sitoplazmada sitoplazmik enzimlerle gerçekleşir. Temel amaç enerji elde etmektir.Glikolizise Glikolitik yol da denir. Amaç glukozun enerjiye (ATP ve NADH+H) dönüştürülmesi ve diğer metabolik yollara ara ürün sağlamak için piruvata kadar yıkılmasıdır.



Karaciğerde karbonhidrat metabolizması

- **Glukoz 6-fosfatın karaciğerdeki metabolik yolları.**
- Burada ve bunu izleyen şekillerde anabolik (yapım) yollar yönü yukarı doğru olan oklarla, katabolik (yıkım) yollar yönü aşağı doğru olan oklarla ve diğer organlara dağılım ise horizontal (yatay) olarak gösterilmektedir

Karaciğerdeki amino asit/protein metabolizması

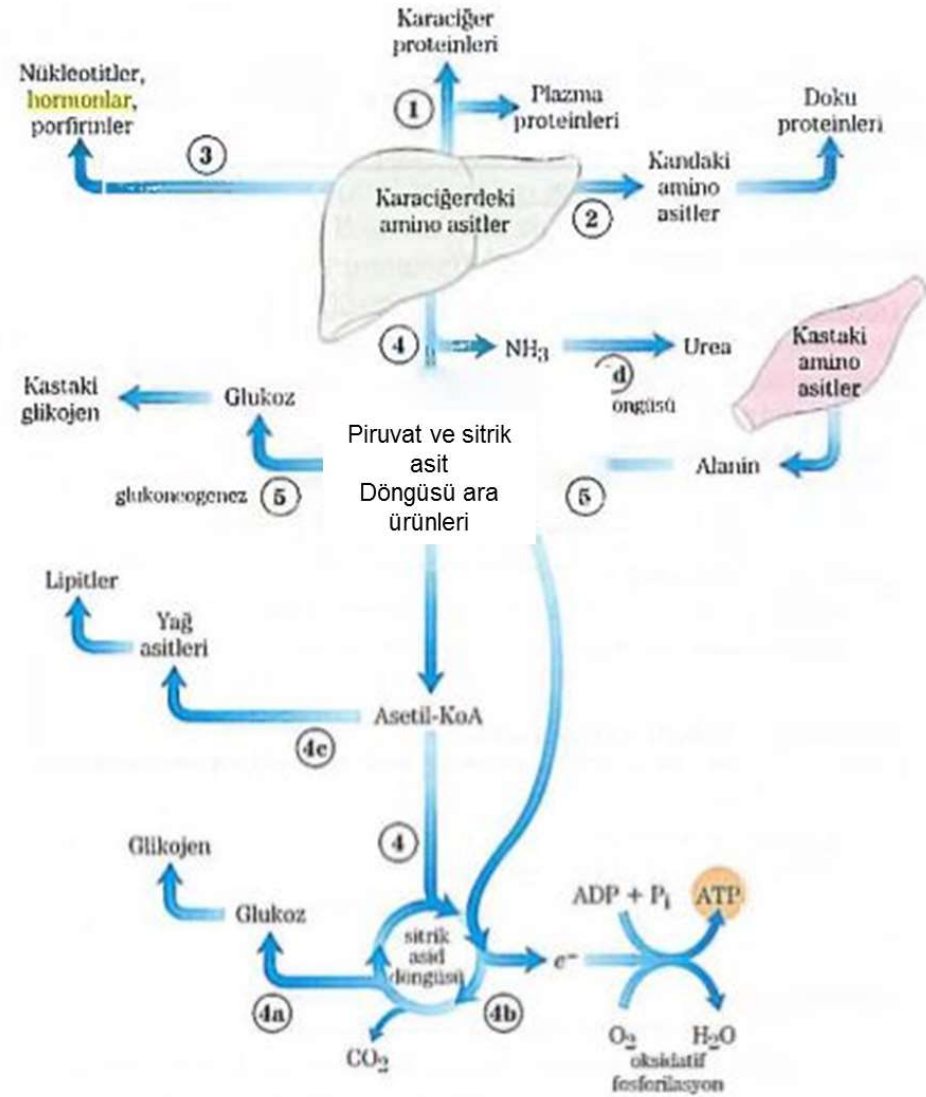
- (1) hepatositlerdeki protein sentezi için öncüdür. Karaciğer 1-2 günde ve yüksek hızda kendi proteinlerini sürekli olarak yeniler. Karaciğer aynı zamanda kanın plazma proteinlerinin pek çoğunun biyosentez yeridir.
- (2) Amino asitler tercihen doku proteinlerinin sentezinde öncül olarak kullanılmak üzere kan aracılığıyla karaciğerden diğer dokulara taşınabilir.
- (3) Belirli amino asitler , karaciğer ve diğer dokulardaki nükleotitlerin, hormonların ve diğer azotlu bileşiklerin biyosentezinde öncüdür.
- (4) Amino asitlere biyosentetik öncül olarak gereksinim yoksa asetil-KoA ve sitrik asit döngüsü ara ürünlerini vermek üzere deaminlenirler ve yıkılırlar.

(5)

Sitrik asit döngüsü araürünleri, glukoneojenik yol aracılığıyla glukoz ve glikojene dönüştürülebilir (4a). Asetil-KoA, ATP şeldinde enerji sağlamak için sitrik asit döngüsü aracılığıyla oksitlenebilir (4b) veya depolanmak üzere lipitlere dönüştürülebilir (4c). Amino asitlerin yıkılmasıyla salman amonyak, atılım ürünü olan üreye dönüştürülür(4d).

- (6) Karaciğer diğer dokulardan gelen aa'larıda metabolize eder. Öğünler arasındaki süre eğer uzamışsa bir miktar kas proteini amino asitlere yıkılır Bu amino asitler, glikoz-Alanin döngüsüne girer, glukoneogenezle dolaşıma glukoz sağlanırken amonyak atılmak üzere üreye çevrilir. Glukoz, kas glikojen depolarını yeniden doldurmak için iskelet kaslarına döner.

Karaciğerdeki amino asit/protein metabolizması



Metabolik Entegrasyon

* Glikoliz Sitozolde gerçekleşir.

* Glukoneogenezin yansınsınan çoğu sitozolde gerçekleşir. K. ciğer de asıl olur.
Böbrek ve incebağırsakta da olur.

Glikolizin

By pass edilen bazı reaksiyonları mitokondride ve Endoplazmik retikulumda gerçekleşir.

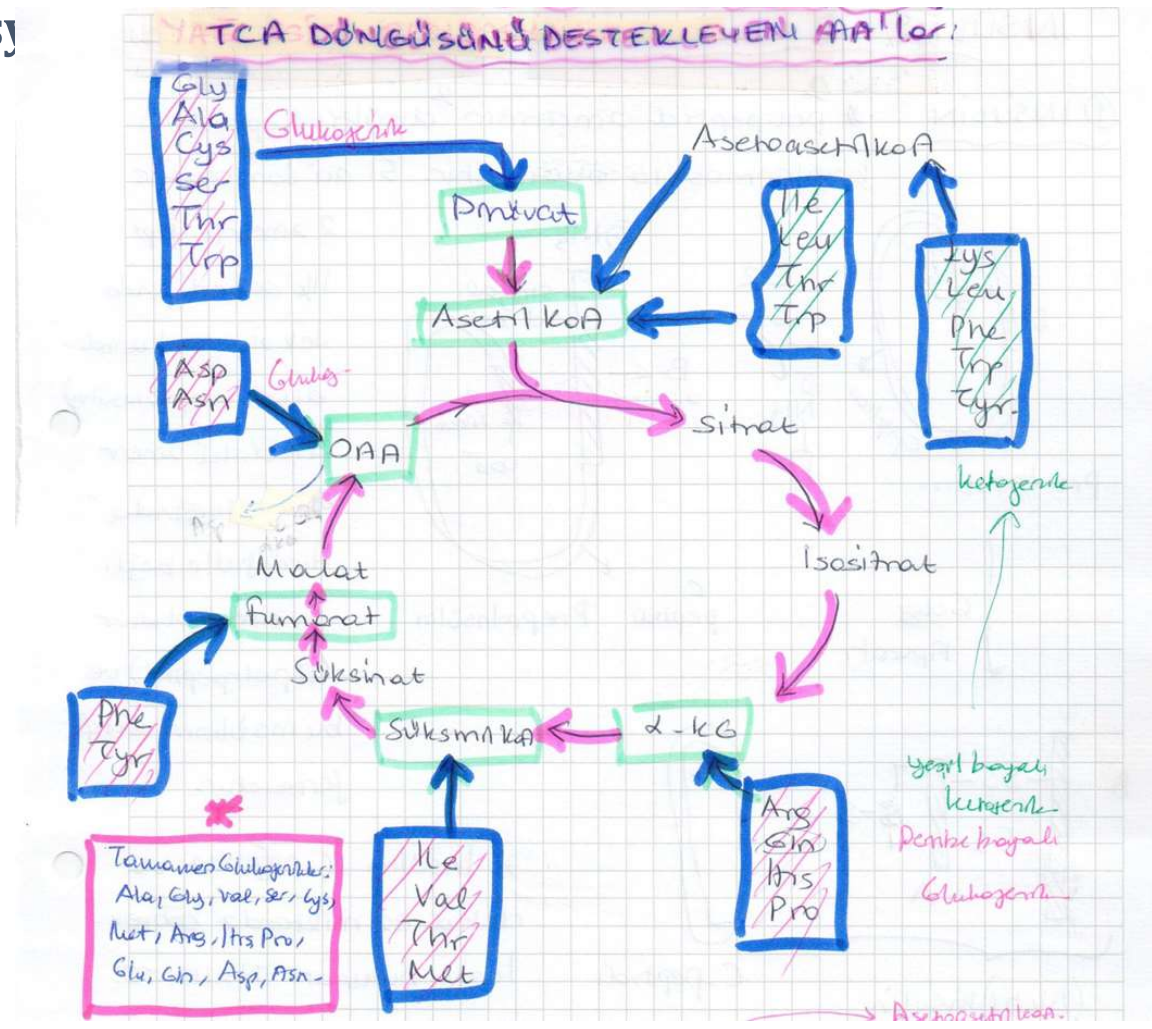
* Glukojenez \Rightarrow

* Glukojenoliz \Rightarrow K. ciğer / Kas / Barsak ?

* TCA \Rightarrow mitokondride

* Pentoz fosfat yolu \Rightarrow Sitozol

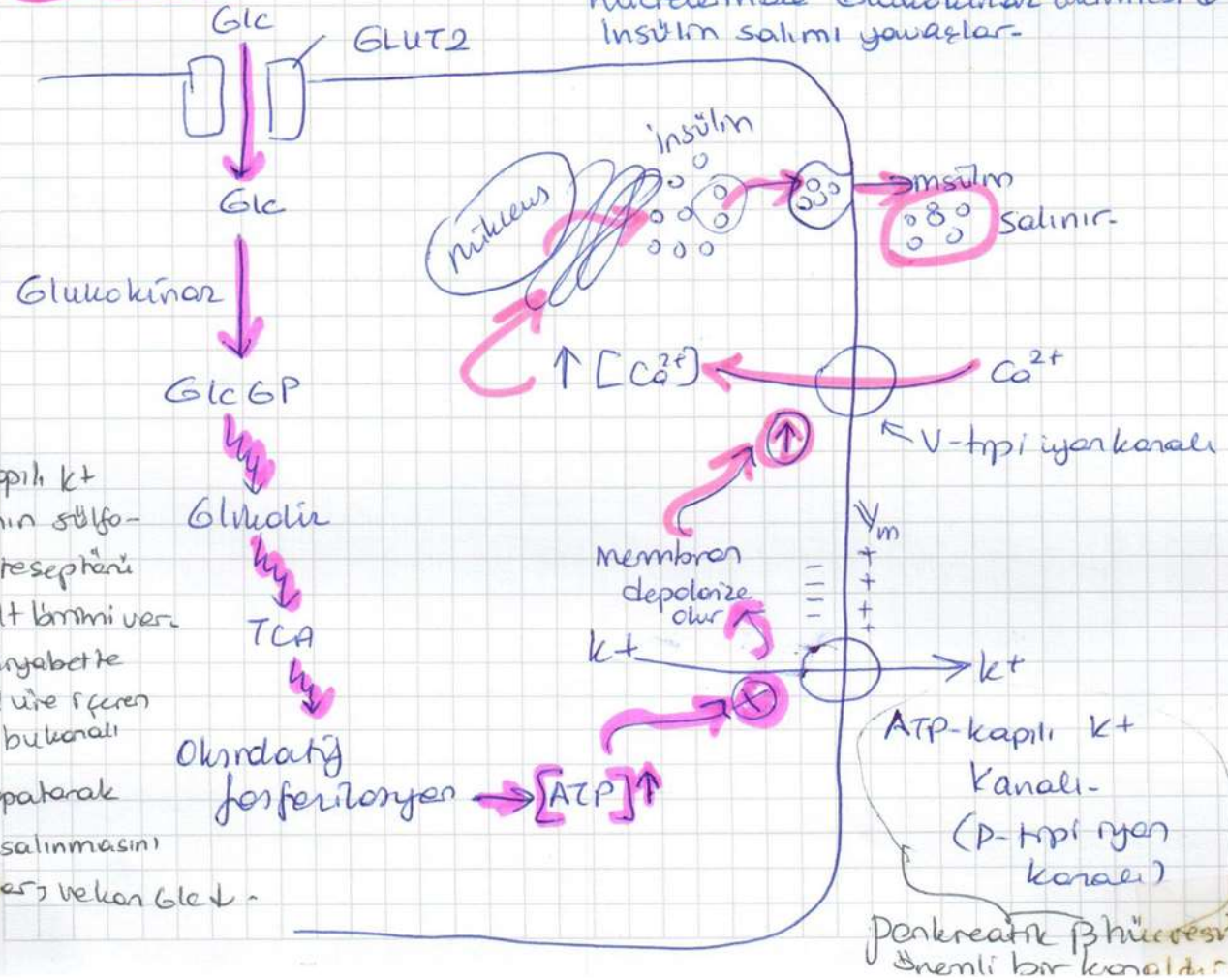
Metabolik Entegrasyon



Metabo

* GLUT2 aracılığıyla pankreas β hücresinde insülin salımı ve kontrolü:

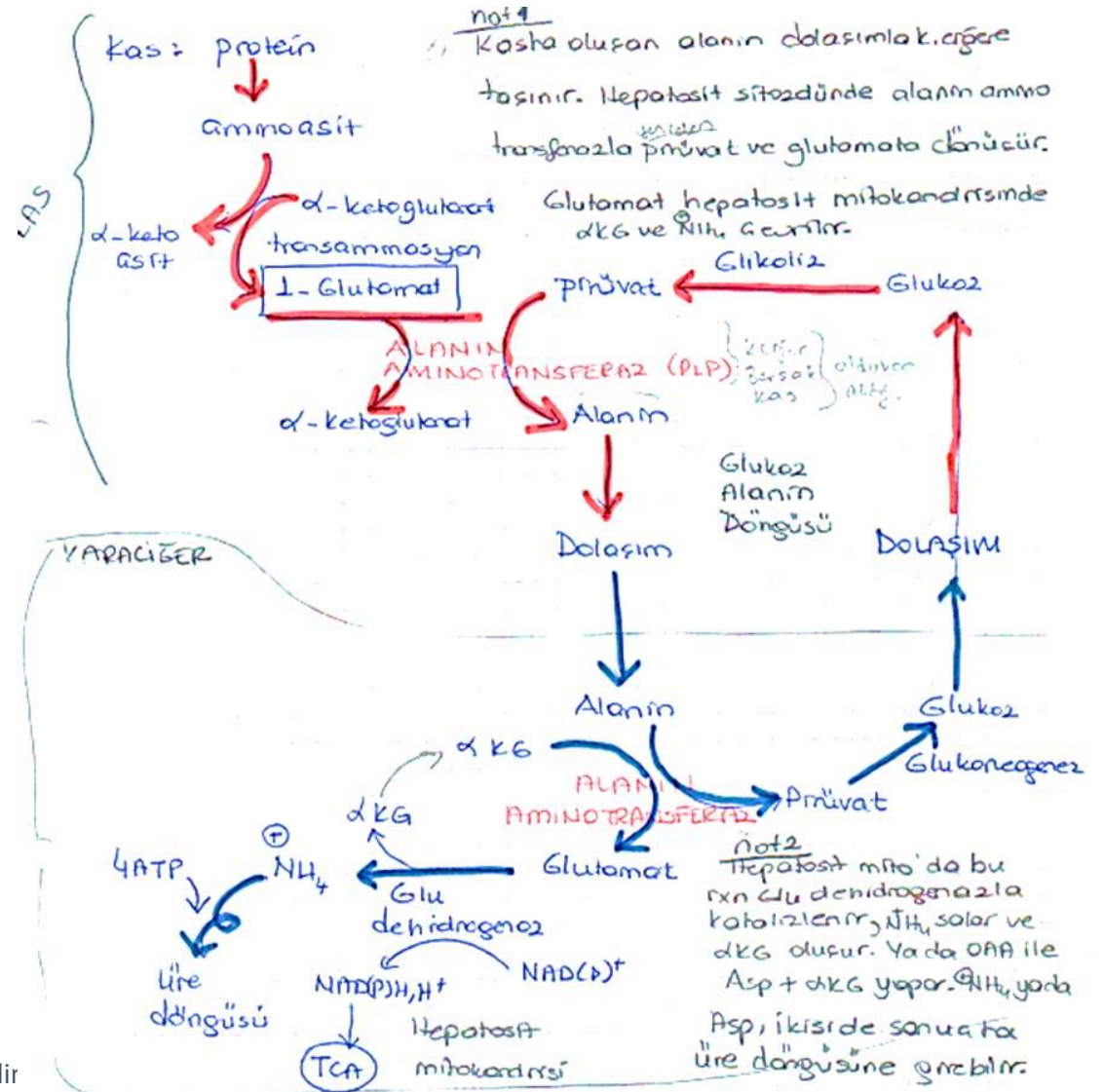
dolaşım (Glc) \downarrow ise pankreas β hücrelerinde Glukokinaz aktivitesi \downarrow Insülin salımı yavaşlar.



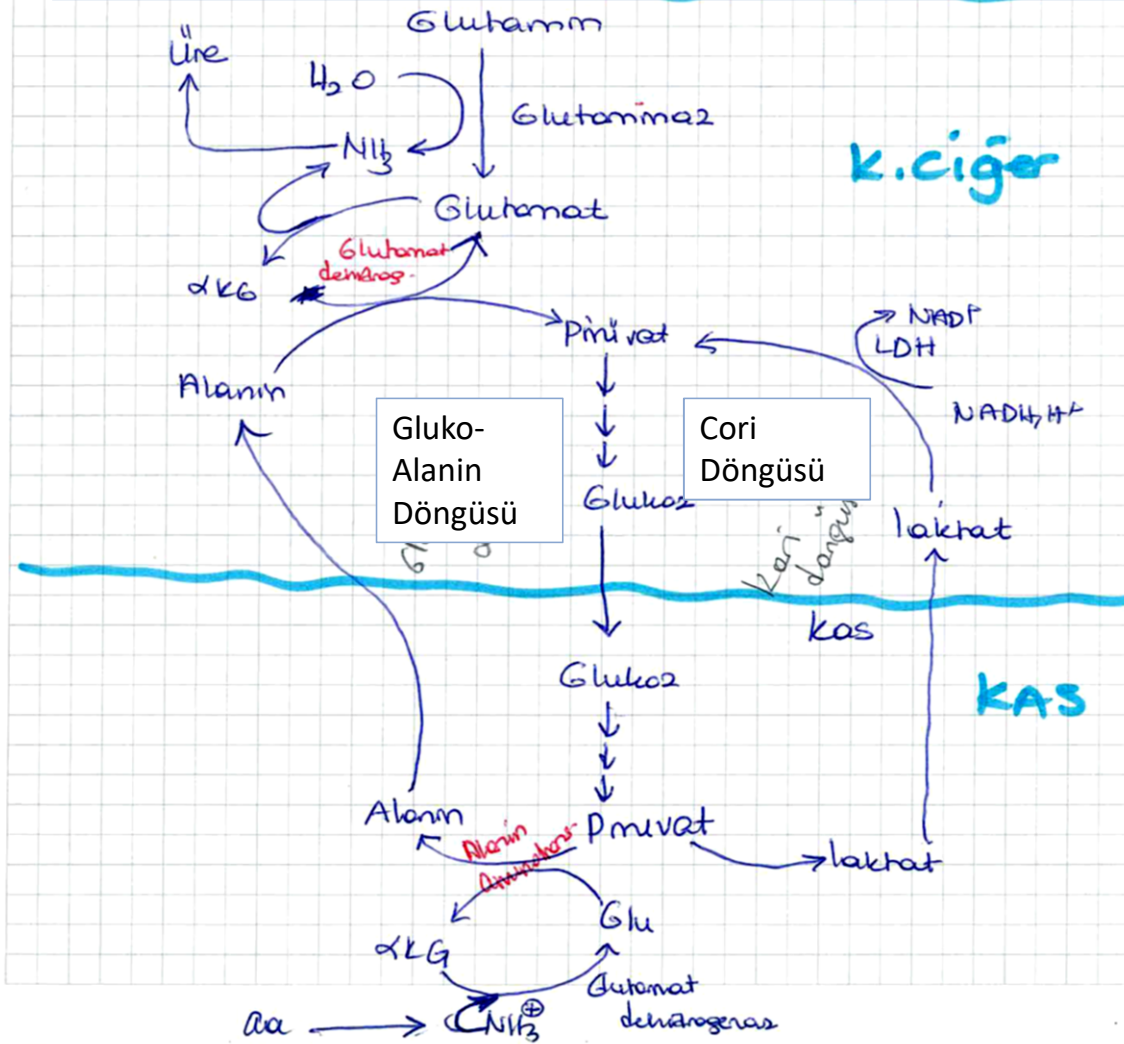
ATP kapılı K^+ kanalının sülfonilüre reseptörünü olan alt birimi var. Tip II diyabette sülfonilüre içeren ilaçlar bu kanalı kapatarak insülin salınmasını engeller, böylece Glc \downarrow .

Metabolik Entegrasyon

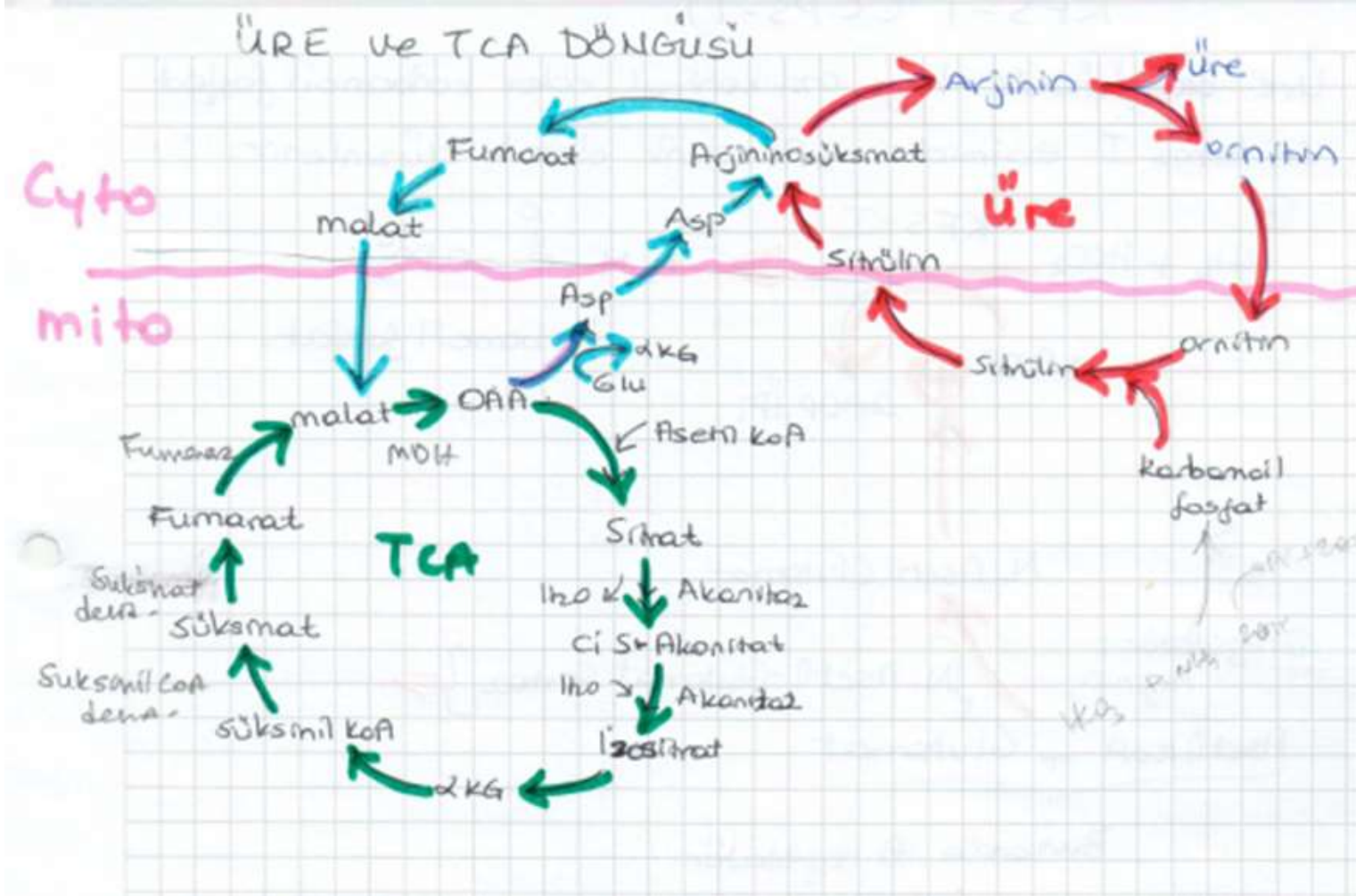
Glukoz-Alanin Döngüsü



Cori ve Gluko-Alanin Döngüleri



Metabolik Entegrasyon



Üre ve TCA döngüsünün ortaklaşması:
Cyto:sitoplazma
Mito:mitokondri,
TCA:krebs döngüsü