

---

# Metabolik Hastalıkların Moleküler Mekanizması



# **METABOLİZMA**



# Metabolizma nedir?

---

- Karbonhidrat, lipid ve amino asitlerle bunların ilişkide olduğu purin, primidin ve porfirinlerin hücre içindeki değişimlerini sağlayan enzim sistemleri ile kontrol edilmesidir.

- 
- Biyosentetik reaksiyonlar hücrenin en basit temel taşları olan makro moleküllerin sentezini kapsar
  - Bu makro moleküller; polisakkaritler, proteinler, nükleik asitler ve lipidlerdir.

- 
- Sentez yolları, en basit prokaryotlardan başlayarak insana kadar olan bütün canlılarda aynıdır.
  - Fakat çok hücreli bir organizmanın farklı organlarındaki regülasyon ile tek hücreliler arasında büyük fark vardır.

# Metabolik Yollar

---

- 3 Grup altında toplanır

## 1) Anabolik Yollar:

- Organizmanın yapısı ve işleyişini sağlayan bileşiklerin yapımı ile ilgilidir.
- Protein sentezi bu yolun asıl işlemidir.

## 2)Katabolik Yollar:

- Serbest enerjiyi, genel olarak yüksek enerjili fosfat grupları veya indirgeyici ekivalanlar halinde serbest bırakan oksidatif olayları içerir.
- Oksidatif fosforilasyon ve Solunum zinciri bu yol için örnektir.



### 3)Amfibolik yollar:

- Birden fazla işleve sahiptir ve metabolizmanın anabolik, katabolik yolları arasında yer alan bir kavşaktır.
- Sitrik asit döngüsü buna örnektir.

- 
- Bir çok hastalığın nedeni olan metabolizma bozukluğunu anlayabilmek için, normal metabolizma hakkında bilgi sahibi olmak önemlidir.
  - Normal metabolizma; açlık, egzersiz, gebelik gibi değişken metabolizma dönemlerinde de uyum olaylarını içerir.

Örneğin, beslenme yetersizliği, enzim eksikliği veya hormonların değişken salgılanması gibi durumlarda metabolizmada bir takım anormallikler görülür. Bu anormalliklere verilecek en tipik örnek diabetes mellitus'tur.

# Doku Beslenmesi

---

- Beslenme şekli, dokulardaki metabolizmanın temel kalıbını belirler.
- Memeliler yiyeceklerdeki karbonhidrat, lipit ve proteinin emilen sindirim ürünlerini kullanırlar.
- Bu ürünler esas olarak glikoz, yağ asitleri, gliserol ve amino asitlerdir.
- Ruminantlar ise, yemde bulunan selülozu simbiotik yaşamda faydalandığı mikroorganizmalar tarafında kısa zincirli yağ asitlerine (asetik, propiyonik ve butirik asitler) dönüştürür.

- 
- Ruminantların doku metabolizması, temel substrat olarak bu kısa zincirli yağ asitlerini kullanmaya uyum sağlamıştır
  - Sindirim ürünü olan kısa zincirli yağ asitlerinin tamamı, kendi özel metabolik yollarında işlenerek ortak bir son ürün olan **Asetil-KoA** ya dönüştürülür; bu daha sonra **Sitrik Asit Döngüsüne** dahil olur ve tamamen okside edilir.

- 
- Bütün memeli hücrelerinde glikoz, glikoliz yoluyla piruvat ve laktata metabolize edilir.
  - Glikoliz, oksijen yokluğunda (Anaerobik ortamda) gerçekleşmesinde son ürün olarak yalnızca laktat oluşur.

- 
- Aynı zamanda oksijeni kullanabilen (Aerobik ortamda) dokular piruvatı **Asetil Ko-A** ya metabolize edebilirler.
  - Böylece oksidatif fosforlama olayında, **ATP** halinde yüksek miktarda serbest enerji vermek üzere sitrik asit döngüsünde CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O ya dönüşerek tamamen okside olur.
  - Glikoz bir çok dokunun ana yakıtıdır.

- Sadece enerji elde etmesi yanında glikozun yer aldığı diğer metabolizma olayları sıralanırsa;
- 1) Özellikle iskelet kası ve karaciğerde depo şekli olan polimere, yani glikojene dönüştürülür.
- 2) Glikolizise alternatif glikozun oksitlendiği **pentoz fosfat yolu**; Biosentez olaylarında, örneğin yağ asitlerinin sentezinde kullanılacak indirgeyici ekivalanların (2H) kaynağıdır. Ayrıca Nükleik asitlerin sentezi için gerekli olan **ribozun** kaynağıdır.

- 
- **3) Trioz fosfat**, ail gliserollerin (Trigliseridler) gliserol parçasını verir.
  - **4)** Piruvat ve sitrik asit döngüsünün ara maddeleri, amino asitlerin ve vücutta üretilen bütün steroidlerin başlangıç maddesi olan **kolesterol** ve uzun zincirleri yağ asitlerinin yapı taşı olan asetil KO-A sentezi için gerekli olan karbon iskeletini sağlar.



- 
- Uzun zincirli yağ asitlerinin kaynağı, besinlerdeki lipitler veya karbonhidrat metabolizmasında oluşturulan asetil Ko-A ile başlayan biyosentezdir.
  - Dokularda, yağ asitleri asetil KO-A ya okside edilebilir (Beta Oksidasyon) veya triaçil gliserol (Depo yağ) şeklinde vücudun ana kalori yedeğini oluşturur

- Beta oksidasyonla oluşan asetil Ko-A önemli metabolik sonuçlara yol açar;
- **1)** Karbonhidratlardan gelen asetil Ko-A'da olduğu gibi yağ metabolizmasından gelen asetil Ko-A'da sitrik asit döngüsünde CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O 'ya tamamen okside edilir.
- Yağların oksidasyonu sitrik asit döngüsünde çok fazla miktarda enerji sağlar ve dolayısı ile çok verimli doku yakıtlarıdır

- 
- **2)** Kolesterol ve diğer steroidlerdeki karbon atomlarının bir kaynağıdır.
  - **3)** Karaciğerde keton cisimlerini oluştururlar. Örneğin açlık durumunda keton cisimleri enerjiye dönüştürülen, suda çözünür doku yakıtını oluştururlar

- 
- Protein sentezi için amino asitler gereklidir.
  - Bazı amino asitler organizma tarafından sentezlenemez (Esensiyel amino asitler) ve diyetle alınması gerekir.
  - Esensiyel olmayan amino asitleri ise organizma diğer amino asitlerden aldığı amino grubunu transfer ederek (Transaminasyon reaksiyonları) sentezler

- 
- Amino grubunun uzaklaştırılması (Deaminasyon reaksiyonları) olayından sonra fazla miktarda olan amino azotu üre halinde idrarla vücuttan uzaklaştırılır. Geride kalan karbon iskeleti;
  - 1- Sitrik asit döngüsünde CO<sub>2</sub>'e oksitlenir.
  - 2- Glikoz sentezinde kullanılır.
  - 3- Keton cisimlerine dönüştürülür.

- 
- Amino asitler, protein sentezinde kullanılmamasından başka pürin, primidin yanı sıra adrenalin ve tiroksin gibi hormonların öncü maddesi olarak da kullanılır.

Metabolik yollar organ-doku ve hücre düzeyinde basamak tarzında örgütlenmiştir

---

- **1- Organ ve doku düzeyinde;** Doku ve organlarca alınan substratlar ve bunların değişim ürünü olan metabolitlerin yapıları belirlenmiş ve dönüşümleri incelenmiştir.
- **2- Hücresel düzeyde;** Hücre içinde her organel veya kompartmanı metabolik yollara ait basamakların bir parçasını oluşturmak üzere özel biyokimyasal rolleri vardır.

# Organ ve Doku Düzeyinde Metabolizmayı Kan Dolaşımı Tamamlar

---

- Besinlerle alınan protein sindiriminden amino asitler ve karbonhidrat sindiriminden glikoz, hepatik portal vende toplanarak ortak bir emilim yolunu paylaşır. Böylece her iki ürün ve diğer suda çözünür ürünler doğrudan karaciğere gönderilir.
- Karaciğerin birinci görevi, başta glikoz ve amino asitler olmak üzere kandaki metabolitlerin düzeyini kontrol altında bulundurmaktır.



- Örneğin, kanda glikoz seviyesi yükseldiğinde, normal olarak bilinen seviyede tutabilmek için fazla glikozu glikojene (**glikogenez**) veya yağa (**lipogenez**) dönüştürür.
- Açlıkta veya öğün aralarında, karaciğer, kan glikozundaki azalmayı karşılamak için glikojen depolarını kullanır (**glikogenoliz**) veya böbreklerin de katkısıyla laktat, gliserol ve amino asitler gibi karbonhidrat dışı metabolitleri glikoza dönüştürür (**glikoneogenez**).

- 
- Kan glikoz düzeyinin yeterli seviyede tutulması, bu maddeyi zorunlu yakıt olarak kullanan beyin ve alyuvarlar gibi organ ve hücreler için hayati önem taşır.

- 
- Karaciğer ayrıca, **albümin** gibi temel proteinlerinin sentezi ve gereğinden fazla bulunan amino asitlerin kan yoluyla böbreklere iletilip idrarla atılan üreye çevrilmesini sağlayan **deaminasyon** görevini de yüklenir.

- 
- İskelet kası, yakıt olarak glikoz tüketirken aynı zamanda laktat ve CO<sub>2</sub> üretir. Kas dokusu, gerektiğinde kullanılmak üzere glikojen depolar ve plazma amino asitlerinden kas proteini üretir.
  - Yeteri kadar gıda alınmadığı hallerde, plazma amino asitlerini sağlamak üzere kullanılan önemli bir depo görevi yapar

- 
- Asıl olarak triaçilgliserol olan gıda lipitleri, sindirim sonunda monoaçilgliserol ve yağ asitlerini verir. Bunlar, barsak hücrelerinde tekrar bir araya gelerek, proteinle birleşir ve **şilomikron** olarak bilinen **lipoproteinlere** dönüştürülür. Önce lenfatik sisteme sonrada kan dolaşımına salınır.

- Hidrofobik özellikteki yağda çözünen ürünlerin, dokular ve sulu ortamda (plazmada) taşınmasını kolaylaştırmak üzere lipoproteinler sentezlenir. Glikoz ve amino asitlerden farklı olarak şilomikron triaçilgliserol karaciğer tarafından doğrudan alınmaz.
- Önce karaciğer dışındaki bazı organlarda bulunan **lipoprotein lipaz** enzimi tarafından metabolize edilir. Bu enzim, triaçil gliserolü hidroliz ederek, doku lipidleri olarak yerleşen veya yakıt olarak okside olan yağ asitlerini serbest bırakır

- 
- Fakat asıl olarak uzun zincirli yağ asitlerinin ana kaynağı yağ dokusu ve karaciğerde karbonhidrattan üretimidir (**lipogenez**) .
  - Yağ dokusu triaçilgliserolü vücudun ana yakıt deposudur. Hidrolizi ile yağ asitlerinin dolaşıma serbest olarak girmesini sağlar (**lipoliz**). Bu yağ asitleri ise, çoğu doku (beyin ve alyuvarlar hariç) tarafından alınarak ya açilgliserollere esterlenir ya da CO<sub>2</sub> 'e kadar okside edilir.

- 
- 1) Hem lipogenez hem de serbest yağ asitlerinden kaynaklanan triaçilgliserol fazlası dolaşıma **çok küçük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)** halinde salınır. Bu triaçilgliserol, şilomikronlara benzer bir akibete uğrar.



# Hücresel düzeyde metabolizma

---

- Çoğu hücrenin görevi kendi işlevi için özelleşmiştir ve bu yönde metabolik olayları öne çıkarır.
- Karbonhidrat, lipit ve amino asit metabolizmalarının odağında yer alan **mitokondrilerin** merkezi önemi vardır.

- 
- Özellikle sitrik asit siklusu, solunum zinciri ve yağ asitlerinin beta oksidasyonu ile keton cisimlerinin üretimine ev sahipliği yapar. Ayrıca amino asitlerin karbon iskeletlerinin deaminasyonu sonrasında birikim yeri ve esansiyel olmayan amino asitlerin sentez edildiği yerdir.

- Glikoliz, pentoz fosfat yolu ve yağ asitlerinin sentez olayı sitozoldedir. Glikoneogenez olayında, sitozolde oluşan laktat ve piruvatın glikoza çevrilmeden önce, mitokondriye girerek oksalasetat oluşturmaları gerekir.
- **Endoplazmik retikulumun** zarları açilgliserol sentezinden sorumlu enzim sistemlerini taşır.
- **Ribozomlar** ise protein sentezinin gerçekleştiği yerdir

- 
- 2) Serbest yağ asitlerinin kısmi oksidasyonu, keton cisimlerinin üretimine yol açar. Keton cisimleri, karaciğer dışı dokulara taşınır ve bu dokularda başka bir yakıt kaynağı olarak kullanılır

- 
- Bir metabolik yolda, olayların akışı bir veya iki kilit tepkimenin denetimi ile sağlanır. Bunu gerçekleştiren ise **düzenleyici enzimlerdir** (Allosterik Enzimler).
  - Enzimle katalizlenen bir tepkimenin hızı aynı zamanda fizikokimyasal etmenler tarafından da kontrol edilir.
  - Örneğin substrat konsantrasyonundaki değişim veya ısı ile pH düzeyindeki değişimler gibi

- 
- **Metabolitlerin Metabolizmada Oluşumu Birbiriyle Uyumlu Olmalıdır**