
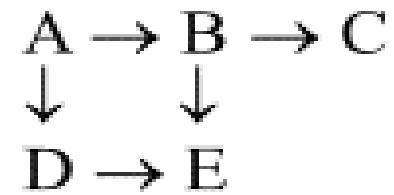
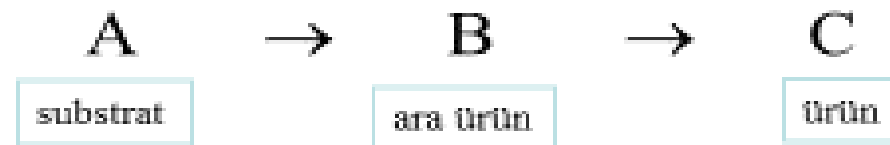




Metabolik Hastalıkların Moleküler Mekanizması

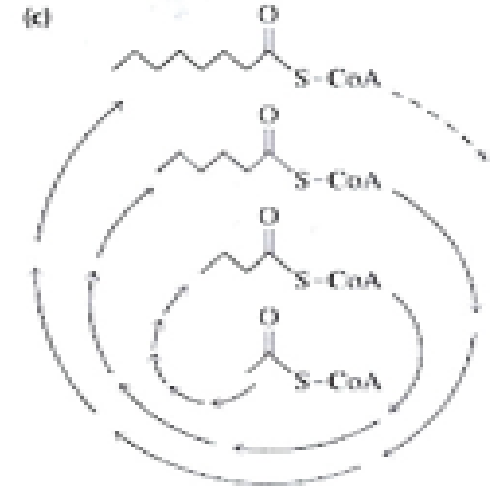
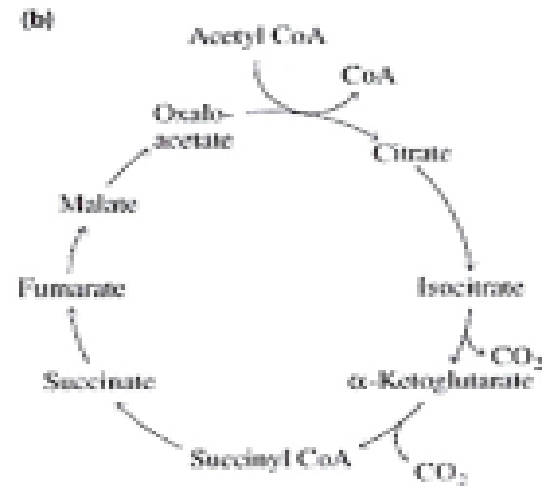
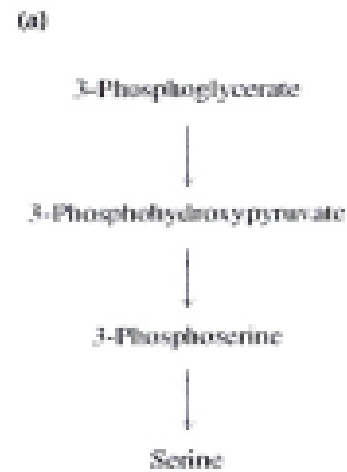
- 
- Metabolik reaksiyonlar belli bir düzen içinde yürümektedir.
 - Metabolik olayların programlanan sırada gerçekleşmesi için bazı düzenlemeler ve kontrol mekanizmaları geliştirilmiştir.
 - Sıranın bozulması veya kontrolün sağlanamaması metabolik hastalık ile sonuçlanabilir.

Kimyasal reaksiyonlar belli bir sıra ile olur



Temel Metabolik yollar

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



Metabolik Yolların Düzenlenmesi

- Metabolik kontrol olmaz ise; hücrede yaşam, enerji açığı yüksek bazı yararlı döngülerle kimyasal bir kaos ortamına girer.
- Metabolik düzen bazı hastalıklarda bozulur, örneğin:
 - Ruminantlarda ketozis (Karbonhidrat ve uçucu yağ asitleri metabolizması)
 - Diyabet (karbonhidrat, yağ ve protein metabolizması)
 - Koyunlarda gebelik toksemisi
 - Ruminantlarda süt humması
 - Obezite
 - Yeni doğanlarda metabolik bozukluk, fenilketonuri.
 - Kanser hücrelerinde glikolitik aktivite normal hücrelerdekinden daha yoğundur



Metabolik yol üzerinde bir çok faktör etkilidir.

1. Enerji düzeyi (ATP azaldığında sentez reaksiyonları yürümez)
2. Substratların düzeyi
3. Enzim kofaktörlerinin düzeyi (NAD⁺, FAD⁺ vb)
4. pH (iyonizasyon durumunu etkiler, bir molekül sadece tek proton aldığında reaktif olabilir)
5. Enzimler (düzeyleri, genetik hastalıklar)
6. Kompartmanlaşma (enzime uygun substrat doğru yerde olmak zorundadır)
7. Hormonal kontrol



➤ Enzimatik yolla

➤ Hormonal düzenleme

Metabolik Yolların Düzenlenmesi

1. Enzimatik yol

- ▶ Allosterik kontrol
- ▶ (aspartat transkarbamoylaz, hemoglobin);
- ▶ Enzimlerin Multiple formları
- ▶ (laktat dehidrogenaz);
- ▶ Reverzibl kovalan modifikasyon
- ▶ (fosforilasyon/defosforilasyon, protein kinaz A);
- ▶ Proteolitik aktivasyon
- ▶ (sindirimi kapsayan proteazlar, kanın pıhtılaşması)


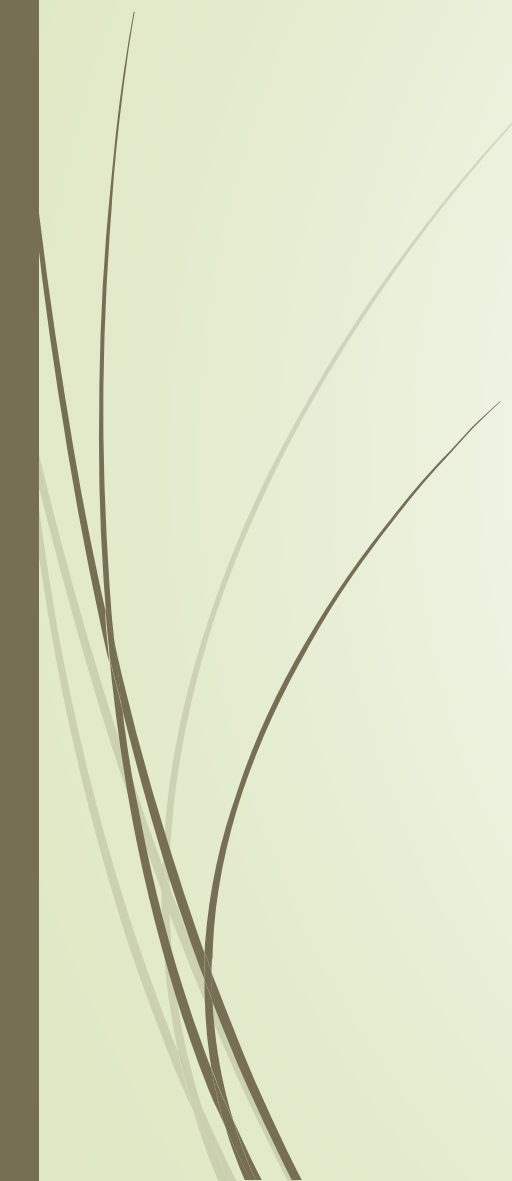
Metabolik Yolların Düzenlenmesi


1. Hormonal yol

- Hormonlar “sinyal molekül”leridir.
- Hedef hücrelerinde “reseptör” içerirler (ligand)
- Hormon reseptörle birleştiğinde sinyal iletimi şekillenir.
(*hücre sel yanıt*)

Metabolik hastalıklar


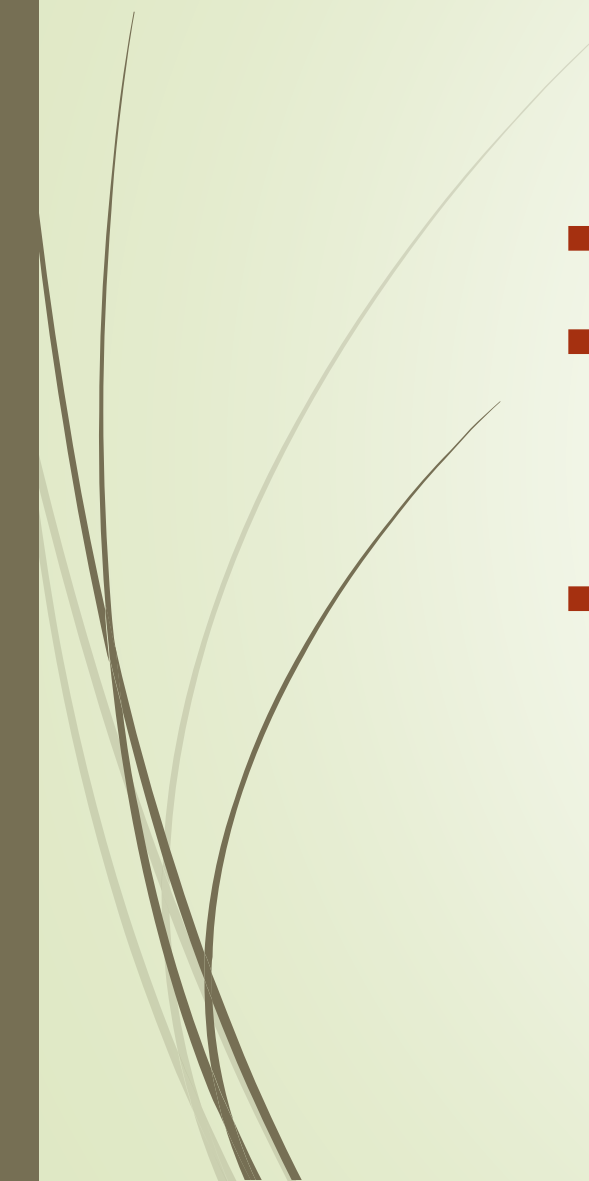
- Metabolik hastalık teriminin anlamı her zaman bir tartışma konusu olmuştur.
- Aslında tüm hastalıklar, çeşitli biyokimyasal yolların hızlarındaki değişikliklerle bağlantılıdır ve
- böylece tüm hastalıklarda hayvanın metabolizması, büyük veya küçük bir dereceye kadar anormaldir.
- Bu nedenle, herhangi bir hayvanda bir hastalığı metabolik hastalık olarak adlandırmak aslında sınırsız bir tanım gibi görünecektir.


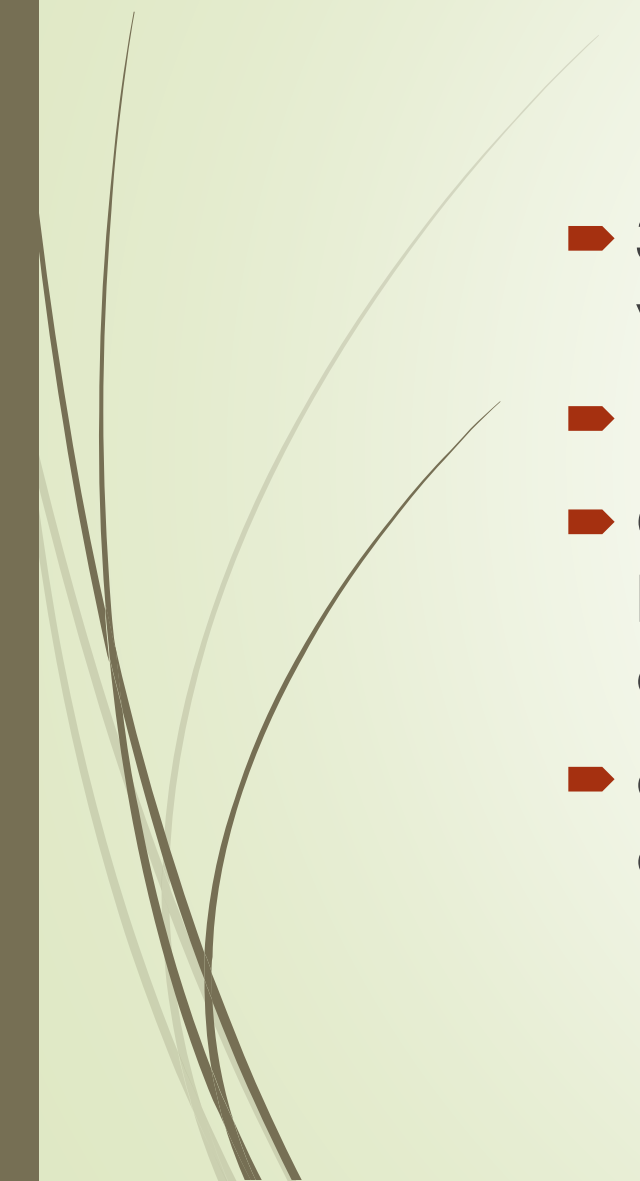
- 
- 
- Bununla birlikte, metabolik hastalık terimi, "görünüşte" optimal hayvan yetiştirmeye maruz bırakılmış olan hayvanda, enfeksiyöz kökenli olmayan bir biyokimyasal değişimi belirtmek için kullanılabilir.
 - Böyle bir biyokimyasal değişim, hayvanın fonksiyonu için kritik olan bir metabolitin artmasına veya azalmasına neden olur.
 - Bu metabolik değişim, metabolitin veya ilgili bir metabolitin girişindeki veya çıkışındaki bir dengesizlik tarafından indüklenir.


- 
- Bu nedenle, metabolik hastalığın, laktasyondaki veya gebe çiftlik hayvanlarında yaygın olması şaşırtıcı değildir;
 - bu durumlarda kandan, meme bezine veya fetüse metabolit alım hızı yüksektir.
 - Bu durum, çiftlik hayvanlarında verim hastalığı olarak bilinen metabolik hastalıklara neden olmuştur.
 - Bunun anlamı, bu hastalıkların, insanın hayvancılık üretimini devamlı artırma arzusuyla ilişkili aşırı bir çıkışın karşılanamamasıdır.

Metabolik hastalığın anlaşılmasını açıklığa kavuşturmak için dört kriter kullanılarak tanım sınırlandırılmıştır.

- 1. Metabolik hastalığın menşei enfeksiyöz değildir.
- Enfeksiyon, katkıda bulunan bir faktör olabileceğinden, bazı durumlarda dikkate alınmalıdır.
- Örneğin, laktasyondaki ineklerde primer spontan ketozis, enfeksiyondan sonra gelişebilen sekonder ketozisten ayırt edilir.
- Bu durumda sekonder ketozis, enfeksiyonla ilişkili yetersizliğe bağlı olarak gelişir. Primer spontan ketozis, sağlıklı ineklerde aniden gelişen hastalığı belirtmektedir.

- 
- 
- **2.** Metabolik hastalık spesifik genetik bir eksiklik değildir.
 - Bu nedenle, bir yoldaki belirli bir enzimin yokluğundan kaynaklanan hastalıklar (doğuştan gelen bir metabolizma hatası) dahil edilmez.
 - Bununla birlikte, besi sığır ırklarında metabolik hastalık insidansının düşük olması nedeniyle, hayvanın genel genotipi bir faktör olabilir.

- 
- 
- **3.** Metabolik hastalık basit bir diyet eksikliğine veya aşırı yüklenmeye bağlı değildir.
 - Bu belki de öne sürülen kriterlerin en belirsizidir.
 - Örneğin, sindirilebilir enerjinin yetersiz alınmasının koyunların gebelik toksemisine katkıda bulunan bir faktör olduğuna şüphe yoktur,
 - ancak bu tek faktör değildir, çünkü gebe koyunların deneysel açlığı nadiren hastalığa neden olmaktadır.

- 
- **4.** Metabolik hastalık, bir veya daha fazla kan metaboliti konsantrasyonunda bir değişikliğe neden olur.
 - Bu değişiklikler sonuçta ortaya çıkan klinik belirtileri açıklar ve tanısal önemi vardır.



► **Metabolik hastalıklarda,**

- belli durumlarda, belirli bir organ veya organların işlevi bozulmaktadır ve bu nedenle bu hastalıklar uygun organ sistemleri altında da düşünülebilir, ancak metabolik hastalık prensiplerini vurgulamak için ayrı ele alınmalıdır.