

# Ek Çalışma Notları

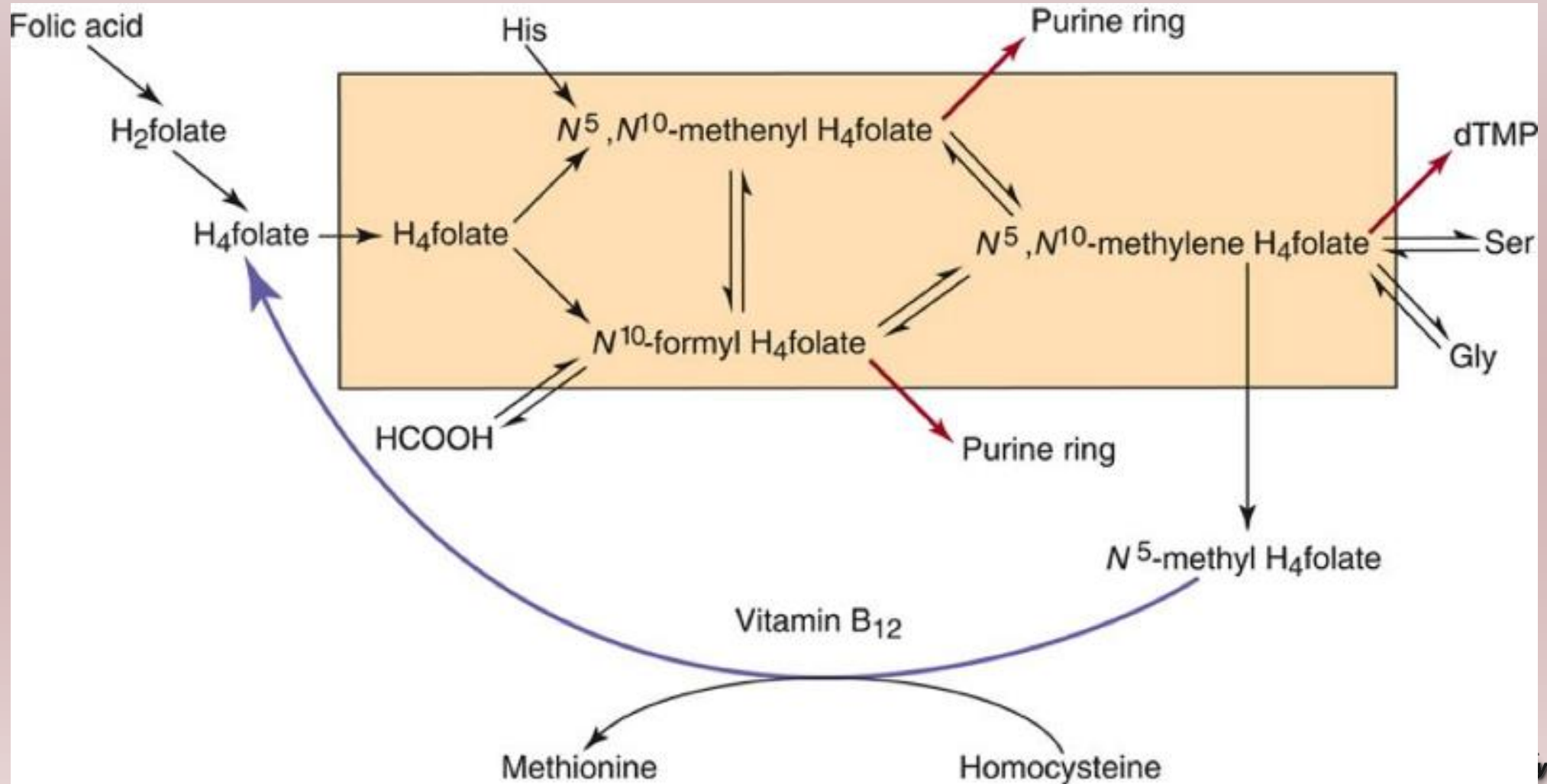
Ara-Sınava kadar ders sırasında verilen ödevlerin cevapları

**Yrd. Doç. Dr. Serkan SAYINER**

Yakın Doğu Üniversitesi, Veteriner Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı

[serkan.sayiner@neu.edu.tr](mailto:serkan.sayiner@neu.edu.tr)

# • Bir-Karbon Birim Metabolizması hakkında kısaca bilgi veriniz.



# • MAP-Kinaz (mitogen activated protein kinaz) sinyal yolağı hakkında kısaca bilgi veriniz.

MAPK yolađı hemen hemen her ökaryotik organizmada birçok genin transkripsiyonunu kontrol ederek;

- Hücre büyümesi
- Hücre bölünmesi
- Transformasyon
- Metabolizma kontrolü
- Hücre göçü
- Enflamasyon
- Apoptoz, vb... süreçleri etkiler.

- Başta insulin olmak üzere birçok büyüme faktörü mitojen olarak rol alır ve MAPK yolağını aktifleştirir.

**Table 14-2** Examples of Growth Factor Families

Growth Factor	Target Cells	Type of Receptor Complex
Epidermal growth factor (EGF)	Wide variety of epithelial and mesenchymal cells	Tyrosine kinase
Transforming growth factor- $\alpha$ (TGF $\alpha$ )	Same as EGF	Tyrosine kinase
Platelet-derived growth factor (PDGF)	Mesenchyme, smooth muscle, trophoblast	Tyrosine kinase
Transforming growth factor- $\beta$ (TGF $\beta$ )	Fibroblastic cells	Serine-threonine kinase
Fibroblast growth factor (FGF)	Mesenchyme, fibroblasts, many other cell types	Tyrosine kinase
Interleukin-2 (IL-2)	Cytotoxic T lymphocytes	Complex of three subunits
Colony stimulating factor-1 (CSF-1)	Macrophage precursors	Tyrosine kinase
Wnts	Many types of embryonic cells	Seven-pass protein

# • PI-3K sinyal Yolağı hakkında kısaca bilgi veriniz.

Phosphatidilinositol 3-kinaz/protein kinaz B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR)

Normal hücresele fonksiyonların yerine getirilebilmesi için gerekli olan başlıca sinyal yolaklarından biridir.

Metabolizma, hücre büyümesi ve çoğalmasında kritiktir (RTK'lar aracılığıyla sinyal alınır).

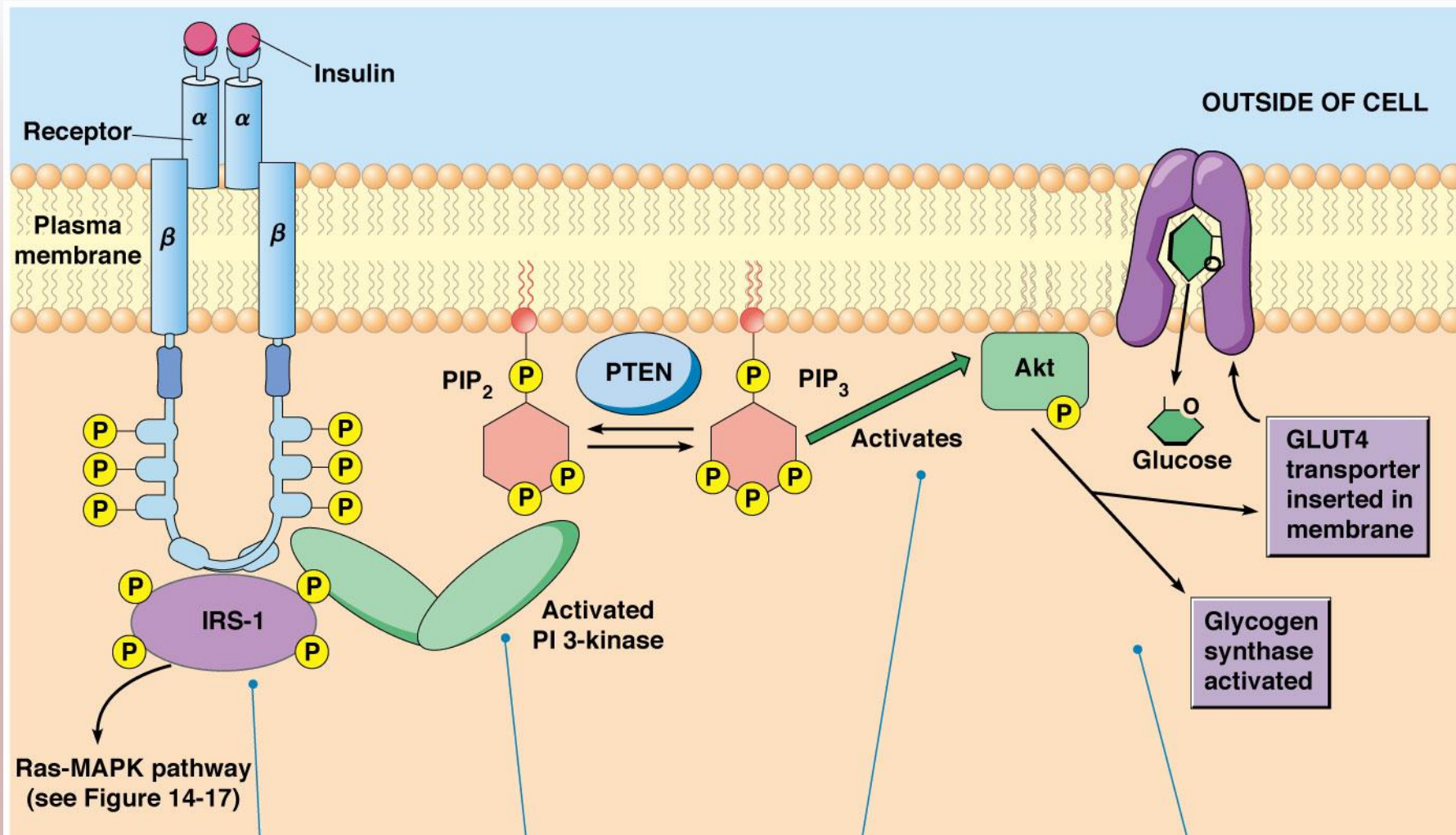
Yolakta bulunan birçok proteinde kanserle ilişkilendirilmiş mutasyonlar tespit edildiğinden en fazla üzerinde çalışma yapılan yolaklardan biridir.

Kanser genom çalışmaları insan kanserlerinde en fazla değişime uğrayan yolak olarak belirlenmiştir.

**Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolađı ve mTOR inhibitörleri**  
*mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in the treatment of cancer*

**Mehmet Küçüköner, Abdurrahman Işıkdoğan**





**1** When the insulin receptor binds insulin, the activated receptor phosphorylates the IRS-1 protein. IRS-1 can lead to recruitment of GRB2, activating the Ras pathway. (see Figure 14-17)

**2** IRS-1 activates PI 3-kinase, which catalyzes the addition of a phosphate group to the membrane lipid PIP<sub>2</sub>, thereby converting it to PIP<sub>3</sub>. PTEN can convert PIP<sub>3</sub> back to PIP<sub>2</sub>.

**3** PIP<sub>3</sub> binds a protein kinase called Akt, which is activated by other protein kinases.

**4** Akt catalyzes phosphorylation of key proteins, leading to an increase in glycogen synthase activity and recruitment of the glucose transporter, GLUT4, to the membrane

# Total T<sub>4</sub> ve Serbest T<sub>4</sub> farkı nedir?

- Tiroid bezinin başlıca ürünü T<sub>4</sub>' tür.
- Tersine, tüm dolaşımdaki T<sub>3</sub>'ün yalnızca yaklaşık yarısı tiroid sentezinden kaynaklanır.
- Geriye kalanlar, T<sub>4</sub>'ün deride, karaciğerde, iskelet kasında ve böbreklerde periferik deiyodinasyonuyla üretilir ve bu nedenle T<sub>4</sub>'ün esasen bir pro-hormon olarak hareket ettiği düşünülür.
- T<sub>3</sub>'ün çoğu hücrelerarası yerdedir, dolaşımda yaklaşık yüzde 20'si varlığını sürdürür. T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>'e göre 3-5 kat daha fazla metabolik aktiviteye sahiptir.



- Sirkülasyondaki tiroid hormonları  $T_4$ ,  $T_3$  ve  $rT_3$ 'tür.
- Sirkülasyona girdikten hemen sonra, bu hormonlar, esasen tiroksin bağlayıcı globuline (TBG), daha az miktarda tiroksin bağlayıcı prealbümine (TBPA) ve albumin'e bağlanarak taşınırlar.
- TBPA bütün türlerde bulunmasına rağmen, TBG hepsinde bulunmaz.
- TBG, en önemli taşıyıcı proteindir, ancak tüm türlerin TBG'ye sahip olmamaları nedeniyle, bu türlerde albumin, esas taşıyıcı protein olarak görev yapar.

- Plazma  $T_4$ 'ün % 99.97'si TBG'ye bağlıdır ve sadece % 0.03'ü serbest veya bağlanmamıştır; işte buna serbest  $T_4$  denir. (free  $T_4$  -  $fT_4$ ).
- Serbest tiroksin ( $fT_4$ ), dolaşımdaki  $T_4$ 'ün bağlanmamış fraksiyonudur ve konsantrasyonu, TBG ve TBG- $T_4$  arasındaki denge ile kontrol edilir.
- Plazma  $T_3$ 'ün yaklaşık % 99,7'si TBG'ye bağlıdır ve % 0,3'ü serbesttir.
- Kedi, tavşan, sıçan, fare, kobay, güvercin veya tavukta TBG yoktur ve hormonun çoğu albumin ile taşınır. TBG içermeyen bu türlerde albumin, hormonların % 50 ila % 80'ini taşır.  $T_3$  (ve muhtemelen  $rT_3$ ),  $T_4$  bağlanmasına paralel olarak bu nakil proteinlerine bağlanıyor gibi görünmektedir.

- Bazal serum total  $T_4$  analizi, geleneksel olarak köpek hipotiroidizmi tanısı için ana parametredir. Hastalığın mükemmel bir ilk hat diagnostik testidir.
- Serbest  $T_4$ ,  $T_4$ 'ün metabolik olarak aktif fraksiyonudur ve doku alımı için mevcut olan hormon fraksiyonunununu temsil eder.
- Teorik olarak ölçümü, hücresel tiroid durumunun en doğru şekilde değerlendirilmesini sağlamalıdır.
- Serbest  $T_4$  teorik olarak NT'lerden (non-tiroidal hastalıklar) etkilenmez. Serbest  $T_4$ 'ün tanısal özgünlüğü % 90'dan fazladır.
- Anti-inflamatuvarlar, steroidler, kronik hastalıklar, diyet takviyeleri ve diğer çeşitli faktörler tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir. Hayvanın geçmişi ve fiziki muayene sonuçları ve diğer laboratuvar testlerini göz önüne alarak olası yorumlar yapılmalıdır.

	Total T <sub>4</sub>	Total T <sub>3</sub>	Free T <sub>4</sub>	TSH
<b>Primer Hipotiroidizm</b>	L	L	L	N/H
<b>Hasta Ötiroid Sendromu (Sick Euthyroid)</b>	L	N/L	N/H	N
<b>Primer Hipotiroidizm (Erken Dönem)</b>	L	N/H	L	N
<b>T<sub>3</sub> oto-antikor &amp; hipotiroidizm</b>	L	H	L	N/H
<b>Sekonder Hipotiroidizm</b>	L	N/L	L	N
<b>Ötiroidi (Euthyroid)</b>	N	N	N	N
<b>Ötiroidi (Euthyroid)</b>	N	L	N	N/H
<b>Hipotiroidizm için diagnostik değil</b>	N	N	L	N/H
<b>T<sub>4</sub> oto-antikor/T<sub>4</sub> yerine koyma</b>	H	N/L	H	N
<b>T<sub>4</sub> oto-antikor &amp; hipotiroidizm</b>	H	N/L	L	N/H
<b>Fonksiyonel Tiroid Tümörü</b>	H	H	H	N
<b>T<sub>3</sub> &amp; T<sub>4</sub> oto-antikor; hipotiroidizm</b>	H	H	L	N/H

# Diabetes mellitus ve Tiroid Hormonları arasındaki ilişkiyi açıklayınız.

- Tip 2 diabetes mellitus'un (T2DM) fizyopatolojisi tiroid fonksiyon bozukluğu ile kesişmektedir.
- İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan çalışmalar ile T2DM'nin ortaya çıkmasında tiroid hormon anormalliklerinin de rol oynadığı gösterilmiştir.



- Tiroid disfonksiyonunda T2DM'ye yol açan en muhtemel mekanizmanın,
  - Glikoz kullanımında bozulmaya ve kaslarda atılmaya neden olan fizyolojik sapmalar,
  - Hepatik glikoz sentezinin aşırı düzeyde olması ve
  - Splanknik glikoz absorpsiyonun artmasıyla birlikte bir takım genlerin eksprese edilmesindeki bozulmaların olduğu düşünülmektedir.

- Bu faktörler şüphesiz ki insülin direncine katkıda bulunmaktadır.
- Dolayısı ile hem hipertiroidizm hem de hipotiroidizm, T2DM'de bozulmuş glikoz metabolizmasının en önemli sebebi olduğu bildirilen insülin direnci ile ilişkilendirilmiştir.
- Hipertiroidi durumunda, glikoneojenezisin uyarılmasının yanı sıra hipotiroidizmde bir azalma olduğu tespit edilmiştir.
  - T<sub>3</sub>, özellikle hipertiroidi durumunda glukoneojenezisi uyarır ve hipotiroidizm ise azaltılmış glikoneojenezis ile ilişkilidir.
  - Özellikle, glikoneojenezisdeki hız sınırlayıcı adım olan *fosfoenolpiruvat karboksikinazı (PEPCK)* düzenleme, glikoz homeostazı için kritik öneme sahiptir.
  - Hipertiroidizmde, artan glikoneojenezise bağlı olarak hepatik glikoz çıkışı artar. Bu nedenle periferal dokulardaki insülinle-uyarılan glikozun yok edilme oranları öglisemi (normoglisemi) korumak için değiştirilmelidir.

# PTH ve Ca metabolizması; PTH'ın Kemik doku üzerine olan etkisini açıklayınız.

- Osteolizisi ve kemik yüzeyindeki osteoklast sayısını artırır.
- Osteoblastları stimüle ederek sitokinlerin sentezlemesini sağlar. Sitokinler osteoklastların olgunlaşmasını hızlandırır.
- Böylece osteoklastlardan lizozimler serbest hale geçer ve Ca kemiklerden mobilize olur.

# Adrenakortikal Hastalıkların Tanısında 17-OH Progesteron (17-OH P) testi.

- Klasik klinik hiperadrenokortisizm bulguları ve tipik hematolojik ve biyokimyasal bulguları olan bazı köpekler, hem ACTH uygulamasına hem de düşük doz deksametazon supresyonuna karşı normal bir kortizol tepkisine sahiptir.
  - Bu vakalar atipik hiperadrenokortisizm olarak da adlandırılmıştır.
  - Belirli fonksiyonel adrenokortikal tümörlerin primer salgı ürünü kortizol değildir, bunun yerine tümör adrenal steroid öncüllerini sentez ve salgılayacak şekilde gelişir.
  - Bu tip fonksiyonel adrenal tümörlü birçok köpek, hiperadrenokortisizme işaret eden klinik bulgulara sahiptir.

# Adrenakortikal Hastalıkların Tanısında 17-OH Progesteron (17-OH P) testi.

- Bu vakalarda ACTH'a karşı ortak bir kortizol yanıtı "düz çizgili, veya orta seyirli" olur. ACTH uyarımı öncesi ve sonrası 17-OH P'yi ölçmek bu tümörleri tanımada çok yardımcı olabilir.
- Atipik hiperadrenokortisizm vakalarının steroid üretim yolağının bozulmasına ve bazılarının 17-hidroksiprogesteron gibi kortizol öncüllerinin anormal şekilde artabileceği öne sürülmüştür.
- Dolaşan 17-hidroksiprogesteron konsantrasyonları, tipik ve atipik hiperadrenokortisizmde ACTH uygulamasına abartılı bir yanıt vermektedir.
- Dolayısı ile şüpheli durumlarda kortizol testi yanında 17-hidroksiprogesteron düzeylerinede bakılmalıdır.

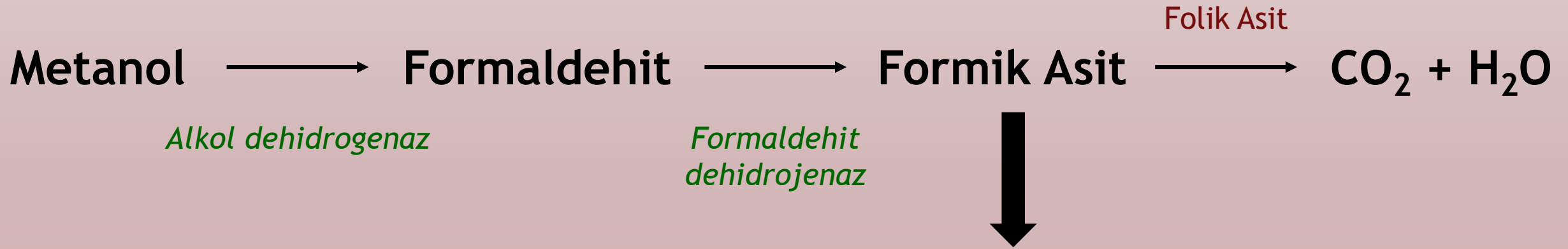
- Okuma= Sayiner S. (2017). Kedi ve Köpeklerde Endokrin Dermatolojilerin Tanısında Hangi Test Kullanılmalı Nasıl Anlamlandırılmalı. Türkiye Klinikleri J Vet Sci Intern Med-Special Topics 3(3):244-252.



# Metanol (Metil Alkol) Metabolizması hakkında bilgi veriniz.

- Metanol, organik çözücü olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır.
  - *Kimyasal çözücülerde, temizlik ve cam temizleme solüsyonlarında, boyalarda vs.*
- Ayrıca yasadışı olarak üretilen yada ev yapımı alkollü içeceklerde yüksek oranda bulunabilmektedir.
- Toksik düzeyde alıma bağlı problemler ortaya çıkmaktadır.
  - Etil alkollü içeceklere erişim sorunu, intihar amaçlı alım, istemsiz-kazara tüketim, ilaç veya içeceklere yasadışı yollarla konulması gibi nedenlere bağlı olarak.
- 24 g tüketim toksik doz olarak kabul edilir.
- Metanol esas toksik etkisi metabolizması sonucu ortaya çıkan **formik asitten** ötürüdür. Yani kendisi değil metaboliti toksik etkilidir.

# Metanol (Metil Alkol) Metabolizması hakkında bilgi veriniz.

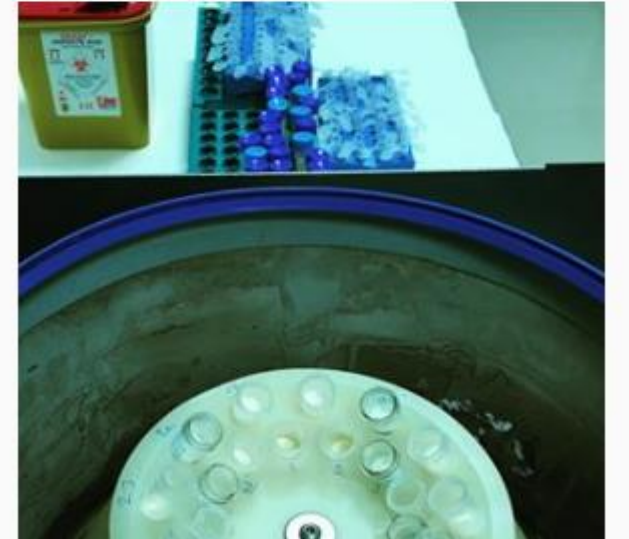


Formik asit metabolizması çok yavaştır. Bu yüzden formik asit vücutta birikerek, metabolik asidoza, körlük (optik sinire etkir; optik papillit, retinal ödem) ve nörolojik problemlere yol açar. Klinik bulgular 12-24 saat sonra ortaya çıkar.

# Biyokimya & Klinik Biyokimya ve Laboratuvar dünyası hakkında daha fazlası için [www.biyokimya.vet](http://www.biyokimya.vet) [@biyokimya.vet](https://www.instagram.com/biyokimya.vet)



Instagram



Veteriner Hekimler ve Öğrenciler için Açık Bilgi Kaynağı

Ana sayfa

Hakkımızda

Güncel

Organik Kimya

Biyokimya

Klinik Biyokimya

Laboratuvar Teknikleri