

DOKULAR

Bağ doku

Bağ doku, nispeten az sayıda canlı hücrenin **ekstrasellüler matriks** denen bir ortam içine dağılmasıyla oluşmuş dokudur. Bağ doku, deri, tendonlar, ligamentler, kıkırdak ve kemikte yaygın olarak bulunur.

Bağ dokunun başlıca görevi, diğer dokulara destek olmaktır ki bu görevini ekstrasellüler matrikste yer alan kollajen ve elastin gibi fibriler proteinlerle yerine getirir.

Bağ dokunun ana maddesi, büyük ölçüde glikozaminoglikan(mukopolisakkarit) içerir; kondroitin sülfatlar ve diğer mukopolisakkaritler, bağ dokuda ya serbest ya da diğer proteinlere bağlı olarak bulunurlar. Bağ dokuda en fazla bulunan glikozaminoglikanlar, hiyalüronik asit ve kondroitin sülfat polimerleridir. Hiyalüronik asit, göz sıvısında, göbek kordonunda, sinovyal sıvıda ve bazı tümörlerde bol bulunur. Hiyalüronik asit, ekstrasellüler matrikste suyu bağlayarak bir çeşit jel oluşturur; bu da hücreleri bir arada tutmaya yarar. **Hiyalüronidaz** adlı enzim, hiyalüronik asidin depolimerize olmasına neden olur ve maddelerin dokulara yayılmasını kolaylaştırır. Hiyaluronidaz enzimi, yılan ve arı zehirinde, spermatozoada, birçok mikroorganizmada bulunur ki klinikte ödemli hastaların ödeminin çabuk giderilmesi, penisilin gibi bazı ilaçların mukoz zarlara nüfuz edebilmelerinin artırılması, birbirine bitişik dokuların diseksiyonunun kolaylaştırılması için kullanılır. Hiyalüronidaz, salisilatlarla özel olarak inhibe olur ki romatizmal hastalıklarda salisilatların kullanılması bu nedenle yararlı olur.

Bağ doku, galaktoz, mannoz ve fukoz içerir. Mukopolisakkaritlerin fibroblastlarda UDP-glukuronat ve UDP-N-asetilgalaktozaminden veya UDP-N-asetilglukozaminden sentezlendiği açıklığa kavuşmuştur.

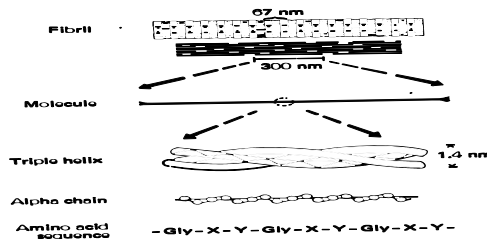
Tannik asit, bağ dokuyu putrefaksiyona dayanıklı hale getirir ki dericiliğin esası buna dayanır.

Bağ dokunun önemli bazı proteinleri, kollajen, elastin, fibronektin, laminin ve proteoglikanlardır.

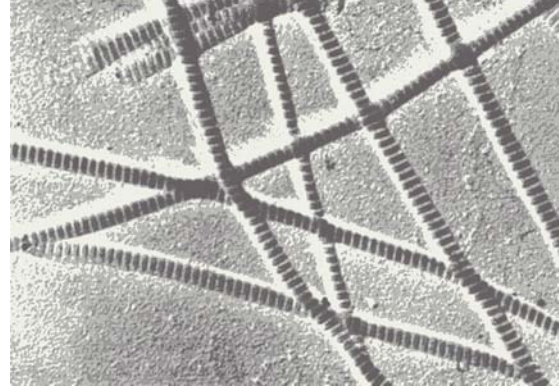
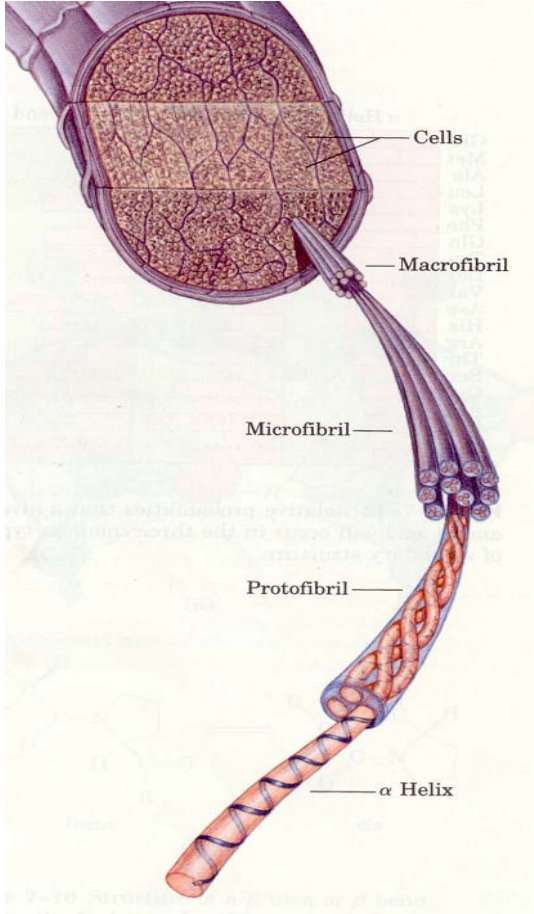
Kollajen

Kollajen, tendonlarda, kıkırdakta, kemiklerin organik matriksinde ve gözün korneasında önemli miktarlarda bulunan basit, fibriler skleroproteindir. Kollajen, hayvanlar aleminde çok yaygındır; memeli hayvanların vücut ağırlığının %6'sını, tüm vücut proteinlerinin %30'unu oluşturur.

Kollajen moleküllerinin en belirleyici özelliği, üç polipeptit alt biriminden oluşan bükümlenmiş kangal olan üçlü sarmaldır. Polipeptit alt birimler olan α -zincirler, bir ortak eksen etrafında dönerek 3000 Å uzunluğunda ve 15 Å çapında katı bir çubuk benzeri bir molekül yapar; bunlar fibrilleri oluştururlar; fibriller de agrege olarak fiberleri oluştururlar:



Kollajenin yapısını oluşturan fibriller ve fiberler, deride ve tendonlarda birbirine paralel demetler halinde, akciğerlerde düzensiz bir şekilde, korneada ortogonal tabakalar halinde, kıkırdakta gevşek ağ yapısında, kemik ve dişlerde kalsiyum fosfat kristalleri için matriks oluşturacak şekilde yerleşirler:



Kollajen moleküllerinin ikinci çarpıcı özelliği, amino asit dizisinin tekrarlayan tripeptit olmasıdır. Bu tekrarlayan tripeptit, **(Glisin-X-Prolin)** veya **(Glisin-X-Hidroksiprolin)** şeklinde gösterilebilir ki burada X, herhangi bir amino asit olabilir. Kollajenin yapısındaki amino asitlerin yaklaşık %35'i glisin, %21'i prolin ve hidroksiprolin, %11'i alanindir. *Kollajen, triptofan içermez.* Kollajenin yapısındaki prolin ve hidroksiprolin, polipeptit omurganın rotasyonunu sınırlar ve böylelikle üçlü sarmalın stabilitesini artırurlar. Kollajen üçlü sarmalı, lizil ve hidroksilizil kalıntıları arasında birden çok zincirler arası çapraz bağlantılar tarafından da stabilize edilir.

Kollajen, soğuk suda çözünmez, sıcak suda ve sulu asit ve alkalilerle kaynatmakla **jelatin** oluşturur; jelatin de suda kolaylıkla çözünerek koloidal jel çözeltileri oluşturur.

Kollajen, bulunduğu dokulara dayanıklılık verir, doku şeklini korur ve dokuya gerilme direnci sağlar. Kollajen, kanın pıhtılaşmasında etkilidir; kan pıhtısı ile etkileşerek yara deliğini kapatır, kan pıhtısı zamanla büzüldüğü halde kollajen lifleri ağı zedelenme yeri üzerinde yeni bir hücre tabakası gelişinceye kadar yarayı örter. Kollajen, yaraların iyileşmesinde de rol oynar.

Kollajen, kondroitin sülfatla 1:1 oranında birleşerek kıkırdığı, 9:1 oranında elastin alarak tendonları, kendinin 4 katından çok hidrate kalsiyum fosfat alarak kemikleri oluşturur; deride ise kendi kadar dermatan sülfat ve 9:1 oranında elastinle birlikte.

Kollajen molekülünün üçlü sarmalını oluşturan α zincirlerinin farklılığına göre değişik kollajen tipleri saptanmıştır:

Tip	Moleküler Formül	Doğal Polimer	Doku Dağılımı	Ayrıncı Özellikler
I	$[\alpha 1(I)]_2\alpha 2$	Fibriller	Cilt, tendon, kemik, dentin, fasyada bol bulunur.	Düşük hidroksilizin içeriği; tek tük hidroksilizin glikolizasyon konumları, geniş fibriller
II	$[\alpha 1(II)]_3$	Fibriller	Kıkırdak, nukleus, pulpozus, notokord, vitreus cisminde	Yüksek hidroksilizin içeriği; yüksek derecede glikozile, tip I'den genelde daha ince olan fibriller
III	$[\alpha 1(III)]_3$	Fibriller	Cilt (özellikle fetal cilt), uterus, kan damarları; genellikle "retikülün" fibrilleri	Yüksek hidroksiprolin içeriği; düşük hidroksilizin; hidroksilizin glikozilasyonuna alt tek tük bölgeler; heliksin karboksil ucunda sisteinler arasında zincir içi disülfid köprüleri
IV	$[\alpha 1(IV)]_2\alpha 2(IV)$ ve $[\alpha 1(IV)]_3$	Gözenekli yapı	Böbrek glomerülü, lens kapsülü, Desme membranı, epitelial ve endotelial hücrelerin zemin laminası?	Yüksek hidroksilizin içeriği; hemen tümü glikozile; düşük alanin içeriği; prokollogen uzantıları korunmuş
V	$\alpha_1(V)$, $\alpha_2(V)$, $\alpha_3(V)$ zincirleri; değişken stokiometri	Ufak fibriller	Ufak miktarlarda yaygın; kan damarları zemin laminasında ve düz kas hücrelerinde, fibroblast dış iskeletinde ve diğer mezenşimal hücrelerde	Yüksek hidroksilizin içeriği; çok fazla glikozile; düşük alanin içeriği

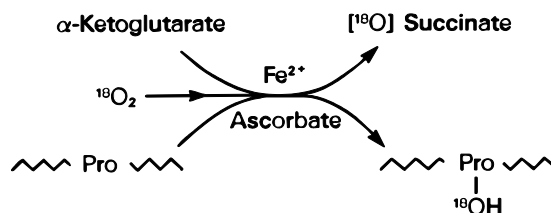
Kollajen biyosentezi

Kollajen, bir ekstrasellüler protein olmakla birlikte, olgun bir kollajen lifi haline gelmeden önce bağ doku fibroblastlarında, intrasellüler prekürsör molekül halinde sentezlenir.

Fibroblastlarda en önce ortaya çıkan kollajen prekürsörü, N-terminalinde yaklaşık 100 amino asitlik bir sinyal dizisi içeren **preprokollajen**dir. Preprokollajen, endoplazmik retikulumla bağlı ribozomlar tarafından meydana getirilir. Preprokollajenin N-terminali endoplazmik retikulumun veziküler aralığına girdikçe sinyal sıralaması ayrılır ve molekül ağırlığı 150000 kadar olan **prokollajen** oluşur.

Prokollajen, endoplazmik retikulumun veziküler aralığında modifiye edilir. Bu modifikasyon, polipeptit yapısı içindeki prolin ve lizin kalıntılarının hidroksillenerek hidroksiprolin ve hidroksilizin haline dönüşmesini, hidroksilizin kalıntılarının galaktozillenmesini, disülfid bağlarının ve üçlü sarmalın oluşması işlemlerini kapsar.

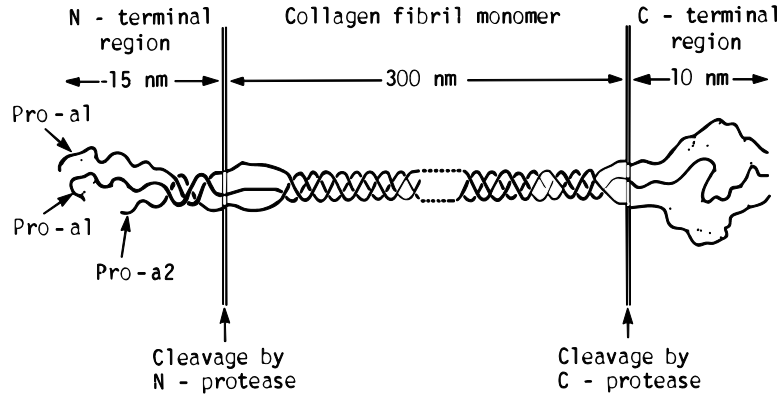
Prolin kalıntılarının hidroksiprolin kalıntısına dönüşümü, **prolil-4-hidroksilaz** veya **prolil-3-hidroksilaz** enzimleri tarafından katalizlenir. **Prolil-4-hidroksilaz**, $(Gly-X-Y)_n$ polipeptidinde Y konumunda olan prolin kalıntıları üzerine etki ederek bunları 4-hidroksiprolin kalıntıları haline dönüştürür ki bunun için α -ketoglutarat, O_2 , Fe^{2+} ve askorbat gerekmektedir:



Prolil-3-hidroksilaz, Y konumundaki bir 4-hidroksiprolinin hemen öncesindeki X konumundaki prolin kalıntıları üzerine etki eder.

Lizin kalıntılarının hidroksillenmesi, **lizil hidroksilaz** etkisiyle olur. Daha sonra hidroksilizin kalıntıları, UDP'nin galaktozil veya glukozil taşıyıcısı olarak kullanıldığı reaksiyonlarda, **galaktozil transferaz** ve **glukozil transferaz** etkisiyle galaktozillenir ve glukozillenirler.

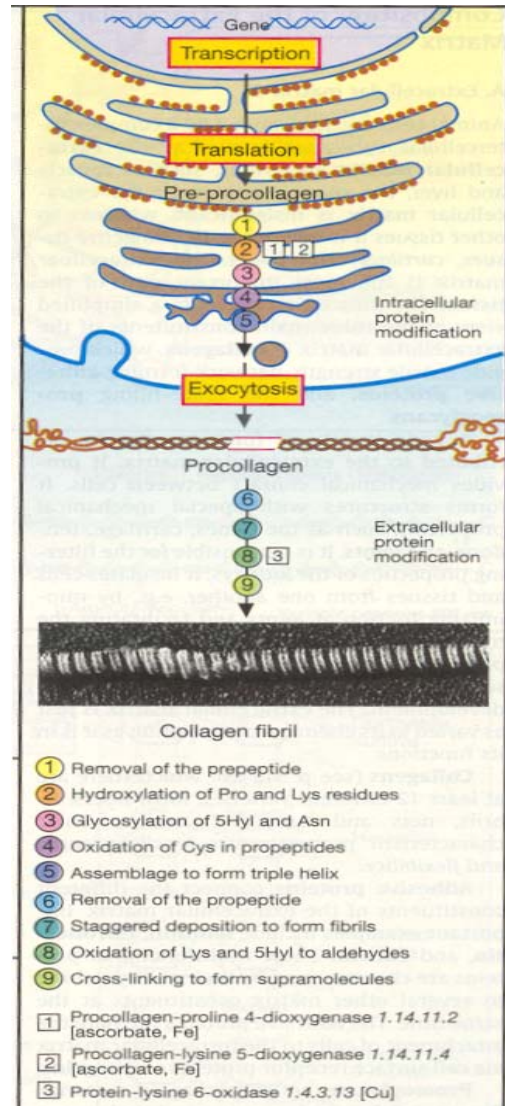
Prokollajen, N-terminalinde 20 bin molekül ağırlıklı ve C-terminalinde 30-35 bin molekül ağırlıklı iki peptit içerir:



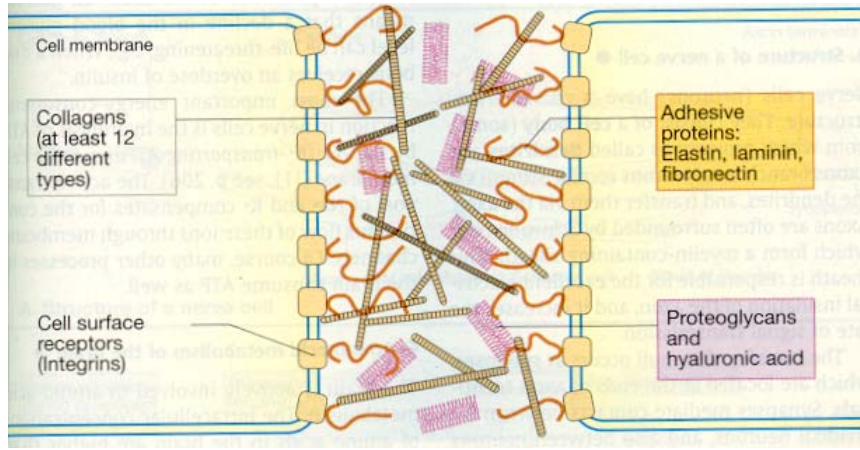
Prokollajen molekülünün iki ucunda bulunan peptitlerdeki sistein kalıntıları, N-terminalde zincir içi, C-terminalde ise hem zincir içi hem zincirler arası disülfid bağları oluştururlar ve prokollajen molekülleri üçlü sarmal halinde biraraya getirirler.

İntrasellüler modifikasyondan sonra, hidroksillenmiş ve glikozillenmiş prokollajen molekülü, Golgi kompleksi yoluyla hücre dışına salgılanır. Hücre dışına salgılanan prokollajenin N-terminal ve C-terminal peptitleri, sırasıyla **prokollajen aminoproteaz** ve **prokollajen karboksiproteaz** enzimleri tarafından ortadan kaldırılır ve **tropokollajen** oluşur.

Tropokollajen molekülleri, her zincirde yaklaşık 1000 amino aside sahiptirler ve dokularda bulunan olgun kollajen fibrilleri gibi lifler halinde spontan toplanırlar. Bununla birlikte bazı fibriller bir dizi kovalent bağ vasıtasıyla çapraz bağlanmadıkça olgun kollajen fibrillerinin gerilme gücüne sahip değildirler.



Kollajende çapraz bağların oluşumu için önce ekstrasellüler bir enzim olan ve bakır içeren **lizil oksidaz**, kollajenin belirli lizil ve hidrosilizil kalıntılarının ϵ amino gruplarını oksidatif olarak deamine ederek **allizin** ve **hidroksiallizin** gibi reaktif aldehytleri oluşturur. Daha sonra bu aldehytler, başka liziller veya hidrosiliziller ve hatta glikozillenmiş hidrosilizillerin ϵ amino grupları ile Schiff bazı($-N=CH-$) yaparlar. Bu Schiff bazları da kimyasal olarak yeniden düzenlenirler ve yeni peptit bağları veya sekonder amino köprüleri gibi kovalent çapraz bağlantılar sağlarlar. Ayrıca aldol köprüleri de intramoleküler çapraz bağlantılar sağlarlar ve böylece oluşan kollajen, yapısındaki çapraz bağlar nedeniyle son derece güç çözünür hale geldiğinden kollajen lifleri halinde çöker. Kollajen salgılayan hücrelerden salgılanan **fibronektin** de çökmekte olan kollajen fibrillerine bağlanarak perisellüler matrikste fiber oluşumunun kinetiğini değiştirir:



Kollajenin yıkılımı

Kollajenin yarı ömrü birkaç gün kadardır. Kollajen, özel **kollajenazlar** tarafından, son derece yavaş olarak, glisin-lösin veya glisin-izölösin bağlantılarından yıkılır. Kollajenazlar, bazı proteolitik enzimlerle aktive edilirler; α_2 -makroglobulin ise önemli bir kollajenaz inhibitörüdür.

Katepsin B, çapraz bağlara yakın bölgelerdeki bağları parçalayarak sarmal yapının stabilitesini bozar ve proteolize yardım eder.

Kollajen, bir sindirim sistemi enzimi olan pepsin tarafından da yavaş olarak parçalanır. Kollajenin suda uzun süre veya asitte kısa süre kaynatılmasıyla oluşan jelatin, pepsinle çabucak parçalanır ki bu, pişirilen etin fibröz kısmının kolayca sindirildiğini gösterir; ancak, triptofan içermediğinden jelatinin besin değeri düşüktür.

Çeşitli kollajen tiplerinin veya sentez yolundaki ara ürünlerin oluşmalarındaki kusurlara bağlı olarak gelişen kalıtsal hastalıklar bilinmektedir:

Hastalık	Klinik Özellikler	Biyokimyasal Nedenler*
1. Osteogenezis imperfekta (çeşitli tipler)	Kemiklerin anormal kırılabilirliği	Prokollagen $\alpha 1(I)$ 'i kodlayan genlerde muhtelif anomallikler
2. Ehlers Danlos sendromu (çeşitli tipler)	Hipermobil eklemler, cilt anomallikleri	Prokollagen $\alpha 1(III)$ için olan gende anomallikler, lizil hidrosilizaz yetmezliği, prokollagen N-proteinaz yetmezliği
3. Marfan sendromu	İskelet, oküler ve kardiyovasküler anomallikler	Prokollagen $\alpha 2(I)$ geninde daha uzun bir prokollagen zincirine yol açan mutasyon
4. Menke sendromu	Kıvrıntılı saç, büyümede gerileme	Anormal bakır metabolizmasına bağlı lizil oksidaz yetmezliği

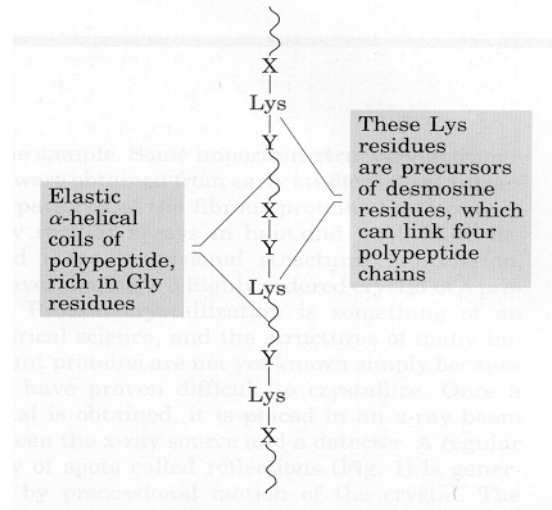
Elastin

Elastin, elastik bağ dokunun en önemli fibriler skleroproteinidir. Elastin, birçok yönlerden kollajene benzer, aralarındaki temel farklar şunlardır:

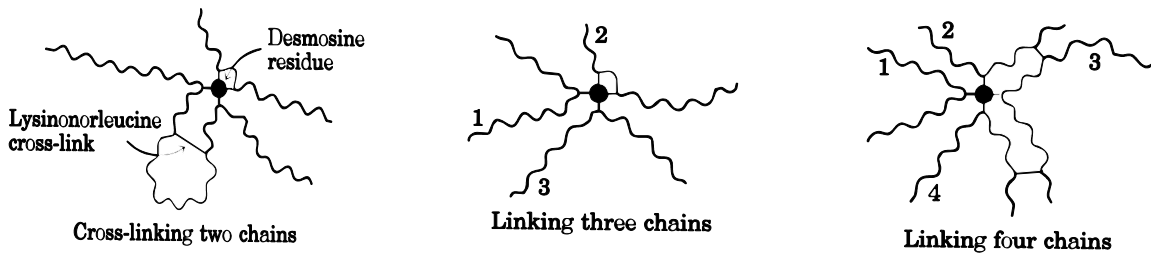
Kollogen	Elastin
1. Pek çok değişik genetik tip	Tek genetik tip
2. Üçlü heliks	Üçlü heliks yok, uzamaya izin veren dağınık helikon şekilleri
3. (Gly-X-Y) _n tekrarlayan yapısı	(Gly-X-Y) _n tekrarlayan yapısının olmayışı
4. Hidroksilizin varlığı	Hidroksilizin yok
5. Karbonhidrat taşır	Karbonhidrat yok
6. Intramoleküler aldol çapraz bağlantıları	Intramoleküler desmozin çapraz bağlantıları
7. Biyosentez sırasında ektansiyon peptitlerinin varlığı	Biyosentez esnasında var olmayan uzantı peptitleri

Elastin biyosentezi için önce ribozomlarda **proelastin** sentezlenir. Proteolitik bir işlemle proelastinin N-terminalinden tropoelastin ayrılır. **Tropoelastin**, elastin fibrillerinin polipeptit alt ünitesidir, yaklaşık 800 amino asit kalıntısı içerir, glisin ve alanin kalıntıları bakımından zengindir; ancak tropokollajenden farklı olarak çok miktarda lizin az miktarda prolin içerir.

Tropoelastin, lizin ve alanin kalıntıları içeren kısa bölgeler vasıtasıyla ayrılmış glisin kalıntılarında zengin heliks parçalarından oluşmuştur. Heliks kısmı, kollajen heliksinden farklıdır; germe kuvveti uygulandığında uzar, germe kuvveti kaldırıldığında orijinal boyuna döner.



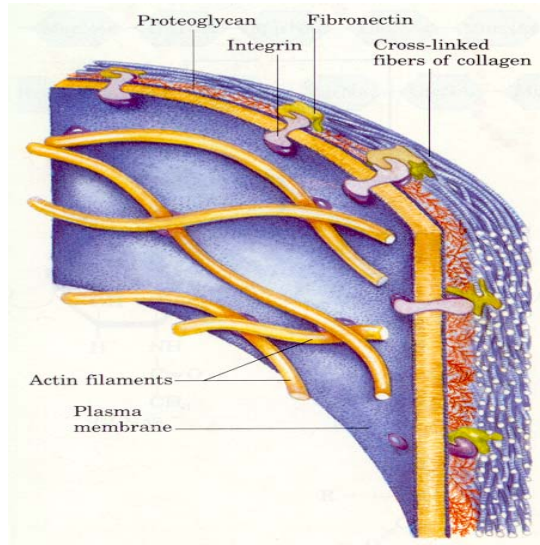
Tropoelastinin elastin yapıları haline dönüşmesinde çapraz bağların önemi vardır ki yalnızca elastinde bulunan **desmozin** kalıntıları elastin yapısındaki çapraz bağlardan büyük ölçüde sorumludur:



Elastinin yıkılımı, elastaz vasıtasıyla gerçekleştirilir. *Pankreastan salgılanan proelastaz, tripsin ile aktive edilerek elastaza çevrilir. Elastaz*, özellikle elastin için proteolitik bir proteazdır; valin ve alanin gibi alifatik yan zincirli amino asitlerin karboksil ucundan molekülü parçalar; desmozin ve izodesmozin içeren çapraz bağlı peptitler oluşturur. Elastin, *pepsin* ile yavaş olarak hidroliz olur; ancak *tripsin* ve *kimotripsin* ile parçalanmaz.

Fibronektin

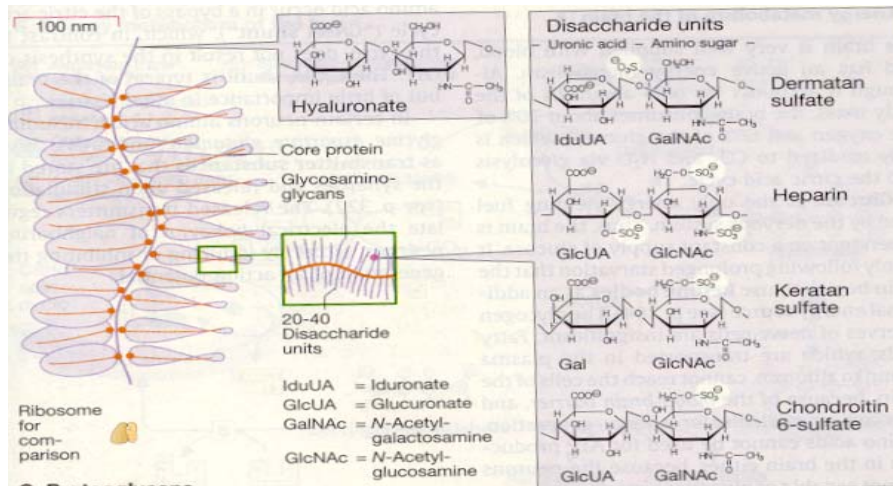
Fibronektin, soğukta çözünmeyen globulin olarak da bilinir. Fibronektin, kollajen salgılayan hücrelerden salgılanır ve çökmekte olan prokollajen liflerine bağlanarak perisellüler matrikste fibril oluşumunun kinetiğini değiştirir. Esasen ekstrasellüler matrikste ve hücre yüzeyinde kollajen, proteoglikanlar gibi birçok madde, fibronektine bağlı olarak bulunur:



Hücre yüzeyindeki fibronektin, hücre-hücre ve hücre-substrat adhezyonu, hücre morfolojisi ve hücre motilitesi gibi birçok olayda etkindir. Fibronektinin çözünebilen bir tipi plazmada bulunur.

Proteoglikanlar

Proteoglikanlar, bir glikozaminoglikan olan hiyalüronatın çok uzun ipliklerine yaklaşık 40 nm aralıklarla ve nonkovalent olarak iç protein moleküllerinin bağlanması ve her iç proteine de kondroitin sülfat, keratan sülfat, heparan sülfat ve dermatan sülfat gibi birçok daha kısa glikozaminoglikan molekülü bağlanmasıyla oluşan makromoleküllerdir:



Ekstrasellüler proteoglikanlar ile kollajen ve elastin gibi fibröz proteinler, bir çapraz bağ ağ yapıda örülürler. Böylece ekstrasellüler matrisin dayanıklılık ve elastikiyeti sağlanır.

Proteoglikanların polipeptid zinciri, pürtüklü endoplazmik retikulumun ribozomlarında sentezlenir. Polipeptid zincirine Golgi aygıtında polisakkarit zincirleri katılır.

Dokulardaki proteoglikanlar sürekli olarak farklı oranlarda parçalanmakta ve yeniden sentezlenmektedir. Bir proteaz olan **katepsin D**, proteoglikan yıkılımını başlatır; **lizozomal sülfatazlar**, **endoglikozidazlar** ve **ekzoglikozidazlar** da parçalanmayı sürdürürler. Proteoglikanların polisakkarit zincirlerinin yıkılımlında **hiyalüronidaz**, **β -glukuronidaz**, **β -D-asetilheksozaminidaz**, **β -galaktozidaz**, **α -L-iduronidaz**, **heparin** ve **heparan sülfat spesifik endoglikozidazlar**, **aril sülfatazlar**, **iduronat sülfataz**, **α -N-asetilglukozaminidaz**, **heparan-N-sülfataz** gibi enzimler görev alırlar.

İnsanlarda genetik bir bozukluk sonucu bazı lizozomal enzim eksikliklerine bağlı olarak proteoglikan oligosakkaritlerinin aşırı birikmesi veya idrarla atılımı ile karakterize, mukopolisakkaridozlar olarak tanımlanan hastalık tabloları ortaya çıkar. Çok çeşitli tipte mukopolisakkaridoz tanımlanmıştır.

Deri (Epidermis)

Epidermis, birkaç tabakadan oluşmuştur. Fizyolojik yönden en aktif tabaka olan en alt tabaka **stratum germinativum**dur; büyük oranda su içerir. Stratum germinativumun üzerindeki tabaka **stratum granulosum**dur; bazik boyalarla koyu renge boyanabilen, **keratohiyalin** denen albuminoid granülleri içerir. Daha üstteki tabaka **stratum lusidum**da keratohiyalinin değişimi ile oluşan **eleidin** bulunur. En üst tabaka olan **stratum korneum**da eleidin değişimi ile oluşan **keratin** bulunur. Tırnak ve saç da epidermal yapılardır ve fazla miktarda keratin içerirler.

Keratin, bir albuminoiddir; insan derisinde birden fazla çeşidi bulunur. Keratinler, yüksek oranda sistin, lizin ve arjinin içerirler. Keratin molekülünün, disülfid köprüsü ile bağlanmış sistin üniteleriyle birbirine bağlı polipeptid zincirlerinden kurulu olduğu zannedilmektedir. *Proteince fakir bir rasyonla beslenen hayvanlara sistin verilmesi, kolların uzamasını sağlar.* **Eukeratin**, %12 oranında sistin içerir; en çok tırnakta ve saçta bulunur. **Pseudokeratin**, daha az sistin içerir; başlıca epidermin en üst tabakasında bulunur.

Deride az miktarda lipid de bulunur. Bunun 1/3'ü kolesteroldür; geri kalanı yağ asidi, fosfolipid ve karotendir. Dişilerin derilerinde daha fazla trigliserid bulunur; erkeklerin derilerinde ise daha fazla kolesterol ve fosfolipid bulunur. İnsan sebümü, 1/3'ü skualen olan fazla miktarda hidrokarbon içerir. Lanolin veya yün yağı, palmitik asit, stearik asit ve oleik asidin kolesterol ve diğer lipidlerle yaptıkları esterlerden oluşmuştur.

Deride bulunan karbonhidratlar arasında en çok pentoz, glukoz ve glikojen yer alır. Psöriasis gibi deri kepeklenmesi ile birlikte bulunan deri hastalıklarında, deride bulunan pentozların miktarının arttığı bildirilmektedir.

Toksik olan ağır metaller deride birikebilirler.

Derinin esas pigmenti, **melanin** maddesidir. Melanin, melanositler tarafından derinin bazal tabakasında oluşturulur ki oluşumu, hormonal ve nörojenik kontrol altındadır.

Kemik

Kemik, omurgalı iskeletini oluşturan, büyük ölçüde kalsifiye bağ dokusudur. Kemik, diğer dokulara göre çok az su içerir. İskelet, iki ana tür kemikten oluşur. İskeletin %80'ini oluşturan kortikal kemiktir ki bu, %80-90 oranında kalsifiye ve oldukça yoğundur; bütün kemiklerin dış

koruyucu yüzeylerini ve uzun kemiklerin esas bileşenini kortikal kemik oluşturur. İskeletin %20'sini oluşturan ikinci kemik türü, trabeküler veya kansellöz kemik olarak adlandırılır; trabeküler kemiğin sadece %5-20'si kalsifiye olduğu için kortikal kemikten daha az yoğundur.

Kemiğin yapısında, sellüler içerik ve ekstrasellüler matriks olmak üzere iki farklı histolojik bölüm saptanır.

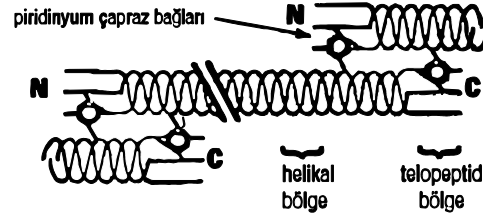
Kemikte sellüler içerik, ilik elemanları ve kemik matriksi ile ilişkili osteositler, osteoblastlar ve osteoklastlardan oluşur. Osteoklastlar, kemiğin yeniden yapılanması sürecinde erken dönemde harekete geçip var olan kemiği rezorpsiyona uğratarak yeni kemik matriksine zemin hazırlarlar. Osteoblastlar, kemik yapımını sürdürürler; osteoklast aracılı yıkımı izleyerek osteoid materyali yıkım olan alana depolar ve yeni kemik matriksini hazırlarlar. Kemik yapımı sırasında bazı osteoblastlar, matriks içinde sıkışıp kalarak osteositlere dönüşürler. Geçmişte osteositlerin metabolik aktivitelerinin olmadığı düşünülüyordu; ancak yeni çalışmalar, osteositlerin mikrokırıkları ve kemik yapımındaki diğer hataları belirleyerek osteoklastları aktif hale geçirmede önemli rol oynadıklarını göstermiştir.

Ekstrasellüler matriks

Kemikte ekstrasellüler matriks, osteoblastlar tarafından sentezlenen ve organize edilen mineralize kısımdır. Fetüste kemik, kollajen ve kondroitin sülfattan ibaret kıkırdak halinde oluşur. Kollajen liflerin oluşturduğu düzgün ağların içinde hidrate kalsiyum fosfat kristalleri depolanmaya başlayınca kemik dokusu oluşumu başlamış olur. Kıkırdağın mineralleşmesi için önce kollajenin lizin ve hidroksilizin kalıntılarının ϵ -amino gruplarını maskeleyen kondroitin sülfat yıkılır. Daha sonra kollajenin lizin ve hidroksilizin kalıntılarının serbest ϵ -amino grupları, ATP ve *ATPaz* yardımıyla pirofosfat ile kenetlenir. Daha sonra bu lizinlerin pirofosfat grupları, birer kalsiyum kompleksi oluştururlar. Oluşan kalsiyum kompleksi de kristallenme çekirdeği olarak **hidrosiapatit**[$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)\cdot\text{Ca}(\text{OH})_2$] kristallerinin yığılmasını sağlar. Erişkin insanda kemiklerin tamamı, önceden varolan kemikten yeniden yapılanma döngüsü aracılığı ile oluşturulur. Kemik döngüsü(turnover) denen bu süreç, dinamik ve süreklilik gösteren bir süreçtir; eski ve hasarlı kemiğin yıkımı ile yeni kemiğin yapımı arasında sıkı bir denge vardır.

Biyokimyasal olarak kemik volümünün $\frac{1}{4}$ 'ünü inorganik materyal, $\frac{3}{4}$ 'ünü ise organik materyal oluşturur. Kemikteki inorganik materyalin %90'ını oluşturan kalsiyum tuzlarının tam formüllendirilmesi mümkün olmamıştır; ancak çoğunlukla kabul edildiğine göre **hidrosiapatit**[$3\text{Ca}_3(\text{PO}_4)\cdot\text{Ca}(\text{OH})_2$] ile **kalsiyum karbonat** [CaCO_3]'ın bir karışımıdır. Kemikte inorganik materyal olarak karbonat, flüorür, sitrat, magnezyum, sodyum ve potasyum da bulunur. Hidrosiapatit kristalleri, iyonları adsorbe edebilirler ki bu nedenle kurşun, uranyum, radyum gibi ağır metaller kemikte depolanırlar.

Kemiğin organik materyali, %90-95 oranında *tip I kollajen*, az miktarda *osteokalsin* ve *proteoglikandan* oluşur. **Tip I kollajen**, kortikal ve trabeküler kemiğin organik matriksinin ana bileşenidir. Bağ dokusu ve diğer bazı dokular da tip I kollajen içerse de, kemikte bu proteinin hem miktarı hem de turnover hızı daha fazladır. Tip I kollajen, prolin ve hidroksiprolin kalıntılarında zengindir. Bildiğimiz gibi kollajen fibrilleri, aralarında çapraz bağlar vasıtasıyla bağlanarak gerilme gücüne sahip kollajen liflerini oluşturmaktadırlar. Kollajen molekülünün amino terminal ve karboksil terminal uçlarında, helikal olmayan, sırasıyla *N-telopeptit* ve *C-telopeptit* olarak adlandırılan bölgeler vardır ki bu bölgelerin her biri, komşu molekülün helikal bölgesine *piridinium çapraz bağları* ile bağlanmaktadır:



Rezorpsiyon aşamasında osteoklastların kemiği parçalamasıyla, tip I kollajenin N-telopeptitler ve C-telopeptitlerini de içeren farklı uzunluktaki fragmanlar, metabolize edilmek veya idrarla atılmak üzere ortama verilirler. Karaciğer ve böbreklerdeki ileri parçalanmayla bu fragmanlar, bileşenlerindeki modifiye veya modifiye edilmemiş amino asitlere, **piridinolin (Pyr)** ve **deokspiridinoline (D-Pyr)** dönüşürler. *Kemik yıkımının izlenmesi için, N-telopeptit ve C-telopeptitler ve Pyr ve D-Pyr moleküllerinin belirlenmesine yönelik testler geliştirilmiştir.*

Osteokalsin, matriks mineralizasyonu sırasında osteoblastlar tarafından yapılan, 49 amino asitten oluşmuş bir polipeptittir. Osteokalsin sentezi, vitamin K'ye bağımlıdır ki vitamin K, γ -karboksiglutamik asit kalıntıları ekleyerek molekülü posttranslasyonel modifikasyona uğratar. Osteokalsin, üç γ -karboksiglutamik asit kalıntısı içerir, hidroksiapatit kristallerine affinitesi çok fazladır; kemiğin mineralleşmesinde önemli bir faktör olarak rol oynar.

Kemik metabolizmasının düzenlenmesi

Kemik metabolizması, çok sayıda hormonun ve osteoblast ve/veya osteoklastları etkileyen faktörlerin karmaşık etkileşimi ile düzenlenmektedir. Kemik metabolizmasının düzenleyicileri arasında, paratiroid hormonu (parat hormon, PTH), vitamin D, östrojen ve kalsitonin önemli yer tutar.

Paratiroid hormonu (PTH), kemikten kalsiyum açığa çıkışını, proteoglikan kaybını, kollajenolitik aktiviteyi artırır ve böylece kemik rezorpsiyonuna neden olur. Glukokortikoid tedavisi, dolaşımdaki PTH'un rezorbe edici etkilerine karşılık ortaya çıkan osteoklastik duyarlılığı artırabilir; glukokortikoidler, kemiğin demineralizasyonuna neden olurlar.

Vitamin D, osteoblast olgunlaşmasını, kemiğin normal büyüme ve inhibisyonunu kontrol eder. Vitamin D konsantrasyonlarının azalması, hızlanmış kemik turnoverine yol açar.

Kalsitonin, kalsitropik bir hormondur ve kemik rezorpsiyonunda etkin bir inhibitördür. Araştırmacılar kalsitoninin etki mekanizmasını henüz açıklayamamış olsalar da, osteoporoz, Paget hastalığı ve malignite hiperkalsemisi gibi yüksek kemik turnover hızı ile giden klinik durumlarda tedavi amacıyla kalsitonin kullanılmaktadır.

Östrojen, kemik metabolizmasında kritik bir düzenleyicidir; osteoid matriks yapımını azaltır ve araştırmacıların hipotezlerine göre trabeküler kemik yapımını hızlandırır. Menopoz dönemiyle başlayan östrojen eksikliği, kemik rezorpsiyonunu hızlandırır ve kemik turnoverini artırır. Östrojen uygulamaları, postmenopozal osteoporozu yavaşlatır.

Kemik metabolizmasına etkili olan diğer hormonlar arasında **tiroid hormonu**, **testosteron**, **prolaktin**, **glukokortikoidler** bulunur. Hipertiroidi veya terapötik tiroid hormonu uygulamaları, kemik turnoverini hızlandırabilir. Testosteron, östrojen gibi etkilidir. Prolaktin, östrojen ve testosteron yapımını baskılayarak sekonder bir etkiyle kemik kaybını hızlandırır. Kortizol ve benzeri steroidler, kemik yıkımı ve yapımı üzerinde direkt uyarıcı etkileriyle kemik turnoverini hızlandırır ki uzun süreli glukokortikoid tedavisi gören hastalarda osteoporoz ciddi bir yan etki olarak karşımıza çıkabilir. Bunlardan başka, **prostaglandinlerin E serisi**, kemik rezorpsiyonunu hızlandırır. **Vitamin A**, kemik büyümesinde etkilidir;

vitamin A eksikliğinde kemik büyümesinin durduğu ve anormal kemik oluşumları sık görülür. **Vitamin C**, kollajen sentezinde görev alır; vitamin C eksikliğinde olgun kollajen oluşamaz ve kusurlu kalsifikasyon olur.

Dişler

Dişler, kimyasal yapı itibarıyla büyük ölçüde kemiğe benzerler.

Diş minesi, dişin taç kısmının dış yüzünü örter. Diş minesi, vücudun en sert maddesidir; %5 su ve %95 organik bir matris içine yerleşmiş halde inorganik madde içerir. Organik matris, keratine benzeyen fakat sistin içermeyen bir protein ile mukopolisakkarit içerir. İnorganik maddenin büyük kısmı hidroksiapatittir.

Sement, dişin boyun ve kök kısımlarının dış yüzünü örten kısımdır; her bakımdan kemik dokuya benzeyen sert bir dokudur.

Dentin, diş minesi ve sementin altındaki sert kısımdır; kimyasal olarak kemiğe benzer. Dentinin organik kısmı kollajen ve kondroitin sülfat içerir; inorganik kısmı hidroksiapatittir.

Dişlerin gelişmesi ve kalsifikasyonu için vitamin A, C, D gerekir.

Diş minesi çatlırsa, altındaki dentin etkilenir ve diş çürür. Diş çürümesinde, diş minesi ve diğer sert dokular kimyasal etki ile erir ve eriyen kısmın yerinde bir boşluk oluşur; bu boşlukta toksinlerin ve bazı etkenlerin yerleşmesiyle diş rahatsızlıkları meydana gelebilir.

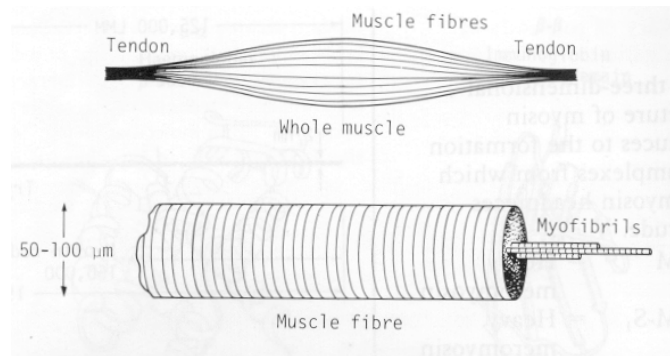
Diş çürümesiyle ilgili iki farklı görüş vardır: Bir görüşe göre, dişler arasında kalan ve kolaymente olabilen besinsel artıklar, bakteriler için iyi bir üreme ortamı oluştururlar; bunlardan meydana gelen asit, diş minesi ve dentinin mineral içeriğini eritir. Bir başka görüşe göre ise, dişin çürümesini dişin yapısı bizzat tayin eder. Dişin geliştiği dönemde içilen suda yeterli flüor olması, diş minesini diş çürümesine karşı daha dayanıklı yapar; flüor, diş maddesiyle reaksiyona girerek onu daha az eriyebilir flüoroapatit haline getirir; ayrıca flüor, fermentatif reaksiyonlar üzerine bir enzim inhibitörü olarak etki eder.

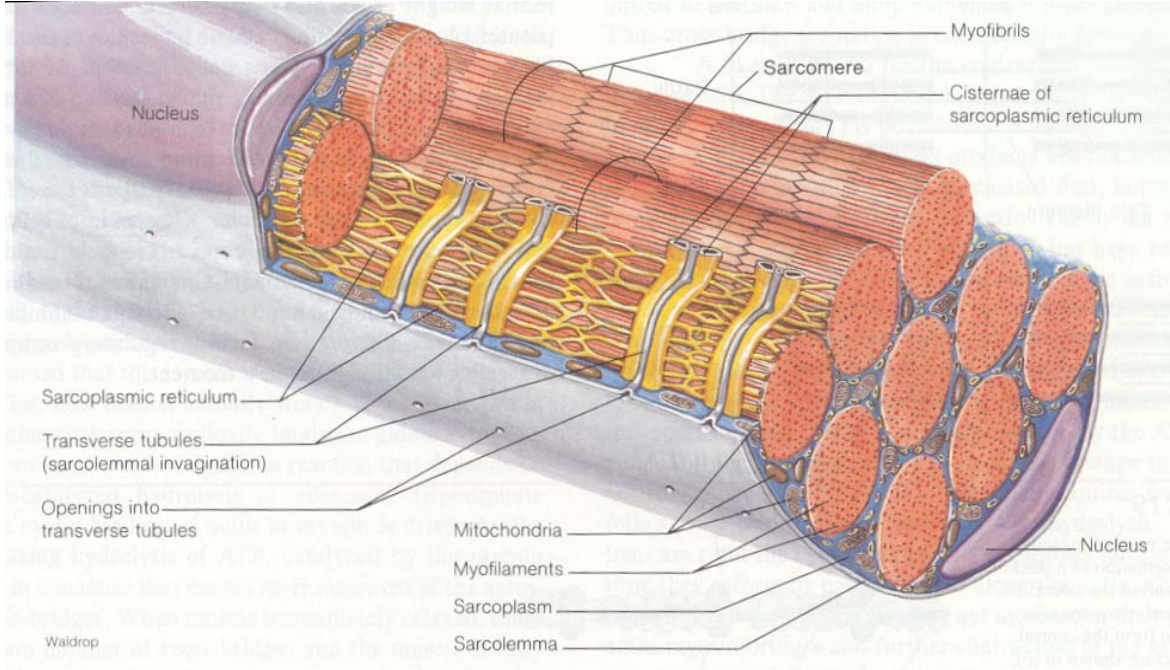
Kas doku

Kas doku, sağlıklı erişkin bir insanın vücudundaki metabolik, kimyasal ve fiziksel olayların dinlenme halinde bile hemen hemen yarısının cereyan ettiği dokudur. Çizgili, düz ve kardiyak kasların genel karakterleri aynıdır.

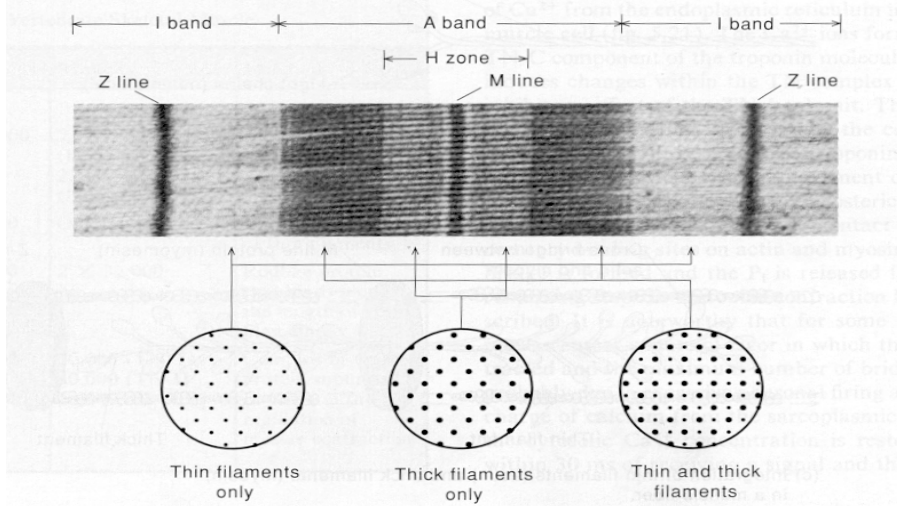
Çizgili kaslar, elektriksel olarak uyarılabilen bir membran olan **sarkolemma** ile çevrili çok çekirdekli kas lifi hücrelerinden oluşmuşlardır.

Bir tek kas lifi hücresi mikroskopik olarak incelendiğinde, **sarkoplazma** denen bir tür intrasellüler sıvı içinde bulunan ve birbirine paralel olarak yerleşmiş birçok **miyofibril** içerdiği görülür:

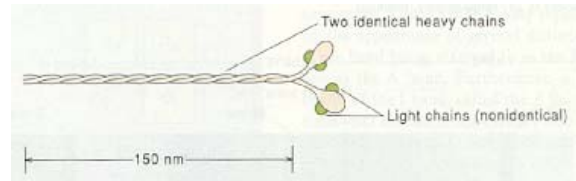




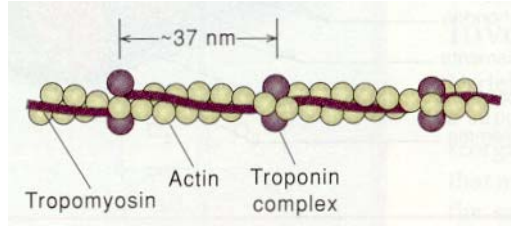
Bir tek miyofibril elektron mikroskobu ile boyuna kesitte incelendiğinde birbiri ardına gelen koyu **A** ve açık **I bandları** gözlenir. A bandının merkezi kısmı daha az yoğun gözükür ve **H bölgesi** olarak bilinir; bunun da ortasında bir **M çizgisi** tanımlanır. I bandının merkezi kısmında da daha çok yoğun gözüken **Z çizgisi** bulunur. 1-2 μ kalınlığındaki miyofibrilin iki Z çizgisi arasında kalan kısmına **sarkomer** denir ki bir kasta işlev gören kısım sarkomerdır. Her miyofibrilin uzunlamasına **kalın filamentler** ve **ince filamentler** olmak üzere iki filamentten oluştuğu anlaşılmaktadır:



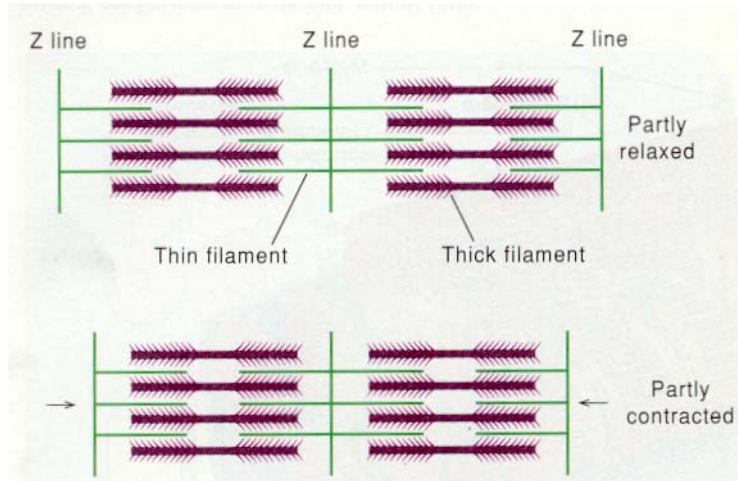
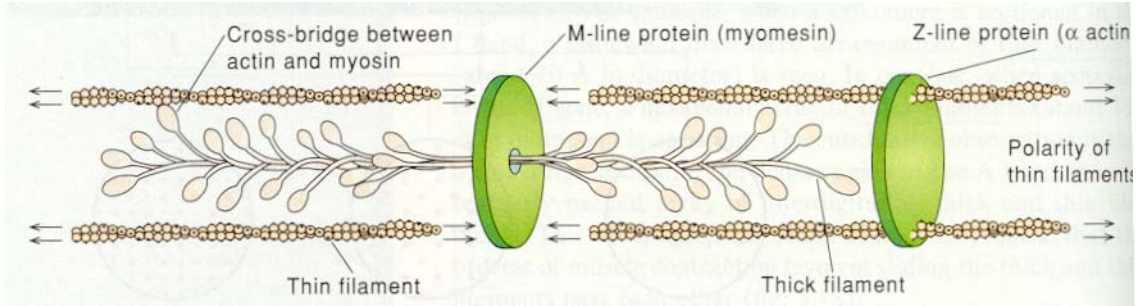
Miyofibrilin kalın filamentleri, 16 nm kadar çaptadırlar, temel olarak **miyozin** adlı proteinden yapılmışlardır:



Miyofibrilin ince filamentleri, 6 nm kadar çaptadırlar; **aktin**, **tropomiyozin** ve **troponin** içerirler:



Kalın ve ince filamentler, kalın filamentler boyunca 14 nm aralıklarla çıkan çapraz köprüler aracılığıyla birbiriyle etkileşirler. Kas kasıldığı zaman kalın ve ince filamentlerin boylarında bir değişiklik olmaz; bunlar, birbirlerinin yanından kayarak birbiri içine girerken çaprazlanmalar gerginlik sağlar ve gerginliği sürdürürler:



Kasın biyokimyasal yapısı

Kaslarda %72-78 oranında su bulunur ki bu, fizyolojik aktivite için esastır. Kasların %3 kadarı lipid, %1 kadarı glikojen, %19-20 kadarı proteindir.

ATP, kasların çok önemli bir maddesidir. 1 g taze kas dokusunda yaklaşık 19,3 μM kreatin fosfat ve 4,5 μM ATP bulunur. ATP, kas kontraksiyonu için gerekli enerjiyi sağlar. **Kreatin fosfat**, kas kontraksiyonunda enerjinin serbest kalmasıyla yakından ilgilidir; kreatin kinaz(CK, CPK) etkisiyle, hemen kullanılabilir bir yüksek enerjili fosfat sağlayarak kas kasılması sırasında gerekli ATP'nin eksilmesini önler. Kreatin fosfat, nonenzimatik olarak **kreatinine** dönüşebilir.

Kaslarda çeşitli enzimler, hormonlar, vitaminler ve inorganik tuzlar da bulunur.

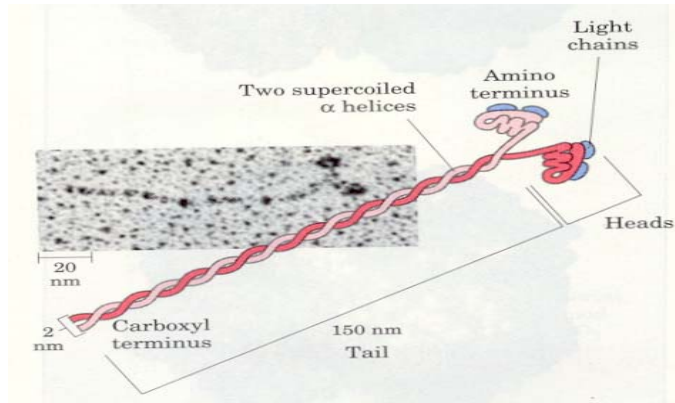
Kas ekstraktından, karnozin, anserin ve glutatyon peptitleri de izole edilmiştir.

Kalp kasında **miyoinozitol** şeklinde inozitol da bulunur. İnozitol, karbonhidrat metabolizmasında ya glikojenin yerini tutan veya bir monosakkaritin diğerine dönüşmesinde aracılık eden bir madde olarak iş görür.

Kasların önemli bazı proteinleri

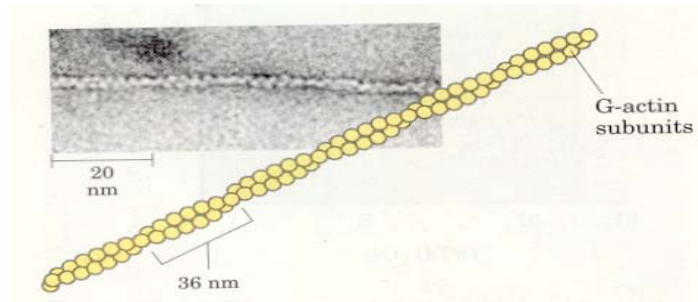
Kastan, KCl çözeltisi ile ekstraksiyon sonucu elde edilen ve kasların kasılmalarında etkili önemli proteinler **miyozin**, **aktin**, **tropomyozin** ve **troponin sistemi**dir. Kastan, su ile ekstraksiyon sonucu **miyojen** ve **miyoglobin** elde edilir.

Miyozin, kas proteinlerinin ağırlıkça %55'ini oluşturur; kasın kalın filamentlerini yapar. Miyozin, iki özdeş ağır zincir ve iki hafif zincir içerir. Miyozin molekülünde ağır zincirlerin N-terminallerinde hafif zincirlerle birlikte bir baş kısmı oluşmuştur; diğer taraf, α -helikal kuyruk kısmıdır:

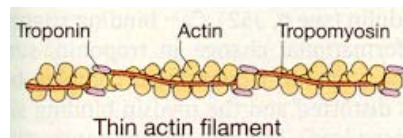


Miyozinin baş kısmı, aktin ile etkileşir ve ATP'nin hidrolizi için katalitik bir yer içerir.

Aktin, kas proteinlerinin ağırlıkça %25'ini oluşturur; kasın ince filamentlerini yapar. Globuler olan G-aktin, fizyolojik iyonik güçte ve Mg^{2+} varlığında, çift sarmallı bir filament şeklindeki F-aktin haline kovalent olmayan bir şekilde polimerize olur:



Tropomyozin, kasın ince filamentlerinde aktin çift sarmalının oluşunda F-aktine yapışan fibriler bir proteindir. **Troponin sistemi**, çizgili kasların ince filamentine özgü, tropomyozini bağlayıcı **troponin T**, F-aktin-miyozin etkileşmesini inhibe edici **troponin I** ve kalsiyum bağlayıcı **troponin C** alt ünitelerinden oluşmuş proteindir:



Kasta, ince filamentlerin F-aktin moleküllerinin uçlarının yapıştığı Z çizgisinde bulunan α -aktinin ve H bölgesinin ortasındaki M çizgisinde bulunan β -aktinin proteinleri de tanımlanmıştır.

Miyojen, kastan su ile ekstrakte edilen bir albumin karışımıdır.

Miyoglobin, kasın kırmızı rengini veren bir bileşik proteindir. Miyoglobin molekülü 1 hem grubu içerir ve bununla O₂ depolayabilir. Miyoglobin, ağır kas harabiyetinde serumda saptanır ve idrarla atılır ki idrarla miyoglobin atılması, **miyoglobinüri** olarak tanımlanır.

Kas kasılma-gevşemesi

Kas kasılma-gevşemesi, miyozinin globuler baş kısmının F-aktine siklik yapışması ve ayrılması suretiyle gerçekleşir:

ATPaz aktivitesi gösteren miyozin başı, Mg²⁺ varlığında substrat olarak ATP'yi bağlar ve **ATP·Miyozin kompleksi** oluşur.

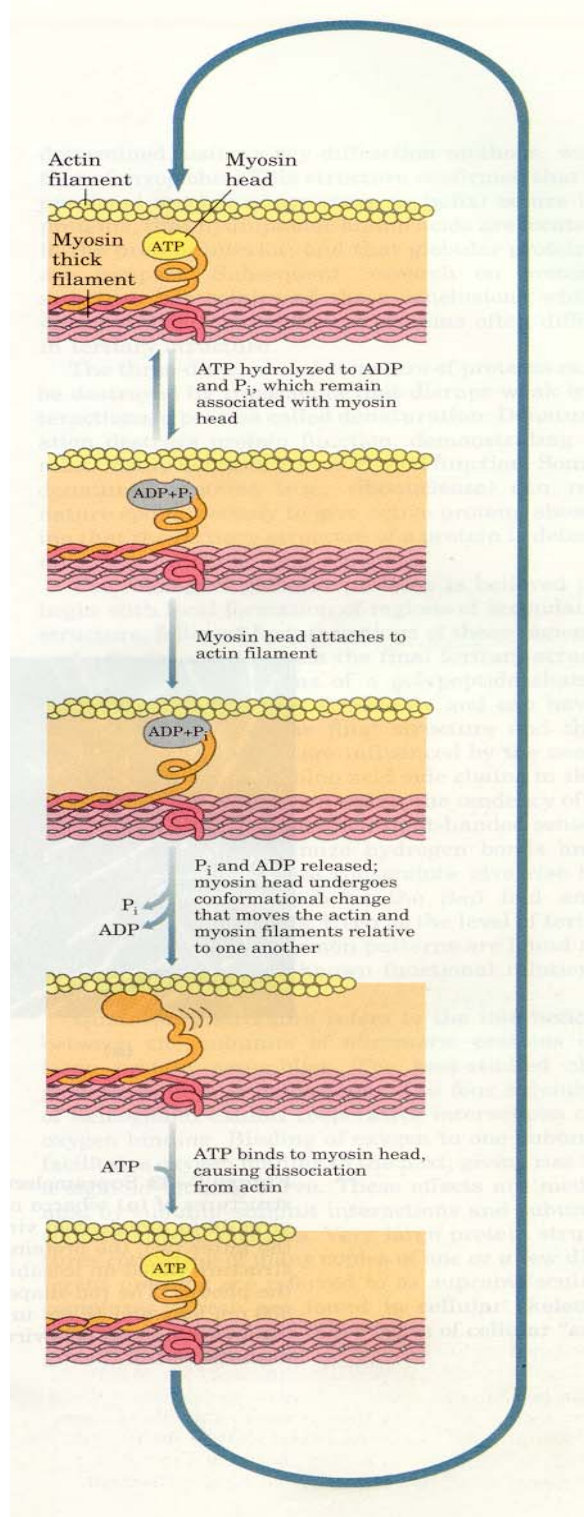
Miyozin başı, bağladığı ATP'yi hidroliz eder; ancak oluşan ADP ve Pi miyozin başında kalırlar.

ADP ve Pi içeren miyozin başı, lif eksenine ile 90° kadar bir açı yaparak F-aktini bulmak ve bağlamak için geniş açılarla serbestçe döner ve bulunduğu F-aktine bağlanır; böylece **aktin·miyozin·ADP·Pi** kompleksi oluşur.

Aktinomiyozin bağı için en düşük enerji 45°'dir. Bu nedenle miyozin, aktini sarkomerin ortasına doğru çekerek açısını 90°'den 45°'ye getirir. Böylece kas kasılması gerçekleşmiş olur; bu sırada kompleksten de ADP ve Pi ayrılması teşvik edilir.

Kas kasılmasından sonra oluşan aktinomiyozin kompleksine yeni bir ATP bağlanır ve böylece **aktin·miyozin·ATP** kompleksi oluşur.

Miyozin·ATP'nin aktine affinitesi zayıf olduğundan miyozin başı aktinden ayrılır ve böylece kas gevşemesi gerçekleşirken yeni kasılma için **miyozin·ATP** oluşmuş olur.

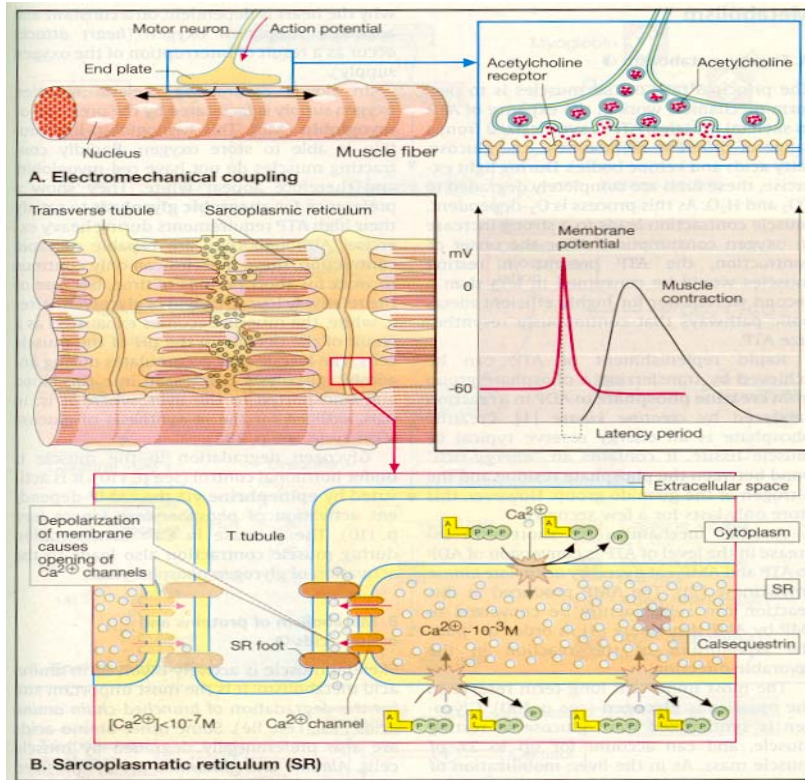


Kas kasılma-gevşemesinin düzenlenmesi

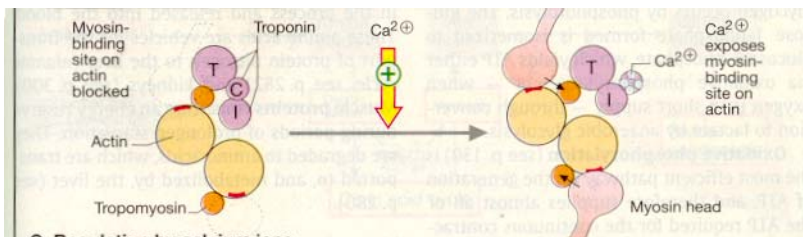
Farklı organizmalarda ve aynı organizma içindeki farklı dokularda kaslar, kasılma-gevşemelerini düzenleyen farklı moleküler mekanizmalara sahip olabilirler: Çizgili iskelet kası ve kalp kasında kasılma-gevşemenin düzenlenmesi **aktine dayalı** olur; düz kasta kasılma-gevşemenin düzenlenmesi ise **miyozine dayalı** olur. Ancak Ca^{2+} , tüm sistemlerde kas kasılma-gevşemesinin düzenlenmesinde anahtar rolü oynar.

Çizgili iskelet kasları ve kalp kasında kasılma-gevşemenin aktine dayalı düzenlenmesi

Kas hücresinde kalsiyum, ince membranöz keseciklerden bir ağ olan sarkoplazmik retikulumda **kalseküestrin** denen Ca^{2+} bağlayıcı bir protein kullanan bir aktif taşıma sistemi ile tecrit edilmiştir. Sarkoplazmik retikulum, sarkomer membranı ile, transvers kanallar vasıtasıyla ilişkilidir. Kas hücresi örneğin sarkomer membranı üzerindeki bir asetilkolin reseptörünün asetilkolin tarafından işgali suretiyle uyarıldığında, Ca^{2+} iyonları sarkoplazmik retikulumdan sarkoplazmaya salıverilir ve sarkoplazmadaki Ca^{2+} konsantrasyonu hızla 10^{-8} - 10^{-7} mol/L'den 10^{-5} mol/L'ye yükselir:



Sarkoplazmadaki Ca^{2+} konsantrasyonunun hızla 10^{-8} - 10^{-7} mol/L'den 10^{-5} mol/L'ye yükselmesiyle, ince filamentteki TpC üzerindeki Ca^{2+} bağlama yerleri Ca^{2+} iyonları tarafından çabucak işgal edilir ve böylece **TpC·4 Ca^{2+}** kompleksi oluşur. Oluşan TpC·4 Ca^{2+} kompleksi de TpI ve TpT ile, bunların tropomiyozinle etkileşimlerini değiştirmek için etkileşir; tropomiyozin yoldan çekilir veya miyozin başı, kasılmayı başlatmak için F-aktin ile etkileşir ve kasılma olur:



Kalp kasının kasılması için Ca^{2+} nun çok önemli bir kaynağı, ekstrasellüler sıvı kalsiyumdur. Kendisini yıkayan ekstrasellüler sıvı içinde Ca^{2+} bulunmaması halinde kalp kasının kasılmaları 1 dakika içinde durur.

Kas kasılmasından sonra gevşemenin gerçekleşmesi çeşitli koşullara bağlıdır: 1) Sarkoplazmadaki Ca^{2+} iyonlarının konsantrasyonu, Ca^{2+} iyonlarının enerjiye bağımlı Ca^{2+} pompası tarafından sarkoplazmik retikuluma geri alınması suretiyle 10^{-7} mol/L'nin altına düşmelidir. 2) $TpC \cdot 4Ca^{2+}$ kompleksi, Ca^{2+} iyonlarını kaybetmelidir. 3) Troponin-tropomiyozin etkileşimi yoluyla daha fazla miyozin başı-F-aktin etkileşimi inhibe olmalıdır. 4) ATP varlığında miyozin başı, gevşeme oluşturmak üzere F-aktinden ayrılmalıdır. *Sarkoplazmada yeterli ATP bulunmaması durumunda, sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{2+} pompası, sarkoplazma Ca^{2+} konsantrasyonunun düşüklüğünü sürdüremez; miyozin başlarının F-aktin ile etkileşimleri teşvik edilir ve ayrıca miyozin başlarının F aktinden ATP'ye bağımlı ayrılmaları gerçekleşemez; sonuçta kas kasılı halde kalır ki ölüm sertliği, bu mekanizma ile açıklanır.*

Aktine dayalı düzenlenmeye göre kas kasılma-gevşemesi, miyozin başlarının F-aktine bağlanma ve ayrılmalarının dinamik dengesidir. Bu sistem, sinir sistemi yoluyla ince bir düzenlenmeye tabi tutulur.

Düz kaslarda kasılma-gevşemenin miyozine dayalı düzenlenmesi

Düz kaslarda troponin sistemleri yoktur ve miyozin moleküllerinin hafif zincirleri çizgili kas miyozonininkinden farklıdır. Düz kas miyozoninindeki **p-hafif zinciri**, miyozin başının F-aktine bağlanmasını önlemektedir.

Düz kas hücresi sarkoplazmasındaki Ca^{2+} konsantrasyonu 10^{-5} mol/L'ye yükselince **kalmodulin**, Ca^{2+} iyonunu bağlar ve **kalmodulin-4 Ca^{2+} kompleksi** oluşur. *Kalmodulin-4 Ca^{2+} kompleksi*, sarkoplazmada bulunan **miyozin hafif zincir kinazı** aktive eder. Aktive olmuş *miyozin hafif zincir kinaz* da düz kas miyozininde bulunan ve miyozin başının F-aktine yapışmasını önleyen **p-hafif zincirini** fosforile eder.

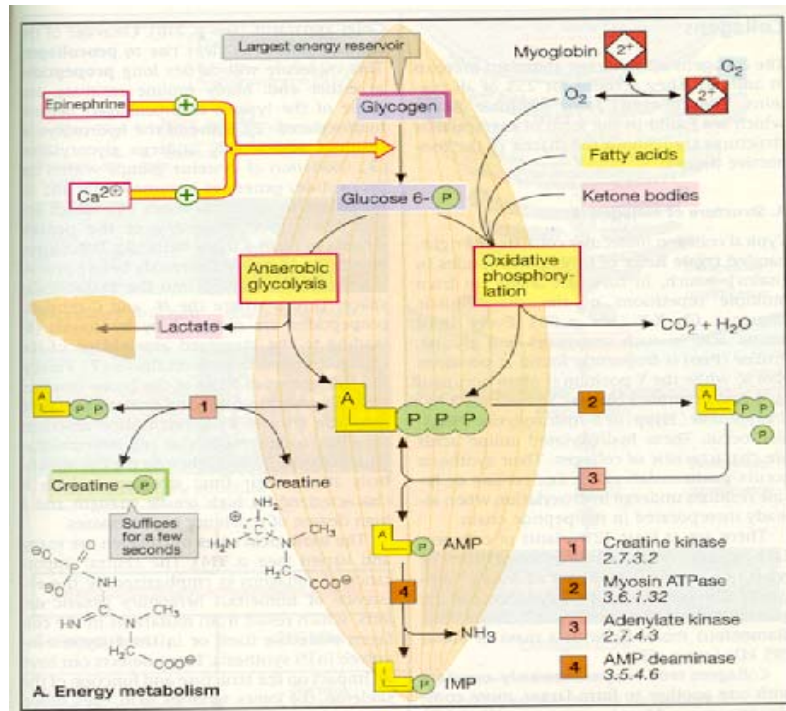
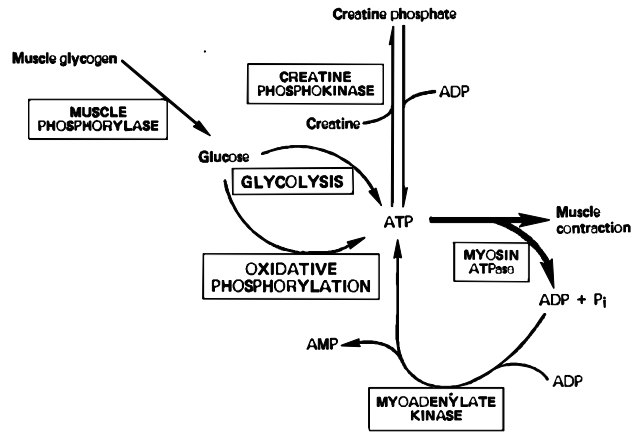
Fosforile p-hafif zinciri, miyozin-F-aktin etkileşmesini inhibe etmeyi durdurur ve böylece kasılma döngüsü başlar. *Düz kasta kasılma döngüsünü başlatan, miyozin p-hafif zincirinin fosforilasyonudur.*

Düz kasın gevşemesi, sarkoplazmada Ca^{2+} konsantrasyonu 10^{-7} mol/L'nin altına düşünce gerçekleşir: 1) *Kalmodulin-4 Ca^{2+} kompleksinden* Ca^{2+} iyonu disosiyasyon olur ve *miyozin hafif zincir kinaz* inaktive olur. 2) p-hafif zincirine yeni fosfatlar eklenemez, fakat devamlı olarak aktif olan **kalsiyumdan bağımsız hafif zincir protein fosfataz**, mevcut fosfatları p-hafif zincirden ayırır. 3) Defosforile olmuş olan miyozin p-hafif zinciri, miyozin başlarının F-aktine bağlanmalarını ve ATPaz aktivitesini inhibe eder.

β -adrenerjik stimülasyonun düz kas üzerindeki gevşetici etkisi, cAMP üzerinden aktive olan protein kinazın miyozin hafif zincir kinazı fosforile etmesi, fosforile miyozin hafif zincir kinazın da kalmodulin-4 Ca^{2+} kompleksi tarafından aktivasyona daha az duyarlı olmasıyla açıklanır. cAMP'ta bir artış, düz kasların sarkoplazmasında Ca^{2+} iyonları artışına verilen kasılma cevabını azaltır. Fenotiyazinler, kalmoduline bağlanarak bunun kalsiyuma bağımlı enzim olan miyozin hafif zincir kinazı aktive etmesini önler ve böylece düz kasları gevşetici etki gösterirler.

Kas kasılma-gevşemesi için enerji kaynakları

Kas kasılma-gevşeme döngüsü için sabit bir enerji kaynağı olarak ATP gereklidir. Kas kasılma-gevşeme döngüsü için gerekli ATP çeşitli yollardan sağlanır:



1) Hızlı iskelet kaslarında ve kasılan veya yorgun kasta ATP, temel olarak glikolizden sağlanır. İskelet kası sarkoplazmasında, I bandlarına yakın granüllerde glikojen depo edilmiştir. Spesifik bir **kas glikojen fosforilazı** etkisiyle glikojenden glukoz serbestleştirilir ve glukoz glikoliz yolunda yıkılırken ATP oluşur.

2) Yavaş iskelet kaslarında, miyoglobin vasıtasıyla bol miktarda O₂ depolanmıştır. Bu kaslarda ATP rejenerasyonunun ana kaynağı oksidatif fosforilasyondur. Sitrat döngüsünde oluşan NADH ve FADH₂'lerden solunum zincirinde ATP oluşur.

Hızlı ve yavaş iskelet kasları çeşitli özellikler bakımından birbirinden farklıdır:

	Hızlı İskelet Kası	Yavaş İskelet Kası
Miyozin ATPaz	Yüksek	Düşük
Enerji kullanımı	Yüksek	Düşük
Renk	Beyaz	Kırmızı
Miyoglobin	Hayır	Evet
Kasılma hızı	Hızlı	Yavaş
Süre	Kısa	Uzamış

3) İskelet kasında ATP depoları kasılma sırasında kısa ömürlüdür; olasılıkla 1 saniyeden kısa süreli kasılma için gerekli enerjiyi sağlayabilirler. 5 µmol ATP/g doku, memeli iskelet kasının 0,5 saniyede 10 kasılma yapmasına yeter. Kasılma sırasında ATP'nin hızla eksilmesi, **kreatin kinaz** etkisiyle **kreatin fosfat** ve **ADP**'den ATP oluşturularak önlenir.

4) Kas kasılması sırasında ATP'nin **miyozin ATPaz** tarafından hidrolizine kenetlenmiş bir reaksiyonla, **miyoadenilat kinaz** etkisiyle de ADP'den ATP oluşturulur. *Bu sırada oluşan AMP de iskelet kasında başlıca amonyak kaynağıdır. AMP, adenilat deaminaz etkisiyle deamine edilerek IMP ve NH₃ oluşturur. İskelet kasında amonyak kaynağının adenilat deaminaz etkisiyle IMP oluşturmak üzere deamine olan AMP olduğu bilinmektedir. AMP de kasın kasılması sırasında gereken ATP'nin miyoadenilat kinaz etkisiyle ADP'den üretilmesi sırasında oluşmaktadır.*

İskelet kasında temel yakıt deposu

İskelet kasında ATP depoları, kısa ömürlü kasılma sağlarlar. Kas kasılması sırasında ATP gereksinimi 20-200 kat artar.

İskelet kasında hafif kas işinde enerjinin %60'ı ve daha fazlası yağ asitleriyle keton cisimlerinden sağlanır. Ağır ve uzun kas işinde enerjinin %60'ı ve daha fazlası kas glikojeni ve kan glukozundan sağlanır.

Yemekten sonra kan glukoz düzeyi yüksektir; glukozun oksidasyonu ve glikojene dönüşümü baskın olaylardır; glukoz, laktata dönüşebilir. İki yemek arasında ise kan glukoz düzeyi düşüktür; yağ asitleriyle keton cisimleri enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Uzun süren açlıkta yağ asitleri ve keton cisimlerine ek olarak proteinler de enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Kalp kasında temel yakıt deposu

Dinlenme halinde iken kalp kasında genellikle aerobik yoldan yağ asitleri, keton cisimleri ve laktatın oksidasyonu ile ATP sağlanır; glukoz çok az kullanılır. Ağır iş yükünde ve açlıkta kalp, glikojenden ayrılan glukozu sitrat döngüsünde yıkar ve oksidatif fosforilasyon ile ATP üretir. *Sağlıklı kalp kası hiçbir zaman laktat üretmez; ancak laktatı kullanır.*

Yemekten sonra kan glukozu yüksektir; glukozun bir kısmı sitrat döngüsüne girip oksidatif fosforilasyon yolunda enerji kaynağı olarak kullanılırken bir kısmı da glikojen olarak depo edilir. Bu dönemde yağ asitleri ve laktat da enerji kaynağı olarak kullanılır. İki yemek arasında ise kan glukoz düzeyi düşüktür; yağ asitleri başlıca enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Uzun süren açlıkta keton cisimleri ve laktat enerji kaynağı olarak kullanılırlar.

Düz kasta temel yakıt deposu

Düz kasta yavaş kasılmada yağ asitleri, keton cisimleri ve daha az olarak da glukozun glikolizle yıkılımı enerji kaynağı olarak kullanılır.

Kas proteinlerinin yıkılımı

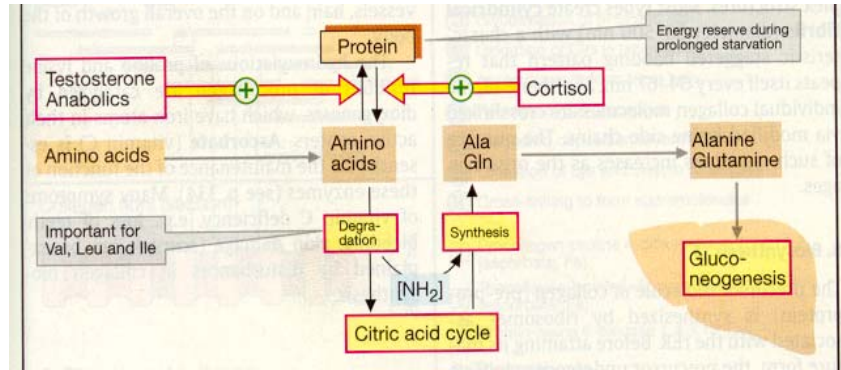
Vücutta ana protein yedeği iskelet kasındadır ve insanlarda depolanmış enerjinin yağ dışındaki ana kaynağı iskelet kası proteindir. Ancak yaşlılarda kas kitlesi daha az olduğundan, insanlarda yaşlanma ile ortaya çıkan tüm vücut proteini yıkılımına bu dokunun katkısı azdır.

Aktin ve miyozinin intrasellüler yıkılımı sırasında **3-metilhistidin** oluşur ve bu da idrarla atılır. 3-metilhistidin idrarla atılımının, kasların miyofibrillerinde protein yıkılımı hızı için güvenilir bir indeks olduğu bulunmuştur.

Memelilerde kaslar, dallı zincirli amino asitlerin primer yıkılım yerleridir. Kasların dallı zincirli amino asitleri yıkma kapasitesi, açlık sırasında ve diyabette 3-4 kat artar. Kaslar, dallı zincirli amino asitlerin yıkılımı sırasında, amino gruplarının pirüvata ve α -ketoglutarata transaminasyonu sonucu alanin ve glutamin sentez ederler ki alanin sentezi için pirüvatin hemen tümünün kaynağı, eksojen glukozun glikolizidir.

Proteinle yüklü bir beslenmeden sonra diğer dokulardan salınan dallı zincirli amino asitler, büyük bir hızla kaslar tarafından alınırlar. Kasta alanin oluşur ve kasta oluşan alanin kastan dolaşıma salınır. Kastan dolaşıma salınan alanin, özellikle karaciğerde glukoz sentezi için tekrar kullanılır.

Kaslar lösini CO_2 'de kadar yıkarlar. Kaslarda yıkılan aspartat, asparajin, glutamat, izölösün ve valinin karbon iskeletleri, sitrat döngüsünün ara ürünlerine dönüştürülür. Net protein yıkılımından gelen diğer amino asitler ise kastan salıverilirler:



Yağ doku

Yağ doku, büyük miktarda trigliserid içeren hücrelerden oluşmuş dokudur. Yağ dokunun büyük kısmı deri altında yer alır; bulunduğu diğer yerler ise böbreklerin çevresi ve omentum ile, beyin dışında kalan diğer birçok dokudur.

Yağ dokudaki trigliserid depoları, devamlı olarak lipolize (parçalanma) ve esterleşmeye (depolanma) uğrarlar. Normalde yağ dokudaki bu lipoliz ve esterleşme olayları denge halindedir. Yağ doku metabolizmasını düzenleyen besinsel, metabolik ve hormonal faktörler, ya lipoliz olayı üzerine ya da esterleşme olayı üzerine etki gösterirler.

Yağ doku metabolizmasını düzenleyen besinsel ve metabolik faktörler

Karbonhidratlı besinle beslenmede glukoz, yağ doku hücresi tarafından alınır ve burada fosforile olarak glukoz-6-fosfata dönüştürülür. Glukoz-6-fosfat da ya glikoliz yolunda pirüvat ve asetil-CoA'ya dönüşerek enerji ihtiyacı için kullanılır ya da gliserol-3-fosfat ve açıl-CoA'lardan **trigliserid sentezi** için kullanılır. Yağ dokuda trigliserid depolanmasının ardından, depolanmış olan trigliseridler, **hormona duyarlı trigliserid lipaz** vasıtasıyla gliserol ve serbest yağ asitlerine parçalanırlar. **Gliserol**, yağ dokuda *gliserokinaz* aktivitesinin düşük olması nedeniyle tekrar trigliserid sentezinde kullanılamaz ve kana geçer; kandan karaciğer, böbrek, bağırsak, süt veren meme bezleri ve hatta kalp kası tarafından alınır ve buralarda *gliserokinaz* etkisiyle gliserol-3-fosfata çevrildikten sonra trigliserid sentezinde kullanılır. **Serbest yağ asitleri** ise açıl-CoA'ya dönüştürülerek aktiflenirler ve glikolizden kaynaklanan gliserol-3-fosfat yeteri kadar varsa tekrar trigliserid sentezinde kullanılırlar. Açlıkta ve

diyabetes mellitusta olduğu gibi yağ dokuda yeteri kadar gliserol-3-fosfat bulunmadığı durumlarda, yağ dokuda lipoliz sonucu açığa çıkan serbest yağ asitleri, tekrar trigiserid sentezinde kullanılamazlar; kana geçerek kan serbest yağ asidi düzeyini yükseltirler.

Yağlı diyetle beslenmede kandaki şilomikron ve VLDL içeriğinde bulunan trigliseridler, kapiller yataktaki **lipoprotein lipaz** etkisiyle gliserol ve serbest yağ asitlerine parçalanırlar. Serbest yağ asitleri, yağ doku tarafından alınır ve yağ dokuda lipolizle açığa çıkan serbest yağ asitleri gibi metabolize olurlar; trigliseride dönüştürülürler. Gliserol, yağ doku tarafından alınıp kullanılamaz; karaciğer, böbrekler, bağırsak, süt veren meme bezleri ve hatta kalp kası tarafından alınır ve buralarda **gliserokinaz** etkisiyle gliserol-3-fosfata çevrildikten sonra trigliserid sentezinde kullanılır.

Glukozun kullanılmadığı açlık ve diyabetes mellitus gibi durumlarda vücudun enerji gereksinimi, serbest yağ asitlerinin oksidasyonundan sağlanır. Bu durumlarda serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile aşırı miktarda oluşan asetil-CoA'nın bir kısmı keton cisimlerinin sentezinde kullanılır. *Açlık, yağlı diyetle beslenme, diyabetes mellitus gibi plazma serbest yağ asitlerinin yükseldiği durumlarda glukoz ve insülin verilmesi, plazma serbest yağ asidi düzeyini düşürür.* Diyabetik ketoasidoz durumunda glukoz olmadan tek başına insülin verilmesi halinde ise, hipoglisemi ile birlikte mevcut gliserol-3-fosfatın çabucak kullanılması ve tükenmesine bağlı olarak yağ asitlerinin esterleşmesi azalır ve kandaki serbest yağ asitleri daha da artarak ketoasidoz tablosu ağırlaşabilir.

Yağ doku metabolizmasını düzenleyen hormonal faktörler

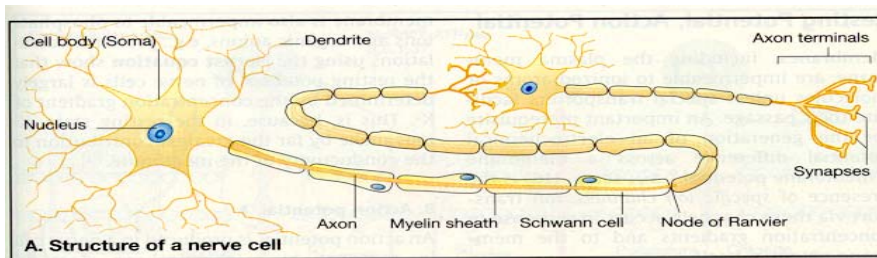
ACTH, TSH, STH(GH), MSH, vazopressin, adrenalin, noradrenalin ve glukagon, yağ dokuda trigliseridleri parçalayan **hormona duyarlı trigliserid lipazı** aktive ederek serbest yağ asitlerinin açığa çıkışını artırır. Bu hormonlar, **lipolitik hormonlar** olarak bilinirler. Lipolitik hormonlar, optimum etki için glukokortikoidlerin ve tiroit hormonlarının varlığına gereksinim gösterirler.

İnsülin ve prolaktin, **antilipolitik** etkiye sahip hormonlardır. Ayrıca PGE₁ ve nikotinik asit de antilipolitik etkiye sahiptirler. İnsülinin yağ dokudaki temel etkilerinden biri, **hormona duyarlı trigliserid lipazın** aktivitesini inhibe ederek serbest yağ asitleri ve gliserolün salıverilişini azalmaktır ki insülinin *in vivo* temel etki yeri yağ dokudur. İnsülinin, mitokondri içinde pirüvatın asetil-CoA'ya oksidatif dekarboksilasyonunu sağlayan **pirüvat dehidrojenaz kompleksinin**, asetil-CoA'nın yağ asidi biyosentezi yolunda malonil-CoA'ya dönüşümünü sağlayan **asetil-CoA karboksilazın**, trigliserid sentezi için gliserol-3-fosfat ile açıl-CoA'nın kondensasyonunu sağlayan **gliserol-3-fosfat açıl transferazın** aktivitelerini artırdığı ve böylece glukozun kullanımını sağladığı da gösterilmiştir.

İnsanda yağ doku, başlıca insüline ve katekolaminlere cevap verir.

Sinir doku

Sinir doku, sinir hücrelerinden meydana gelmiş dokudur:

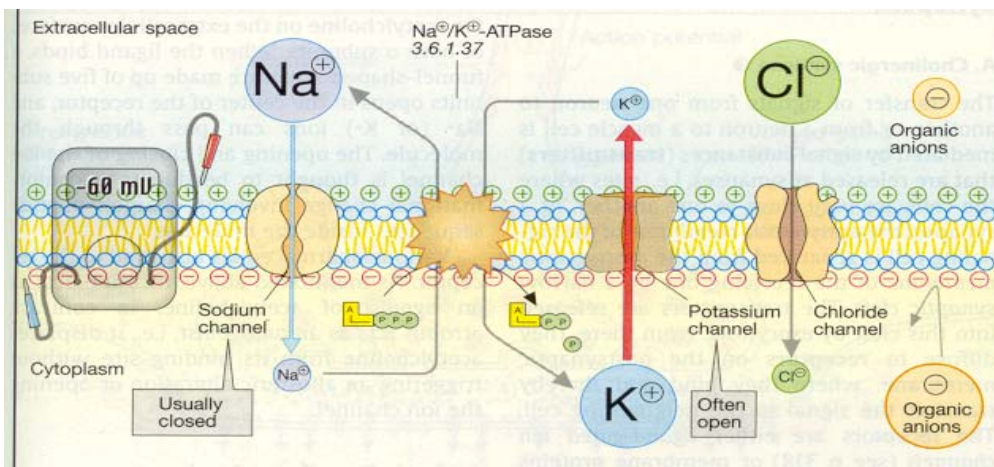


Sinir doku, büyük miktarda su içerir ki yaşlanmayla sinir dokunun su içeriği azalır. İnsan beyninin kuru ağırlığının hemen hemen yarısı protein, yarısı lipiddir. Sinir doku lipidlerinin

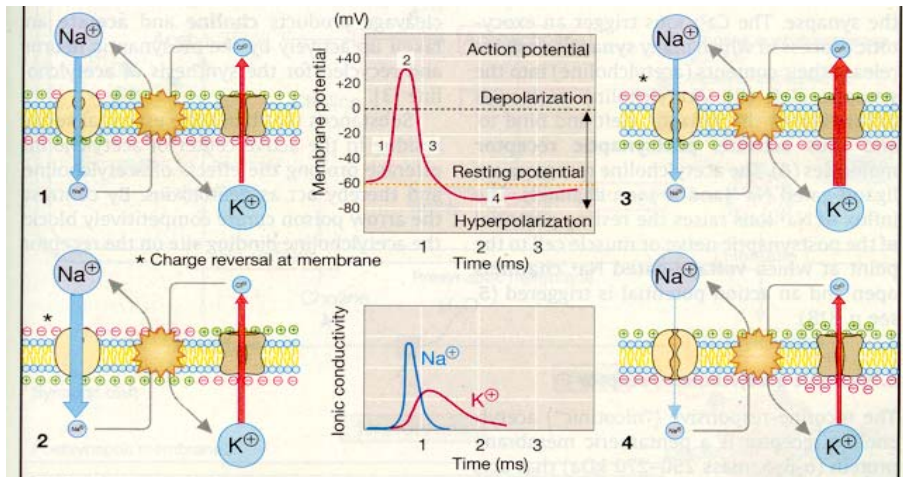
çoğu fosfolipiddir; geri kalanı da serbest kolesterol, sulfatit ve glikolipiddir; sinir doku lipidleri arasında trigliserid bulunmaz.

Periferik sinir sisteminde ganglion hücrelerinin çevresini, aksonlar ve dendritleri saran miyelin kılıfın kuru ağırlığının %70-80 kadarı lipid ve %20-30 kadarı proteindir. Miyelin yapısında kolesterol/fosfolipid/glikolipid molar oranları 4/3/2 şeklindedir. Miyelin yapısında en önemli fosfolipid, fosfatidil etanolamindir; en önemli glikolipid de serebroziddir.

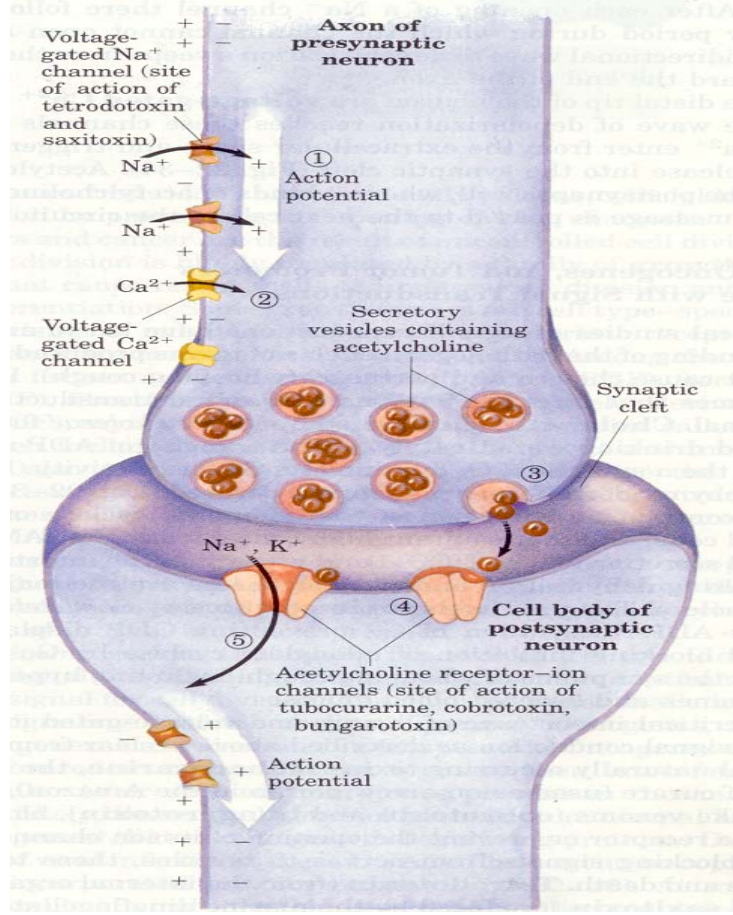
Sinir sisteminde aksonlarda elektriksel uyarıların iletilmesi, plazma membranı ile yakından ilgilidir. Sinir sistemi aksonlarında istirahat halinde iken iç taraf dış tarafa göre elektronegatif olmak üzere 60 mV kadar membran potansiyeli vardır ki bu potansiyel, sodyum pompası ile sağlanır. $Na^+/K^+-ATPaz$ enzimi etkisiyle hidroliz olan her ATP molekülünden açığa çıkan enerji, 3 Na^+ iyonunun hücre içinden hücre dışına atılmasını sağlamakta ve bu sırada 2 K^+ iyonu hücre dışından hücre içine girmektedir:



Sinir uyarıları, hücre membranında aksiyon potansiyeli denen ve sinir boyunca iletilen sinyal oluşturur:



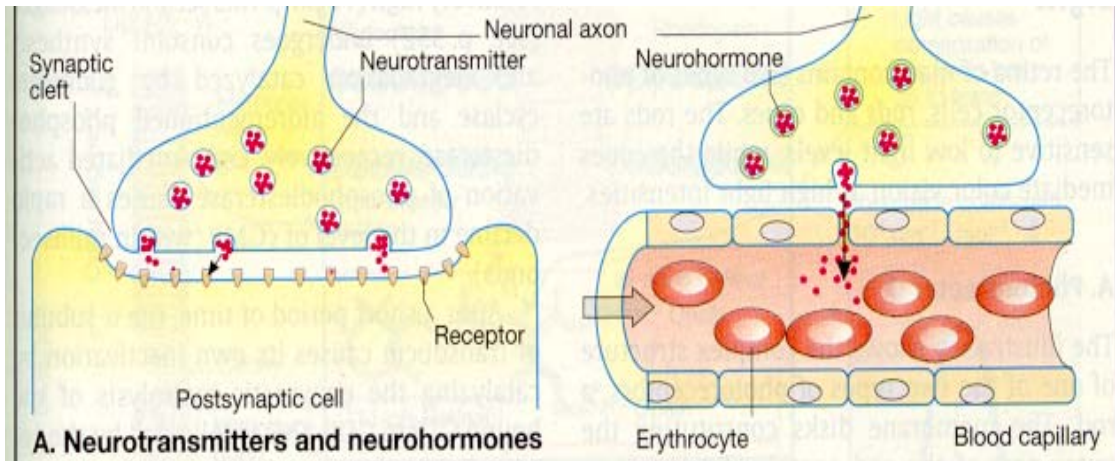
Aksiyon potansiyeli sinir hücreleri arasındaki bağlantı yeri olan **sinapsa** ulaşıncı presinaptik membrandan sinaps aralığına **nörotransmitter** adı verilen bir madde salıverilir. Nörotransmitter de postsinaptik membranda bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturur ve böylece uyarı iletilmiş olur:



Nörotransmitterler

Nörotransmitterler, presinaptik membrandan sinaps aralığına salıverilen, postsinaptik membranda bir reseptöre bağlanarak burada aksiyon potansiyeli oluşturan ve böylece uyarıyı ileten kimyasal maddelerdir.

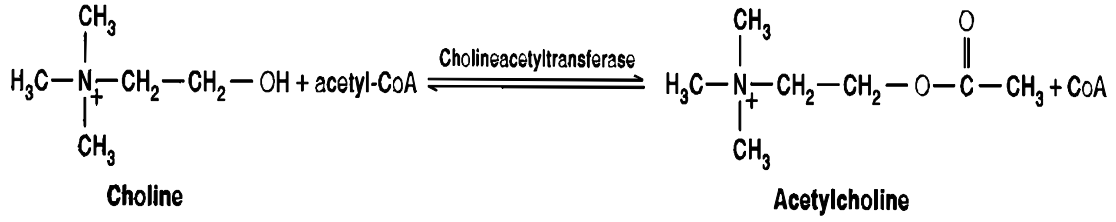
Sinir hücrelerinden kana verilen maddeler nörohormon olarak adlandırılırlar:



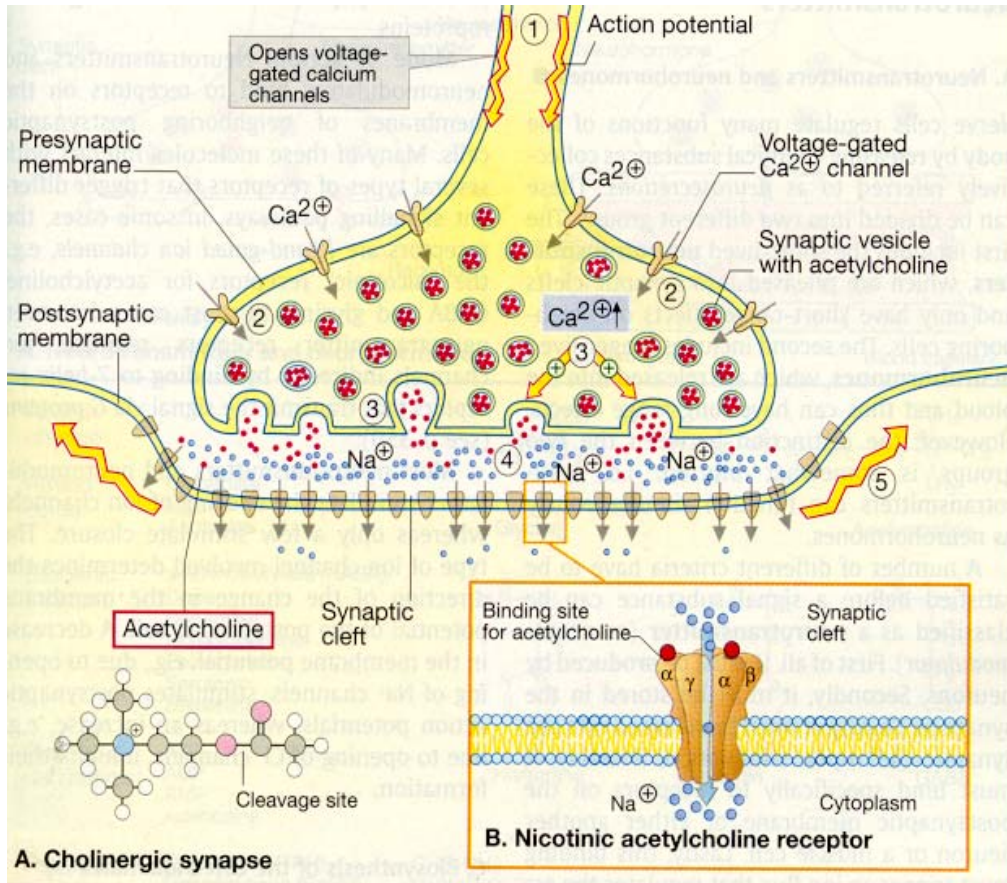
Nörotransmitterlerin bazıları uyarıcı(stimülator), bazıları ise inhibe edici(inhibitör) etkilidirler. Asetilkolin, noradrenalin, serotonin, dopamin, histamin, glutamat ve aspartat **stimülator** nörotransmitterlerdir; GABA ve glisin ise **inhibitör** nörotransmitterlerdir.

Asetilkolin

Asetilkolin, preganglionik nöronlarda ve otonom sistemin bazı postganglionik nöronlarında sinaptik transmitter olarak görev yapar. Asetilkolin, **kolinasetiltransferaz** etkisiyle kolin ve asetil-CoA'dan oluşur:



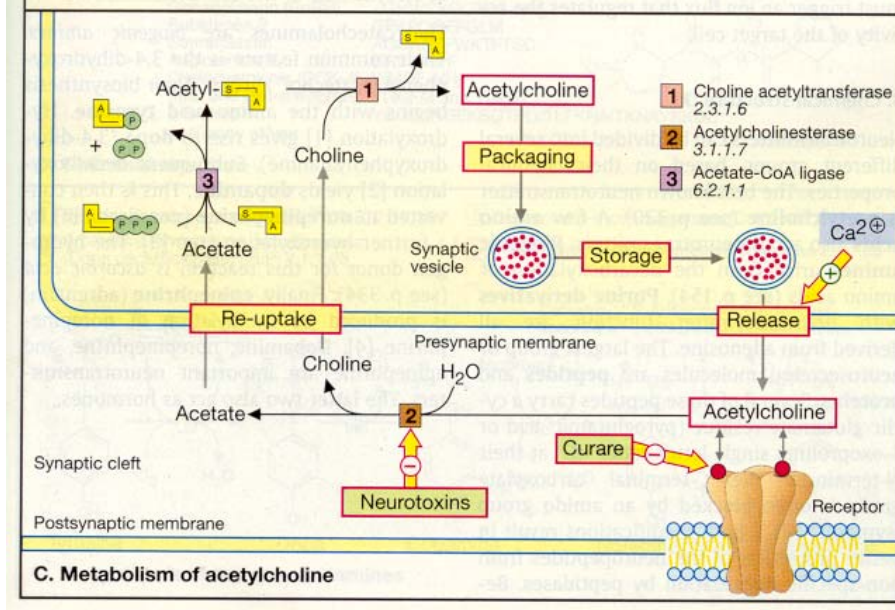
Asetilkolin, sinir hücresinin presinaptik kabarcığında depolanır ve sinir hücresinin uyarılmasıyla Ca^{2+} varlığında serbestleşerek difüzyonla postsinaptik membrana ulaşır:



Asetilkolinin postsinaptik membranlardaki asetilkolin reseptörlerine bağlanmasıyla burada bir aksiyon potansiyeli oluşur ve uyarı iletilmiş olur.

Kolinerjik sinapsların postsinaptik membranlarında nikotinik reseptörler ve muskarinik reseptörler olmak üzere iki türlü reseptör vardır.

Asetilkolin, uyarının iletilmesinde sonra reseptörden ayrılır ve **asetilkolinesteraz** tarafından hidroliz edilir:



Asetilkolinin, kalp atışlarını yavaşlatma, arteriyelleri genişletme, bronşları daraltma gibi çeşitli farmakolojik etkileri vardır.

Noradrenalin

Noradrenalin, tirozin amino asidinden sentez edilir. Noradrenalinin postsinaptik membranlarda bulunan β_1 veya β_2 adrenerjik reseptörlere bağlanmasından sonra plazma membranında **adenilat siklaz** aktive olur ve ATP'den cAMP oluşumu artar; artan cAMP, **protein kinazı** aktive eder ve postsinaptik hücrede proteinler fosforile olur; sonraki olaylarla hücrenin uyarıya yanıtı ortaya çıkar.

Dopamin

Dopamin, tirozin amino asidinden sentez edilir. Dopamin, beyin sapının üst kısımlarında merkezi hareket kontrolünün yapıldığı bölgelerdeki aksonlarda transmitter olarak görev yapar. Merkezi hareket kontrolünün yapıldığı bölgelerde dopamin fonksiyonlarının bozulması ile **parkinson hastalığı** ortaya çıkar.

Serotonin

Serotonin, triptofan amino asidinden sentez edilir. Serotonin, beyin sapı ve hipotalamus hücrelerinde presinaptik ve postsinaptik bölgelerde bulunur. Serotoninin uyku ve duyu organlarının işlevleriyle ilgili olduğu sanılmaktadır.

Histamin

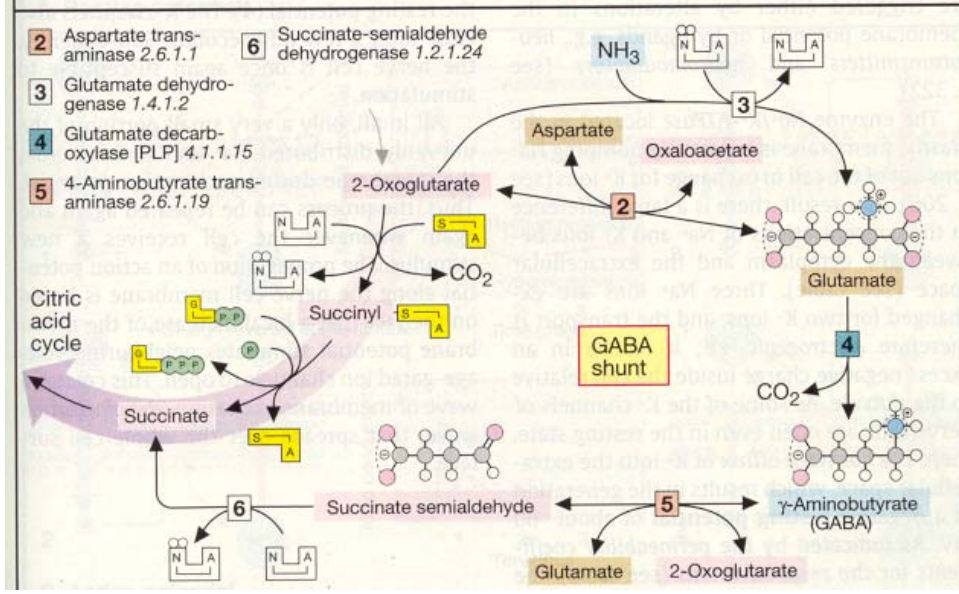
Histamin, histidin amino asidinden sentez edilir. Histamin, beyin sınırlı bir bölgesinde noradrenalin, serotonin ve dopamin gibi etkili olur.

Glutamat ve aspartat

Glutamat ve aspartat, santral sinir sisteminde en önemli stimülatör nörotransmitterlerdir. Glutamat beyinde, aspartat ise omurilikte boldur.

GABA

GABA, beyinde görev yapan inhibitör nörotransmitterdir. GABA, sitrik asit döngüsünde α -ketoglutaratın GABA şantı denen bir yan yola girmesiyle oluşur; sentez edildikten sonra belirli miktarlarda salıverilir ve süksinat semialdehit üzerinden süksinata dönüşür:

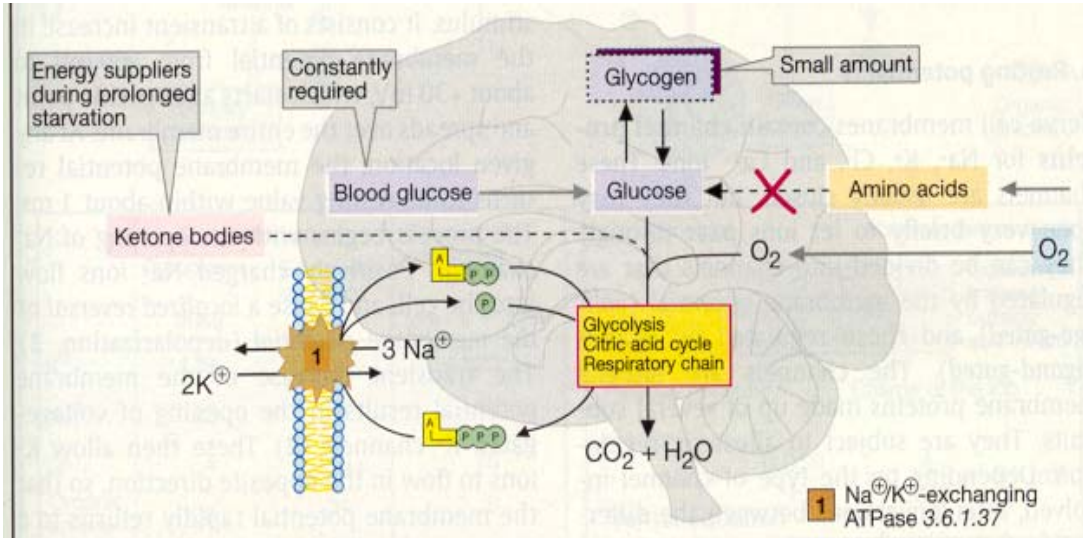


Glisin

Glisin, yüksek konsantrasyonlarda bulunduğu beyin sapı ve omurilikte inhibitör nörotransmitter olarak görev yapar.

Beyin

Beyin, vücut ağırlığının %1-2 kadarını oluşturmakla birlikte istirahat halinde tüketilen total oksijenin %20'sini kullanan bir organdır. Beyin, enerji gereksiniminin tamamına yakın bölümünü glukozdan sağlar:



Beyin dokusunda glukoz kullanımının kontrolünde önemli rol oynayan enzim, **fosfofruktokinaz**dır. Glukozun pentoz fosfat yolunda yıkılımı, bütün beyin hücrelerinde steroid ve yağ asidi sentezi için gerekli olan NADPH'lerin sağlanması için kullanılır.

Beyinde glikojen miktarı %0,1 gibi oldukça az olduğundan uzun süreli karbonhidrat rezervi olarak kullanılamaz. Bu nedenle beyin, hipoglisemiye diğer dokulardan daha duyarlıdır. Baş dönmesi, mental bozukluk veya zayıflık, konvülsiyonlar hipoglisemi bulgularıdır. İnsülin kan-beyin engelini geçemediğinden beyinde karbonhidrat metabolizması üzerine insülinin etkisi yoktur.