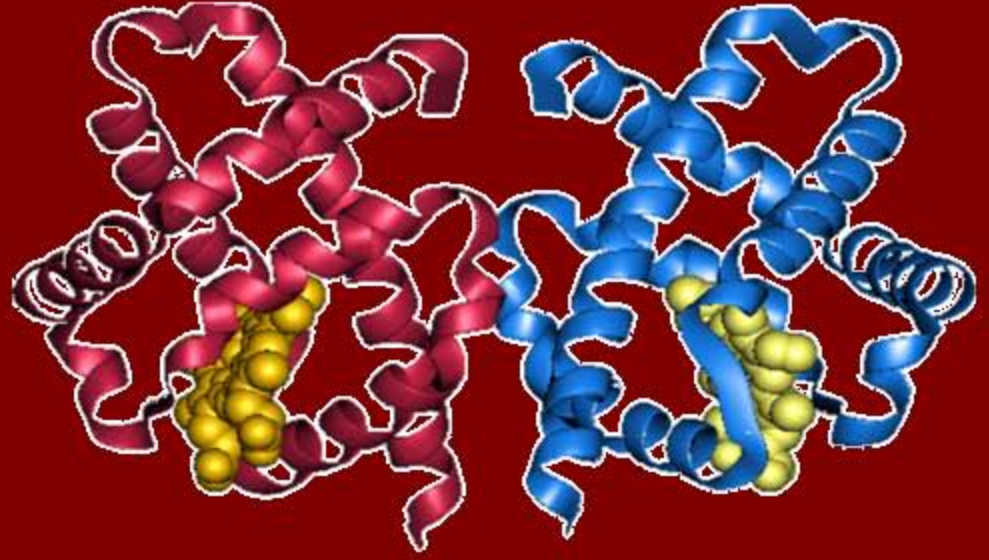


BİYOKİMYA II



Hikmet Geçkil

İnönü Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü

BİYOKİMYA II

Hikmet Geçkil, Profesör

İnönü Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Biyoloji Bölümü

Ve

İnönü Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi
Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü

Şubat- 2012



IS A



Telif Hakkı Yoktur. Kaynağı verilerek çoğaltılabilir ve dağıtılabilir.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	3
GİRİŞ	4
1. BİYOKİMYASAL ENERJİTİK ve METABOLİZMAYA GİRİŞ	8
2. METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ I: GLİKOLİZ	21
3. METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ II: KREBS DÖNGÜSÜ	35
4. METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ III: ELEKTRON TRANSPORT VE OKSİDATİF FOSFORİLASYON	48
5. METABOLİZMA VE ENERJİ ELDESİ IV: FOTOSENTEZ	61
6. METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ IV: DİĞER METABOLİK YOLLAR	71
7. YAĞ ASİTLERİNİN OKSİDASYONU	83
8. AMİNO ASİT OKSİDASYONU ve ÜRE OLUŞUMU	91
9. METABOLİZMA VE ENERJİ ELDESİ (1-8. konuların özeti)	110
10. KARBOHİDRAT BİYOSENTEZİ	129
11. LİPİD BİYOSENTEZİ	134
12. AMİNO ASİT BİYOSENTEZİ	139
13. NÜKLEOTİD BİYOSENTEZİ	154
14. HÜCRE DÖNGÜSÜ, ÖLÜMÜ VE KANSER BİYOKİMYASI	169
15. BAĞIŞIKLIĞIN BİYOKİMYASI (İMMÜNO-BİYOKİMYA)	185
16. GEN, GENOM VE KROMOZOMLAR	196
17. DNA SENTEZİ (DNA REPLİKASYONU)	205
18. RNA SENTEZİ (TRANSKRİPSİYON)	219
19. PROTEİN SENTEZİ (TRANSLASYON)	223
20. GENOMLARIN DEŞİFRE EDİLMESİ : İNSAN GENOM PROJESİ	247
Nobel ödülleri	250
Ekler	253
Sözlük	267
Kaynaklar	282
Dizin	284

ÖNSÖZ

Sevgili öğrenciler,

İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü 3. sınıfında zorunlu bir ders olan **Biyokimya** iki dönem boyunca haftalık 3 saat olarak okutulan bir derstir. Beş yıldan beridir öğrencilerimize verile gelen bu notların içeriği her yıl yeniden gözden geçirilip uygun yenilemeler ve düzeltmelerle güncellenmektedir. Örneğin geçen yıl tek bir kitap olarak basılan ders notları, bu yıl iki dönem için **Biyokimya I** ve **Biyokimya II** olmak üzere iki cilt halinde basılmıştır. Böylece, her dönemde işlenecek konular için o konuları içeren cildin yanınızda olması yeterli olacaktır. Kitap baştan sona gözden geçirilerek, konu sonunda verilen “çözülmüş sorular” ve “sorular” bölümleri ile zenginleştirilmiştir. Ayrıca, her cildin sonuna kullanışlı tablo, grafik ve dizinler eklenmiştir. Son olarak, bu yeni kitaba “Biyokimya ve Moleküler Biyoloji”de yaygın kullanılan birçok terimi içeren bir “sözlük” eklenmiştir. Ayrıca, kitap için bir takım geri-bildirimde bulunan siz sevgili öğrenciler ve meslektaşlarıma en derin sevgi ve saygılarımı sunuyorum. Yapılmış olan çeşitli dil bilgisi ve yazım hatalarının yanında, geniş bir alanı kapsayan ve her gün gelişen biyokimya gibi bir bilim alanı için hazırlanmış olan bu notlarda, varsa bilimsel hataların da hoş görüleceğini umuyorum.

Sevgilerimle,



Hikmet Geçkil

Şubat 2012, Malatya

GİRİŞ

Biyokimya yaşamın moleküllerinin ve kimyasal reaksiyonlarının çalışıldığı bir bilim alanıdır. Bu alanda kimyanın “dili” ve “prensipleri” kullanılarak biyoloji bilimi moleküler seviyede açıklanmaya çalışılır. Diğer bir deyimle **biyokimya** biyolojik moleküllerin yapılarını, biri biri ile olan ilişkisini ve transformasyonlarını çalışan bir bilim dalıdır. Yani biyokimyaya **hayatın kimyası** diyebiliriz.

Bütün canlı organizmalar cansız moleküllerden oluşmuşlardır. Altı adet metalik olmayan element (oksijen, karbon, hidrojen, azot, fosfor ve kükürt) organizmaların çoğunun ağırlığının % 97'sini oluşturur. Bu elementler kararlı *kovalent bağlar* oluşturabilirler. Su tüm hücrelerin büyük kısmını oluşturur. Oksijenin yüksek oranda bulunması büyük oranda onun sudaki konumundan gelir. Karbon evrendeki her şeyden çok canlılarda daha bol oranda bulunur. Diğer yandan, silikon, alüminyum ve demir gibi dünya kabuğunda bol bulunan elementler hücrede çok az oranda bulunurlar. Yukarıdaki 6 adet elementin dışında 29 adet farklı element daha canlılarda iz oranda bulunmaktadır. Bunların içinde 5 iyon (kalsiyum, potasyum, sodyum, magnezyum ve klor) tüm canlılar için esastır. Tüm 29 element canlı organizmanın ağırlığının sadece % 3'ünü oluştururlar.

Canlı organizmaları oluşturan moleküller, bilinen fiziksel ve kimyasal kanunlara uygun hareket ederler. Ancak, ayrıca bu moleküller biri birleriyle de belli bir ahenk içinde bulunurlar ki buna *hayatın moleküler mantığı* olarak da bakılabilir. Bu moleküller tek tek izole edilip araştırılırsa, cansız maddelerin özelliklerini gösterdikleri gözlenir. Ancak, bu moleküllerin canlı organizmalardaki dizinimi cansızlardaki gelişigüzelliğine tersine, oldukça mükemmeldir. Dolayısı ile canlı organizmaları cansız maddelerden ayıran özelliklerin başında, canlıların *yapı olarak karmaşık ve oldukça organize olmaları* gelir. Canlılar oldukça hassas iç dengelere ve bir çok çeşitte kompleks moleküllere sahiptirler. Tersine, cansız madde (toprak, kaya, su, hava, vb.) genellikle birkaç basit bileşenden oluşur. İkinci en önemli özellik, *canlılar çevrelerinden enerji (besin veya güneş enerjisi şeklinde) alıp kullanır ve başka bir enerji çeşidine çevirebilirler*. Böylece, canlı sistem organize yapısını enerji harcayarak sağlar ve korur (ölünceye kadar). Canlıların üçüncü ve en önemli özelliği *kendi kendilerine çoğalma ve bir yapı oluşturmalarıdır*. Her hücre, kimisi oldukça kompleks binlerce farklı molekül içerir ve bunların hepsi en başta kullanılan tek hücrenin genetik yapısından orijin almışlardır. Cansızlarda üreme ve büyüme diye bir şey söz konusu olmaz. Kristaller her ne kadar zaman içinde büyürlerse de, bunların yapısı *statik* olup, canlılardaki gibi *dinamik* değildir. Diğer bir deyimle, canlı hücre öyle bir sistemdir ki, özel bir yapısı, kendini oluşturma, ortama uyum sağlama, çoğalma ve gerekli materyalleri çevreden alarak bütün bunları yapabilecek özellikte olmasıdır. Hücre ürettiği özel proteinler (enzimler)'la bir çok reaksiyonun oluşmasına imkan sağlar. Yine hücre, kendi çevresi ile dinamik bir halde bulunur ve asla çevre ile denge haline gelmez. Bunu da çevreden aldığı maddelerden sağladığı enerji ile sağlar. Moleküller arasında kurulan kuvvetli kovalent ve daha zayıf bağlarla çeşitli yapıların oluşması sağlanır. Bütün bu mekanizmalar biyokimyanın konusu içine girmektedir.

Bir canlı organizmadaki her parça özel bir fonksiyona sahiptir. Bu durum sadece yaprak, kalp, dalak gibi makroskobik yapılar için değil, nükleus, kloroplast, mitokondri gibi mikroskobik yapılar için de geçerlidir. Mikroskobik ve makroskobik yapıyı oluşturan moleküllerin belli bir program içinde hareket etmeleri, canlının oluşumu, çoğalması için bir gerekliliktir.

Biyokimyacılar bakteri, bitki ve insan gibi biri birinden oldukça farklı organizmalarda bile aynı kimyasal bileşiklerin ve aynı temel metabolik yolların olduğunu keşfetmişlerdir. Şimdi biliyoruz ki tüm canlı organizmalarda biyokimyanın temel prensipleri ortaktır. Her ne kadar bilim adamları genellikle özel bir organizma türü ile çalışırlarsa da, bir canlı için elde edilen sonuçlar genel olarak diğer organizmalar için de uygulanabilir. Görünüşte bir çınar ağacı, onun dalına konmuş bir kartal, gölgesinde oturan bir insan ve köklerinde bulunan bir toprak bakterisi oldukça farklı organizmalardır. Ancak, yüzlerce yıllık biyokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, bu kadar farklı görünüme sahip bu

organizmalar mikroskobik ve kimyasal olarak birbirlerine oldukça benzerlik göstermektedirler. Biyokimya, canlıların moleküler seviyedeki bu benzerliklerini, bu moleküllerin her birinin yapı ve fonksiyonunu araştırmayı konu edinir.

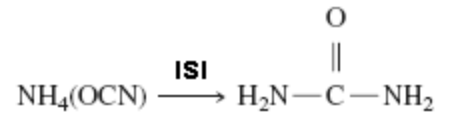
Canlı organizmalar oldukça düzenli olan yapılarını çevreden sağlamış oldukları enerji ile elde tutarlar. Ekzergonik kimyasal reaksiyonlar ve fotokimyasal reaksiyonlar endergonik reaksiyonların oluşmasını mümkün kılarak bu ısı yaparlar. Tüm canlı hücreler belli ısılarda çalışan kimyasal makinelerdir. Esasta canlılar için gerekli enerjinin hepsi direkt veya indirekt olarak güneş ışığına bağlıdır. Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları canlılardaki enerji akis ve depolanmasında temel rol oynarlar. Enerjinin çevreden alınıp, bir canlıdan diğerine transferi için tüm organizmalar birbirine ihtiyaç duyar.

En düşük enerji seviyelerine düşmemek için (yani ölmek için) canlılara enerji gereklidir ve bunu da çevreden beslenme ile alırlar. Organizmaların iç yapısı dış dünya ile yani çevre ile asla denge halinde değildir. Ölüm halinde ancak dengeye ulaşılır. Organizmalar yaşadıkları çevre ile enerji ve madde alışverişinde bulunurlar. Bir organizmanın kimyasal içeriği zaman içinde hemen hemen sabit olsa da, hücrenin veya organizmanın moleküler içeriği dinamik (yani değişen) bir yapı gösterir. Örneğin, şu anda akciğerinizden beyninize taşınan hemoglobin molekülleri geçen ay sentezlenmiş ve gelecek ay hepsi yıkıma uğrayarak yerlerini yeni hemoglobin moleküllerine bırakacaklardır. Bugün yemiş olduğunuz yemekteki Karbonhidrat (örneğin, glikoz) su anda dolaşımınızda hareket etmekte ve birkaç saat sonra vücudunuzda karbon dioksit veya yağa dönüştürülecek ve tekrar yeme ihtiyacı ile beraber yeni Karbonhidrat molekülleri dolaşımınıza karışacaktır.

Biraz tarihçe ...

Dinamik bir bilim olarak biyokimyanın geçmişi son 100 yıla dayanmaktadır. Ancak, bu modern biyokimyanın bugünkü hale gelmesinde daha önceki çalışmaların da katkısı büyük olmuştur. Reaksiyon kinetikleri ve moleküllerin atomik yapısı hakkındaki bir çok bilginizi 1900'den önceki periyotta yapılmış çalışmalara borçluyuz. Organizmalar tarafında üretilen bir çok kimyasalın belirlenmesi 19. yy'ın sonlarında olmuştur. Bu zamandan sonra biyokimya organize bir disiplin oldu ve hayatın kimyasal yönü ile ilgili bilgilerimizde önemli gelişim ve değişimler yaşandı. Biyokimyanın gelişmesi ve diğer disiplinlere etkisi 21. yy'da da devam edecektir.

Friedrich Wöhler 1828 yılında inorganik bir bileşik olan *amonyum siyanat* ısıtarak organik bir bileşik olan *üreyi* elde etti. Esas olarak sadece canlı organizmalarda bulunan organik bileşiklerin inorganik maddelerden elde edilebileceği ilk defa bu deneyle gösterilmiş oldu. Şimdi biliyoruz ki, biyolojik moleküllerin sentezi ve parçalanmaları biyoloji dışındaki kimyasal dünyanın kimya ve fizik kanunları ile aynıdır.



Her ne kadar üniversitelerde biyokimya bölümlerinin açılması Wöhler'in deneyinden 75 yıl sonrasını bulmuşsa da bir çok biyokimyacı için biyokimyanın başlangıcı Wöhler'in üreyi sentezi kabul edilir.

Biyokimyanın tarihine bakarsak özellikle iki büyük buluş dikkati çekmektedir: katalizör olarak *enzimlerin* ve enformasyon taşıyıcı moleküller olarak *nükleik asitlerin* keşfi. Bu keşiflerden ilkinin, yani enzimlerin biyolojik reaksiyonların katalizörleri olarak keşfi, kısmen Eduard Buchner'e borçluyuz. Buchner 1897'de parçalamış olduğu maya (İng. Yeast) hücrelerinden elde ettiği özütün (İng. Extract) glukozu alkol ve karbon dioksit fermente ettiğini gösterdi. Bundan önce, bilim adamları bu tür bir dönüşümün sadece canlı hücreler tarafından olabileceğine inanıyorlardı.

Biyolojik katalizörlerin özelliği Buchner ile aynı yıllarda deneylerini yapan Emil Fischer tarafından ortaya kondu. Fischer maya enzimlerinin katalitik etkisini basit bir çalışma ile gösterdi: çay şekri olan sükrozun hidrolizi (su ile parçalanması). Fischer, kataliz sırasında bir enzimin ve onun etki

ettiği maddenin (reaktan veya substrat) biri birine bağlanarak bir ara bileşik oluşturdıklarını ileri sürdü. Enzimlerin birer kilit substratların ise birer anahtar gibi davrandıkları orijinal fikri de Fischer'e aittir. Yaşamın hemen hemen tüm rekasiyonlarının enzimler tarafından katalizlendiği daha sonraki çalışmalarla ortaya konmuştur.

Enzimler konusunda göreceğimiz gibi enzimatik katizle yüksek oranda ürün elde edilirken çok az veya hemen hemen hiç yan ürün elde edilmez. Halbuki organik kimyada % 50-60 saflıkta olan ürün eldeleri iyi kabul edilmektedir. Yan ürünlerin ortaya çıkması hücreye zarar vereceğinden ve bunlar için gereksiz enerji harcanması olacağından biyokimyasal reaksiyonlar yüksek verimlilikte olmalıdır. Enzimatik katalizin tabi ki diğer önemli bir özelliği, katlizör (enzim) yokluğunda oldukça yavaş seyredecek veya hiç olmayacak bir kimyasal rekasiyonun oldukça hızlı gerçekleşmesidir.

20. yy'ın son yarısında özellikle proteinlerin yapısı ile ilgili olanlar başta olmak üzere *yapısal biyoloji* alanında önemli atılımlar gerçekleşmiştir. Proteinlerin yapılarının ilk çözülmesi 1950 ve 1960'larda İngiltere'deki Cambridge üniversitesinde John C. Kendrew ve Max Perutz tarafından olmuştur. O zamandan beri 1000 adedin üzerinde proteinin üç-boyutlu yapısı belirlenerek proteinlerin karmaşık biyokimyası hakkındaki bilgilerimizde büyük kazanım olmuştur. Bu hızlı gelişim günümüzün teknolojik harikaları olan daha hızlı bilgisayar ve programlarını kullanımı ile ancak mümkün olmuştur. Modern biyokimya büyük oranda bilgisayarlara bağımlı olup bundan dolayı yeni bir alt disiplin olan *biyoenformatik* ortaya çıkmıştır.

Biyokimyanın tarihindeki ikinci büyük gelişme Buchner ve Fischer'in deneylerinden yarım yüz yıl sonra ortaya konabilen nükleik asitlerin bilgi (enformasyon) taşıyan moleküller olarak belirlenmiş olmalarıdır. Oswald Avery, Colin MacLeod ve Maclyn McCarty 1944 yılında bir bakteri olan *Streptococcus pneumoniae*'in toksik suşundan *deoksiribonukleik asit* (DNA)'yı izole ederek aynı bakterinin toksik olmayan suşu ile karıştırdıklarında, toksik olan bakteri hücrelerinin toksik olduğunu gözlemlədiler. Bu deney DNA'nın genetik madde olduğunu ilk defa kesin biçimde ortaya koydu. DNA'nın üç-boyutlu yapısı 1953 yılında James D. Watson ve Francis H. C. Crick tarafından ortaya kondu. Ortaya koyudkları DNA modeli ile Watson ve Crick bu molekülün kendi kendini yapabilecek (replikasyon) ve üzerindeki bilgiyi (enformasyonu) sonraki nesillere aktarabilecek yetenekte bir molekül olabileceğini düşündüler. Daha sonraki çalışmalar genetik bilginin DNA üzerinde kodlanmış olduğunu ve bu bilginin önce ribonükleik asite (RNA) ya aktarıldığını (transkripsiyon) ve bundan da proteine deşifre edildiğini (translasyon) ortaya koydu. Diğer Bir deyimle genetik bilgi nükleik asitlerde saklıdır ve nesilden nasıla transfer edilir. Bu durum, hücrede bu molekülün çoğaltılması (replikasyon) ve tamiri ile uzun nesiller boyu olması garanti altına alınmıştır.

DNA → RNA → Protein

Nükleik asitlerin moleküler seviyede çalışılmasını konu alan genetik çalışmaları *moleküler biyoloji* alanının bir parçası iken, moleküler biyoloji biyokimyanın bir parçasıdır. Nükleik asitlerin genetik bilgiyi nasıl taşıyıp aktardıklarını anlamak için nükleik asitlerin yapısını ve bunların kendileri dahil diğer biyomoleküllerin sentezi ve parçalanmasında görev yapan enzimleri nasıl kodladıklarını anlamalıyız. Enzim ve nükleik asitlerin hayatın kimyasındaki merkezi rollerini anlamak biyokimyanın esas varlık sebeplerinden en önde olanlarıdır.

Crick tarafından 1958 yılında ileri sürüldüğü gibi normalde genetik biginin DNA'dan proteine akışı tersinir değildir. Bilginin bu şekildeki tek yönlü akışı için Crick moleküler biyoljinin "Esas Dogması" terimini kullanmıştır (İng. Central Dogma). Bu terim genellikle yanlış anlamalara neden olmakta ise de, genel durumu ifade etmek için kullanılmamaktadır. Buradaki kasıt, genetik bilginin proteinden gerisin geriye nükleik asite dönüşemeyeceğidir. Bütün makro moleküller, birkaç basit bileşikten, onlar da birkaç elementten oluşmuşlardır. Canlıların moleküler içeriklerinin çoğu, karbon atomuna başka bir karbon atomu, hidrojen, oksijen veya azotun kovalent bağlanmasından meydana gelmiştir. Karbon, özel bağ yapma özelliğinden dolayı çok sayıda farklı molekülün oluşumuna imkan sağlar. Molekül ağırlığı 500 dalton'un altında olan organik yapılar, örneğin, amino asitler, nükleotidler

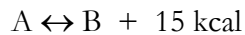
ve monosakkaritler, sırası ile proteinleri, nükleik asitler (DNA ve RNA) ve polisakkaritleri oluştururlar. Tek bir protein 1000 kadar amino asit içerebilir. Tek bir DNA molekülü milyonlarca nükleotidden oluşmuş olabilir. *Escherichia coli*'nin her hücresinde 3000 kadar farklı sayıda protein, bir o kadar da farklı nükleik asit molekülü (RNA) bulunur. Bunlar hepsi, ancak, tek bir DNA molekülü (4,2 milyon baz çifti veya nükleotid çifti) tarafından kodlanır. Proteinler 20 çeşit monomer (amino asit) oluşurken, nükleik asitler 4 çeşit monomer (nükleotid) 'den oluşurlar. Nasıl ki 29 harfli Türk alfabesinden sınırsız sayıda kelime, cümle ve kitap yazılabilirse, bu monomerlerin de birbirlerine kovalent bağlanmaları ile sınırsız sayı ve çeşitte protein ve nükleik asit molekülü oluşabilir. Tüm canlılar aynı monomerleri içerirler, ancak her canlının karakteristik özellikleri bu aynı monomerlerin polimer yapıda farklı dizilimleri ile ortaya çıkar.

Bu dersin konusu içinde hayatın en önemli moleküllerini tanıyacağız. Onların oluşumu, yapıları, fonksiyonları, gibi konular analiz edilerek önemli biyokimyasal fenomenler üzerinde durulacaktır. İki döneme yayılmış olan konular içinde, biyolojik olarak önemli molekül, makromolekül ve yapıların fiziko-kimyasal özelliklerini tanımak, fonksiyonlarını incelemek ilk dönemin konuları içinde iken, ikinci dönem aynı yapıların metabolizması (sentezi ve parçalanması), ve bu metabolizmayı regüle eden yapı ve sistemler üzerinde durulacaktır. Biyokimya biliminin temel amacı, cansız maddelerin nasıl bir araya gelip canlı organizmayı ve dolayısı ile hayatın devamını sağladığını ortaya koymaktır. Her ne kadar, tıp, tarımcılık, beslenme ve endüstride biyokimyasal çalışmalar önemli ise de, bu bilimin en ileri amacı hayatın bilinmezlerini araştırmaktır.

HC

1 BİYOKİMYASAL ENERJİTİK ve METABOLİZMAYA GİRİŞ

Biyoenenerjetik veya biyokimyasal termodinamik biyokimyasal reaksiyonlarda enerji değişimlerini çalışmaktadır. Bu sayede reaksiyonların gerçekleşip gerçekleşmeyeceği anlaşılır. Kainattaki tüm sistemlerde (canlı veya cansız) termodinamik kanunlar geçerlidir. Nedir bu kanunlar: **1. Korunum prensibi:** enerji ne yaratılabilir ne de yok edilebilir. Ancak, enerji (veya madde) bir formdan başka bir forma dönüştürülebilir. Fakat, bu dönüşümde sistemin ve (onun çevresinin) enerjisi sabit kalır (enerji $s_{istem} + enerjic_{evre} = \text{sabit}$). **Yani diğer bir deyimle, bir sistemin enerjisindeki herhangi bir değişim, çevresinde aynı miktardaki fakat zıt bir değişimle sağlanır.** Her organizma veya makine çalışmak için dışardan aldığı bir enerji kaynağına ihtiyaç duyar. Var olmayan bir şeyden enerji elde edilemez (hatta güneş bile enerjiyi yoktan var etmez. Solar enerji, güneşi yapan hidrojenlerin nükleer reaksiyonu sonucu açığa çıkan enerjidir). **2.** tüm doğal oluşumlar (reaksiyonlar, vs) minimum potansiyel enerjinin kazanılacağı yönde seyrederler, yani, dengeye ulaşma eğilimindedirler. Bu tür reaksiyonlar dışardan enerji verilmesine ihtiyaç duymadan (**spontan**) yürürler ve enerji açığa çıkarırlar. **spontane oluşan reaksiyonlar sonucu sistemin ve çevresinin toplam entropisinde artış olur.** Bu enerji is yapımında kullanılır. Örneğin, ısı transferi daima sıcak vücuttan soğuk vücuda olur. Asla tersi olmaz. Bir helezon bırakıldığında açılır, ancak bir tel asla kendiliğinden helezon oluşturmaz. Su yokuş aşağı akar, asla yukarı değil. Mısır piramitleri bir zamanlar kaya, kum ve toprak karışımından yapıldı ve zamanla (eğer onların yapılarını korumak için insan büyük bir enerji harcamazsa) tekrar kum ve toprağa dönüşeceklerdir, ancak mısır piramitleri asla kendiliğinden kum ve topraktan oluşmayacaklardır. Bütün bu durumlarda enerji bir sistem tarafından kaybedilmekte ancak başka bir sistem tarafından kazanılmaktadır. Dolayısı ile kâinatın kaotik durumu (düzensizliği) sürekli artmaktadır. Bir sistem ne kadar kaotik (ölmüş organizma, suda erimiş tuz, yıkılmış piramit) ise **entropisi** o derece yüksektir. Organize yapıların (insan, tuz kristali, mısır piramidi) ise entropisi düşüktür. Ancak organize enerji ile is yapılabilir. **3.** Mutlak sıfır olan 0 °K (yani -273 °C)'de tüm gelişigüzel moleküler hareket durur. Maddeyi oluşturan tüm atomlar en yüksek bir düzende bulunurlar ve o maddenin kristal yapısı oluşur. Bu durumda (daha sonra da üzerinde duracağımız gibi) maddenin entropisi (düzensizlik veya kaotik durum) sıfırdır. Gibbs adında bir bilim adamı ısı (maddenin bağlarındaki toplam ısı) ve entropiye bağlı olarak bir reaksiyonun yürüyüp yürüyemeyeceğini tespit eden bir kuram geliştirmiştir. Bu kurama Gibbs'in serbest enerji farkı (ΔG) denir. Kimyasal bir reaksiyonda kullanılan veya ortama verilen enerji, reaksiyona giren maddelerle (reaktan veya substrat), reaksiyondan çıkan maddeler (ürünler) arasındaki enerji farkı bu kavramı verir. Örneğin,



Bir **ekzergonik** reaksiyon olup, A'daki potansiyel enerji B'den daha fazladır ve bu sistemin serbest enerji farkı ($\Delta G_B - \Delta G_A = -15 \text{ kcal}$) ($\Delta G = -15 \text{ kcal}$). ΔG negatif ise kimyasal reaksiyon veya mekanik olay kendiliğinden (dışardan enerji verilmesine gereksinim duymadan) yürür. ΔG pozitif ise reaksiyonlar **endergonik** olup spontan yürüyemezler.

Yukarıda açıklandığı gibi entropi (S) sistemin gelişigüzelliği veya düzensizliğini ifade eder. Ancak, bir sistemin entropisindeki değişim kolayca ölçülemez. Bu güçlük, **serbest enerji** (Gibbs'in serbest enerji farkı, ΔG) denen daha kolay termodinamik bir fonksiyonun kullanımı ile asılabilir. Sistemin ve çevresinin entropisi arttıkça o reaksiyon sistemi kendiliğinden olur. Gibbs, serbest enerjinin, $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$



şeklinde ifade edilebileceğini belirlemiştir. Bu eşitlik termodinamiğin birinci ve ikinci kanunlarından elde edilmiştir. (T = Kelvin ısı derecesini ifade eder. $0^{\circ}\text{C} = 273^{\circ}\text{K}$ veya $25^{\circ}\text{C} = 298^{\circ}\text{K}$), H = reaktan ve ürünlerin bağ ısısı veya diğer bir deyimle **entalpi**). Dolayısı ile, bir reaksiyonda $\Delta H < 0$ ise entropi artar (yani $\Delta S > 0$) ve $\Delta G < 0$ olduğundan reaksiyon ekzotermiktir ve spontane oluşur. Ancak, endotermik bir reaksiyon da ($\Delta H > 0$) eğer ΔS terimi yeterince pozitif ise hala spontane oluşabilir (çünkü ΔG burada da negatif olacaktır). $\Delta G = 0$ ise reaksiyon dengededir (dengede olmak eşit konsantrasyonlarda olmayı ifade etmez). Fiziksel olarak standart serbest enerji değişimi (ΔG°) 25°C (298°K), 1 atmosfer, ve H^{+} iyonu dahil tüm maddelerin konsantrasyonu 1 M'ı tekabül ederken, biyokimyasal olarak serbest enerji değişimi ($\Delta G^{\circ\prime}$) aynı şartlar altında ancak $\text{pH}=7.0$ (çünkü biyolojik sistemlerde hiç bir zaman $\text{pH}=0$ değildir) olarak kabul edilir.

Örnek 1.

Asetik asitin iyonizasyonunun $\text{pH } 0$ ve $\text{pH } 5.0$ 'deki standart enerji farkını (ΔG°) hesaplayınız.



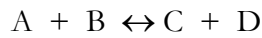
$$\Delta G^{\circ} = -2.3 RT \log K_{eq} = -1364 \log 1.75 \times 10^{-5}$$

$$= +6,488 \text{ cal/mol (reaksiyon sağa)}$$

$\text{pH}= 5.0$ 'da

$$\Delta G^{\circ} = +6488 + 1364 \log 10^{-5} = -332 \text{ cal/mol (reaksiyon sola doğru olur).}$$

Standart şartlar altında,



bu reaksiyonun gerçek serbest enerji farkı (ΔG),

$$\Delta G = \Delta G^{\circ} + 2.3RT \log \frac{[\text{C}][\text{D}]}{[\text{A}][\text{B}]}$$

şeklinde ifade edilir. ΔG° A, B, C, D'nin 1 M konsantrasyonlarında standart altındaki durumunu ifade eder. Denge halinde $\Delta G = 0$ olur ve yukarıdaki eşitlik,

$$0 = \Delta G^{\circ} + 2.3RT \log \frac{[\text{C}][\text{D}]}{[\text{A}][\text{B}]}$$

$$\Delta G^{\circ} = -RT \log \frac{[\text{C}][\text{D}]}{[\text{A}][\text{B}]}$$

Standart şartlar altında denge sabitesi (K_{eq}),

$$K_{eq} = \frac{[\text{C}][\text{D}]}{[\text{A}][\text{B}]}$$

Böylece,

$$\Delta G^{\circ} = -2.3RT \log K_{eq}$$

Ancak yukarıdaki durum hücre içinde ilgili maddelerin 1 M standart konsantrasyonda olması halini gösterir. Gerçekte ise, durum böyle olmayıp, A, B, C ve D'nin hücre içi konsantrasyonları 1 M'dan farklıdır. Bu durumda,

$$\Delta G = -2.3RT \log K_{eq} + 2.3RT \log \frac{[\text{C}][\text{D}]}{[\text{A}][\text{B}]}$$

yukarıdaki eşitlik hücre içindeki serbest enerji değişim farkını verir ve A, B, C, D standart 1 M konsantrasyonlarda değil, hücre içi gerçek konsantrasyonları ifade eder.

$R = 2 \text{ cal/mol/}^{\circ}\text{K}$, $T = 298^{\circ}\text{K}$ olduğundan,

$\Delta G^{\circ\prime}$ veya $\Delta G'$ nin birimi cal/mol 'dur.

ΔG° nin negatif olması için K_{eq} denge sabitesinin birden büyük ($K_{eq} > 1$) olması gerekir. Ancak, gerçek canlı sistemlerde (ör, hücrede) aynı reaksiyonun olup olmayacağı konusunda ΔG° bize bir şey anlatmaz. Çünkü bu değerler standart şartlar altında elde edilen değerlerdir ve hücre içi şartları

yansıtmaz. Hücre içinde reaksiyonun olup olmayacağı tamamen ΔG ye bağlıdır. Örneğin ΔG° pozitif bir değere sahip olsa bile reaksiyon hücre içinde hala gerçekleşebilir. Çünkü ΔG aynı zamanda hücre içindeki gerçek $[P]/[S]$ oranına da bağlıdır. Eğer bu değer sıfırdan çok küçükse, toplam eşitlikte ΔG° nin üstesinden gelir ve ΔG negatif olur.

Örnek 2.

glikoz-6-fosfat $\leftrightarrow$ glikoz + fosfat reaksiyonunda $[glikoz] = 2 \times 10^{-4} M$, $[Pi] = 5 \times 10^{-2} M$ ve $[glikoz-6-fosfat] = 1 \times 10^{-3} M$ ve reaksiyonun $25^\circ C$ 'de ki ΔG° değeri $-3,500 \text{ cal/mol}$ 'dur. Bu reaksiyonun $\Delta G = -6,218 \text{ cal/mol}$ olarak bulunur ($\Delta G = \Delta G^\circ + 2,3 RT \log [glikoz] [Pi]/[glikoz-6-fosfat]$). Dolayısı ile bu reaksiyonun tersine oluşması hücre içinde mümkün olmayacaktı, çünkü, bu standart şartlar altında ($\Delta G^\circ = +3,500 \text{ cal/mol}$) glikoz ve fosfattan glikoz-6-fosfatın oluşmasında $\Delta G = +6,218 \text{ cal/mol}$ olacaktır. Ancak, biliyoruz ki hücre içinde bu geri reaksiyon çok kolay bir şekilde başarılmaktadır. Çünkü hücre içindeki madde konsantrasyonları hiç bir zaman $1 M$ değerlerine ulaşmazlar. Biz bu reaksiyonda eğer glikoz konsantrasyonunu $0.02 M$ 'a çıkarıp, glikoz-6-fosfat konsantrasyonunu da $1 \times 10^{-6} M$ 'a indirirsek, yeni ΔG değeri -577 cal/mol olur ve reaksiyonun gerçekleşmesi mümkün olur. Dolayısı ile madde konsantrasyon farkları ΔG nin değeri üzerinde önemli etki yapar. Ancak, fizyolojik kısıtlamalardan dolayı hücre içinde reaksiyona giren ve çıkan madde konsantrasyonları istenildiği zaman aşırı bir şekilde artırılıp azaltılamazlar ve genel olarak kabul gören bir teoriye göre ΔG° değeri $-7,000 \text{ cal/mol}$ olan bir reaksiyon irreversibl (geriye dönüşümsüz) bir reaksiyondur ve ΔG° değeri $+7,000$ olan bir reaksiyon hücre içinde de oluşamaz. ΔG° değerini kullanmamızın nedeni, bir başlangıç tahmini yapabilmek içindir. Çünkü, ΔG nin hesaplanması hücre içi gerçek madde konsantrasyonları çoğu zaman bilinmediğinden mümkün değildir. Yani, $\Delta G = \Delta G^\circ + 2.3RT \log [C] [D]/[A][B]$ eşitliğinde, hücre içindeki reaksiyona giren iki substrat ve iki ürünün konsantrasyonlarını bilmemiz gerekir. Pratikte bu mümkün değildir. Bunun yerine, ilk tahmin olarak standart şartlar altında (ancak $pH = 7$) ΔG° değeri belirlenir. $[C] [D]/[A][B] = K_{eq}$ olduğunu biliyoruz. Spontane bir reaksiyonda K_{eq} değerinin 1 veya 1 'den büyük bir değere sahip olması gerekir. Eğer K_{eq} değeri 1 'den küçükse reaksiyon esasen tersine olur. Denge halinde, $\Delta G = 0$ olduğundan, K_{eq} değeri büyüdükçe ΔG° değeri de büyür ancak daima bu değer in işareti negatiftir. Eğer, ΔG° değeri büyük ve negatif ise reaksiyon oldukça spontane olacak ve yazıldığı yönde olacaktır. Eğer K_{eq} değeri 1 ise ΔG° değeri sıfır olacak ve reaksiyon serbestçe geriye dönüştürülebilen bir reaksiyon olur. K_{eq} değeri 1 'den küçükse ΔG° değeri pozitif olur ve böyle bir reaksiyon spontane olarak oluşmaz. Dolayısı ile ΔG° değeri bize bir reaksiyonun standart şartlar altında olup olmayacağı konusunda bir fikir verir. Hücre içinde ise böyle bir reaksiyon olup olmayacağı ise ΔG° değerine değil. ΔG değerine bağlıdır. ΔG° ile K_{eq} arasında geometrik bir ilişki vardır. Dolayısı ile ΔG° de olacak küçük bir değişiklik K_{eq} değerinde büyük bir değisiklige neden olur.

Bir reaksiyonun ΔG° değeri o reaksiyonun oluşumunda yer alan basamaklardan etkilenmez. Her basamaktaki ΔG° değerlerinin toplamı toplam ΔG° değerini verir. Aynı reaksiyon tek basamakta $\Delta G^\circ = 10,000 \text{ cal/mol}$ ise, 10 basamak sonra aynı ürünü veren bu reaksiyonun ΔG° değeri yine aynıdır.

Kitaplarımızda aşağıdaki reaksiyonlar verilmiş olabilir:

Piruvat + H₂ → laktat, $\Delta G^{\circ} = -10.3$ Kcal/mol

Laktat → etanol + HCO₃⁻, $\Delta G^{\circ} = -3.3$ Kcal/mol

Gliseraldehit ↔ piruvat, $\Delta G^{\circ} = -18$ Kcal/mol

NADH + H⁺ ↔ NAD⁺ + H₂, $\Delta G^{\circ} = +4.6$ Kcal/mol

Örnek 3.

Gliseraldehit → laktat + H⁺ reaksiyonunda ΔG° değeri?

Gliseraldehit ↔ piruvat, $\Delta G^{\circ} = -18$ Kcal/mol

Piruvat + H₂ ↔ laktat, $\Delta G^{\circ} = -10.3$ Kcal/mol

Gliseraldehit ↔ laktat + H⁺ $\Delta G^{\circ} = -28.3$ Kcal/mol olarak hesaplanır.

Örnek 4.

Piruvat ↔ Etanol reaksiyonunu ΔG° değeri?

Laktat ↔ Piruvat $\Delta G^{\circ} = +10.3$ Kcal/mol

Piruvat ↔ Etanol $\Delta G^{\circ} = ???$

Laktat ↔ Etanol $\Delta G^{\circ} = -3.3$ Kcal/mol

olduğundan,

Piruvat ↔ Etanolun ΔG° değerinin -13.6 Kcal/mol olması gerekir.

Örnek 5.

Laktat NAD⁺ ↔ piruvat + NADH + H⁺ reaksiyonunun $\Delta G^{\circ} = ?$

Laktat ↔ Piruvat $\Delta G^{\circ} = +10.3$ Kcal/mol

NAD⁺ + H₂ ↔ NADH + H⁺, $\Delta G^{\circ} = -4.6$ Kcal/mol

Laktat NAD⁺ ↔ piruvat + NADH + H⁺ $\Delta G^{\circ} = +5.7$ Kcal/mol olarak bulunur.

Örnek 6.

A ↔ B, ΔG_1°

B ↔ C, ΔG_2°

gibi ardışık iki reaksiyon kendi standart enerji değişim farklarına (ΔG°) ve denge sabitelerine sahiptirler. Bu iki reaksiyonun toplam enerji sabitesi, iki reaksiyonun toplamıdır:

yani A ↔ C, $\Sigma \Delta G^{\circ} = \Delta G_1^{\circ} + \Delta G_2^{\circ}$

denge sabitesi ise $\Sigma K_{eq} = K_{eq1} + K_{eq2}$ olur.

Eğer kendiliğinden meydana gelen olayların akışı bozulmaya (yokuş aşağı) doğru gidiyorsa, canlı organizmada bulunan makromoleküllerin daha basit yapı taslarından biyosentezi nasıl açıklanabilir? Burada da termodinamiğin herhangi bir kanunu ihlal edilmemiştir, nasıl ki piramitler kumdan yapılmadığı zaman termodinamiğin kanunları ihlal edilmediyse. Herhangi bir sistemdeki madde ve enerjinin doğal eğilimi yokuş aşağı olup, sisteme enerji verilerek bu eğilim yokuş yukarı yani iş yapmaya dönüştürülebilir. Sistemin ürettiği (açığa çıkardığı) ve almış olduğu toplam enerji sabit kalır. Ancak, enerji alan sistemin entropisi artabilir, azalabilir veya sabit kalabilir. Canlı bir hücre genellikle

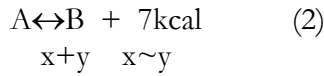
çevresinde bulunan yüksek entropiye sahip materyalleri içine alarak onları işler ve daha düzenli düşük entropiye sahip yapı taslarına dönüştürür.

Biyologlar için, herhangi bir reaksiyon veya proses sırasında meydana gelen entropi değişimlerinin önemi büyüktür. Termodinamiğin buna bağlı iki fonksiyonu vardır ki kolayca hesaplanabilirler. Bunlar "serbest enerji" deki değişim ve "ısı (entalpi)" deki değişimdir (ΔH). Serbest enerji değişimi, bir reaksiyonda (sabit ısı ve basınç altında) maksimum kullanılabilir enerjinin tanımlanması için kullanılır. Entalpi ise , yine sabit ısı, basınç ve hacimde olan bir reaksiyonun dengeye giderken meydana gelen ısı akışının ifadesidir.

Kimyasal reaksiyonlar "egzergonik" ve "endergonik" olarak sınıflandırılabilirler. Egzergonik reaksiyonlar enerji açığa çıkarırken, endergonik reaksiyonlar dışardan enerji almadan yürütülemezler. Diğer bir deyişle egzergonik reaksiyonlarla iş yapılabilirken, endergonik reaksiyonların yürütülmesi için iş yapılması gerekir. Kompleks moleküllerin daha basit yapı taşlarından yapılması için enerji gerekir. Bunun için de iş yapılması gerekir. Canlı hücreler oldukça kompleks yapılar olup, bu yapılarını uzun süre koruyabildikleri gibi, büyür ve çoğalırlar. Enerjetik kanunlarına göre bu, bazı egzergonik reaksiyonların katalizlenmesi sonucu açığa çıkan enerjinin "enerjice zengin" moleküllerde toplanması ile sağlanır. Daha sonra, biyosentetik yani endergonik reaksiyonlar bu enerjinin yardımı ile yürütülürler. Mesela diyelim ki B'yi veren A reaksiyonu egzergonik olsun ve 15 kcal enerji açığa çıksın;



Eğer reaksiyon bu şekilde yürüseydi tüm enerji boşa gitmiş olacaktı. Canlı hücrede, bu toplam enerjinin bir kısmı "enerjice zengin" molekül x~y'nin endergonik sentezi için reaksiyon (1)' de korunur. Örneğin, eğer x~y'nin sentezi 8 kcal'ı gerektiriyorsa, tüm birleşik reaksiyon sonucu 7 kcal enerji açığa çıkar;

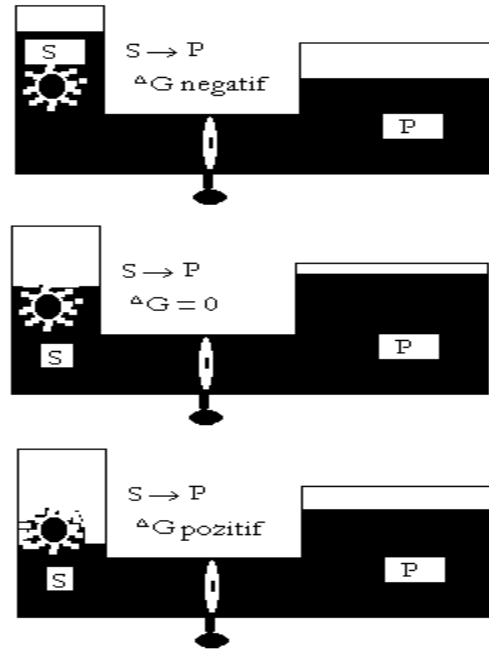


ΔG İLE $[P]/[S]$ ORANI ARASINDAKİ BAĞINTI

Bir S-----P reaksiyonunu düşünelim; S reaksiyona uğrayan (spesifik bir enzimle) madde yani substratı, P de reaksiyon sonucu açığa çıkan ürün olsun. Bu reaksiyon sonucunda açığa çıkan enerji, nasıl bir şekilde substrat ve ürün konsantrasyonu ile ilişkilidir?

Bir benzetme yaparak, diyelim ki S ve P sıvı halde U şeklindeki bir borunun farklı kollarında bulunsun ve borunun tabanında bir musluk bulunsun. Aynı zamanda, S kısmında bir de su tekeri bulunsun. S kısmına spesifik enzimi ilave eder ve musluğu açarsak, S ürüne dönüşmeye başlayıp o tarafa doğru akarken su tekeri dönmeye başlar. Yani açığa çıkan enerji sonucu bir iş yapılmıştır. İki taraftaki solüsyon dengeleninceye kadar reaksiyon devam eder. Ancak

verilen örnekte, S ve P'nin volümleri eşit olmayıp, denge P'den yana gösterilmiştir. Burada S/P oranına bakılıp, dengeye ulaşılması için ne kadar enerjinin açığa çıkması gerektiği anlaşılabilir. S/P



oranı büyüdükçe, S'in P'ye dönüşümü ile daha çok enerji açığa çıkar ve bu enerji is yapımında kullanılır. Eğer denge halindeki S/P oranına benzer bir S/P oranı ile reaksiyona başlanırsa (yani P/S oranı Keq'e eşitse) net S---P transformasyonu oluşmaz, böylece bir is yapılamaz yani $\Delta G=0$ 'dir. Eğer, reaksiyona, Keq'den büyük bir P/S oranı ile başlanırsa sistemin dengesi P yönüne doğru kayar. Burada daha S'in P'ye dönüşümü için is yapılması, yani enerji gereklidir (ΔG pozitif)

Görüldüğü gibi ΔG 'nin değeri Keq'e bağlıdır. Gerçekten de, hem ΔG ve hem de Keq aynı şeyi ifade ederler; bütün substrat ve ürünlerin 1 M olduğu bir sistemde, reaksiyonun hangi yönde ve ne kadar süre ile devam edeceği. ΔG ile Keq arasındaki ilişki görülmektedir.

Keq	logKeq	ΔG (cal)
0.0001	-4	+5456
0.001	-3	+4092
0.01	-2	+2728
0.1	-1	+1364
1.0	0	+0
10	1	-1364
100	2	-2728
1000	3	-4092
10,000	4	-5456

Negatif bir ΔG 'nin manası, reaksiyonun soldan sağa doğru minimum bir enerji durumuna doğru ilerleyeceğini gösterir. Negatif ΔG 'nin büyüklüğü bize, reaksiyonun sağa doğru ne kadar zaman yürüyeceğini gösterir, çünkü ΔG 'nin değeri bize sistemin denge durumundan ne kadar uzakta olduğu hakkında bilgi verir. Ancak, ΔG 'nin değeri, bize reaksiyonun denge durumuna ulaşmasındaki oran hakkında hemen hemen hiç bir şey ifade etmez. Çok büyük negatif ΔG 'ye sahip bir çok reaksiyon canlılık için gerekli ısılarda uygun bir katalist yani enzim olmadan yürümezler.

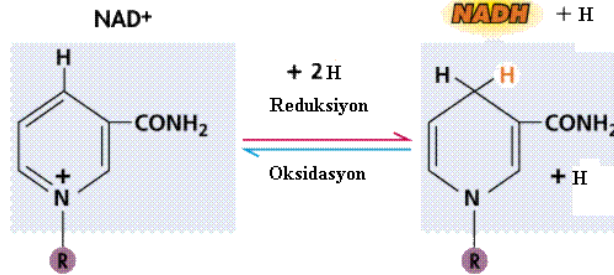
Bir reaksiyonun ΔG 'si bize sadece ürünlerin serbest enerjisi ile substratların serbest enerjisi arasındaki farkı ifade eder. Bu fark, reaksiyonun olduğu farklı yollara ve basamak sayısına bakılmaksızın aynıdır. Mesela, S'in P'ye üç farklı yol ve basamaktan dönüştüğünü varsayalım; Reaksiyon dizisi ne olursa olsun (S---P; S---X---P; veya S---Y---P) hepsi için ΔG aynıdır. Eğer hepsi için bu böyle ise; $\Delta G_1 + \Delta G_2 = \Delta G_3 + \Delta G_4 = \Delta G_5$. Benzer olarak, denge sabitesi de hepsi için aynıdır; $Keq_1 \times Keq_2 = Keq_3 \times Keq_4 = Keq_5$.

OKSİDASYON-REDÜKSİYON REAKSİYONLARI

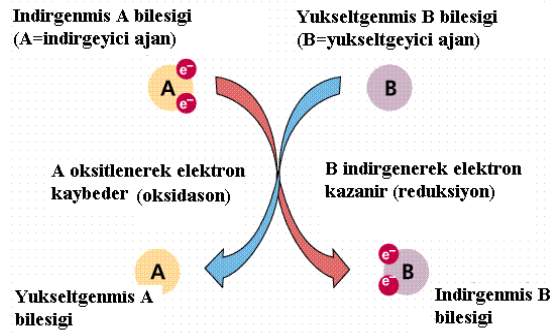
Fosfat gruplarını transferi metabolizmanın esaslarından biridir. Ancak, metabolik elektron transfer reaksiyonları da eşit derecede önemlidir. Bu çeşit oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında bir kimyasal maddeden elektron kaybolurken (**oksitleme**), bu elektron başka bir madde tarafından kazanılır (**redüklenme**).

Canlı hücrelerde olan birçok reaksiyon, oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarıdır. Biyolojide önemli bazı reaksiyonların bu potansiyelleri kitap ve yayınlarda 25 °C ve pH 7.0 da standart şartlar altında elektron kazanma eğilimleri (E_o') olarak gösterilmiştir. E_o' değerleri, $2H^+ + 2e^- \rightarrow H_2$ yarım

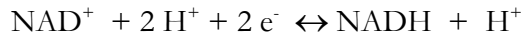
reaksiyonuna göre (pH 7.0' da, -0.414 volt) hesaplanmış nispi redüksiyon potansiyelleridir. pH 7.0 'da hidrojen-yarım reaksiyonunun değeri, standart şartlar altında (1M H^+ ve 1 ata) $E_O = 0.00$ volt alınarak hesaplanmıştır. H^+ içermeyen biyolojik reaksiyonların E_O ve E'_O 'si aynıdır. Bir maddenin elektron kazanabilmesi için, mutlaka diğer birinin elektron kaybetmesi yani vermesi gerekir.



Diğer bir deyimle, tam bir oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu iki tane yarım reaksiyonun sonucudur. Elektron kazanma prosesine **redüksiyon** (indirgenme), elektron verme prosesine ise **oksidasyon** (yükseltgenme) denir.



Dolayısı ile oksidasyona uğrayan madde oksitlenmiş iken, redüksiyona uğramış madde ise redüklenmiştir. Oksitlenen madde tarafından verilen elektronlar indirgenmiş maddenin redüksiyonuna neden olur ve bu nedenle oksitleyici maddeye aynı zamanda **indirgeyici** veya indirgen de denir. Biyolojik oksidasyonlar genellikle dehidrojenasyon reaksiyonları şeklinde olur:

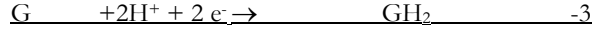


Burada,

NAD^+ yükseltgenmiş (oksidize) form iken, $NADH$ indirgenmiş (redüklenmiş) formdur. Oldukça redüklenmiş maddeler (örneğin, karbonhidrat, lipid, vs), oksidize olmuş maddelerden çok daha yüksek enerji içeriklerine sahiptirler. Örneğin glukoz oldukça indirgenmiş bir madde iken, karbon dioksit oldukça yükseltgenmiş (oksidize olmuş) bir maddedir.

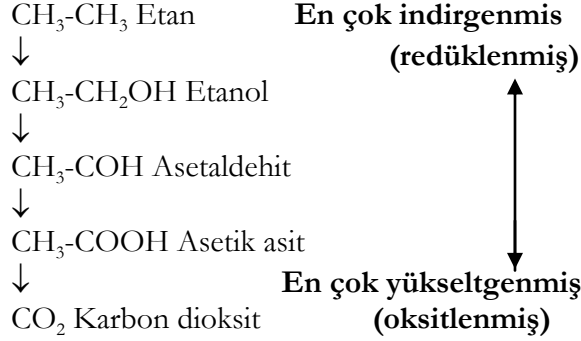
İndirgenen madde oksitlenen maddeden elektronları aldığı için **oksitleyici** madde veya oksidant (yükseltgen) denir:

Oksitlenmiş Form	Redüklenmiş Form	E'_O
A	$+2H^+ + 2 e^- \rightarrow AH_2$	+3
B	$+2H^+ + 2 e^- \rightarrow BH_2$	+2
C	$+2H^+ + 2 e^- \rightarrow CH_2$	+1
D	$+2H^+ + 2 e^- \rightarrow DH_2$	0
E	$+2H^+ + 2 e^- \rightarrow EH_2$	-1
F	$+2H^+ + 2 e^- \rightarrow FH_2$	-2



A'dan G'ye oksitleyici kuvvet artarken, AH_2 'den GH_2 'ye doğru redükleyici maddenin kuvveti artmaktadır. Yani, EH_2 maddesi AH_2 , BH_2 , CH_2 ve DH_2 'den çok daha iyi bir redükleyici (indirgeyici) ajan iken, FH_2 ve GH_2 'den ise daha zayıf bir indirgeyicidir. C maddesi ise D, E, F ve G'den daha iyi bir oksitleyici (yükseltgen) madde iken, B ve A'dan daha zayıftır.

Canlı hücrelerde karbon 5 farklı oksidasyon durumuna sahiptir:



En yüksek derecede indirgenmiş maddelerde karbon atomları elektron ve hidrojenler bakımından zengindirler. Halbuki, ileri derecede oksitlenmiş maddelerde karbon atomuna bağlı daha çok oksijen ve daha az hidrojen bulunur. yukarıdaki 5 durumda (en son basamak hariç) karbon atomunun oksidasyonu onun dehidrojenasyonu ile es anlamlıdır. Ancak, biyolojik oksidasyonların hepsi oksijen ve karbon içermeyebilir. Elektronlar bir molekülden ötekine 4 farklı yoldan biri ile transfer olabilir:

1. Direkt elektron olarak
 $Fe^{+2} + Cu^{+2} \leftrightarrow Fe^{+3} + Cu$
2. Elektronlar hidrojen atomu formunda transfer olabilirler (bir hidrojen atomu bir proton (H^+) ve bir elektrondan (e^-) meydana gelmiştir)
 $AH_2 \leftrightarrow A + 2e^- + 2H^+$
3. Elektronlar bir elektron verici molekülden elektron alıcı moleküle **hidrit iyonu** ($:H^-$) formunda transfer olabilirler. Buradaki iyonla 2 elektron taşınır (NAD bağimli dehidrogenazlar da böyledir).
4. Elektron transferi oksijenin indirgeyici bir organik molekülle reaksiyon sonucu da meydana gelebilir (örneğin, bir hidrokarbonun alkole oksidasyonu)
 $R-CH_3 + \frac{1}{2} O_2 \rightarrow R-CH_2-OH$

Bu dört çeşit elektron transfer seklinin hepsi de hücrede meydana gelir. Redüksiyon potansiyelleri elektronlara olan ilgiyi ifade eder. Herhangi bir konsantrasyondaki oksitlenmiş ve redüklenmiş madde için standart redüksiyon potansiyeli (E^0), gerçek redüksiyon potansiyeli (E) ile ilişkilendirilebilir (Nernst eşitliği):

$$E = E^0 + 2.3RT/nF \log (e^- \text{ alıcı}/e^- \text{ verici})$$

n = reaksiyonda transfer edilen e^- sayısı, F = Faraday sabitesi ($\approx 23,000$ cal/volt/ e^-), R = gaz sabitesi (≈ 2 cal/mol/°K),

T= Kelvin derece (°K, 25 °C= 298 K). yukarıdaki bağıntının serbest enerji farkı bağıntısına olan benzerliğinden de anlayacağınız gibi, kitaplarda verilen standart redüksiyon potansiyelleri serbest enerji değişimini hesaplamanızda yardımcı olur:

$\Delta E_o' = [\text{sadece oksitleyici maddeyi içeren reaksiyon için } E_o'] - [\text{sadece redükleyici maddeyi içeren reaksiyon için } E_o']$. Böyle bir reaksiyonun $\Delta G'$ değeri aşağıdaki bağıntı ile hesaplanabilir:

$$\Delta G_o' = - nF\Delta E_o'$$

Çünkü, spontane bir reaksiyonun oluşması için $\Delta G_o'$ değerinin negatif, $\Delta E_o'$ değerinin ise pozitif olması gerekir.

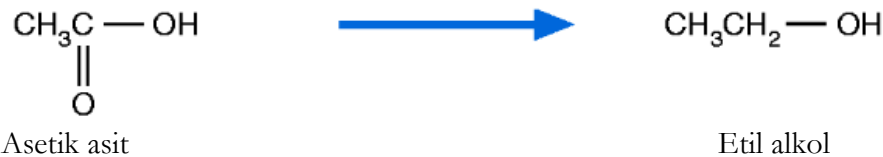
n= transfer edilen e^- sayısı, F= Faraday sabitesi (=23,000 cal/volt/ e^- olup voltu kaloriye çevirme faktörüdür). Buradan görülmektedir ki, $\Delta E_o'$ pozitif bir değer olmalı ki reaksiyon spontane (kendiliğinden) oluşsun (yani, $\Delta G_o'$ bu durumda negatif olur). Faraday sabitesi bir oksidasyon-redüksiyon ölçeğinin (volt) Gibbs enerji ölçeğine (kalori) çevirmeye yarayan önemli bir sabitedir.

Redoks reaksiyonları olarak da bilinen oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları bir verici molekülden (redükleyici veya indirgeyici ajandan) bir alıcı moleküle (oksitleyici veya yükseltgeyici ajana) elektron transferi ile oluşurlar. İndirgeyici ajan elektronlarını transfer ettiğinde oksitlenmiş olurken, oksitleyici ajan elektron kazandığında indirgenir. İki olay biri birinin peşi sıra oluşur. Bir molekülün indirgendiyini veya yükseltgendiyini anlamak için iki basit kural vardır:

1. Eğer bir molekül oksijen kazanırsa veya hidrojen kaybederse bu oksidasyonu ifade eder:



2. Eğer bir molekül oksijen kaybeder veya hidrojen kazanırsa bu redüksiyonu ifade eder:



Örnek 7.

2 elektron transferi gerçekleşen bir oksidasyon-redüksiyon reaksiyonunda standart elektron potansiyeli (E^o)=0.3 V ise, standart Gibbs enerji farkı ($\Delta G_o'$) nedir?

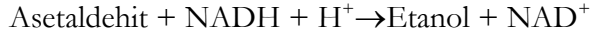
$$\Delta G_o' = -nF\Delta E_o'$$

$$= -2 (23,000 \text{ cal/mol/V}) 0.3 \text{ V}$$

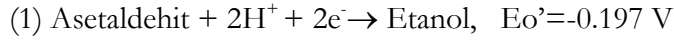
$$= -13,840 \text{ cal/mol}$$

Örnek 8.

Asetaldehitin elektron taşıyıcı koenzim NADH ile etanole indirgenmesini düşününüz:



Bunu veren iki yarım reaksiyon,



$$\Delta E_o' = -0.197 - (-0.320) = 0.123 \text{ V ve } n = 2$$

Böylece,

$$\Delta G_o' = -nF\Delta E_o'$$

$$= -2 \times 23,000 \text{ cal/V/mol} \times 0.123 \text{ V} =$$

$$\Delta G_o' = -5658 \text{ cal/mol}$$

Ancak, bu sadece reaksiyondaki tüm maddelerin (asetaldehit, etanol, NAD, NADH) 1 M standart konsantrasyonlarında böyledir. Örneğin, bunun yerine asetaldehit ve NADH'yi 1 M, fakat etanol ve NAD'yi 0.1 M olarak alırsak ΔG ,

$$\begin{aligned} E_{\text{asetaldehit}} &= E_o + 2.3RT/nF (\log \text{asetaldehit/etanol}) \\ &= -0.197 \text{ V} + (2.3 \times 2 \times 298)/2 \times 23,000 (\log 1.0/0.1) \\ &= -0.167 \text{ V} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} E_{\text{NADH}} &= E_o + 2.3RT/nF (\log \text{NAD/NADH}) \\ &= -0.320 \text{ V} + (2.3 \times 2 \times 298)/2 \times 23,000 (\log 1.0/0.1) \\ &= -0.350 \text{ V} \end{aligned}$$

Buradan,

$$\Delta E = -0.167 \text{ V} - (-0.350 \text{ V}) = 0.183 \text{ V}$$

$$\Delta G = -nF\Delta E$$

$$\Delta G = -8418 \text{ cal/mol}$$

Böylece bir redoks çiftinin hücredeki herhangi bir konsantrasyonun oksidasyonundan serbest enerji değişimi hesaplanabilir.

Birçok biyolojik oksidasyon moleküler oksijen olmadan da gerçekleşir, ör. dehidrojenasyonlar. Ancak, ileri yapıllı hayvanların yaşamı oksijenin kontrollü olarak hidrojenle reaksiyona girip su oluşturduğu oksijenli **solunuma** ihtiyaç duyar. Ayrıca, **oksijenazlar** adı verilen enzimlerle moleküler oksijen bir seri substratın yapısına sokulur. Birçok ilaç ve kimyasal karsinojen (ksenobiyotikler) **sitokrom P450 sistemini** oluşturan bu çeşit enzimlerle metabolize edilirler.

Bir sistemin redoks potansiyeli (E_o) genellikle hidrojen elektrodunun potansiyeli ile ilişkilidir (pH 0'da 0.0 volt). Ancak, biyolojik sistemlerde redoks potansiyeli (E_o') elektrot potansiyelinin -0.42 Volt olduğu pH 7.0'de ifade edilir. Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında görev alan enzimlere **oksidoredüktazlar** denir ve bunlar 4 grup altında toplanırlar: **oksidazlar**, **dehidrojenazlar**, **hidroperoksidazlar** ve **oksijenazlar**.

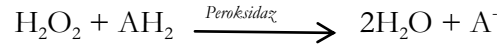
Oksidazlar, oksijeni bir hidrojen alıcısı olarak kullanarak substratlarından hidrojeni ayırırlar ve bunun sonucu ya su veya hidrojen peroksit yan ürün olarak oluşur. Bir hemoprotein olan ve *sitokrom aa₃* olarak da bilinen *sitokrom oksidaz* en yaygın bulunan oksidazlardan biri olup miyogloblin, hemoglobin ve diğer sitokromlarda da bulunan "hem" grubundan iki adet bulundurur. Bu protein mitokondriyal elektron transfer zincirinin en sonunda bulunur ve oksijenin suya indirgenmesinde rol oynar. Bu enzim CO, CN ve H₂S ile inhibe olur. *Hem* gruplarındaki Fe atomları oksidasyon-

redüksiyon sırasında Fe^{2+} ve Fe^{3+} şeklinde değışirler. Ayrıca her *hem* grubuna birer adet de Cu atomu bağlıdır.

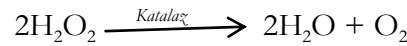
Flavoproteinler de FMN veya FAD prostetik gruplarına sahip oksidazlardır. FMN ve FAD bir vitamin olan **riboflavinden** (B2 vitamini) yapılırlar.

Dehidrojenazlar geniş bir enzim grubu olup, hidrojen alıcısı olarak oksijen kullanamazlar. Bu enzimler hidrojen alıcısı olarak NAD^+ veya NADP^+ koenzimlerini kullanırlar. Hem NAD^+ ve hem de NADP^+ vücutta **niasin** (B3 vitamini)'den yapılırlar. NAD-bağımlı dehidrojenazlar genellikle metabolizmanın oksidatif basamaklarında görev yaparlar: ör. glikoliz, sitrik asit döngüsü ve ETZ. NADP-bağımlı dehidrojenazlar ise genellikle redüktif sentezlerde görev yaparlar: ör. yağ asiti ve steroid sentezi ve PPP yolunda.

Hidroperoksidadzlar hidrojen peroksit veya bir organik peroksiti substrat olarak kullanırlar: ör. peroksidadzlar ve katalaz. Hidroperoksidadzlar vücudu tehlikeli peroksidlerden korurlar. Peroksitlerin birikmesi membranları bozan ve hatta kansere sebep olan serbest radikallerin oluşmasına sebep olur. Peroksidadz tarafından katalizlenen reaksiyon karmaşık olsa da genel sonuç aşağıdaki gibidir:



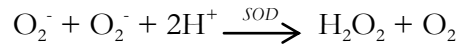
Katalaz hidrojen peroksidi elektron alıcısı veya vericisi olarak kullanır:



Peroksizomlar karaciğer dahil birçok dokudaki hücrelerde bulunan organellerdir ve özellikle oksidazlar ve katalaz bakımından zengindirler.

Oksijenazlar substrat moleküllerine moleküler oksijeni transfer eden enzimlerdir. Birçok metabolit ve ksenobiyotiğin yıkımından bu enzimler sorumludur. Bu enzimler aktif bölgeleri ile oksijeni bağlayıp onu ya indirgerler ya da bir substrata sokarlar. Dioksijenazlar moleküler oksijenin (O_2) her iki atomunu substrata sokarken, monooksijenazlar bir atomu substrata sokarken diğer atomu ise oksijeni indirger. *P450 sitokromları* monooksijenazlar olup birçok ilacın detoksifikasyonunda ve steroidlerin hidroksilasyonunda görev yaparlar. *Hem* içeren P450 sitokromlardan 1000 kadar vardır. Hem NADH ve hem de NADPH bu sitokromların indirgenmesinde indirgeyici eşdeğerliği sağlarlar.

Süperoksit dismutaz (SOD) aerobik organizmaları oksijenin toksik etkisinden korur. O_2^- 'ye tek bir elektron transferi ile süperoksit anyon serbest radikali ($\text{O}_2^{\cdot}$) oluşur ve bu da zincirleme bir seri serbest radikal olayı başlatır. Bu süperoksit radikali SOD tarafından aşağıdaki gibi dismüte edilir:



SORULAR

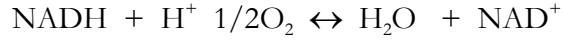
1. Standart şartlar altında, $\text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \leftrightarrow \text{ADP} + \text{P}_i$ reaksiyonunun $\Delta G^\circ = -8,500 \text{ cal/mol}$ dur. Fakat hücre içinde (yani tipik fizyolojik şartlar altında) maddeler yukarıdaki hesaplamada alınmış olan 1 M standart konsantrasyonlarda bulunmazlar. Hücre içinde bu maddelerin tipik konsantrasyonları $\text{ATP} = 2.25 \text{ mM}$, $\text{ADP} = 0.25 \text{ mM}$ ve inorganik fosfat (P_i) = 1.65 mM konsantrasyonlarda bulunur. Buna göre hücrede ATP'nin hidrolizinden sağlanacak gerçek enerji verimi (ΔG) nedir?
2. İlk sorudaki reaksiyonu ters çevirirsek: $\text{ADP} + \text{P}_i \leftrightarrow \text{ATP} + \text{H}_2\text{O}$ $\Delta G^\circ = 8,500 \text{ cal/mol}$ olur ve bu reaksiyon normal şartlarda gerçekleşmez. Bu reaksiyonun oluşması için reaksiyon ortamında ne gibi değişiklik yapmamız gerekir?
3. Kuluçkada bir yumurta bulunan bir ekosistemi düşününüz. Yumurta sarısı ve akı protein, karbonhidrat ve yağlardan oluşurlar. Yumurta döllendiği zaman, tek hücre halinden kompleks bir organizma yani civcivi verir. Bu irreversibl yani geriye dönüşümsüz olayı sistem (yani civciv), çevresi (kuluçka) ve evrenin entropi değişimine etkisini tartışınız.
4. Aşağıdaki enzimatik olarak katalizlenen metabolik olarak önemli reaksiyonların standart serbest enerji farklarını (25 C, pH 7.0) denge sabitelerinden hesaplayınız.
 - a. Glutamat + okzaloasetat $\leftrightarrow$ aspartat + α -ketoglutarat, $\text{K}_{eq}' = 6.8$
 - b. Dihidroksiaseton fosfat $\leftrightarrow$ gliseraldehit-3-fosfat, $\text{K}_{eq}' = 0.0475$
 - c. Fruktoz-6-fosfat + ATP $\leftrightarrow$ fruktoz-1,6-bifosfat, $\text{K}_{eq}' = 254$
5. Aşağıdaki reaksiyonların serbest enerji değişim farklarından denge sabitelerini hesaplayınız? (pH 7.0; 37 C)
 - a. Glukoz-6-fosfat $\leftrightarrow$ glukoz + P_i , $\Delta G^\circ = -3.3 \text{ kcal/mol}$
 - b. Laktoz + H_2O $\leftrightarrow$ glukoz + galaktoz, $\Delta G^\circ = -3.8 \text{ kcal/mol}$
 - c. Malat $\leftrightarrow$ Fumarat, $\Delta G^\circ = 0.75 \text{ kcal/mol}$
6. Eğer 0.1 M glukoz-1-fosfat solüsyonunu katalitik miktardaki fosfoglukomutaz enzimi ile inkübe ederseniz, denge noktasına ulaşmaya kadar bu madde glukoz-6-fosfata dönüşür. Hücre içindeki bu maddelerin konsantrasyonu glukoz-1-fosfat için 4.5 mM ve glukoz-6-fosfat için 96 mM ise, bu reaksiyonun 25 C' de K_{eq}' ve ΔG° değerleri nedir?
7. Glikolizde aşağıdaki reaksiyon reversibl olarak gerçekleşebilir:
 Fruktoz-6-fosfat $\leftrightarrow$ glukoz-6-fosfat, $\text{K}_{eq}' = 1.97$
 - a. 25 C'de reaksiyonun ΔG° değeri nedir?
 - b. Fruktoz-6-fosfat'ın konsantrasyonunu 1.5 M ve glukoz-6-fosfat'ın konsantrasyonunu 0.5 M yaparsak, ΔG değeri ne olur?
 - c. Neden ΔG° ve ΔG değerleri farklılık gösterir?
8. Standart şartlar altında pH 7.0'da ATP'nin hidrolizi – 7.3 kcal/mol enerji açığa çıkarır. Eğer ATP aynı standart şartlar altında fakat pH 5.0'da hidrolize olsaydı ne kadar enerji açığa çıkardı? Neden?
9. Glukoz-1-fosfat'ın fruktoz-6-fosfat'a dönüşümü peş peşe iki reaksiyonla olur:

glukoz-1-fosfat $\leftrightarrow$ glukoz-6-fosfat, $\Delta G^{\circ} = -1.74$ kcal/mol

glukoz-6-fosfat $\leftrightarrow$ fruktoz-6-fosfat, $\Delta G^{\circ} = 0.40$ kcal/mol

İki reaksiyonun toplamı, yani glukoz-1-fosfat $\leftrightarrow$ fruktoz-6-fosfat, reaksiyon için K_{eq} değerini hesaplayınız.

10. Mitokondriyal elektron transferinde net reaksiyon:



Şeklinde ifade edilebilir.

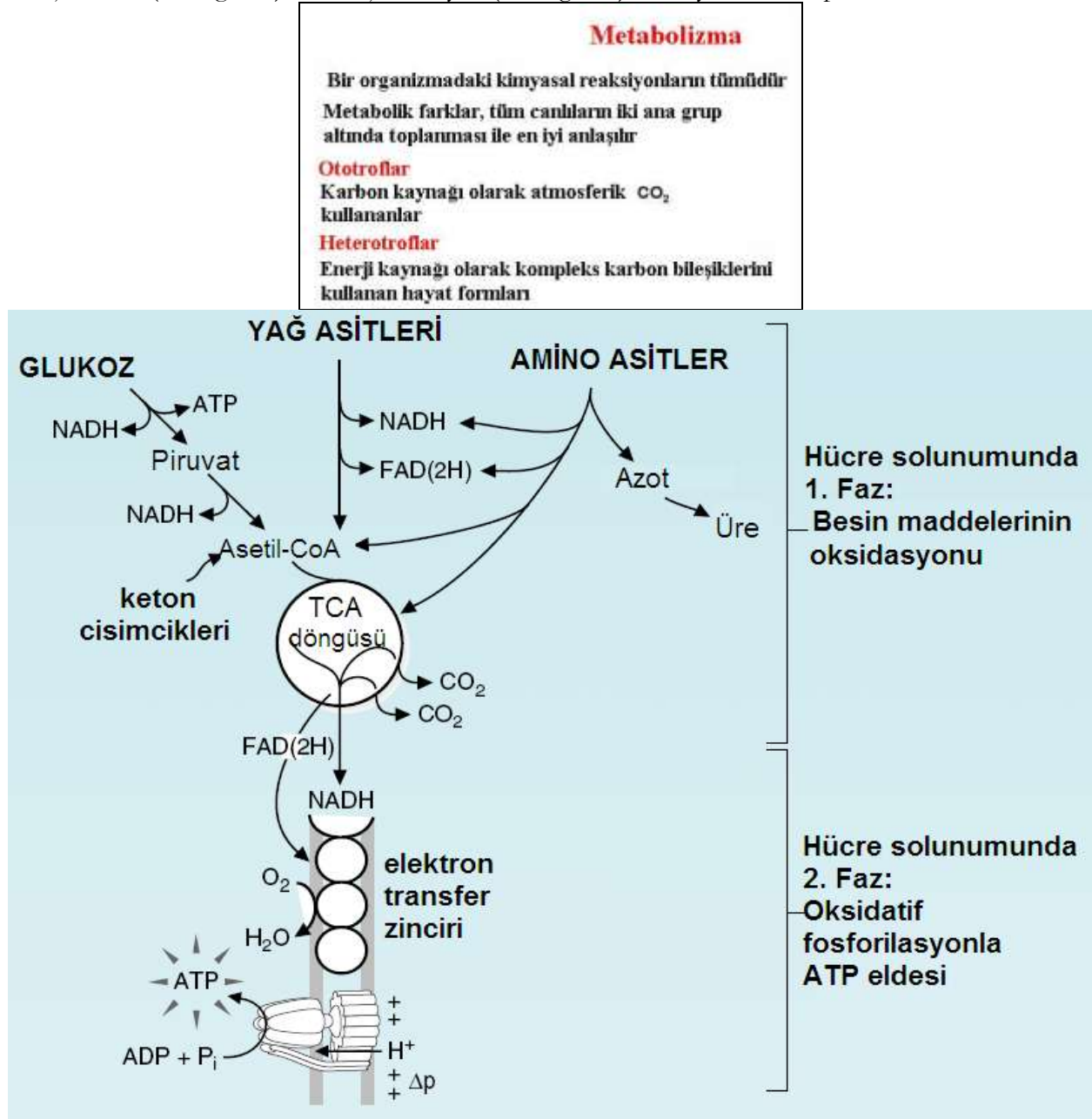
a. Mitokondriyal elektron transferindeki bu net reaksiyondaki ΔE° değerini hesaplayınız.

b. Bu reaksiyonun ΔG° değeri nedir?

c. Eğer ATP sentezi için gerekli serbest enerji 7.3 kcal/mol ise, yukarıdaki reaksiyonla kaç ATP yapılabilir?

2 METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ I: GLİKOLİZ

Her hücrenin hayatsal fonksiyonlarının yapımı ve devamı enerji ile sağlanır. Hücre büyümesinden, harekete, membran taşınımına kadar hücrenin tüm aktiviteleri enerji gerektirir. Biyolojik dünyaya akan enerjinin temelinde “güneş” vardır. güneş enerjisi dünyadaki bazı yapılar (bitkiler) tarafından tutulur ve kimyasal enerjiye dönüştürülür. Bu kimyasal enerji bir canlıdan ötekine taşınır ve her türlü canlılığın oluşumuna temel teşkil eder. Canlı hücreler, kompleks ve hassas bir şekilde düzenlenen enerji üreten (ekzergonik) ve enerji harcayan (endergonik) reaksiyonlara sahiptirler.

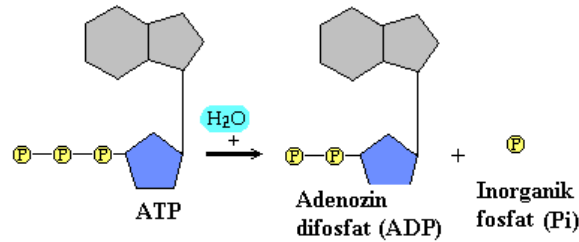
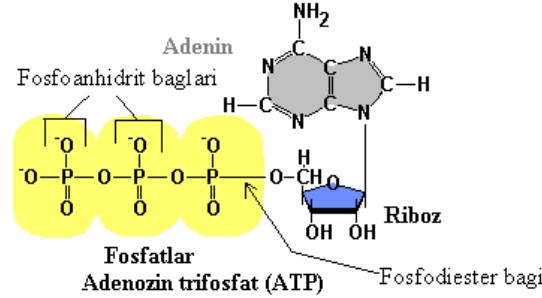
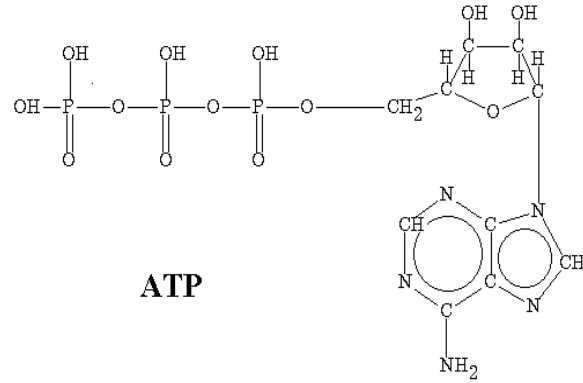


Şekil: Hücresel solunum ve ATP yapımı. Δp = proton gradiyenti.

Metabolik reaksiyonlardan enerji eldesi için kullanılanların, yani karbonhidrat, lipid, protein gibi maddelerin yıkımı **katabolizma** olarak adlandırılırken, daha basit moleküllerden (monomer) daha karmaşık yapıları (karbonhidrat, lipid, protein, nükleik asit) yapan reaksiyonlara **anabolik reaksiyonlar** (anabolizma) denir. Her iki reaksiyon çeşidi arasında esas bağlantı **adenozin 5'-trifosfat (ATP)** ile sağlanır.

YÜKSEK ENERJİLİ BİLEŞİKLER

Bütün canlılar ATP'ye sahiptirler ve bunu esas (primer) enerji molekülü olarak kullanılır. ATP, adenozin (adenin + riboz) kısmına 3 fosforil (PO_4^{3-}) grubunun bir **fosfoester bağı** ve iki **fosfoanhidrit bağı** ile bağlanması ile oluşur. *ATP'nin tüm canlılar tarafından esas enerji molekülü olarak seçilmesinin esas sebeplerinden biri bu molekülün fosfoanhidrit bağlarının yıkılması sonucu açığa çıkan yüksek miktardaki serbest enerjidir.* Bu durum ya bu molekülden bir fosforil grubunun başka bir moleküle transferi veya AMP' nin transfer edilerek geriye pirofosfatın (PPi) kalması ile mümkündür. Bu olaylar suda olursa **hidroliz** olarak adlandırılır. Ancak, biyolojik grup transfer reaksiyonlarının çoğunda alıcı molekül sudan farklı bir maddedir. Fosforil grubu veren ve alan molekül arasındaki enerji farkı, grup transferinin oluşma eğilimi hakkında bilgi verir.



Yandaki tabloya bakılırsa, ATP'nin orta düzeyde bir fosforil grubu transfer potansiyeline sahip olduğu görülür. Böylece, ATP'nin ADP'ye hidrolizi için ΔG^0 hem bir çok biyokimyasal reaksiyonu yürütecek büyüklükte iken, hem de besinlerdeki enerjiyi kullanarak ADP'den ATP'nin yapılması için uygun küçük değerdedir. ATP'nin serbest enerji molekülü olmasının diğer bir nedeni de ATP'nin fizyolojik şartlar (pH ve ısı) altında kararlı olmasıdır. Ancak, ATP'nin hidrolizi için aktivasyon bariyeri enzimler tarafından kolaylıkla kırılır ve açığa çıkan enerji hızlı ve seçici biçimde reaksiyonları yürütür. İhtiyaç duyulmadığında ise kararlı bir şekilde tutulur. Üçüncü olarak, ATP bir çok kimyasal reaksiyonun eşleşmesini sağlar. Örneğin, ATP'nin fosfat grubu, adenil ve AMP gibi öncülleri bir çok

ürüne transfer edilebilir. Son olarak, ATP'nin adenin ve ribozil grupları olan ADP ve AMP öyle yapılardır ki çeşitli enzimlere bağlanarak onların aktivitelerini düzenlerler. Dolayısı ile hiç bir organizma adenosin bileşimi içermeyen pirofosfat veya diğer polifosfat bileşiklerini enerji transferi reaksiyonlarında ATP kadar yaygın kullanmazlar.

Bileşik	ΔG° (kcal/mol)
Fosfoenolpiruvat	-14.8
Difosfoglisarat	-11.8
Asetil fosfat	-10.3
Fosfokreatin	-10.3
PPi	-8.0
ATP ($\rightarrow$ AMP + PPi)	-7.7
ATP ($\rightarrow$ ADP + Pi)	-7.3
Glukoz-1-fosfat	-5.0
Fruktoz-6-fosfat	-3.3
Glukoz-6-fosfat	-3.3
Gliserol-3-fosfat	-2.2

Standart şartlar altında (Bkz. Biyoenerjistik), ATP'nin üzerinde yer alan moleküller kendiliğinden (spontane) bir fosforil grubunu ADP'ye vererek ATP'nin oluşumu sağlanırken, ATP'nin kendisi ise uygun moleküllere (örneğin, glukoz, fruktoz, gliserol) fosforil grubunu transfer ederek tabloda görüldüğü gibi kendisinin altındaki moleküllerin oluşumunu sağlar. Bu tabloda verilen değerler hiç bir zaman gerçek hücre içi durumu yansıtmaz. Çünkü, hücre içinde biri birini etkileyen bir çok madde vardır ve bu maddelerin konsantrasyonları zamandan zamana değişir. Yani, hiç bir zaman konsantrasyonlar standart değildir. Örneğin, ATP'nin hücre içi konsantrasyonu hücreden hücreye farklılık gösterir ve 2-10 mM arasında değişir. Ancak, ADP ve Pi konsantrasyonları çok daha değişkendir. Örneğin, tipik bir hücrede $[ATP] = 3.0$ mM, $[ADP] = 0.8$ mM ve $[Pi] = 4.0$ mM olarak alınırsa, biyoenerjistik konusunda işlediğimiz gibi, böyle bir durumda (in vivo) ATP'den elde edilecek enerji (ΔG) 11.5 kcal/mol'a kadar çıkabilir (ΔG° nun 7.4 olduğunu hatırlayınız).

Hücrelerin enerjilerini koruma ve kullanma için kullandıkları temel molekül ATP'dir. Bu konu altında göreceğimiz gibi hücreler ATP'yi ya **substrat seviyesinde fosforilasyonla** (ekzergonik bir reaksiyondan çıkan enerjinin ADP ve Pilden ATP yapılmasında kullanımı) ya da **kemoozmotik mekanizma** ile (proton membran potansiyeli farkı) elde ederler.

Fotosentez hariç, biyolojide bütün enerji oksidatif proseslerden sağlanır. Aerobik organizmalarda en son elektron alıcı molekül oksijendir. Bu canlılarda glukoz en son karbon dioksit ve suya dönüştürülür ve büyük miktarlarda enerji (690 kcal/mol glukoz) açığa çıkar. Ancak bu enerjinin bir kısmı (% 40 kadarı) ATP formunda kazanılır, geriye kalanı ise ısı şeklinde diğer amaçlar için (vücut ısınısını dengede tutmak , vs) kullanılır. Glukozun yukarıdaki iki inorganik moleküle oksidasyonu tek bir basamakta gerçekleşmez (glukozu yakarak tek bir basamakta CO_2 ve H_2O 'ya dönüştürebilirsiniz, ancak bunun biyolojik olarak ne önemi olabilir?). Bunun yerine, genellikle glukoz üç ana metabolik yol ve 30'dan fazla basamakla yakılır. Bu metabolik yollar: **glikoliz, trikarboksilik asit döngüsü (TCA veya Krebs)** ve **elektron transport sistemidir**:

1. Basamak: Büyük moleküller kendilerini oluşturan bir kaç yapı tasına donusturulurler

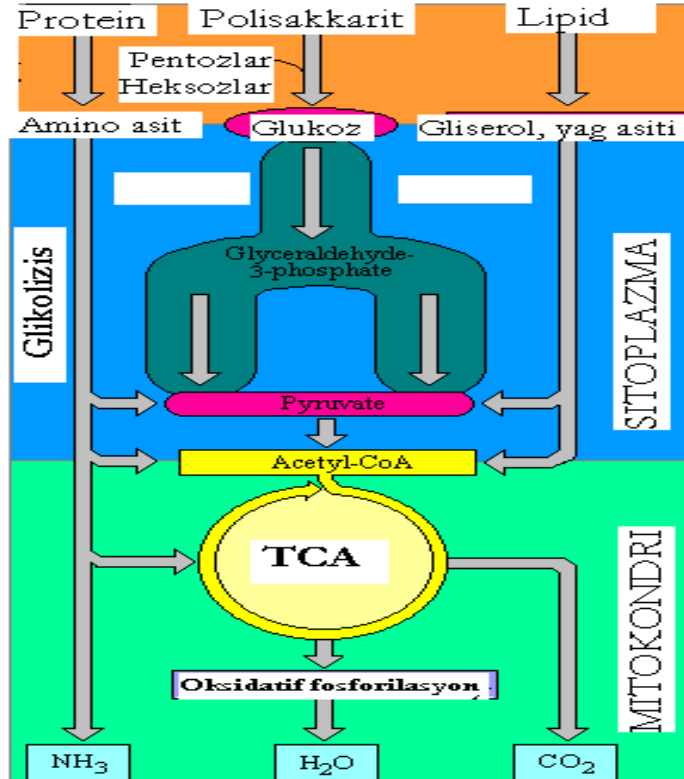
Yapi taslari

2. Basamak: Yukaridaki yapı-taslar ortak bir urun olan asetil CoA'nin "asetil grubuna" donustorurler

Ortak urun

3. Basamak: Ortak urun olan asetil CoA sitrik asit dongusu (TCA) ile su, karbon dioksit ve amonyak'a donusturulur.

Basit son urunler

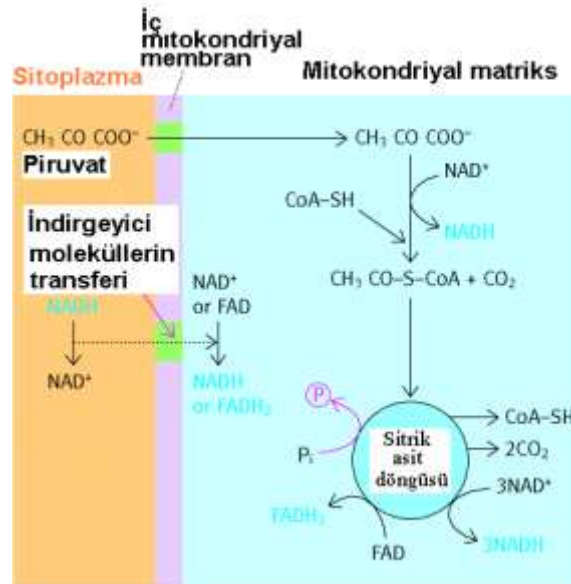


Metabolik yollar, biri biri peşi sıra cereyan eden ve enzimlerle katalizlenen reaksiyon serileridir ve bu seri sonucunda spesifik ürünler ortaya çıkar. Metabolik yolların reaktanlarına, ara bileşiklerine, ve ürünlerine topluca **metabolitler** denir. Glykoliz, TCA ve oksidatif fosforilasyon üç ana metabolik yol olup 30 kadar reaksiyondan oluşsalar da, hücrede her biri farklı bir enzimle katalizlenen 2000 kadar metabolik reaksiyon vardır. Glykoliz yolu ile 1 mol glukoz 2 mol piruvata çevrilir ve bu esnada 2 mol ATP ve 2 mol NADH açığa çıkar. Glykoliz sonucu açığa çıkan 2 mol piruvat, **piruvat dehidrogenaz enzim kompleksi** (bilinen en büyük enzim) ile 2 mol asetil CoA (asetil koenzim A)'ya çevrilirken 2 mol NADH daha açığa çıkar. Her bir asetil CoA molekülünün TCA döngüsünde CO₂ ve H₂O'ya oksidasyonu olurken 1 mol GTP (=ATP) açığa çıkar ve bu esnada açığa çıkan 3 mol NADH ve 1 mol FADH₂ (ve de glykolizde açığa çıkan NADH'ler) elektron transport zinciri boyunca tekrar NAD⁺ ve FAD'ye yükseltgenirler (oksidasyon). Bu sırada 1 mol NADH başına 3 mol ATP ve 1 mol FADH₂ başına 2 mol ATP açığa çıkar. Asetil CoA esas biyolojik makromoleküllerin (polisakkarit, protein, lipid) enerji amacı ile kullanılmalarındaki ortak metabolik üründür.

Bu polimerler önce yapıtaşlarına yıkılır ve daha sonra da her bir yapı taşı (amino asitler, karbonhidrat monomerleri, yağ asidi ve gliserol) ortak bir yapı olan ve TCA döngüsüne sokulan asetil CoA'nın asetil grubunu verir. İleride de göreceğimiz gibi bu metabolik yollar (glykoliz, TCA) sadece enerji ihtiyacını karşılamak için değil aynı zamanda anabolik olarak da (amino asit ve nükleotid yapı taşı sentezi) bir çok biyomolekülün (nükleotidler, amino asitler) sentezinde de kullanılırlar.

Hücre metabolizmasını ve biyoenerjiyi organize eden prensipleri gördükten sonra (Bkz. Biyoenerjistik), burada glukoz gibi karbonhidrat moleküllerindeki enerjinin biyolojik iş için nasıl salındığını irdedeceğiz. Canlıların çoğunda en önemli yakıt molekülü D-glukozdur. Potansiyel enerji bakımından zengin olan bu monosakkaritin su ve karbon dioksit komple oksidasyonu ile yaklaşık - 690 kcal/mol (veya -2,885 KJ/mol, 1 kcal= 4.18 KJ) enerji açığa çıkar. Aynı zamanda bir hücre bu

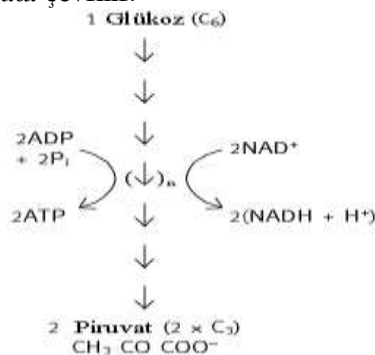
şekerden hücre ozmotik basıncını fazla etkilemeyen polimerler (örneğin, glikojen, nişasta) yapar ve bu polimerlerden enerji ihtiyacı halinde glukoz kolayca ve hızlıca salınır.



Glukoz sadece iyi bir enerji (yakıt) molekülü olmayıp, aynı zamanda bir çok metabolik prekursorun oluşumunda önemlidir. Örneğin *E. coli* büyüme için gerekli bütün amino asitlerini, nükleotidlerini, koenzimlerini, yağ asitlerini ve diğer molekülleri glukozdan yapabilir. Canlıda glukoz yüzlerce ve hatta binlerce yolla transform edilebilir. yüksek bitki ve hayvanlarda glukozun transformasyonunun üç ana yolu: **depolanma** (polisakkarit veya sükröz olarak), üç karbonlu bir yapıya (piruvat)'a oksidasyon (**glükoliz**) veya **pentoz fosfat yolağı** ile pentozlara oksidasyonu (fosfoglukonat yolu olarak da bilinir).

GLİKOLİZ

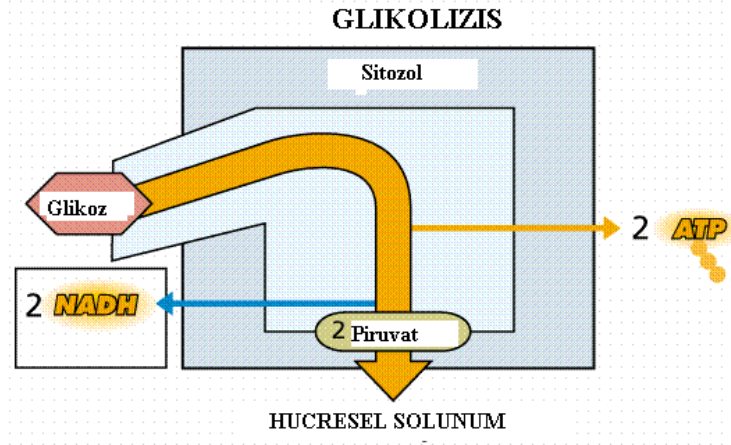
Şekerin eritilmesi veya parçalanması anlamına gelir ve **Embden-Meyerhof metabolik yolağı** olarak da bilinir. tüm canlılarda (hayvan, bitki, bakteri) ortak olan temel metabolik yoldur. Burada bir adet glukoz molekülü iki molekül piruvata çevrilir:



Bu basamakların bazılarında açığa çıkan enerji ATP formunda yakalanır. Glükoliz hem ilk keşfedilen (1935, Embden ve Meyerhof) ve hem de en iyi bilinen metabolik yoldur. Hücrede karbon akışının büyük kısmının oluştuğu evrensel bir metabolik yoldur (yani bütün canlılarda gerçekleşir). bazı memeli doku ve hücre tiplerinde (örneğin, eritrositler, renal medulla, beyin, sperm) glukoz bu metabolik yoldaki yegane enerji kaynağıdır. Bir çok doku için glükoliz **acil enerji** elde etme yoludur. açığa çıkardığı enerji miktarı bakımından fakir bir yol olarak görünse de (1 mol glukozdan ancak 2

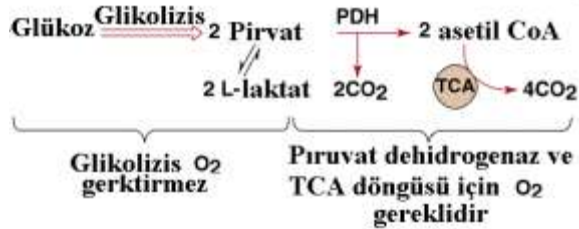
mol ATP elde edilir), dokuya oksijen gitmediği zaman bu yol ana enerji kaynağı olarak çalışır. Bu durum özellikle yeni doğan bebekler için oldukça önemlidir. Çünkü, yeni doğanda beyin hariç bir çok vücut kısmına kan dolaşımı oldukça düşüktür ve dolaşım normale donup oksijen seviyesi çıkmayınca kadar bu doku ve organlar ana enerji elde etme yolu olarak glikolizi kullanılır. Karbonhidratın glikolizde parçalanması için oksijene ihtiyaç yoktur. Hatta oksijenin varlığında glikoliz kısmen de olsa baskılanır (**Pastör etkisi**). Ancak, karbonhidratın tamamen oksidasyonu (karbon dioksit ve suya parçalanması)'nu sağlayan aerobik oksidasyon ancak glikoliz sonucu açığa çıkan ürünleri kullanarak olur.

Glikoliz yoluna olan bu ihtiyaç beyin dokusu için daha açık görülür. Bu doku esas enerji molekülü olarak glukozu kullanır ve glukozun çoğunu glikoliz yoluna sokar. Oluşan piruvatın daha sonra mitokondride karbon dioksit ve suya oksidasyonu gerçekleşir. Gerekli enerji (ATP) ihtiyacı için yetişkin bir insan beyni günde yaklaşık 120 gram glukozu ihtiyaç duyar.



Ancak, yukarıda da anlatıldığı gibi bazı

sistemler bu yolu yegane enerji elde etme yolu olarak kullanırlar. Örneğin, eritrositler (kırmızı kan hücreleri) mitokondri içermediğinden aerobik metabolizma gerçekleştiremezler, yani piruvat CO_2 ve H_2O 'ya çeviremezler. Dolayısı ile bu hücrelerde



(glikoliz sonucu oluşan) son ürün **laktik asit** kana verilir. Yine ileride de göreceğimiz gibi, bu hücrelerde pentoz fosfat yoluna sokulan glukoz **glutasyonu** indirgenmiş durumda tutmak için gerekli NADPH'yi yapar. Glutasyon organik **peroksit** ve H_2O_2 'nin parçalanmasında önemli rol

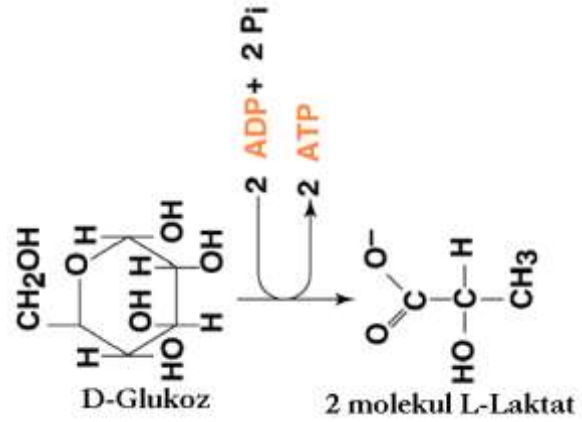
oynar. Peroksitler, hücre membranına, DNA'ya ve diğer bir çok hayati önemi olan hücre yapı ve molekülüne geriye dönüşemeyen (irreversibl) zararlar verir. Gözün korneası, merceği ve retinasının bazı kısımlarını oluşturan hücrelerde de mitokondri bulunmaz (çünkü aksi taktirde mitokondriler ışığı absorbe edeceklerdi) ve bu yapılar ATP eldesi için sadece glikolizi kullanırlar. Yine, böbrek medullası, testis, lökositler ve beyaz kas fibrilleri de az sayıda mitokondri içerdiklerinden (yine bizim bütün mitokondrilerin annemizden geldiğini hatırlayınız), enerji eldesi için hemen sadece bu metabolik yolu kullanırlar. Günlük ihtiyaç olan 120 gram glukozun 40 gramı esas olarak sadece bu yolu kullanan doku ve hücreler tarafından harcanır. Anaerobik organizmaların çoğu enerjilerini hemen tamamını glikolizten sağlarlar.

İleriki derslerimizde metabolizmanın hormonal regülasyonu konusunda göreceğimiz gibi, metabolik yolların kontrol mekanizmasını anlayabilmek için bazı hormonların metabolik mesajı nasıl taşıdıklarını bilmemiz gerekir. Glukoz metabolizması ile yakından ilişkili üç hormon **inselin**, **glukagon** ve **epinefrin** (adrenalin)'dir. Pankreasın β -hücreleri tarafından yapıp kana verilen inselin tam bir anabolik hormon olup yapılması vücuda şunu söyler: enerji fazlan var, almış olduğun besinin enerji ihtiyacından fazlasını glikojene, yağa ve proteine çevir. Glukagon ise inseline zıt durumlar

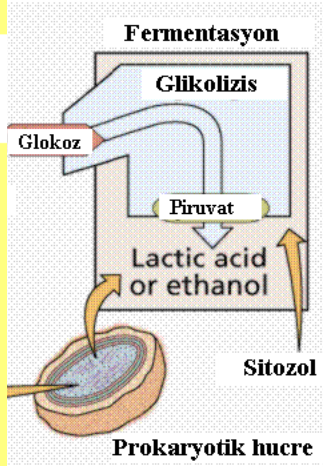
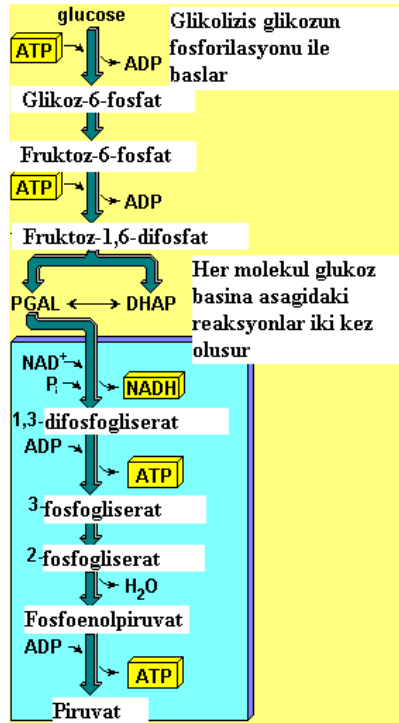
altında pankreasın α -hücreleri tarafından yapılır (yani kan glukozunun düştüğü şartlarda). Dolayısı ile glukagonun vücuda mesajı şöyledir: kan glukoz seviyen düşük, glukoz sentezini arttırır ve parçalanmasını azalt. Bir katekolamin olan epinefrin ise adrenal medulla tarafından salınır ve özellikle merkezi sinir sistemindeki kan glukoz seviyesinin dengede olmasını sağlar. Bu hormon kas ve karaciğer hücrelerindeki **fosforilaz a** aktivitesini arttırarak glikojenin glukoz-6-fosfata dönüşümünü sağlayarak glikolizle enerji eldesini sağlar. Dolayısı ile bildiğiniz gibi, glikojenin glikolize sokularak enerji eldekenden net 3 mol ATP elde edilirken, glukozun bu yolla oksidasyonundan net 2 mol ATP elde edilir (glikojen yukarıdaki enzim tarafından direkt olarak glukoz-6-fosfata çevrilir, yani glukozun bu yola sokulması için gerekli olan ve 1 mol ATP harcayan heksokinaz enzim basamağı yoktur).

Glukozun veya diğer organik besinlerin Anaerobik (moleküler oksijen kullanmadan) olarak çeşitli ürünlere parçalanmasına **fermentasyon** denir. Her organizma için açığa çıkan ürünler farklı olabilir ve açığa çıkan enerji ATP formunda tutulur (örneğin, insanda böyle durumlar altında laktik asit oluşur):

İlk primitif atmosferimizde oksijen bulunmadığından, bu metabolik yolun ortaya çıkan ilk metabolik yol olduğu ve organik moleküllerin esas olarak bu yolla yıkılıp enerji ve ürünler elde edildiği sanılmaktadır.

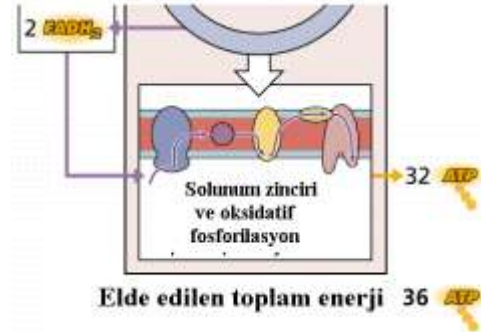
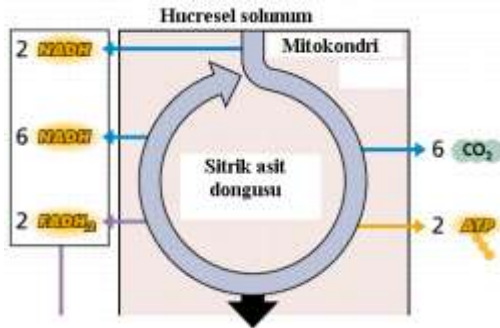


Glikolizde ürünler ya 6 karbonlu ya da 3 karbonlu moleküllerdir. Aynı zamanda glukoz ile piruvat arasındaki tüm ürünler fosforlaşmıştır (bu şekilleri ile membrandan tekrar dışarı çıkamazlar). Bu metabolik yolun tüm reaksiyonları **sitozol** (sitoplazma)'da gerçekleşir. 10 enzimatik basamaktan oluşan glikoliz esas olarak iki fazda (kısım) incelenebilir. İlk 5 basamak hazırlık safhası (glukozun 3 karbonlu bir şekere, gliseraldehit fosfata, dönüşümü), ikinci 5 basamak ise enerji eldesi safhasıdır (gliseraldehit fosfatın piruvata dönüşümü). Glikolizin ilk basamağında glukoz **hekzokinaz** enzimi ile **glukoz-6-fosfata** dönüştürülür (Kırazlar substratlarına fosfat ekleyen enzimlerken yani fosforilazlarken, fosfatazlar fosforlanmış bir maddeden fosfatı ayıran enzimlerdir). Bunun için 1 mol ATP kullanılır. Fosforlanan madde hücre içinde tutuklu kalır, çünkü hücre zari bu çeşit yüklü iyonları taşıyan moleküllere geçirgen değildir. Glukoz-6-fosfat bir **izomeraz** enzimi ile **fruktoz-6-fosfata**, o da yeni bir mol ATP harcanıcı ve



başka bir kırazla **fruktoz-1,6-difosfata** çevrilir. Buraya kadar olan şekerlerin dördü de 6 karbonludur ve glukoz hariç hepsi fosforlaşmıştır. Fruktoz-1,6-difosfata enzimatik olarak tam ortadan kırılarak iki adet 3 karbonlu şeker verir ve her ikisi de fosforlaşmıştır: **dihidroksi aseton fosfat** ve **gliseraldehit-3-fosfat (GAF)**. Bir izomeraz yardımı ile dihidroksi aseton fosfat GAF'a kolayca çevrilir. Yani buraya kadar özet olarak, bir mol glukoz 2 mol GAF'a çevrilmiş olur. Her bir GAF NAD'yi kofaktör olarak kullanan bir **dehidrogenaz** enzimi ile **Difosfoglisarat** (DFG) çevrilir ve bu esnada 1 mol NADH açığa çıkar (1 mol glukoz= 2 mol GAF'a eşit olduğundan, net 2 mol NADH). DFG **fosfoglisarit asite** (FGA) bir kinaz enzimi ile çevrilirken grup transferi reaksiyonu ile serbest bulunan ADP'ye bir fosfat (Pi) eklenerek 1 mol ATP açığa çıkar (ancak glukoz başına 2 mol DFG, FGA'ya dönüştüğünden net 2 mol ATP açığa çıkar). FGA başka bir FGA izomerine ve o da **fosfoenolpiruvata** çevrilir. Fosfoenol piruvat da fosfatını ADP'ye aktarır 1 mol ATP verirken **piruvata** dönüşmüş olur (yine glukoz başına 2 mol piruvat olduğundan, bu basamak da net 2 mol ATP'ye karşılık gelir). Dolayısı ile glikoliz sonucu net, 2 mol harcanan ATP- 4 mol açığa çıkan ATP= 2 mol ATP, 2 mol piruvat ve indirgenmiş pirimidin kofaktör ise net 2 mol NADH'tır:

Böylece, eğer 2 mol ATP'nin yaklaşık 7.5 kcal'ye karşılık geldiğini farzederek ve daha sonra göreceğimiz gibi glukozun tam oksidasyonu ile yaklaşık 36 ATP (=270 kcal) açığa çıktığını kabul edersek:



glikoliz ile toplam enerjinin ancak % 5'i elde edilir ki bu çok düşük bir rakamdır (dolayısı ile sadece bu yolu kullanma durumunda gerekli enerjiyi sağlamak için kullanılması gereken glukoz miktarı oldukça büyük olacaktı, yani günlük olarak gram miktarlar yerine kilogram miktarlarda karbonhidrat almamız gerekecekti). açığa çıkan 2 mol NADH'nin oksidatif yola sokulması ile 6 mol ATP daha yapılır ki, bu durumda glikolizin verimliliği % 20'lere çıkar. Geriye kalan % 80 oranındaki enerji ise halen piruvatın bağlarında saklı anlamı çıkar.

Glikoliz enerji veriminin özeti:

Gliseralehit-3-fosfatdehidrogenaz (ETZ'de oksidatif fosforilasyon)	2NADH =6ATP
Fosfogliserat kinaz (Substrat seviyesinde fosforilasyon)	=2 ATP
Piruvat kinaz (Substrat seviyesinde fosforilasyon)	=2 ATP
Hekzokinaz ve fosfofruktokinaz	= - 2 ATP
Net	=8 ATP

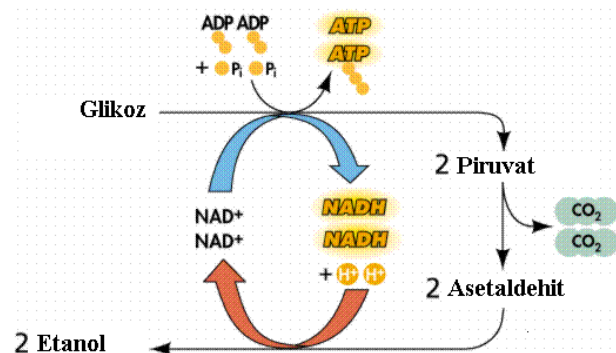
FERMENTASYON

Seker veya diğer organik moleküllerden oksijene, elektron transfer zincirine gerek duyulmadan ve son elektron alıcı molekül olarak organik bir molekül kullanan herhangi metabolik bir yola verilen addır. Dolayısı ile fermentasyonda:

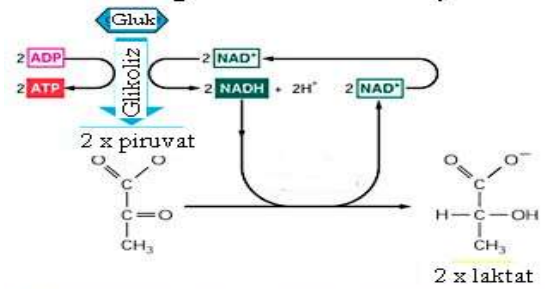
1. Karbonhidrat, amino asit, organik asit, pürin ve pirimidin gibi organik moleküllerden enerji elde edilir.
2. Oksijene ihtiyaç yok (ancak bazen oksijenli ortamda da gerçekleşir)
3. Krebs veya ETZ'in kullanımına ihtiyaç duyulmaz
4. Son elektron alıcı bir organik moleküldür
5. Genellikle 1-2 ATP molekülü elde edilir. çünkü, enerjinin çoğu hala son ürünün (örneğin, laktik asit veya etanol) kimyasal bağlarında saklı durumdadır.

Çeşitli mikroorganizmalar çeşitli substratları fermente edebilirler ve oluşan son ürün genellikle mikroorganizmanın türüne bağlıdır. çoğu kez, mikroorganizmaların tanımı bu şekilde oluşturdukları tipik son ürünün belirlenmesi ile de olur. Ancak, fermentasyonda en yaygın iki son ürün **laktik asit** ve **etil alkol** (etanol) olup, bu şekil fermentasyona **laktik asit fermentasyonu** ve **alkol fermentasyonu** denir:

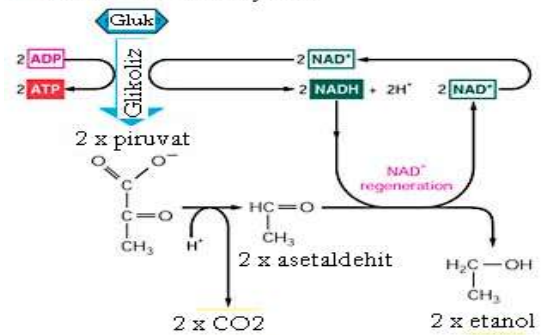
Anaerobik şartlar altında olsan piruvatın indirgenmiş bir ürüne çevrilmesi (redüksiyonu) gerekir ki, glikolizten dolayı ortamda birikmiş olan NADH'in, NAD⁺'ye oksidasyonu gerçekleşir ki glikoliz tekrar devam edebilsin. çünkü, burada ATP sadece glikoliz ile sağlanır. çünkü, glikolizteki kritik enzimler aktivite için koenzim olarak NAD⁺'ye ihtiyaç duyarlar. Dolayısı ile, piruvat NADH bağımlı bir reaksiyonla etanol, laktik asit gibi maddelere indirgenir (redüksiyon). Glikolizde 1 molekül glukozun verdiği 2 molekül piruvat 2 molekül laktik asite dönüştüğünde 2 molekül NAD⁺ açığa çıkar ve bu yükseltgenmiş koenzimler 2 molekül gliseraldehit-3-fosfatın dehidrojenasyonu sonucu 2 molekül NADH'ye dönüşür. Dolayısı ile proses dengede olur ve sonsuz sayıda cereyan edebilir. Yani laktat fermentasyonunda 2 molekül ATP/glukoz oluşurken, oluşan NADH ve NAD⁺ molekülleri sürekli birbirine çevrilir ve herhangi birinin net kazanımı veya kaybı söz konusu olmaz. Glukozun laktatça çevrilmesinde her ne kadar iki oksidasyon-redüksiyon basamağı varsa da (gliseraldehit-3-fosfat ↔ 1.3-bifosfoglisarat ve piruvat ↔ laktat), karbonun oksidasyon durumunda bir değişiklik olmaz (glukoz C₆H₁₂O₆, laktat C₃H₆O₃). Yani H:C oranı aynı kalır. Buna



(A) Laktat açığa çıkaran fermentasyon şekli



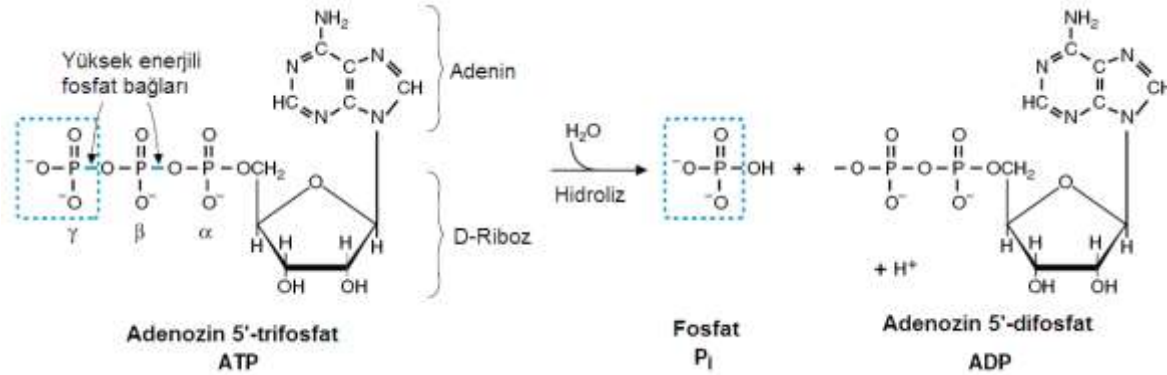
(B) Alkol fermentasyonu



rağmen, glukozun parçalanması ile 2 molekül ATP yapacak kadar serbest enerji salınmış olur.

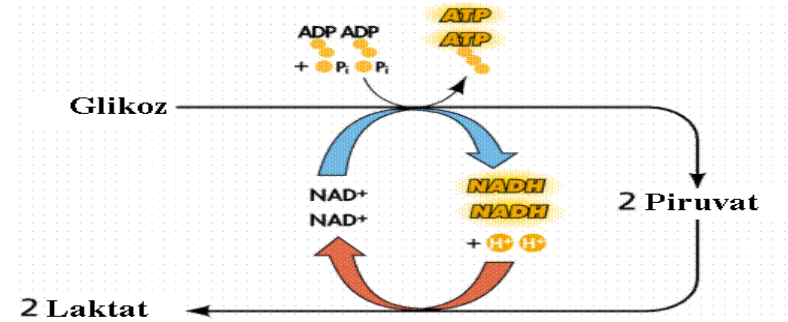
Mayada piruvat bir dekarboksilasyon (piruvat dekarboksilaz enzimi) reaksiyonu ile CO₂ ve **asetaldehite** çevrilir. Bu enzim mayalarda ve diğer bazı organizmalarda bulunurken, omurgalı hayvanlarda ve laktik asit bakterilerinde

bulunmaz. Asetaldehit **alkol dehidrogenaz** ve NADH yardımı ile **etanole** indirgenir ve **NAD⁺** açığa çıkar. Bu enzim insan dahil alkolü metabolize eden bütün canlılarda bulunur. Bu olaya **alkolik fermentasyon** denir. Bu olayda da reaktan ve ürünlerin (CO₂ ve etanolün toplam C sayısı) H:C oranı laktik asit fermentasyonunda olduğu gibi 2:1'dir. Yani bütün fermentasyonlarda reaktan ve ürünlerin H:C oranı aynı kalmaktadır.



Şekil: ATP'nin ADP ve inorganik fosfata (Pi) hidrolizi. Fosfoanhidrit bağlarının beta (β) veya gamma (γ) fosfatlar arasında kırılması ile yaklaşık -7.3 kcal/mol enerji açığa çıkar. Ancak, bir fosfoester bağı olan fosfoadenozin bağının (α) kırılması sadece yaklaşık -3.4 kcal/mol enerji açığa çıkarır ve dolayısı ile bu bağ yüksek enerjili fosfat bağı olarak kabul edilmez.

Bütün dokular az ve çok glukozu ihtiyaç duyarlar. Beyinde glukoz ihtiyacı çok önemli oranda iken, eritrositler enerji ihtiyacı için tamamen glukozu bağımlıdır. Bu metabolik yol bütün hücrelerin sitozolünde bulunur. Hem oksijenli ve hem de oksijensiz ortamlarda oluşabilen özel ve de evrensel bir yoldur. Ancak, glukozun piruvat ve laktat



basamağından daha ileri oksidasyonu için sadece moleküler oksijen yetmez. Bunun için piruvat dehidrogenaz kompleksi, TCA ve ETZ enzim sistemlerini için mitokondriyal (veya bakterilerde membran) solunum sistemlerinin olması gerekir. Bu yolun biyomedikal önemi en iyi kanser hücrelerinde saptanmıştır. Hızlı büyüyen kanser hücrelerinde glikoliz TCA tarafından gerekenden çok daha hızlı çalışır ve bu da ortamda piruvatın birikmesine neden olur. Bunun sonucu, TCA' da kullanılacak olan fazla piruvat laktata dönüştürülür ve tümör ortamı asit karakter kazanır. omurgalı hayvanların çoğu aerobiktir. Yani, glukozun tam bir oksidasyonu söz konusudur. Ancak, 100 metre hız koşusu gibi aşırı kas hareketi gerektiren aktivitelerde oksijen kaslara yeterli hızla taşınmadığından ATP eldesi için piruvatın oksidasyonu gerçekleşemez. Bunun yerine kaslar depolamış oldukları glikojeni fermentasyonla son ürün laktata yıkarak hızlıca ATP elde ederler. Dolayısı ile koşu sırasında laktat kanda yüksek konsantrasyonlara çıkar ve koşu sonrası solunum düştükçe laktat karaciğerde glukoneogenetik yolla glukozu çevrilir. Bu döngü aynı zamanda **Cori döngüsü** olarak da bilinir.

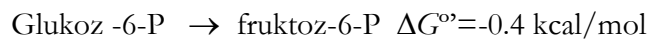
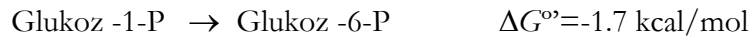
Sağlık ve hastalıkta biyokimya: Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz fonksiyon bozukluğu: Biyosentetik rolünün yanında NADH bir kaç çeşit indirgeyici prosesler için de gereklidir. Örneğin, eritrositler yüksek oranda indirgenmiş glutatyon (GSH) ihtiyacı duyarlar. GSH üç amino asitten (glutamin, sistein, glisin) oluşur. GSH'nin en önemli fonksiyonu H_2O_2 ve organik peroksitler gibi hemoglobini tahrip eden ve membran fosfolipidlerinde C-C bağlarını kiran reaktif oksijen metabolitlerini elimine etmesidir. Aksi takdirde, eritrosit büyüyüp olgunlaşmadan parçalanır veya diğer bir deyimle lizis olur. Bu zararlı peroksitler glutatyonun yardımı ile glutatyon peroksidaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla elimine edilirler. Oksidize glutatyon (GSSG), indirgenmiş glutatyonun (GSH) oluşması NADPH'nin varlığında glutatyon redüktaz ile sağlanır. Bu nedenle NADH'nin belli bir oranda bulunması eritrositin sağlıklı olması için bir önceliktir. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) enziminin bozuk olduğu bireyler, dolayısı ile, oksidatif hasara daha meyillidirler. Bu durum özellikle bazı Asya ve Afrika toplumlarında sıtma için kullandıkları bir ilacın hemolitik anemiye (eritrositlerin lizis olması) sebep olması ile daha iyi anlaşıldı. Bu ilaç (primaquine) peroksit oluşumunu arttırmakta ve zaten G6PD geninin mutant formunu taşıyan bu bireylerde yeterince NADPH yapılamadığı için, oksidatif hasar daha fazla olmaktadır. Bu ilacın etkisi olgun hücrelerde daha fazla olmaktadır. Çünkü, olgun eritrositler nükleus ve protein sentezi gerçekleştiremezler ve dolayısı ile de yeni membran bileşikleri de yapılamaz. Ancak, genç hücreler bunların tersine oksidatif strese daha dayanıklıdır. Dünyada yaklaşık 400 milyon insanda bulunması ile, G6PD enzim bozukluğu (eşey kromozomu üzerinde, X) en yaygın enzimatik bozukluktur. Özellikle sıtmanın yaygın olduğu bölgelerde bu enzimin mutant formları daha çok bulunduğu için, bu durumun sıtmaya dirençlilik için seçim gösterdiği ileri sürülmüştür. Gerçekten de, araştırmalar göstermiştir ki, G6PD'nin mutant formunu taşıyan bireylerde eritrositler plazmodyum (sıtmaya sebep olan bir protist)'un girmesine karşı daha dirençlidirler.

ÇÖZÜMLÜ SORULAR

1. Aşağıdakilerden hangisi metabolizmanın fonksiyonlarından veya amaçlarından biri değildir?

- (a) dışardan alınan maddelerden kimyasal enerji elde edilmesi
- (b) hücrenin biyomoleküllerinin yapılması ve yıkılması
- (c) dışardan alınmış besin maddelerini makromoleküllerin yapıtaşı ve prekürsörü olarak kullanılması
- (d) hücre dışındaki maddelerle hücrenin biyomolekülleri arasında bir denge sağlanması
- (e) ilgili yapıtaşlarından makromoleküllerin oluşturulması

2. Glukoz 1-fosfat peş-peşe iki reaksiyonla fruktoz 6-fosfata çevrilir:



Bu olayın ΔG° değeri nedir?

- (a) -2.1 kcal/mol
- (b) -1.7 kcal/mol
- (c) -1.3 kcal/mol
- (d) 1.3 kcal/mol
- (e) 2.1 kcal/mol

3. Fosfoenol piruvat + ADP + H^+ $\rightarrow$ piruvat + ATP reaksiyonu için $\Delta G^\circ = -7.5 \text{ kcal/mol}$ 'dür. Fosfoenol piravatın hidrolizi için ΔG° değerini hesaplayınız.

4. Hücre içinde ATP'nin ADP ve Pi'ye hidrolizinde ΔG° değeri yaklaşık -12 kcal/mol'dür. 37°C'deki bir hücrede [ATP]/[ADP][Pi] oranını yaklaşık olarak nedir?

- (a) 5000/1 (b) 4000/1 (c) 2000/1 (d) 1000/1 (e) 200/1

5. ATP'nin yapısı ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi veya hangileri doğrudur?

- (a) üç adet fosfoanhidrit bağına sahiptir
 (b) iki fosfat ester bağı içerir
 (c) şeker (riboz) bir trifosfata fosfat ester bağı ile bağlıdır
 (d) azotlu bazına "adenozin" denir
 (e) ATP'nin aktif formu genellikle Mg^{+2} veya Mn^{+2} bağlıdır

6. Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri biyolojik sistemlerde ATP-ADP döngüsünün özelliklerindendir?

- (a) Bir enerji inputuna ihtiyaç duyan reaksiyonlar (ör. endergonik reaksiyonlar) ATP hidrolizine ihtiyaç duyar
 (b) Besin (yakıt) Pi'tan ATP oluşumunu sağlar□□moleküllerinin oksidasyonu ADP
 (c) Besin (yakıt) moleküllerinin oksidasyonu ATP'den ADP Pi□□ oluşumunu sağlar
 (d) Işık enerjisi ATP'yi hidrolize sürükler
 (e) Bir transmembran proton-hareket kuvveti ATP sentezini sağlar

7. Aşağıdakilerden hangisi NAD⁺ için doğrudur?

- (a) bir flavin nukleotittir
 (b) metabolizmadaki esas elektron alıcı moleküldür
 (c) indirgenme sırasında bir hidrit iyonu alan nikotinamid halkası içerir
 (d) indirgenince artı yükünü kaybeder
 (e) yapısının bir kısmı ATP'den oluşur

8. ATP fosfat grubunu suya, NADH ise elektronlarını oksijene transfer ettiğinde büyük miktarda serbest enerji açığa çıkar. Ancak, her iki molekül de su veya oksijenin varlığında kararlı durumda bulunur. Neden?

9. Aşağıdakilerden hangisinde verilmiş olan ko-enzim yanında verilmiş olan grubu tanımlar?

- (a) CoA, elektronlar
 (b) biotin, CO₂
 (c) ATP, tek-karbon ünitesi
 (d) NADPH, fosforil grubu
 (e) TPP, açıl grubu

10. Aşağıdaki suda eriyen vitaminlerin hangisi CoA'nın yapısına girer?

- (a) pantotenat
 (b) tiamin
 (c) riboflavin
 (d) piridoksin
 (e) folat

11. Biyokimyasal olarak bir maddenin yıkım yolu ile yapım yolu asla aynı değildir. Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri bunun başlıca nedeni olabilir?

- (a) Eğer metabolik yol her iki olayı da (yapım ve yıkım) yapsaydı regülasyonu oldukça zor olurdu
- (b) Bir yöndeki serbest enerji değişimi oldukça dezavantajlı duruma gelecekti
- (c) Reaksiyonlar aynı tip hücrede asala oluşmazlar
- (d) Enzimlerle katalizlenen reaksiyonlar tersinir değildir (irreversibl).
- (e) Biyokimyasal sistemler genellikle dengededir

SORULAR

1. Biyokimyasal reaksiyonlarda enerji transferinde ideal molekül olarak ATP'nin seçilmesine neden olan 3 önemli faktörü açıklayınız.

2. pH'nın 5.0'dan 6.0'a çıkarılması ile ATP hidrolizinden elde edilen serbest enerjinin miktarı artar mı, azalır mı? Neden?

3. ΔG ve ΔE terimlerini ve ikisinin biri biriyle ilişkisini açıklayınız.

4. Ekzergonik bir reaksiyonun endergonik bir reaksiyonu nasıl mümkün kılabildiğini açıklayınız

5. Nernst eşitliği terimlerini açıklayınız.

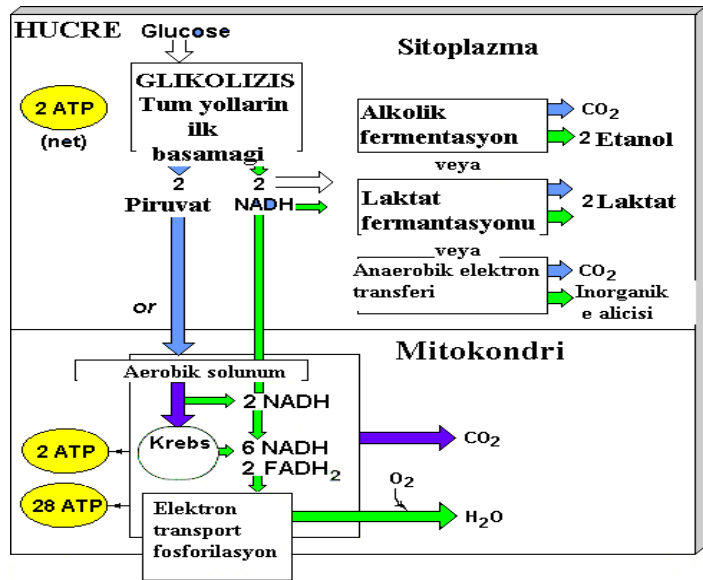
6. Topraktan fakültatif bir mikroorganizma saflaştırıyorsunuz ve karbonhidrat içeren bir ortamda Anaerobik olarak üretiyorsunuz. Bilgilerinize göre fermentasyon hakkında aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?

- a. Kültür glukoz üzerinde büyüyebilir.
- b. ürünler substratlardan daha ileri derecede oksitlenmiş olmalı. Aksi halde, enerji elde edilemez.
- c. Kültür CO_2 üretemez.
- d. Kültüre flurid (enolaz enzimi için inhibitör)ilavesi 2-fosfogliserat/fosfoenol piruvat oranında bir değişikliğe sebep olmaz.

3 METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ II: KREBS DÖNGÜSÜ

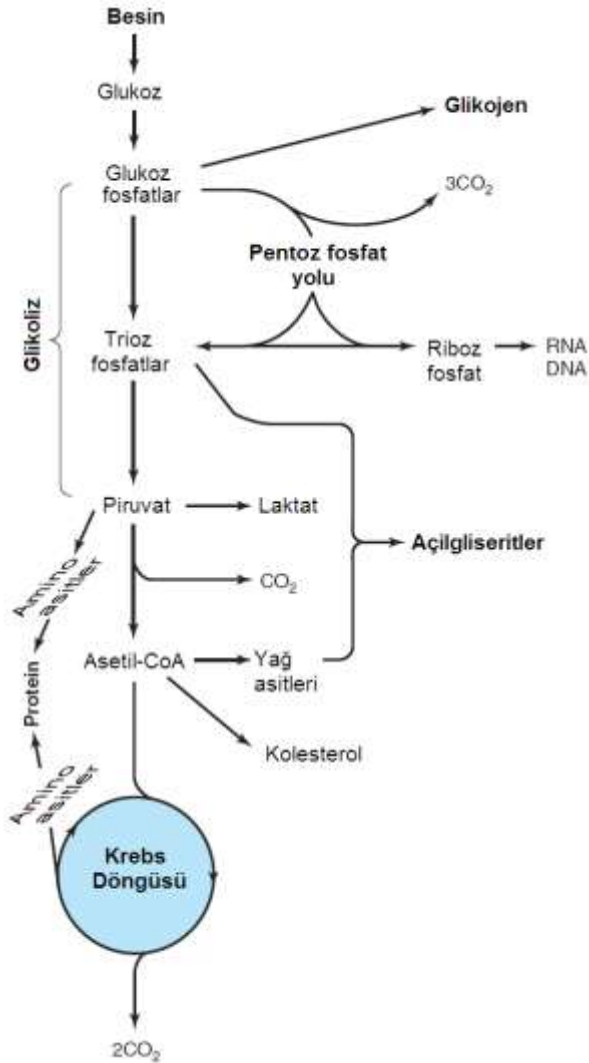
Bundan önceki dersimizde Anaerobik şartlar altında metabolize edilen glukoz veya herhangi bir organik substratın serbest enerjisinin küçük bir kısmının açığa çıktığını gördük. Bunun nedeni, oksijen yokluğunda sınırlı bir oksidasyonun gerçekleşmesi idi. Anaerobik şartlar altında gerçekleşen katabolizmada organik bir bileşikten ayrılan elektronlar (oksidasyon) ortamdaki başka genellikle de oksitlenen moleküle benzer bir organik molekül tarafından yakalanmalıdırlar (redüksiyon). Oksitlenen ve redüklenen maddelerin birbirine benzerliğinden dolayı, bu tip bir oksidasyondan açığa çıkan serbest enerji miktarı oldukça düşük seviyede kalır.

Oksijenin varlığında ise oksitlenebilir maddelerden enerji eldesi oldukça artar. Bunun nedeni, organik bileşiklerin tamamen inorganik moleküllere (H_2O ve CO_2 gibi) yıkılması (oksidasyonu) dur. Oksidasyon basamakları boyunca açığa çıkan elektronlar en son oksijen tarafından yakalanırlar. Tabi bu basamaklar boyunca büyük miktarda ATP elde edilir. Bu şekilde elde edilen enerji Anaerobik şartlarda elde edilenin hemen hemen 20 katıdır. Böylece, aerobik solunumla olan metabolizmanın 3 önemli farkı: 1) en son elektron alıcı molekül olarak oksijenin kullanılması, 2) organik maddenin CO_2 ve suya tamamen oksidasyonu, 3) serbest enerjinin önemli kısmının ATP'ye dönüşmesi.



Aerobik oksidasyonda TCA' da üretilen indirgenmiş koenzimlerin oksidasyonu için bir elektron alıcıya (oksijen) gereksinim duyulur. Böylece, indirgenmiş koenzim molekülleri (NADH ve $FADH_2$)'nin sürekli NAD ve FAD' ye olarak oksidasyonu mümkün olur. Oksidize olan bu moleküller ise bildiğiniz gibi bir çok enzimin aktivitesi için gerekli koenzimlerdir. Dolayısı ile TCA döngüsü indirgenmiş koenzimler için oksidant olarak oksijen kullanan **aerobik** bir prosestir. Oksijenin yokluğunda (**anoksia**) veya yetersizliğinde (**hipoksia**) bu döngünün aktivitesinin tamamı veya bir kısmı inhibe olur. Hücre bazında oksijenin kullanılması **hücre solunumu** olarak adlandırılır. Hücresel solunum 3 ana basamakta incelenebilir: 1) organik moleküller (glukoz, yağ asitleri ve bazı amino asitler gibi), iki karbonlu **asetata** dönüşürler. Asetil grubu CoA ile kondanse olarak asetil CoA oluşur. 2) bu asetil grupları TCA' ya sokulur ve CO_2 'ye yükseltgenirler. Bu oksidasyon sonucu açığa çıkan serbest enerji NADH ve $FADH_2$ gibi indirgenmiş elektron taşıyıcı moleküller tarafından yakalanır. 3) Bu indirgenmiş koenzimlerin kendileri de oksidize olurlar ve alıcı moleküllere proton (H^+) ve elektronlarını verirler. Elektronlar, **solunum zincirini** oluşturan alıcı moleküllere (örneğin, sitokromlar) aktarılır ve onlardan da en son oksijene transfer edilerek onu suya indirgerler. Bu elektron transferi basamaklarında salınan enerjinin önemli kısmı ATP formunda kazanılır ki bu olaya **oksidatif fosforilasyon** denir. Bu olayı bir sonraki dersimizde daha detaylı işleyeceğiz.

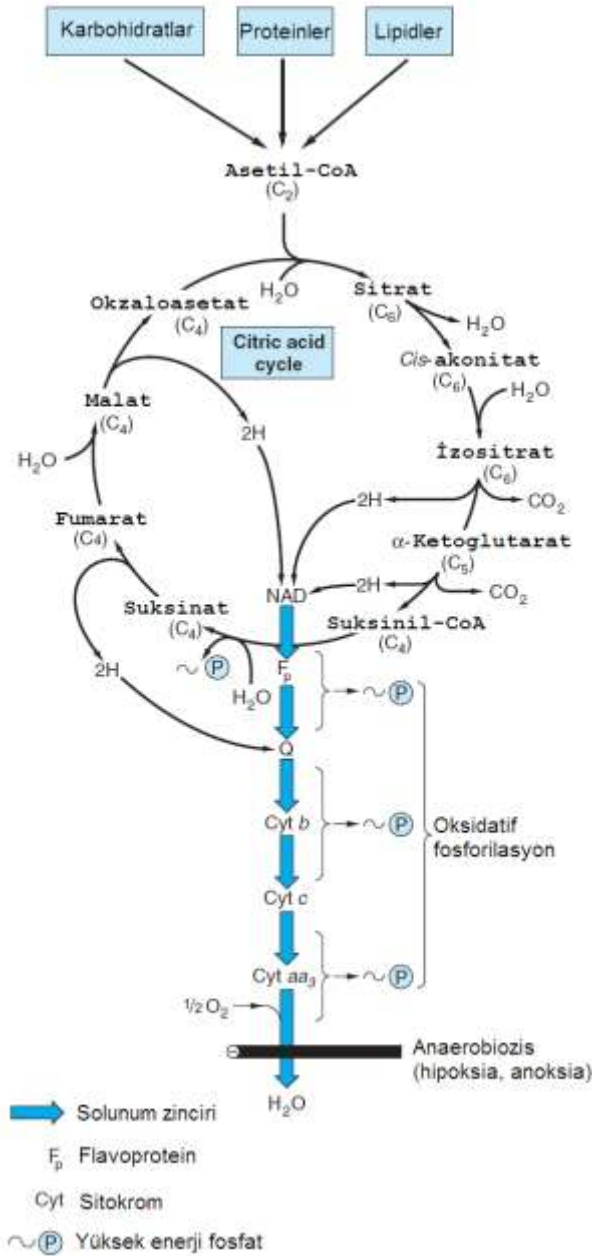
Krebs döngüsünün ara ürünleri aynı zamanda çeşitli biyosentez olaylarında (örneğin, ileride de göreceğimiz gibi bazı amino asitlerin sentezi için) prekursor olarak rol alırlar. Bu nedenle, döngünün devam edilmesi için bu prekursorların yapılması de gerekir.



Şekil: Karbohidrat metabolizmasının şemtişasyonu ve Krebs döngüsü.

ASETATIN YAPIMI

Aerobik organizmalarda glukoz, diğer sekerler, yağ asitleri ve amino asitlerin çoğu TCA yardımı ile en son CO₂ ve H₂O'ya oksidasyonu gerçekleşir. Ancak bu döngüye girebilmeleri için bu şeker, yağ asidi ve amino asitlerin asetil CoA'daki asetil gruplarına parçalanmaları gerekir. Bunun için glikolizin son ürünü olan piruvat, ökaryotların mitokondrisinde ve prokaryotların sitozolünde bulunan **piruvat dehidrogenaz kompleksi** (PDK) denen bir kompleks bir enzim sistemi (9 milyon dalton) ile asetil CoA'ya oksidasyonları gerçekleşir. Bu enzim kompleksi tarafından gerçekleştirilen esas reaksiyon irreversibl **oksidatif dekarboksilasyon** olup, 3 karbonlu piruvattan karboksil (COOH) grubunu CO₂ olarak ayırır. Geriye kalan 2 karbonlu asetat, asetil CoA'nın asetil grubuna dönüşür.



Şekil: Sitrik asit (Krebs) Döngüsü. Krebs döngüsü aerobik bir organizmada asetil-CoA parçalanması için ana yoldur. Karbohidrat, protein ve lipid katabolizmasının bir ürünü olan asetil-CoA bir su molekülü ile beraber döngüye katılır ve karbon dioksit oksitlenerek indirgeyici eşdeğerleri (2H) NADH+H ve FADH₂ şeklinde ortama salar. Bu indirgenmiş koenzimlerin eşdeğerinin (2H) daha sonra "solunum zinciri"nde oksidasyonu ile gerçekleşen fosforilasyonla (ADP'den ATP yapımı) hücreye önemli miktarda enerji (ATP) kazanır. Her döngü başına 11 adet ~P (yani, ATP) oksidatif fosforilasyonla, 1 adet ~P de substrat seviyesinde fosforilasyonla suksinil-CoA'nın suksinata çevrilmesi sırasında elde edilir.

Ayrıca bu reaksiyon sonucu ortaya çıkan NADH hidrid iyonunu iki elektronu ile beraber (:H) ETZ'ye verir ki buradan elektronlar en son oksijene (aerobik organizmalarda) veya sülfür gibi alternatif bir inorganik iyonla transfer edilir (anaerobik mikroorganizmalarda). Oksijene bu çeşit elektron transferi, bir çift elektron (2e⁻)dan 3 molekül ATP yapımını sağlar. Asetil CoA'nın peş peşe

dehidrojenasyonu ve dekarboksilasyonu PDK yardımı ile 3 çeşit enzim (toplam 60 alt ünite), 5 çeşit koenzim (TPP, FAD, CoA, NAD ve lipoat)'ın varlığına ihtiyaç duyar. Elektron taşıyıcı moleküller olarak NAD ve FAD'nin fonksiyonlarını daha önceki derslerimizde görmüştük. Bir önceki dersimizde de TPP'nin koenzim olarak alkol fermentasyonunda piruvatın asetaldehite dekarboksilasyonundaki rolünü görmüştük. Koenzima A (CoA) bir kaç moleküler yapısal bileşenden oluşmuştur: **Pantotenik asit** (Pantotenat) bütün organizmalarda mevcut olup, koenzim A'nın önemli yapısal bir bileşenidir. CoA acil gruplarını bağlayıp alıcı moleküllere transfer eden **tioesteri** oluşturan reaktif bir tiol (-SH) grubuna, ve iki tiol daha içeren **lipoata** sahiptir. Bu iki tiol bir proteinlerdeki iki sistein arasındaki sülfüdril gruplara benzerler ve oksidasyon-redüksiyon potansiyellerine sahiptirler. Bu nedenle lipoat hem bir elektron alıcı ve hem de bir acil grubu verici olarak davranabilir. Bütün bu nedenlerdir ki, PDK bilinen en büyük enzim kompleksidir. Büyüklüğü (45 nm) bir ribozomdan daha fazladır ve elektron mikroskopunda rahatlıkla görülür. Molekül ağırlığı 5 milyon daltona yakındır.

Piruvattan asetatin oluşumu PDK yardımı ile 5 pes pese gelen reaksiyonla olur. PDK genlerinde meydana gelecek mutasyonlar veya yiyeceklerde tiamin eksikliği (bir nevi B vitamini) durumunda piruvat oksidasyonu gerçekleşmez. Bu durumda en menfi etkilenen organ beyin olur çünkü beyin, hemen bütün enerjisini glukozun aerobik oksidasyonundan elde eder.

PDK hem allosterik ve hem de kovalent modifikasyonla regüle olur. Bu kompleks kendi ürünleri olan ATP, asetil CoA ve NADH tarafından kuvvetlice inhibe olur. Piruvat oksidasyonunun allosterik inhibisyonu özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin varlığında artar. Kovalent modifikasyon daha çok enzimdeki belli serin amino asitlerinin fosforilasyonu sonucu inaktivasyonu ile ortaya çıkar.

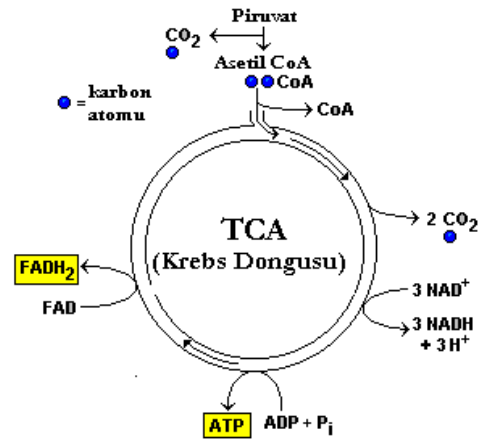
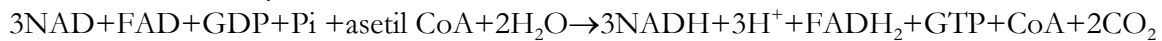
TRİKARBOKSİLİK ASİT (TCA, SİTRİK ASİT, KREBS) DÖNGÜSÜ

Bu döngüyü oluşturan 8 reaksiyon sonucu asetil CoA'daki asetil grubu iki molekül CO₂'ye oksidasyonları gerçekleşirken açığa çıkan **serbest enerji** indirgenmiş koenzimler (NADH ve FADH₂) şeklinde depolanır. Bu döngüdeki ilk ürün **sitrat** olduğundan, bu isim verilmiştir. Tam bir döngü (yani 8 reaksiyon sonucu), iki molekül CO₂, 3 molekül NADH, bir molekül FADH₂ ve bir molekül ATP'ye eşdeğer GTP verir.

TCA'nın reaksiyonlarını tek tek incelemeye geçmeden önce, bu döngünün bazı özelliklerini görelim:

1. Bazen **Krebs döngüsü** veya **trikarboksilik asit döngüsü** olarak da bilinen TCA ile sadece piruvattan gelen asetil grupları değil, diğer bir çok besin veya yakıt molekülünden gelen asetil gruplarını yükseltgerler. Karbonhidrat, yağ asidi, amino asit oksidasyonunda büyük kısmı bu döngü ile oluşturduğundan, bu döngüye **hücrel metabolizmanın değirmeni** adı verilir.

2. TCA'nın net reaksiyonu:



İlk reaksiyon basamağında kullanılan okzaloasetat son reaksiyonda yeniden ortaya çıkar. Dolayısı ile bir molekül okzaloasetat ile teorik olarak sınırsız sayıda asetil grubunun oksidasyonu sağlanabilir.

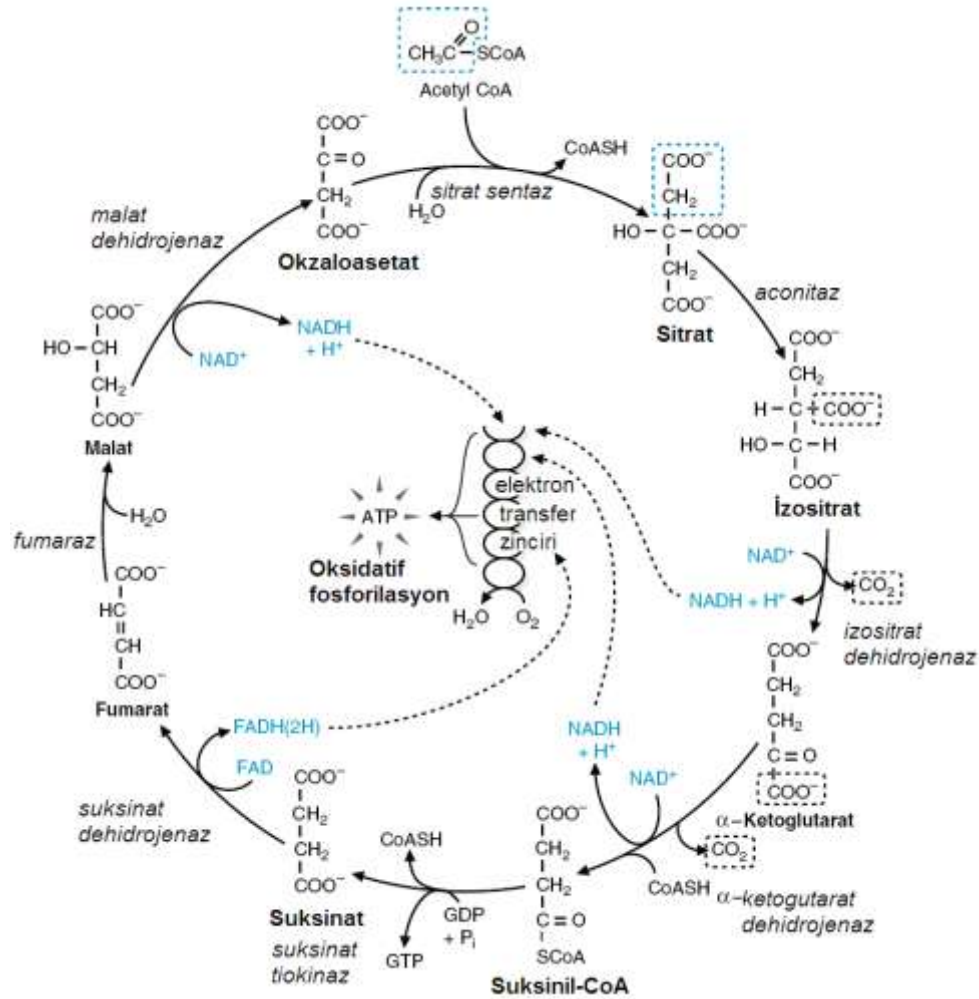
3. Ökaryotlarda TCA'nın bütün enzimleri mitokondride bulunur. Dolayısı ile bu organizmalarda TCA'nın gerçekleşmesi için NAD^+ ve GDP dahil gerekli substratların hepsi ya bu organel içinde bulunmalı ya da sitoplazmadan buraya transfer olmalıdırlar. Benzer şekilde, TCA'nın ürünleri de ya mitokondride kullanılmalı ya da sitoplazmaya taşınmalıdırlar. Fotosentetik -Ökaryotlarda (yani bitkilerde) ATP'nin büyük kiminin yapımı karanlıkta mitokondride gerçekleşirken, ışıktaki kloroplastta gerçekleşir. Prokaryotlarda ise TCA sitoplazmada cereyan eder. Yani bu organizmalarda TCA döngüsü enzimler sitozolda bulunurlar.

4. TCA'nın ara ürünleri diğer bir çok maddenin (örneğin bazı amino asitler, glukoneogenesinin okzaloasetatı, vs) prekursoru olarak da kullanılırlar. Dolayısı ile TCA döngüsüne hem katabolik ve hem de bir bakıma anabolik döngü olarak bakılabilir. Yani, amfibolik bir metabolik yoldur.

5. Bir asetil grubun iki CO_2 'ye oksidasyonu 4 çift elektron ($8 e^-$)'un transferini gerektirir. 3 adet NAD^+ 'nin 3 adet NADH 'ya redüksiyonu 3 çift elektrona ($6 e^-$) ihtiyaç duyarken, 1 molekül FAD 'nin FADH_2 'ye redüksiyonu ise diğer çift elektronla olur. Yani açığa çıkan serbest enerjinin önemli kısmı indirgenmiş koenzimlerde bulunmaktadır. İleride göreceğimiz gibi bu dört çift elektronun oksijene transferi ile 11 molekül ATP elde edilir (3 ATP/ NADH ve 2 ATP/ FADH_2). Ayrıca ATP'ye eşdeğer enerjilikte 1 adet GTP/döngü üretilir.

SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ REAKSİYONLARI

Asetil CoA'nın piruvattan nasıl oluştuğunu gördükten sonra, TCA'yı incelemeye başlayabiliriz. Öncelikle, glikoliz ile TCA arasındaki temel bir farka dikkat çekmeliyiz. Glikoliz lineer bir dizi reaksiyonla oluşurken, TCA halkasal bir yapıda cereyan eder. döngünün başlaması için asetil-CoA, asetil grubunu 4 karbonlu okzaloasetata transfer ederek 6 karbonlu **sitratı** oluşturur (bu nedenle bu döngüye **sitrat döngüsü** de denilmiştir).



Şekil: Krebs döngüsü reaksiyonları.

İkinci reaksiyonda sitrat **izositrata** dönüştürülür. Üçüncü reaksiyonda bir dehidrojenasyon/dekarboksilasyon reaksiyonu ile izositrat bir karbonunu CO₂ olarak kaybederek 5 karbonlu **alfa-ketoglutarata** dönüşür. Bu molekül de dördüncü reaksiyonda bir karbonunu yine CO₂ şeklinde kaybederek 4 karbonlu **süksinatı** yapar. Süksinat 3 adet reaksiyon sonucu 4 karbonlu **okzaloasetatı** yeniden verir. Okzaloasetat başka bir asetil CoA ile kondensasyon yaparak döngüyü ikinci defa başlatır. Her döngüde, bir asetil grubu asetil CoA şeklinde kullanılırken iki molekül CO₂'nin döngüden çıkar ve okzaloasetat yeniden oluşur ve başka bir asetil CoA'nın oksidasyonunu sağlar. Bu nedenle net bir okzaloasetat kaybı oluşmaz. döngünün 8 reaksiyonundan 4'ü oksidasyon reaksiyonu olup, açığa çıkan serbest enerji 3 adet NADH ve 1 adet FADH₂ şeklinde korunur.

Bu oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları yukarıdaki şekilde de görüldüğü gibi NADH oluşturan izositrat dehidrojenaz, alfa-ketoglutarat dehidrojenaz ve malat dehidrojenaz enzimleri ile katalizlenirler ve sırası ile alfa-ketoglutarat, süksinil CoA ve okzaloasetat oluşur. İzositrat dehidrojenaz ve alfa-ketoglutarat dehidrojenaz enzimleri aynı zamanda birer dekarboksilasyon enzimleridirler(dehidrojenasyon/dekarboksilasyon). Yani, döngüye giren 2 karbonlu asetil CoA'nın asetil grubundaki karbonlar bu iki enzimle ara metabolitlerden koparılırlar ve okzaloasetatın yeniden oluşması sağlanır. Bu döngüdeki süksinat dehidrojenaz enzimi ise FAD'nin FADH₂'ye indirgenmesini katalizler. Böylece bir döngü sonucu 3 NADH ve 1 FADH₂ açığa çıkar. Bir glukoz

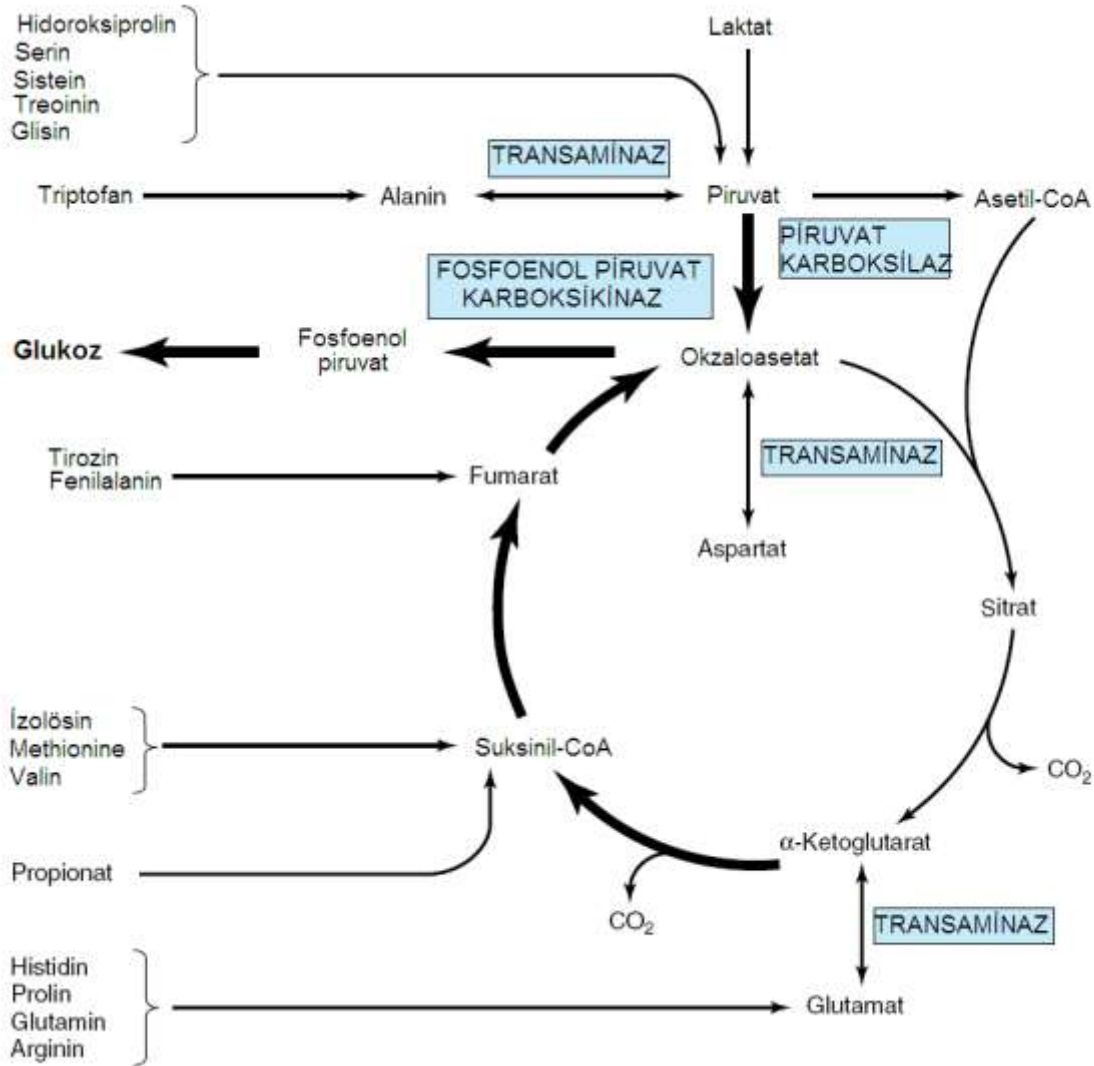
molekölü glikolitik yolda 2 piruvata, o da piruvat dehidrogenaz enzim sistemi ile 2 asetil CoA'ya oksidize olduğundan, 1 glukoz molekölü döngünün 2 kez dönmesini sağlar ki böylece 6 NADH, 2 FADH₂ açığa çıkar. Ayrıca, süksinil CoA sentaz enzimi ile süksinil CoA'dan süksinat yapılırken 1 ATP'ye eşdeğerde 1 GTP yapılır (2 ATP/ 2 asetil CoA). Yani, TCA'nın da canlı için net ATP kazancı glikoliz gibi 2 ATP'dir (fakat bir sonraki konumuzda da göreceğimiz gibi oluşan 6 adet piridin nükleotid ve 2 adet FADH₂ 'nin ETZ'de oksidatif fosforilasyon olayında kullanımı ile büyük miktarda ATP yapılır).

Bundan önceki derslerimizde hücrelerin moleküler bir mantığa sahip olduklarını ve maksimum ekonomi ile çalıştıklarını görmüştük. Ancak, asetil grubunun 8 basamak gibi uzun ve meşakkatli bir reaksiyon döngüsü boyunca iki CO₂'ye oksidasyonu bu görüşe ters bir olaydır. Ancak, TCA'nın rolü sadece asetat grubunun oksidasyonu ile sınırlı değildir. Bu döngü aynı zamanda biyosentetik metabolizmanın esas yollarından biridir. Katabolik birçok reaksiyonun 4 ve 5 karbonlu ürünleri bu döngüye yakıt maddesi oluştururken, protein fakiri diyetlerde **okzaloasetat** ve alfa-**ketoglutarat** sırası ile **aspartat** ve **glutamata** çevrilirler. Diğer şartlarda ise, döngünün ürünleri döngünün dışına çıkarılır ve çeşitli biyosentetik reaksiyonlarda kullanılırlar. TCA, asetatın CO₂'ye oksidasyonu için mümkün olan en kısa yol değildir. Ancak, bu yolu kullanan canlılar belirleyici bir evrimsel üstünlüğe sahip olmuşlardır. bazı anaeroblar vardır ki, TCA'nın bir kısmını (lineer olarak) çalıştırır. Bu organizmalar TCA'nın ilk 3 reaksiyonuna sahipken, alfa-ketoglutaratı işleyecek dehidrogenazı içermedikleri için döngü daha ileri devam edemez. Ancak, bu canlılar okzaloasetatı geri süksinil CoA'ya dönüştürerek süksinat, fumarat ve malat'ı yaparlar. Yani normal oksidatif döngü bu anaeroblarda gerisin geri çalışır.

Siyanobakterilerin ortaya çıkması ve suyu oksijene çevirmeleri ile, atmosferin oksijen oranı artmış ve aerobik metabolizma üzerine seçici bir baskı oluşturarak bu çeşit metabolizmayı kullanan canlıların yaygınlaşmasını sağlamıştır. Daha önce de gördüğümüz gibi, bu çeşit metabolizma, enerji verimi bakımından fermentasyondan daha kazançlıdır.

TCA (KREBS) DÖNGÜSÜNÜN AMFİBOLİK KARAKTERİ

TCA döngüsünün ara ürünleri aynı zamanda önemli biyosentetik prekursorlardır. Dolayısı ile aerobik organizmalarda TCA amfibolik bir yoldur. Yani bu metabolik yol hem anabolik ve hem de katabolik reaksiyonlarda öneme sahiptir. Bir kaç yardımcı enzimle bu döngünün özellikle okzaloasetat ve alfa-ketoglutarat gibi ürünleri döngüden ayrılarak amino asit biyosentezinde kullanılırlar. diğer bir deyimle bazı metabolik yolların ürünleri TCA döngüsüne girip islenirken, diğer bazı metabolik yollar bu döngüden orijin alırlar. Glukoneogenez, transaminasyon, deaminasyon ve yağ asiti sentezi bunlardan en genel olanlarıdır. Basit bir trans aminasyon (amino grubu ekleme) reaksiyonu ile **okzaloasetat aspartat amino asitine**, **alfa-ketoglutarat** ise **glutamat amino asitine** dönüştürülür.



Şekil: Krebs döngüsünün transaminasyon ve glukonejenizisteki rolü.

Okzaloasetat ve alfa-ketoglutaratın karbonları ayrıca glutamat ve aspartat aracılığı ile pürin ve pirimidinlerin kısmı yapısının yanında diğer bir çok amino asidin biyosentezinde kullanılırlar (**Aspartattan** asparagin ve pirimidinler, **glutamattan** glutamin, prolin, arjinin ve Pürinler). Ayrıca, ileriki derslerimizde göreceğimiz gibi, glukoneogenesis olayında okzaloasetatın nasıl glukozla dönüştürüldüğünü göreceğiz. **süksinil CoA**, *hem* grubunun **porfirin halkasının** sentezinde önemli bir prekürsordur. Bildiğiniz gibi *hem* grupları **hemoglobin** ve **miyoglobin** gibi proteinlerin merkezinde bulunup oksijen taşımada ve **sitokromlarda** elektron taşımada rol alırlar.

TCA DÖNGÜSÜNÜN REGÜLASYONU

Bu döngünün aktivitesi hücrenin ihtiyacına göre yüksek oranda düzenlenir. Buraya kadar ki açıklamalardan da anlaşılacağı üzere döngü esas iki fonksiyonu yerine getirmek için çalışır. (1) ETZ için NADH ve FADH gibi indirgeyici molekülleri sağlamak, (2) yan reaksiyonları sayesinde biyosentetik reaksiyonlar için substrat sağlamak. Bu döngü özellikle asetil gruplarını karbon dioksit ve suya yükselttiğinden, her ikisinin substratı olan asetil CoA ve son ürünler olan NADH ve

ATP'ye duyarlı bir döngüdür. Ancak, bunların konsantrasyonlarından çok, NADH/NAD⁺ ve ATP/ADP oranları çok daha önemlidir. Bu döngünün aktivitesini düzenleyen diğer faktörler asetil CoA/CoA, asetil CoA/süksinil CoA ve sitrat/okzaloasetat oranlarıdır.

Tamamen oksidatif şartlar altında TCA'ya sadece asetil CoA girebilir. Eğer döngünün ara ürünleri (sitrat, alfa-ketoglutarat, süksinil CoA gibi) biyosentez amaçlı kullanılacaklarsa, bunlar döngüden ayrılırlar ve dolayısı ile döngüye giren her okzaloasetatın yeniden kullanımı söz konusu olmaz (anabolik TCA). Yani TCA'nın katabolik fonksiyonuna ters bir durum söz konusudur. Enerji ve karbon kaynağı olarak karbonhidrat kullanan bir hücrede piruvat merkezi rol oynar: *piruvatın dekarboksilasyonu asetil CoA'ya, karboksilasyonu ise okzaloasetata verir.* Bir tanesi (asetil CoA) ATP eldesi için kullanılırken, diğeri (okzaloasetat) biyosentez için çeşitli oncu molekülleri verir.

TCA'nın ara metabolitleri biyosentez olayları için döngüden ayrıldıklarında, normal şartlar altında döngünün yavaşlaması beklenir. Ancak, hücrede bu gözlenmez. çünkü, **anaplerotik** adı verilen reaksiyonlarla bu açık kapatılır ve döngü normal hızında devam eder. Dolayısı ile hücrede biyosentez için ayrılan döngü ara bileşikleri ile bunların yerine yapılan ara bileşiklerin konsantrasyonu dinamik bir dengededir. *Dokularımızda önemli anaplerotik reaksiyonlardan biri piruvatın karboksilasyonu ile okzaloasetatın oluşumudur.* Bu reaksiyon hem ATP'ye ve hem de **biotine** ihtiyaç duyan **piruvat karboksilaz** enzimi ile olur. Okzaloasetatın belli konsantrasyonların altına düşmesi halinde bu reaksiyon çalışır. Piruvat karboksilaz reaksiyonu memelilerin böbrek ve karaciğerinde en önemli anaplerotik reaksiyondur ve asetil CoA'nın eksikliğinde bu enzim inaktiftir. Yani bu enzim regülatör bir enzim olup, asetil CoA'nın varlığında aktive olmakta ve oluşturduğu okzaloasetat ile daha çok asetil grubunun yıkımını indirekt olarak sağlamaktadır. Bu enzimin kofaktörü olan **biotin** bir çok karboksilasyon reaksiyonunda anahtar rol oynar. Bu vitamin tek-karbon transferinde önemli olup, bunu en yüksek derecede oksidize olmuş (örneğin CO₂) molekülleri kullanarak yapar (daha redüklenmiş molekülleri kullanarak tek-karbon transferi yapan kofaktörler **tetrahidrofolat** ve **S-adenozil metiyonindir**). Biotin insan diyetinde olması gereken bir vitamindir ve bir çok yiyecekte bol miktarda bulunmasının yanında ince bağırsakta bakteriler tarafından da sentezlenir. Eksikliği sadece bol miktarda çiğ yumurta yiyen insanlarda görülür. Çünkü çiğ yumurta bu kofaktörü kuvvetlice bağlayıp onun bağırsaktan emilimini güçleştiren bir protein olan **avidin** bakımından zengindir. Yumurta akında bulunan avidin bakterilere karşı savunma için iyi bir maddedir. Bakterilerin büyümesini inhibe eder. Yumurta kaynatıldığında, diğer birçok yumurta proteinin yanında bu protein de denatüre olur.

Yukarıda PDK'nın allosterik regülasyonunu görmüştük. AMP, CoA ve NAD⁺'nin varlığında bu kompleksin aktivitesi artar. Bu kofaktörlerin hücre içi konsantrasyonu özellikle yavaş işleyen bir TCA ile artar.

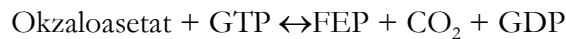
TCA İLE DİĞER SUBSTRATLARIN OKSİDASYONU

TCA döngüsünün yegâne enerji inputu asetil CoA'dır. Karbonhidrat ve yağların katabolizması bu molekülü (asetil CoA) verdiğinden, TCA bu çeşit maddelerin (seker ve lipid) katabolizması ideal bir metabolik yoldur. Ancak, dışardan alınıp sindirilen proteinlerden açığa çıkan amino asitlerin hidrolizinden alfa-ketoglutarat, süksinil CoA, fumarat ve okzaloasetat gibi ara ürünler ortaya çıkar. Alfa-ketoglutarat, süksinil CoA ve fumarat okzaloasetata yükseltgenirken, okzaloasetat daha ileri derecede oksidasyona uğramaz. Asetil CoA'nın metabolizmasını sağlayan okzaloasetat döngü sonunda dejenere olduğundan, net bir okzaloasetat tüketimi söz konusu değildir. Dolayısı ile amino asit hidrolizinden kaynaklanan ortamdaki fazla okzaloasetatın oksidasyonu **fosfoenolpiruvat**

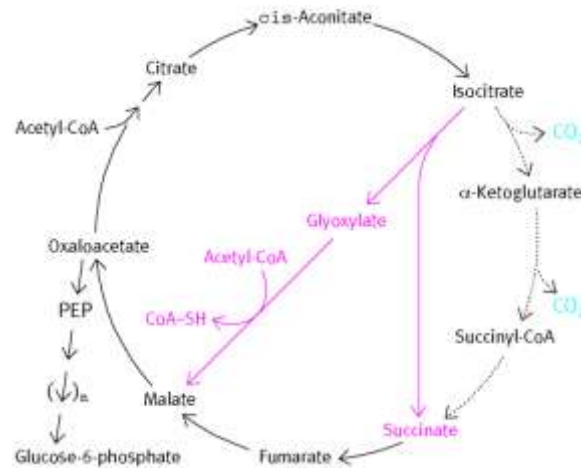
karboksikinaz enzimi aktivitesi ile sağlanır. İleriki dersimizde, Glukoneogenez konusunda da göreceğimiz gibi, bu enzim ATP veya GTP kullanarak okzaloasetatı fosfoenolpiruvata çevirir. Böylece, fosfoenolpiruvat piruvata o da asetil CoA'ya yeniden oksitlenerek ortamdaki fazla okzaloasetatın dolaylı yoldan CO₂'ye oksidasyonu gerçekleşir. Yukarıdaki ara ürünlere dönüşen amino asitlerin yanında, diğer amino asitler ise direkt piruvat veya asetil CoA'ya dönüşerek bu döngüye girerler. Yirmi amino asidin hepsi de bu iki yoldan biri ile bu döngüye girerek metabolize edilirler. Böylece, bu döngü canlı sistemin en önemli karbon ve enerji kaynağı olan 3 maddenin (seker, yağ ve protein) metabolizmasında merkezi rol alır.

GLİOKSİLAT DÖNGÜSÜ

Fosfoenol piruvatın (FEP) piruvata ve piruvatın asetil CoA'ya dönüşmesi oldukça ekzergonik olup bu iki reaksiyon **irreversibldir**. Eğer bir hücre asetatı FEP'e çeviremez ise, glukoneogenetik yolda asetat FEP'ten glukozun oluşumu için başlangıç materyali olarak kullanılamaz. Bu özellikten yoksun canlılarda asetata parçalanmış yakıt moleküllerinden karbonhidratların sentezi gerçekleşemez. Anaplerotik reaksiyonlarda gördüğümüz gibi, okzaloasettan FEP:



Bitkilerde, bazı omurgasızlarda, E. coli ve maya gibi bazı mikroorganizmalarda asetat hem enerjice zengin bir molekül ve hem de karbonhidrat biyosentezinde FEP kaynağı olarak kullanılır. Bu organizmalar **glioksilat döngüsü** denen bir yolla asetatı okzaloasetata çevirirler. Bu organizmalarda TCA döngüsünün bazı enzimleri iki şekilde fonksiyon yapar; 1) bir çok dokuda olduğu gibi asetil CoA'nın CO₂'ye oksidasyonunda, 2) glioksilat döngüsünde. Glioksilat döngüsü TCA'nın bir turevidir. TCA'daki gibi asetil CoA, okzaloasetatla kondanase olarak sitratı yapar. İzositratın parçalanması dehidrogenaz reaksiyonu ile değil **izositrat liyaz** enzimi ile olup **süksinat** ve **glioksilat** ortaya çıkar.



Şekil: Glioksilat döngüsü.

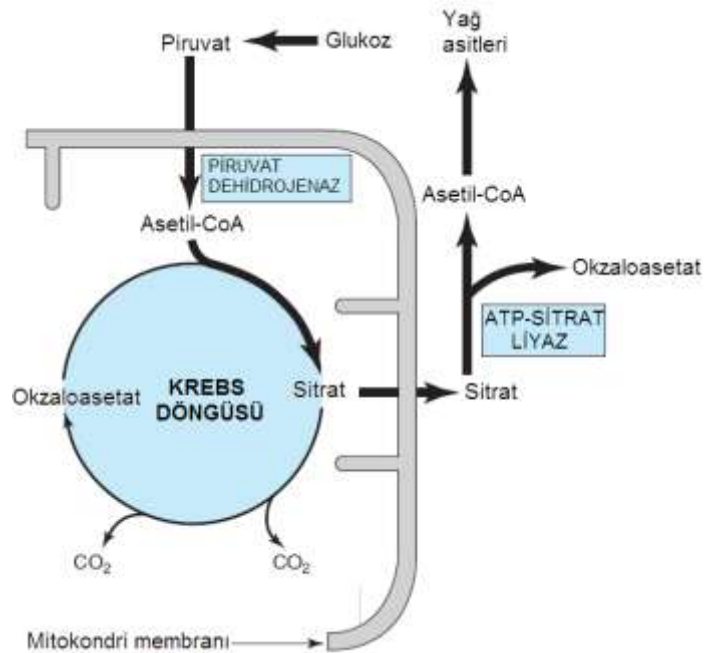
Glioksilat daha sonra asetil CoA ile kondanase olup malatı yapar. Malat TCA'daki gibi okzaloasetata yükseltgenir. Okzaloasetat döngüyü yeniden başlatır veya FEP'e dönüşerek glukoneogenesis yolu ile glukozun oluşumu sağlanır. Bitkilerde glioksilat döngüsü enzimleri **glioksizom** denen membrana bağlı organellerde bulunurlar. Hem TCA ve hem de glioksilat döngüsünde rol alan enzimler iki izozime sahiptirler. İzozimlerden biri mitokondride diğeri glioksizomda bulunur. Glioksizomlar bütün bitki dokularında her zaman bulunmazlar. Bu organeller fotosentez yolu ile henüz karbonhidrat oluşturmayan lipid zengini çimlenen tohumlarda oluşurlar. Glioksilat döngüsü

enzimlerinin yanında, bu organeller tohumlarda depo edilmiş yağ asitlerinin parçalanması için gerekli enzimleri de içerirler. Lipidlerin oksidasyonu ürünü asetil CoA'lar bu döngü yardımı ile malata çevrilir. Malat Glukoneogenez için okzaloasetata dönüşür. Çimlenen bitkiler bu şekilde yağların karbonlarından karbonhidrat sentezini gerçekleştirirler. Omurgalı hayvanlar bu döngüye has enzimleri (izositrat liyaz ve malat sentaz) içermediklerinden, lipidlerden karbonhidrat sentezini gerçekleştiremezler.

TCA ve glioksilat döngüsü koordineli olarak düzenlenirler. çimlenen bitki tohumlarında di ve trikarboksilik asitlerin transformasyonu 3 hücre içi kompartımanında olur: mitokondri, glioksizom ve sitozol. Bu kompartımanlar arasında sürekli bir madde alış verisi olur. Mitokondrilerde olan TCA'daki okzaloasetatın karbonları asetat şeklinde glioksizomlara taşınarak burada yağ asitlerinin parçalanmasından gelen asetil CoA ile birleşerek sitratı oluşturur. Sitrat izositrata dönüşür ve bu da izositrat liyaz enzimi ile süksinat ve glioksilata parçalanır.

Şekil: Krebs döngüsü üzerinden glukozdan yağ asitlerinin sentezi.

Süksinat mitokondriye geri dönerek orada TCA'ya katılarak okzaloasetat dönüşür. Okzaloasetat tekrar aspartat üzerinden glioksizomlara dönebilir. Glioksizomlarda oluşan glioksilat ise asetil CoA ile birleşerek malatı oluşturur. Malat sitozole dönerek burada Glukoneogenezin prekursoru olan okzaloasetata oksidize olur. Sonuç olarak, bu çeşit transformasyonlar için 4 metabolik yol kullanılır: 1. glioksizomlarda yağ asitlerinin asetil CoA'ya parçalanmaları. 2. glioksizomlardaki glioksilat döngüsü. 3. Mitokondrideki TCA ve 4. Sitozoldaki Glukoneogenez.

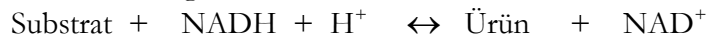


E. coli gibi bakteriler glioksilat ve TCA döngüsünün tüm enzimlerini sitozollerinde bulundurlar. Bu nedenle *E. coli* enerji ve karbon kaynağı olarak asetatı kullanarak büyüyüp çoğalabilir.

SORULAR

1. Glukozun laktik asite çeviriminde toplam $\Delta G_o'$ değeri $-52,000 \text{ cal/mol}$ 'dur. Anaerobik bir hücrede bu olay glukoz molekülü başına 2 molekül ATP sentezi ile sonuçlanır. a. Bu durumda $\Delta G_o'$ değeri nedir? b. Anaerobik bir hücrede enerjinin % kaç ATP formunda elde edilir? c. aynı % etkinlikle eğer glukoz aerobik metabolizma ile tamamen su ve karbon dioksit oksidize olsaydı ($\Delta G_o' = -686,000 \text{ cal/mol}$) kaç mol ATP elde edilirdi? d. Bu ATP enerjisi ne kadar $\Delta G_o'$ ye tekabül ederdi? (**a. $-36,600 \text{ cal/mol}$, b. % 29.6, c. 26.4 mol ATP, d. $-408,800 \text{ cal/mol}$**)

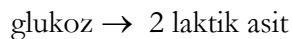
2. Nikotinamid koenzimleri uygun dehidrojenaz enziminin ve substratının bulunduğu bir ortamda reversibl olarak oksidasyon-redüksiyona uğrayabilirler. Koenzimin redoks reaksiyonuna giren kısmı nikotin halkasıdır. Koenzimin geriye kalan kısmı ise ilgili dehidrojenaz enziminin bağlanmasında belirleyici rol oynar. Daha önceki konularımızda da gördüğümüz gibi $\text{NADH} + \text{H}^+$ bir hidrojen kaynağı (H-H) olarak davranır. Her ne zaman bir koenzim oksidize olursa, bir substratın da redüklenmesi gerekir:



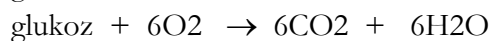
Buna göre, aşağıdaki reaksiyonların, oksitlendiğini, redüklendiğini veya oksidasyon durumunda bir değişiklik olup olmadığını saptayınız. (Not: verilen bileşiklerin yapısal formüllerini kendiniz bu dersin içeriği içinde saptayınız). Bu reaksiyonlar gerekli koenzimleri (indirgenmiş ve yükseltgenmiş formları) ve reaksiyonda su molekülü çıkıp çıkmadığını üzerinde gösteriniz.

- | | |
|--------------------------------------|---|
| a. Etanol $\rightarrow$ Asetaldehit | b. 1,3-bifosfoglisarat $\rightarrow$ gliseraldehit-3-fosfat |
| c. Piruvat $\rightarrow$ asetaldehit | d. Piruvat $\rightarrow$ asetat |
| e. Okzaloasetat $\rightarrow$ malat | f. Asetoasetat $\rightarrow$ aseton |

3. aşağıdaki bilgiyi kullanarak laktik asitin a. CO_2 ve H_2O 'ya oksidasyonundaki $\Delta G_o'$ değerini hesaplayınız. b. bu olayda % 40 enerji etkinliği ile kaç mol ATP elde edilirdi? (Not: 1 mol ATP hidrolizinden 7,700 cal enerji açığa çıktığını varsayınız. **a. $317,000 \text{ cal/mol}$ laktik asit, b. yaklaşık 16 ATP**).

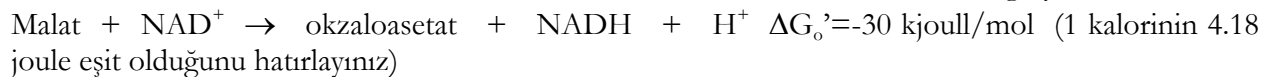


$$\Delta G_o' = -52,000 \text{ cal/mol}$$



$$\Delta G_o' = -686,000 \text{ cal/mol}$$

4. TCA döngüsünün son reaksiyonunda malatın dehidrojenasyonu ile okzaloasetat oluşur ve bu okzaloasetat başka bir asetil-CoA ile kondanse olarak sitrik asiti oluşturur ve döngü yeniden başlar:

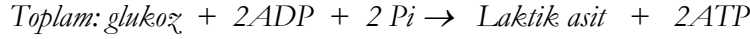
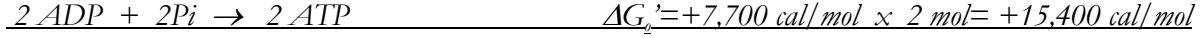


- Bu reaksiyonun 25 C'deki denge sabitesini (K_{eq}) hesaplayınız.
- Yukarıdaki $\Delta G_o'$ standart şartlar ve pH 7.0 durumunda olup a'daki K_{eq} , $K_{eq} = \frac{[\text{okzaloasetat}][\text{NADH}]}{[\text{malat}][\text{NAD}^+]}$ şeklindedir ve $\frac{[\text{NAD}^+]}{[\text{NADH}]}$ oranı 10 olduğunda mitokondrideki malat konsantrasyonu yaklaşık 0.20 mM'dir. Bu şartlar altında, mitokondrideki okzaloasetat konsantrasyonu nedir? (**a. 6×10^{-6} , b. $1.2 \times 10^{-8} \text{ M}$**)

5. Okzaloasetat belli kritik konsantrasyonların altına düştüğü zaman, TCA döngüsünün enzim ve kofaktörleri kullanılarak asetil-CoA'dan okzaloasetat sentezi yapılabilir mi? Eğer cevabınız evet ise açıklayınız, hayır ise biyosentetik (glukoneogenesis) amaçla kullanılan ve dolayısı ile konsantrasyonu TCA döngüsünde kullanılan miktardan daha düşük seviyelere inen okzaloasetatın yerine yeni okzaloasetat molekülleri nasıl yapılacaktır?

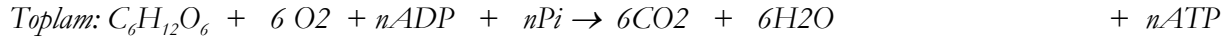
6. Her ne kadar TCA döngüsünde oksijen direkt olarak kullanılsa da, oksijensiz ortamda TCA döngüsü gerçekleşmez. açıklayınız.

7. Gliksilat döngüsü hangi canlıların hangi yapılarında? Hangi şartlar altında ve ne amaca yönelik olarak çalışır?



$$\Delta G_o' = (-52,000 \text{ cal/mol}) + 15,400 \text{ cal/mol} = -36,600 \text{ cal/mol}$$

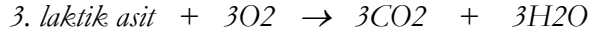
$$b. \text{Enerji verimliliği} = \text{harcanan enerji} / \text{elde edilen enerji} \times 100 = 15,400 / 52,000 \times 100 = \% 29.6$$



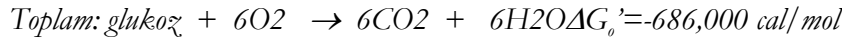
% 29.6 enerji eldesi verimliliği ile, teorik olarak mümkün enerjinin $686,000 \times 0.296 = 203,000 \text{ cal/mol}$ ATP yapımı için etkin şekilde harcanmış olur. Bu kadar serbest enerji ile:

$$1 \text{ mol ATP} / (7,700 \text{ cal/mol}) \times 203,000 \text{ cal/mol} = 26.4 \text{ mol ATP yapılabilir.}$$

d. Bu şekilde toplam $\Delta G_o' = -686,000 \text{ cal/mol} + (7,700 \text{ cal/mol ATP} \times 26 \text{ mol ATP}) = -485,000 \text{ cal/mol}$. Aerobik hücreler yukarıda anaerobik bir hücre için elde ettiğimiz % 29.6 verimlilikten daha verimli bir şekilde enerji elde ederler. Bir molekül glukozdan tam oksidasyon sonucunda 36 mol ATP elde edilebilir: $36 \text{ mol ATP} \times 7,700 \text{ cal/mol ATP} = 277,200 \text{ cal/mol glukoz}$. Dolayısı ile $277,200 / 686,000 \times 100 = \% 40.4$ Bu nedenle enerjilik $\Delta G_o' = -686,000 \text{ cal/mol} + 277,200 = -408,800 \text{ cal/mol}$



Glukozun karbondioksit ve suya oksidasyonu iki ana safhaya ayırırsak,

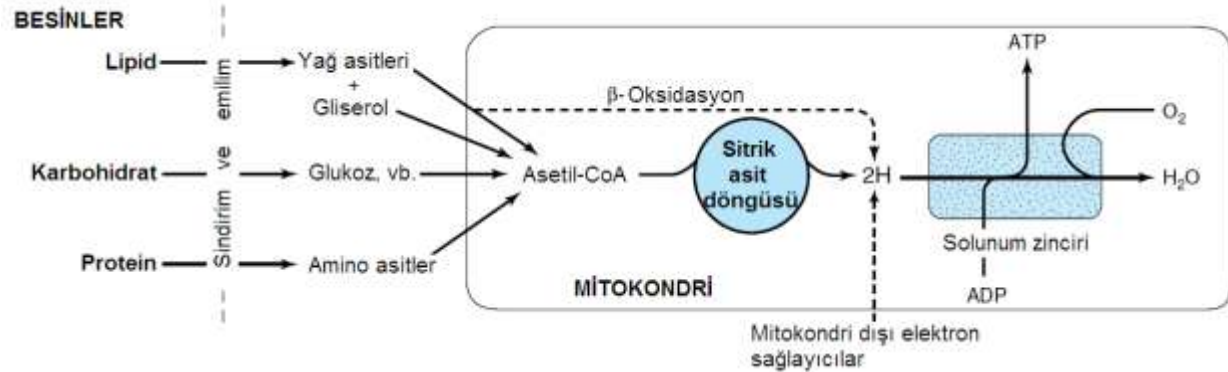


Buradan bilinmeyen $\Delta G_o'$ değerini $-634,000 \text{ cal}$ olarak buluruz. Ancak, bu değer 2 mol laktik asit için böyle olacaktı. Bir mol laktik asit içinse değer bunun yarısına, yani $-317,000 \text{ cal}$ 'ye denk gelir. Bu kadar serbest enerjinin ancak % 40 kadarı ATP yapımında kullanılıyorsa (derslerimizden hatırlayınız):

$$0.40 \times 317,000 = 127,000 \text{ cal, } 1 \text{ ATP'nin yapımı } 7,700 \text{ cal gerektiriyorsa; } 127,000 / 7,700 = 16 \text{ mol ATP}$$

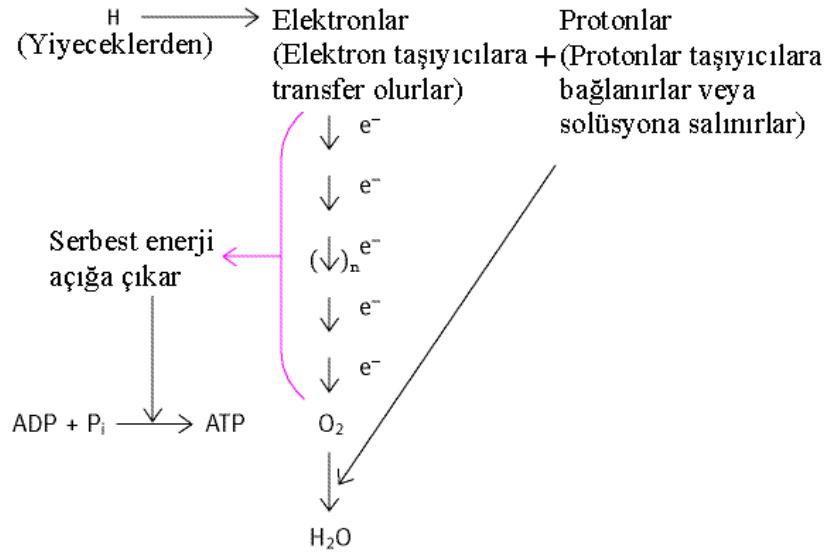
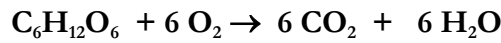
4 METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ III: ELEKTRON TRANSPORT VE OKSİDATİF FOSFORİLASYON

Oksijenli solunum yapan canlılarda, metabolik yakıt maddeleri (sekerler, yağ asitleri, bazı amino asitler, vb) oksijen tüketilerek karbon dioksit'e dönüştürülürler.

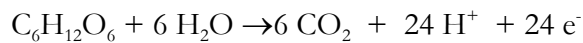


Şekil: Mitokondride yerleşik bulunan solunum zincirinin alınmış besinlerden ATP üretimindeki rolü.

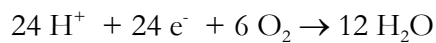
Örneğin glukozun tam olarak oksidasyonu:



Her oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu gibi yukarıdaki reaksiyon da iki yarım-reaksiyon şeklinde yazılabilir. İlkinde glukozun karbon atomları oksidize olur:



Bu reaksiyon zinciri glikoliz ve krebs döngüsü enzimleri ile gerçekleşir. İkincisinde ise moleküler oksijen redüklenir:

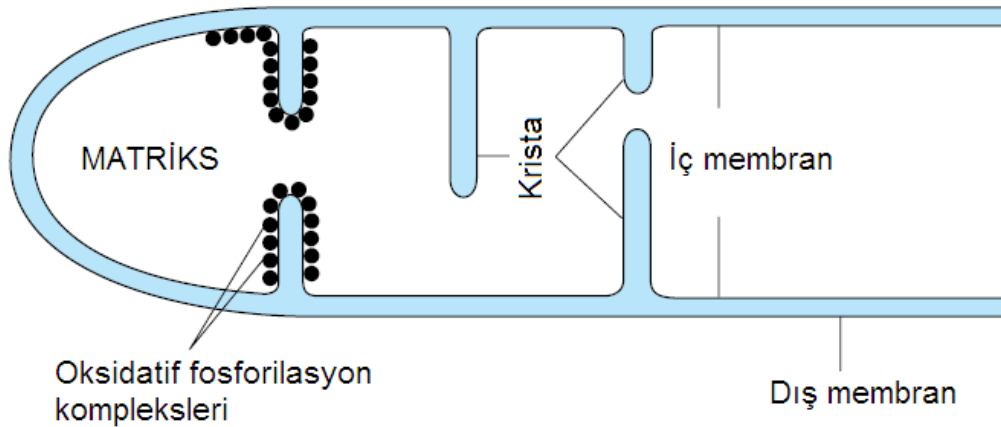


Yukarıdaki reaksiyona göre indirgenmiş yakıt moleküllerinden gelen 24 adet H^+ (proton) taşıdıkları 24 adet elektronla oksijene taşınarak onu H_2O 'ya redüklerler. Her çift elektronun 3 ATP molekülünün sentezini sağladığını hatırlayınız.

Ancak, bildiğiniz gibi glukozun oksidasyonundan ortama salınan yukarıdaki 12 çift elektron direkt olarak oksijen tarafından yakalanmazlar. Bunu yerine 10 adet NADH (2'ser tane glikoliz ve piruvat dehidrogenaz sistemi ile, 6 tane TCA'da) ve 2 adet $FADH_2$ (TCA'da) oluşturmak üzere NAD^+ ve FAD 'ye transfer edilirler. Daha sonra bu elektronlar mitokondriyel elektron-transfer zincirindeki (ETZ) elektron taşıyıcı proteinlere (örneğin, sitokromlar) verilir. ETZ'de sırası ile aşağıdaki olaylar gerçekleşir:

- 1) İndirgenmiş koenzimler olan NADH ve $FADH_2$ elektronlarını ETZ'deki proteinlere vererek NAD^+ ve FAD 'ye yeniden oksidize olarak, oksitlenmiş bu koenzimlerin yeni reaksiyonlar gerçekleştirmesi sağlanır (bildiğiniz gibi NAD^+ ve FAD bir çok dehidrogenazda elektron alma merkezleri olarak görev yaparlar).
- 2) Transfer edilen elektronlar 4 enzim kompleksindeki 10 kadar redoks merkezinin pes pese oksidasyon-redüksiyonunu sağlar. En son, elektronlar O_2 'i H_2O 'ya indirger.
- 3) Elektron transferi sırasında, protonlar ise mitokondrinin dış membranı ile iç membranı arasındaki bölgeye (intermembran) pompalanarak, mitokondri membranı boyunca bir proton gradiyentinin oluşmasına neden olur (dış kısım iç kısma göre daha elektropozitif olur). Bu elektrokimyasal gradiyente saklı bulunan enerji ADP ve P_i 'den ATP'nin sentezinin gerçekleşmesinde kullanılır ki bu olaya oksidatif fosforilasyon denir.

Şimdi, ökaryotik ETZ ve oksidatif fosforilasyonda oldukça önemli bir yer tutan mitokondriyi daha detaylı tanıyalım. Bu organel ökaryot hücrelerde oksidatif metabolizmanın merkezidir. Bu organel PDK (PDH), Krebs enzimlerini, yağ asidi oksidasyonu enzimlerini, ETZ ve oksidatif fosforilasyonda yer alan enzim ve redoks proteinlerini (sitokromları) içerir. Bu nedenle mitokondriye hücrenin enerji fabrikası veya dinamosu denir. Tipik bir ökaryot hücresi 2000 kadar mitokondri içerir ki bu hücrenin 1/5 volümüne denk gelir. Her mitokondri yaklaşık bir bakteri büyüklüğündedir (yani yaklaşık $1 \mu m$).



Şekil: Mitokondri iç ve dış membranları. İç membranın girintilerine krista denir ve üzerinde ETZ ve oksidatif fosforilasyon kompleksleri bulunur.

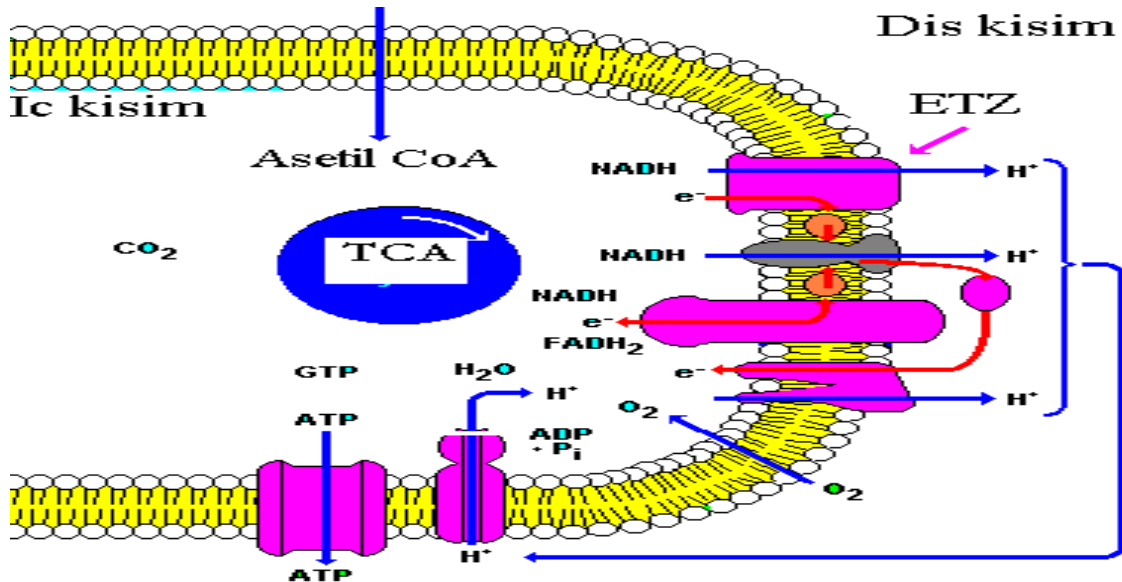
Bir mitokondrinin solunum oranı, iç membranın girintilerinin (krista) sayısı ile doğru orantılıdır. Çünkü, ETZ ve oksidatif fosforilasyon proteinleri bu membran üzerinde yerleşiktir. İç membranın çevrelemiş olduğu matriks (mitokondrinin sitoplazması) jöle gibi olup oksidatif metabolizma için bir

çok enzim, nükleotid kofaktorleri ve inorganik iyonlar içerir. Ayrıca, mitokondri kendi bir kaç proteinini yapan bir DNA ve RNA moleküllerine ve ayrıca bakteri ribozomlarına benzeyen ribozomlara da sahiptir. İki membran arası bölge ise, yapı olarak daha çok sitoplazmaya benzer. İç membran dış membrana göre daha çok protein taşır. İç membranın % 75'i proteinden oluşmuştur. Bu membran oksijen, karbon dioksit ve su gibi molekülleri serbestçe geçirir. ETZ proteinlerinin yanında, bu membran üzerinde ATP, ADP, piruvat, Ca^{+} ve fosfat gibi metabolitlerin geçicini sağlayan transport proteinleri de yerleşiktir. İç membranın sağlamış olduğu kontrollü geçirgenlik membran boyunca bir metabolit için konsantrasyon gradiyenti oluşmasına neden olur. bildiğiniz gibi glikolizten gelen NADH'lerin aerobik oksidasyonu için, bu moleküllerin mitokondriyel ETZ'ye gelmeleri gerekir. Ancak, mitokondriyel iç membran üzerinde NADH'yi transfer edecek herhangi bir protein bulunmaz. Bu nedenle, sitozoldeki NADH'ler uygun sistemler ile mitokondri içine taşınırlar. Bunlardan malat-aspartat sistemini hali hazırda Krebs döngüsünde gördük. Bu sistemde sitozolik okzaloasetat mitokondri içine transport için malata indirgenir. Malat, matrikste yeniden oksidize olarak eşdeğer indirgeyici kuvvetini ortama salar.

Oksidatif fosforilasyon sonucu mitokondri matriksinde elde edilen ATP'nin çoğu sitoplazmada kullanılır. Mitokondrinin iç membranı aynı zamanda bir ADP-ATP transport er proteini taşır. Bu transport er matriksten bir ATP'yi sitozolde hidroliz sonucu oluşan bir ADP ile degisır. Yani ATP mitokondriden sitozole, ADP ise sitozolden matrikse transport olur. ADP'nin fosforilasyonu için gerekli P_i de sitozolden matrikse bir $\text{P}_i\text{-H}^{+}$ simportu ile taşınır. Bu şekilde oksidatif fosforilasyonda süreklilik sağlanır. Son bir not: mitokondrilerimizin hepsini annemizden aldığımızı unutmayınız!!!!.. bu nedenle mitokondri ile belirlenen bir karakter annesel orijindir...

ELEKTRON TRANSPORT

NADH ve FADH_2 'deki elektronları oksijene taşıyan elektron taşıyıcı sistemler mitokondrinin iç membranı üzerinde yerleşiktirler. Bu redoks merkezlerinin bazıları membranda hareketli iken, diğerleri integral membran protein komplekslerine bağlı haldedirler.



Bu elektron taşıyıcı sistemlerin membrandaki dizilişi onların redüksiyon potansiyelleri hakkında bize fikir verir. NADH ve FADH_2 'den oksijene doğru standart redüksiyon potansiyelinde (yani elektronlara karşı affinite) artış gözlenir. Böylece elektronlar daha düşük standart redüksiyon

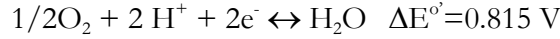
potansiyellerinden daha yüksek redüksiyon potansiyeline (en yüksek oksijen) doğru akarlar. Elektron transferi genel olarak ekzergoniktir.

ELEKTRON TRANSFERİNİN TERMODİNAMİĞİ

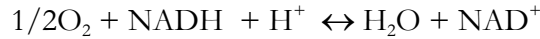
NADH'in oksijenle oksidasyonu için iki yarım reaksiyon:



ve



$\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$ yarım reaksiyonu daha yüksek standart redüksiyon potansiyeline sahip olduğundan, elektronlar için daha yüksek affiniteye sahiptir. Bu nedenle NADH reaksiyonu sola doğru çalışır ve açığa çıkan 2 elektron oksijen tarafından yakalanır:



Böylece,

$$\Delta E^{\circ} = 0.815 \text{ V} - (-0.315 \text{ V}) = 1.130 \text{ V}$$

Bu reaksiyonun (teorik) standart enerji değişimi,

$$\Delta G^{\circ} = -nF\Delta E^{\circ} \text{ formülü ile hesaplanabilir}$$

$$\Delta G^{\circ} = -2 \times 23 \text{ kcal/mol/V} \times 1.130 \text{ V}$$

$$= -52 \text{ kcal/mol}$$

Diğer bir deyimle 1 mol NADH'nin O_2 ile oksidasyonu (2e^- transferi), standart şartlar altında 52 kcal serbest enerji açığa çıkarır. Standart şartlar altında ADP ve P_i 'den ATP'nin yapımı için gerekli serbest enerji miktarı yaklaşık 7.4 kcal/mol olduğunu biliyoruz. Buradan çıkarabiliriz ki, NADH'in oksijen tarafından oksidasyonu bir kaç mol ATP'nin yapımını sağlayabilir. NADH'in oksidasyonunun ATP'nin sentezinde kullanımı mitokondrideki elektron transfer sisteminde yerleşik 3 protein kompleksi yardımı ile olur. Buna oksidatif fosforilasyon denir ve her bir NADH oksidasyonu yaklaşık 3 ATP'nin yapımına imkan verir. Böylece, standart biyokimyasal şartlar altında oksidatif fosforilasyonun termodinamik olarak etkinliği $3 \text{ ATP} \times 7.4 \text{ kcal/ATP} = 22 \text{ kcal}$ olup, bu da teorik olarak mümkün enerjinin yaklaşık % 42'sine denk gelir ($22/52 = 0.42$). Ancak hücrede (in vivo) bu oran % 50'nin üzerindedir. Bir karşılaştırma yaparsak, tipik bir araba motorunun enerji etkinliği % 30'dan azdır. Geri kalan enerji su ve ısı şeklinde kaybolur.

ELEKTRON TRANSPORT ZİNCİRİNİN YAPISI

İndirgenmiş koenzimlerden (NADH ve FADH_2) gelen elektronlar bir seri sitokrom aracılığı ile O_2 'ye transfer edilirler. Her ne kadar hemen her tur hücre oksijeni çok çabuk bir şekilde tüketse de, hücreden izole edilen şeker ve diğer organik asitlerin serbest oksijenle çok yavaş biçimde tepkimeye girdikleri gözlenmiştir. Bu nedenle hücrede oksijenin reaktivitesini arttıran enzim veya enzimler bulunmalıdır. Daha sonra demirin bu reaktivitede merkezi rol aldığı kanıtlanmıştır. Örneğin, CO , N_3^- ve CN^- gibi solunum inhibitörleri özellikle Fe ile kompleksler oluştururlar. CO-Fe bağlanımı reversibl olup, bu kompleks ışığa maruz bırakıldığında ayrışır. Farklı dalga boylarındaki ışığın Co-Fe kompleksinin ayrışmasını sağlayarak solunumun tekrar oluşması metodu ile enzim- CO kompleksinin absorpsiyon spektrumu elde edilebilir. Bu spektrallar göstermiştir ki, Fe enzime hem formunda bağlanır. Hemler demir porfirin olup hemoglobin, miyoglobin ve sitokromların prostetik grubunu

oluştururlar. Aerobik hücreler 3 ana tip sitokrom içerir: sitokrom *a*, sitokrom *b* ve sitokrom *c*. Her üç sitokrom 550-600 nm arasında karakteristik absorpsiyon bandlarına sahiptir. Solunum sırasında sitokromlardaki Fe atomları ferrus (Fe^{+2}) ve ferrik (Fe^{+3}) formları arasında bir oksidasyon-redüksiyon gösterir (Fe^{+2} indirgenmiş, Fe^{+3} yükseltgenmiş form). Oksitlenmiş ve redüklenmiş formların absorpsiyon spektralleri farklılık gösterir ve buradan hücredeki miktarları saptanabilir. Anaerobik şartlar altında sitokromlar hemen indirgenirlerken, oksijenli ortamda oksitlenirler. CO, N_3^- ve CN^- 'dan herhangi biri oksidasyonu bloke ederken, malonat, amital ve rotenon gibi kimyasallar sitokromların redüksiyonunu bloke ederler.

NAD ve sitokromların yanında, mitokondriyal ETZ başka elektron taşıyıcı moleküller de içerir: flavinler, kinonlar (koenzim Q), demir-sülfür proteinleri.

Suksinat veya NADH'dan elektronları ayıran dehidrogenazlar prostetik grup olarak flavinleri taşırlar. NADH dehidrogenaz prostetik grup olarak flavin mononükleotid (FMN) içerirken, süksinat dehidrogenaz flavin adenin dinükleotid (FAD) içerir. Bu koenzimler bir (semikinon form) veya iki elektron transfer reaksiyonlarını (FADH_2 veya FMNH_2) gerçekleştirirler.

Ubikinonun (UQ) diğer bir ismi benzokinon (BQ) olup aynı zamanda koenzim Q olarak da bilinir. Uzun bir izoprenoid yan zincirine sahip olan bu molekül oldukça hidrofobiktir. Bitki kloroplastlarında bu yapılar plastokinon, bakterilerde ise menakinon olarak adlandırılırlar. UQ mitokondri iç membranına gömülü hidrofobik bir polizoprenoid ucuna bağlanan ve elektron alıcı bir kinon grubuna sahiptir. Her ne kadar UQ membrana gömülü bulunsana, bu yapının oksidize ve redüklenmiş formları (UQ ve UQH_2) solunum zincirinin Kompleks I'i ile Kompleks III'u arasında lateral difüzyonla rahatça gider-gelir. UQ bir elektron kazanırsa semikinon iki elektronla ubikinon formuna dönüşür. Yani flavoproteinler gibi bir veya iki elektron transferinde rol oynar. Bakterilerde hücre membranından veya Ökaryotlarda mitokondrinin iç membranından kolayca geçebildiği için diğer elektron taşıyıcı moleküllere nazaran daha kolay enerji akışını (elektronları kendisinden sonra gelen sitokromlara vererek) gerçekleştirir. Çeşitli dehidrogenazlardan elektronları alan UQ'lar bu elektronları sitokromlara taşımada görevlidirler.

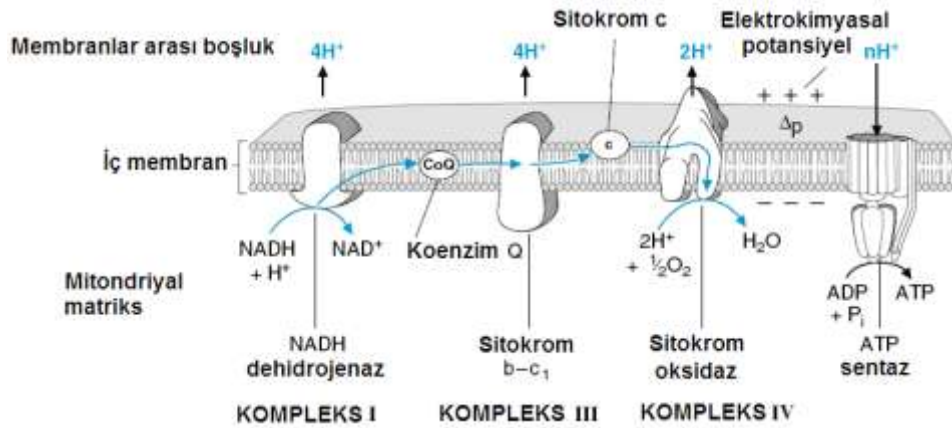
NADH dehidrogenaz, süksinat dehidrogenaz ve elektron transfer flavoproteini olan ubikinon oksidoredüktaz, proteindeki sistein amino asitlerindeki kükürde (diğer ismi ile sülfüre) demir atomu bağlı durumda bulunur. Bu çeşit proteinlere hem grubu taşımayan demir-sülfür proteinleri denir. Sitokromların tersine, bu proteinlerde demir atomu hama grubunun bir parçası şeklinde bulunmaz. Böyle proteinler bir veya bir kaç demir-sülfür merkezlerine sahiptirler ve tek elektron transferi gerçekleştirirler (Fe^{+3} veya ferrik demirin Fe^{+2} ferrus demire indirgenmesi şeklinde). Bu çeşit proteinler düşük standart redüksiyon potansiyellerine sahiptirler. Yani iyi birer elektron verici moleküllerdir. Bu nedenle bu proteinler daha çok solunum zincirinin başında yani oksijenden uzakta bulunurlar (oksijen solunum zincirinde en yüksek elektron redüksiyon potansiyeline sahip moleküldür).

Mitokondriyal ETZ'nin protein kompleksleri

Enzim kompleksi	Büyüklik (kDa)	Alt ünite sayısı	Prostetik gruplar
I NADH dehidrogenaz	850	>25	FMN, Fe-S
II Suksinat dehidrogenaz	140	4	FAD, Fe-S
III Ubikinon-Sitokrom <i>c</i> oksidoredüktaz (Sit. <i>bc₁</i>)	250	10	Hem, Fe-S
Sitokrom <i>c</i> *	13	1	Hem
IV Sitokrom oksidaz	160	6-12	Hem, Cu

*Sitokrom *c* her hangi bir enzim kompleksinin bir parçası değildir. Bu nispeten küçük protein komplekslere göre suda daha iyi eriyebilir ve kompleks III ile kompleks IV arasında hareket eder.

Elektron taşıyıcıların çoğu büyük kompleksler halinde bulunurlar. Sitokrom *c* ve UQ hariç, ETZ'nin önemli elektron taşıyıcıları büyük kompleksler halinde bulunurlar. NADH-dehidrogenaz (Kompleks I), NADH ile UQ' un redüklenmesini sağlar. Suksinat dehidrogenaz kompleksi (Kompleks II), süksinat tarafından UQ' un redüklenmesini sağlar. Sitokrom *bc₁* kompleksi (Kompleks III), elektronları indirgenmiş ubikinondan (UQH₂) sitokrom *c*'ye taşır. En son olarak sitokrom oksidaz (Kompleks IV), sitokrom *c*'deki elektronları alarak O₂'ye transfer eder. Şimdi bu kompleksleri biraz daha detaylı inceleyelim:



Şekil: Oksidatif fosforilasyon.

Kompleks I (NADH Dehidrogenaz Kompleksi): Mitokondrinin iç membranı üzerinde yer alan en büyük komplekstir. 26 polipeptid zinciri (alt ünite) ile molekül ağırlığı milyonlarla ifade edilir. Bu kompleks FMN ve bir çok demir-sülfür merkezli protein taşır. Elektronlar FMN aracılığı ile bu demir-sülfür merkezlere, bunlardan da UQ'a taşınarak onu redüklerler. Amytal (bir çeşit barbiturat), rotenon (insektisit) ve bir antibiyotik olan pierisidin A, Fe-S merkezlerden UQ'a elektron transferini inhibe ederler. Bu kompleksin NADH'yi bağlama bölgesi mitokondri matriksine doğru bulunur ve böylece TCA'da oluşturulmuş olan NADH'ler buraya rahatça bağlanarak oksidasyonu sağlanır. Bu kompleks yardımı ile ubikinon redüklenmiş olur ve indirgenmiş ubikinon (UQH₂) mitokondri iç membranının hidrofobik iç kısmında yerleşik olan Kompleks III'e difüze olur. UQH₂daki protonlar mitokondri matriksinden alınır. Elektron transfer reaksiyonları sırasında bu protonlar sitozolik kısımdaki intermembran sıvıya (mitokondrinin dış membranı ile iç membranı arası bölgeye) salınır.

Yani bu kompleks bir proton pompası gibi davranır. Bu protonların bir membran gradientini oluşturup ATP yapımını nasıl sağladığını daha sonra göreceğiz. UQ' un redüklenmesi,



şeklinde ifade edilebilir. Burada UQ hidrid iyonunu (iki e⁻ ve bir proton) matriksteki bir kaç çeşit dehidrogenaz tarafından oluşturulan NADH'dan bir protonu ise matriksteki solventten alır ve UQH₂'ye dönüşür.

Kompleks II (Suksinat Dehidrogenaz Kompleksi): Mitokondri iç membranında yerleşik yegane TCA döngüsü enzimidir (diğer TCA döngüsü enzimlerinin matrikste bulunduğunu hatırlayınız). Kompleks I'e göre daha basit ve küçük olsa da iki adet demir-sülfür proteini içerir ve koenzim olarak FAD taşırlar. Ayrıca iki küçük polipeptid de bu enzim kompleksinin UQ bağlamasını sağlar. Elektronların süksinattan FAD'ye ve buradan da Fe-S yardımı ile UQ'a tasindikları sanılmaktadır. Suksinat dehidrogenazın dışındaki matriks dehidrogenazları da elektronlarını UQ'a transfer ederler, ancak Kompleks II kullanılmadan bu gerçekleştirilir. Bu konuyu yağ asitlerinin oksidasyonunda isleyeceğiz.

Kompleks III (Sitokrom bc₁ Kompleksi): Molekül ağırlığı 450,000 olan bu kompleks mitokondri iç membranını bir baştan diğer başa geçen alfa-helikslerle membran gömülü durumdadır. Bu kompleks boyunca elektron transferi karışık olsada, bu kompleks sayesinde UQH₂ UQ'ya oksitlenir ve sitokrom c indirgenmiş olur. Bu kompleks Kompleks I ve IV gibi bir proton pompası olarak hareket eder. Mitokondri matriksine ve intermembran bölgeye bakan bölgelerinden dolayı, bu kompleks sayesinde UQH₂'un protonları intermembran bölgeye salınır ve böylece bir membran proton gradiyenti oluşur.

Kompleks IV (Sitokrom Oksidaz): Bu kompleks tarafından en son elektron alıcısı olan oksijenin redüksiyonu gerçekleşir. Bu kompleks iki tip sitokrom a içerir (a ve a₃). Bu sitokromlar iki hem (Fe+ porfirin halkası) grubunun yanında, kompleks iki bakır iyonu da taşır ki bunlar elektronların O₂' ye transferinde önemli rol oynarlar. Bu kompleks yardımı ile 4 elektronla O₂ redüksiyonu sağlanır. Bu sayede hidrojen peroksit veya hidroksil radikalleri gibi tam olarak indirgenmemiş ve hücre yapılarına tahrip edecek moleküllerin yapımı önlenmiş olur. Kompleks I ve III gibi, Kompleks IV de bir proton pompası gibi davranarak proton gradiyentinin oluşumuna katkıda bulunur.

ETZ boyunca oksijene elektron transferi oldukça ekzergonik reaksiyonlar (oksidasyon-redüksiyon) serisidir. Bu oksidatif fosforilasyonda, NADH'taki iki elektron solunum zinciri boyunca en son oksijene transfer edilirler:

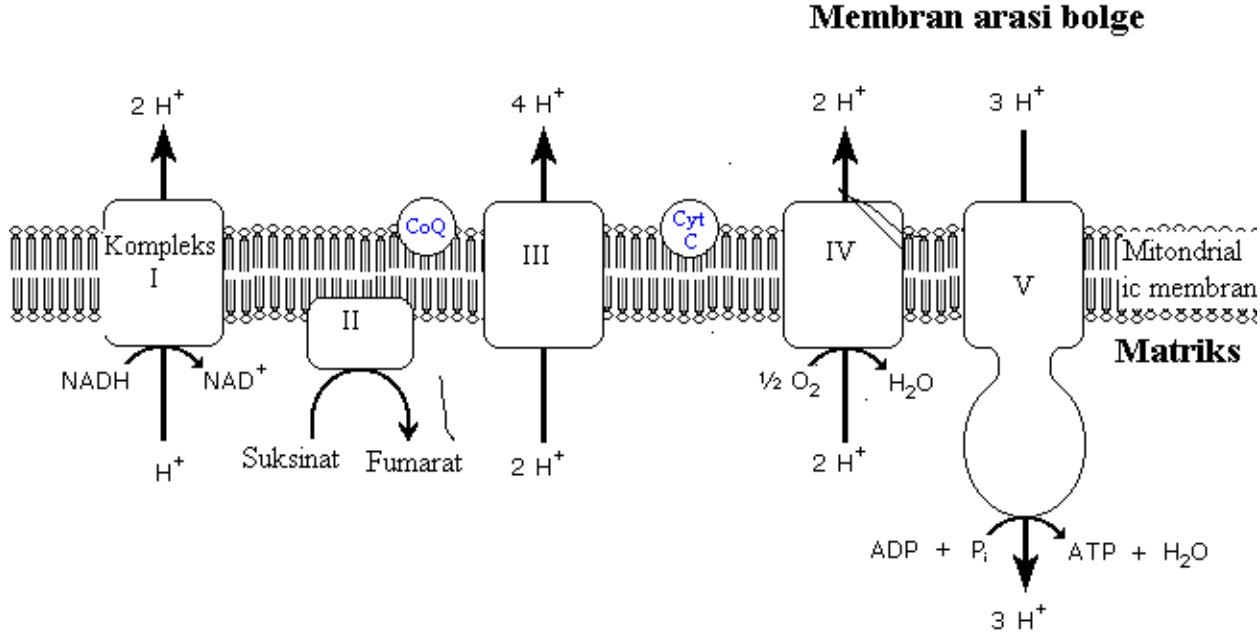


Buradaki NAD⁺/NADH redoks çifti için E_o'=-0.320 V iken, O₂/ H₂O çifti için E_o'=-0.816 V'tur. Dolayısı ile yukarıdaki reaksiyon için ΔE_o'=+1.14 V olup, standart enerji farkı, ΔG_o'=-nFΔE_o'=-52.6 kcal/mol'dur. Mümkün olan serbest enerjinin ancak % 40 kadarının ATP yapımında kullanıldığını biliyoruz. Buradan,

52.6 × 0.4= 21 kcal/mol NADH çıkar ki, 1 mol ATP yapımı yaklaşık 7,300 cal gerektiriyorsa, yukarıdaki serbest enerji ile yaklaşık 3 mol ATP yapılabilir. Yani 3 mol ATP/mol NADH.

Benzer bir hesaplama süksinat oksidasyonu (elektronların süksinattan ETZ boyunca O₂'ye transferi) için de yapılabilir. Ancak, standart serbest enerji farkı (ΔG_o) yaklaşık -36.4 cal/mol süksinat olup, bunun % 40'ı yaklaşık 14.56'ya tekabül eder ki, bu da yaklaşık 2 ATP yapımı demektir. Simdi bir mol NADH'dan neden 3 mol ATP yapılırken, 1 mol FADH₂'den neden 2 mol ATP yapıldığını anlamış

bulunuyoruz. FADH_2 'nin oksidasyonu Kompleks II'den baslarken, NADH 'in oksidasyonu Kompleks I'den baslar. Yani diğ er bir deyimle, mitokondride Kompleks I, III ve IV' ün kombine davranışı ile elektronlar NADH 'tan O_2 'ye transfer edilirken, Kompleks II, III ve IV' ün yardımı ile süksinattan (veya FADH_2) gelen elektronlar O_2 'ye transfer edilir.



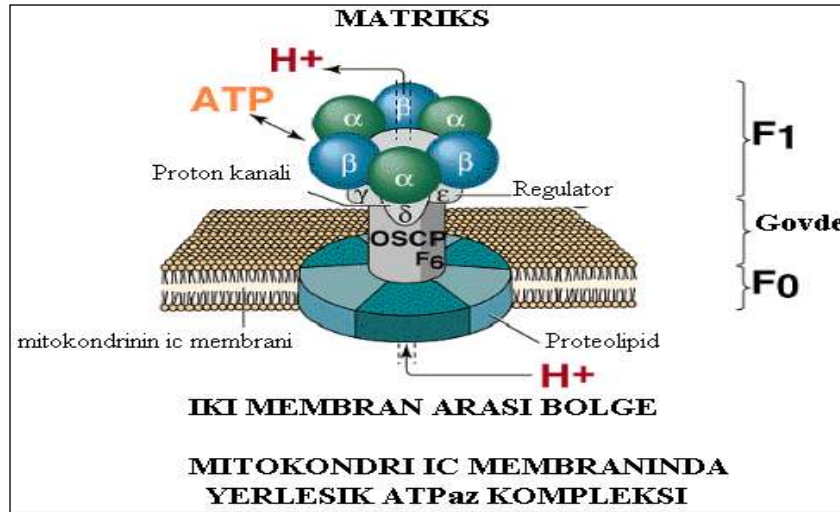
SOLUNUM ZİNCİRİNDE ELEKTRON TRANSFERİ ATP SENTEZİNİ NASIL MÜMKÜN KILMAKTADIR?

Bu soru mitokondriyal elektron transferinde ATP'nin yapımı konusundaki en temel sorudur ve buna cevap oluşturmak için bir çok teoriler ileri sürülmüştür. Bu teorilerden en kabul göreni 1960 yılında Peter Mitchell tarafından ortaya atılan kemoozmotik hipotezdir. Yukarıdaki gördük ki, ETZ boyunca elektron taşınımı ATP'nin yapımı için gerekli olan enerjiden çok daha fazla serbest enerji açığa çıkarmaktadır. Ancak, NADH 'nin O_2 oksidasyonu gibi ekzergonik bir reaksiyonla açığa çıkan enerjinin başka endergonik bir reaksiyon olan ADP 'ye P_i eklenmesinde (fosforilasyon) kullanılması nasıl açıklanabilir? Bunu açıklamak için, oksidasyon ile fosforilasyonun eşleşmesi olayını içine alan bir açıklama gerekir. Bunu da en iyi kemoozmotik hipotez yapmaktadır. Bu olay şöyle bir düzenekle gösterilebilir: Eğer hücrelerden mitokondrileri izole eder ve ATP , P_i ve süksinat gibi oksidize olabilen bir substrat içeren bir tamponun içine korsak 3 olay gözlenir. 1. Süksinat fumarata oksidize olur, 2. O_2 tüketilir (yani solunum gerçekleşir), 3. ATP yapılır (ortamdaki ADP ve P_i azalır). Bu şekilde yapılan çalışmalar göstermiştir ki, süksinatın elektron verici molekül olarak kullanılması ile 2 ATP yapılırken, NADH 'in elektron verici olarak kullanılması 3 ATP sentezini gerçekleştirir. Bu çoğu zaman P/O oranı olarak ifade edilir ve gram-atom oksijen başına tüketilen mol P_i 'ye eşdeğerdir (veya ATP/O_2). NADH için P/O oranı 3 iken, FADH_2 için 2'dir. Oksidasyon ve fosforilasyon olayının eşleşerek ATP yapımını sağladığı, her iki reaksiyon çeşidi için kullanılan inhibitörlerle kanıtlanmıştır. Oksidasyon-redüksiyon inhibitörleri (siyanid, CO , antimaycin A gibi) ATP sentezini bloke ederken, ATP sentezinin inhibisyonu (ATPaz enziminin oligomaycin gibi bir antibiyotikle inhibisyonu) aynı zamanda ETZ'yi bloke eder. Ancak, oksidasyon ve fosforilasyon olayları biri birinden ayrılabilirler. Bunun için, mitokondri membranları deterjan veya fiziksel olarak parçalanır (veya valinomycin, gramisidin gibi iyonofor (iyon taşıyıcı) denen hidrofobik maddelerle mitokondri membranından proton translokasyonu yapılabilir). Böyle bir ortamda süksinat veya NADH 'tan elektronların

membran parçaları üzerindeki ETZ kompleksleri yardımı ile O_2 'e transferleri hala gerçekleşirken, herhangi bir proton gradiyenti oluşmadığı için ATP sentezi gerçekleşmez. Aynı durum 2,4-dinitrofenolle (DNPH) de gerçekleşir. Fizyolojik şartlar altında DNPH, DNP'ye iyonize olur. İyonize form kuvvetli bir proton alıcı olarak davranır. İntermembran bölgeye gelen DNP ETZ ile buraya transloke edilmiş H^+ 'leri bağlayarak matrikse veya sitozole taşır. Böylece membran potansiyeli (ΔpH)'nı düşürür veya DNP konsantrasyonu yüksekse bu potansiyel tamamen yok edilir. Böylece ATP yapımı kısmen veya tamamen bloke edilmiş olur.

ATP SENTAZ

ATP sentezinden sorumlu olan bu enzim mitokondri iç membranı üzerinde yerleşik olup, F_1 ve F_0 olarak adlandırılan iki ana kısımdan oluşur. F_0 adını oligomycine duyarlılığından alır. F_1 kısmı matriksin içine doğru olup ADP ve AMP bağlama ve ATP sentezi için katalitik bölgelere sahiptir. F_0 ise mitokondri iç membranına gömülü durumdadır ve membranda bir kanal oluşturarak bu kanal vasıtası ile protonların membrandan geçimi sağlanır.



Kemoozmotik hipoteze göre oksidatif fosforilasyonun açıklaması: Oksidatif fosforilasyon olayında oksidasyonun esas amacı mitokondri iç membranı boyunca bir elektrokimyasal gradiyent oluşturmaya yöneliktir. ETZ boyunca elektronlar daha düşük redüksiyon potansiyeline sahip kompleksten daha yüksek redüksiyon potansiyeline sahip komplekse verilirken

protonlar ise 3 kompleks (Kompleks I, III ve IV) tarafından intermembran bölgeye atılırlar. Bu şekilde bir devamlı matriks ile intermembran bölgesi arasında bir proton konsantrasyon farkı (gradiyenti) oluşur. Matriks intermembran bölgeye göre daha elektronegatif (alkali) olur. Bu proton konsantrasyon farkı (ΔpH) ve elektrokimyasal potansiyel *proton-hareket ettirme kuvveti* olarak bilinir, oksidasyon enerjisinin bir kısmının kullanımını ifade eder. Protonlar F_0 'in oluşturduğu porlardan matrikse doğru gelirlerken F_1 'in katalitik aktivitesi ile ADP ve P_i 'den ATP sentezlenir. Her ne kadar ATP yapımı bir transmembran proton gradiyentinin enerjisine ihtiyaç duysa da, bu enerjinin ATP sentaz enzimine nasıl aktarıldığı bilinmemektedir. Proton gradiyenti oluşmazsa bile bu enzim ADP ve P_i kondensasyonunu gerçekleştirip ATP sentezleyebilmektedir. Ancak, bu durumda ADP ve P_i gibi oluşan ATP de enzimin yüzeyine bağlı kalır. ATP'nin kullanım ancak onun enzimden ayrılarak sitozole veya matrikse geçmesi ile mümkündür. Dolayısı ile, proton gradiyentinin esas amacının ATP sentezini gerçekleştirmek değil, sentezlenen ATP'nin enzimin yüzeyinden ayrılmasını sağlamak olduğu sanılmaktadır.

SİTOPLAZMADA OLUŞMUS NADH'LARIN ETZ BOYUNCA OKSİDASYON PROBLEMİ?

Hayvanlarda mitokondrinin iç membranında yerleşik NADH dehidrogenaz sadece matriksteki Narh'lardan elektron alabilir. Ancak, biliyoruz ki en azından glikoliz sonucu oluşan NADH'lar sitoplazmada kalır. Peki, bu sitozolik NADH'ların esasen NADH geçirmeyen mitokondri iç membranından matrikse taşınıp ETZ boyunca oksijenle NAD^+ 'ya oksidasyonları nasıl olmaktadır? Bu amaçla hücre özel alış-veriş sistemleri gerçekleştirir. Sitozolik NADH'lar indirekt bir yolla mitokondriye taşınırlar. Bunlardan en iyi bilineni karaciğer, böbrek ve kalp mitokondrilerinde olan malat-aspartat yoludur. Sitozolik NADH'nin indirgeyici eşdeğeri sitozolik okzaloasetata verilerek sitozolik malat dehidrogenaz yardımı ile malat oluşur. Malat, malat- α -ketoglutarat transport sistemini kullanarak mitokondri iç membranından matrikse gelir. Matrikste malattaki indirgeyici eşdeğer matriks malat dehidrogenaz yardımı ile matriksteki NAD^+ 'ye aktarılarak NADH oluşturulur. Bu NADH orijinal matriks NADH molekülleri gibi elektronlarını direkt olarak iç membran üzerindeki ETZ komponentlerine verir. Bir çift elektron O_2 'ye doğru ETZ boyunca geçerken 3 molekül ATP yapılır. diğer bir tip sitozolik NADH transfer yolu, genellikle beyin ve iskelet kaslarında olan gliserol-3-fosfat yoludur. Bu sistem malat-aspartat sisteminden farklıdır. Bu sistemde NADH'nin eşdeğer indirgeyici gücü Kompleks I (NADH dehidrogenaz)'e değil, Kompleks III'e verilir. Dolayısı iki elektron başına 3 ATP değil, 2 ATP yapılır.

Bitkilerin mitokondrisindeki NADH dehidrogenaz farklı olarak öyle bir konumda bulunur ki, sitozolik Narh'lardan direkt olarak elektronları alıp ETZ'ye aktarabilmektedir.

Aerobik hücreler ATP'lerinin çoğunu oksidatif fosforilasyondan karşılarlar

Bir molekül glukozun tamamen CO_2 'ye oksidasyonu sonucu glikoliz'ten 2 molekül NADH, 2 molekül ATP; piruvatın mitokondriyal matriksteki oksidasyonundan 2 NADH; ve TCA sonucunda ise 2 ATP, 6 NADH, 2 FADH_2 açığa çıkar. Matriksteki her molekül NADH mitokondriyal oksidatif fosforilasyon sonucu 3 ATP, FADH_2 ise 2 ATP yapacak miktarda enerji salınımı yapar. Sitozolik NADH'lar ise mitokondri içine taşınımları takip ettikleri yola göre 3 veya 2 ATP yapımını sağlarlar. Böylece, bir molekül glukozun tam oksidasyonu sonucu 36 veya 38 ATP yapılmış olur (yani beyin ve iskelet kasında 36 ATP, kalp, böbrek ve karaciğer gibi dokularda 38 ATP).

GLUKOZUN KOMPLE OKSİDASYONUN ATP VERİMİ:

Metabolizma	Direkt ürün	ATP
Glikoliz	2 NADH (sitozolde)	4 veya 6*
	2 ATP	2
Piruvat dehidrojenaz (2 piruvat/glukoz)	2 NADH (matriks)	6
Asetil-CoA Oksid. (TCA, 2 asetil/gluk)	6 NADH (matriks)	18
	2 FADH_2	4
	2 ATP veya 2 GTP	2

Toplam ATP/glukoz 36 veya 38

* NADH'nin matrikse geçmesi için kullanılan yola göre NADH başına 2 veya 3 molekül ATP oluşabilir.

Bir karşılaştırma yaparsak, anaerobik şartlar altında glikoliz (laktat fermentasyonu) glukoz başına sadece 2 molekül ATP yapar. Dolayısı ile oksidatif fosforilasyonun ortaya çıkması ile katabolizmanın enerji verimi büyük ölçüde artış göstermiştir. Oksidatif fosforilasyonla teorik olarak mümkün enerjinin ancak % 40 kadarı ATP (yani enerji) yapımında kullanılır. İnsan yapımı makinelerle karşılaştırıldığında bu enerji verimliliği oldukça yüksektir. Standart şartlar altında toplam serbest enerjiden % 40 kadar olan enerji verimliliği (ATP hidrolizi yaklaşık 7.3 kcal/mol), AMP ve P_i 'nin 1 M'dan çok daha düşük konsantrasyonlarda olduğu hücre içinde ATP sentezi verimliliği % 50'in üzerine çıkar (ATP hidrolizi yaklaşık 12 kcal/mol). Yağ asitlerinin ve amino asitlerin oksidasyonu sonucu açığa çıkan NADH ve $FADH_2$ 'ler de glukoz katabolizmasına benzer şekilde mitokondride oksidatif ve fosforilasyon prosesleri ile ATP yapımında kullanılırlar. Yağ asitlerinin ve amino asitlerin oksidasyonu ve enerjistiklerini bundan sonraki iki dersimizde işleyeceğiz.

OKSİDATİF FOSFORİLASYONLA MİTOKONDRİDE OLUŞAN ATP'NİN SİTOZOLDE KULLANIM PROBLEMİ?

Bütün hücresel prosesler için gerekli olan ATP'nin yapımında dinamo görevini mitokondriler yapar. Ancak, bu hücreler prosesler için yapılan ATP'nin mitokondri matriksinden sitozole transferi gerekir. Böylece sitozoldeki bazı metabolik reaksiyonların aktivasyonu için bir inputu sağlanır ve daha çok ATP yapılır. ATP ve ADP sahip oldukları elektrik yüklerden dolayı (ATP^{4-} , ADP^{3-}), hidrofobik membranlardan geçemezler. Bu olayı mitokondri iç membranında yerleşik bir transport proteini (ADP-ATP transporteri) ile yapar. Bu transporter vasıtası ile sitozoldeki ADP, matriksteki ATP ile değiştirilir (antiport sistem). Bu sistem sayesinde esasen matrikste yapılan ancak daha çok sitoplazmada kullanılan ATP sitozole geçerken, ADP matrikse taşınır. Böylece, daha elektronegatif olan ATP membran potansiyelinin düşmesine neden olur (ETZ'de proton gradiyenti oluşumu sırasında intermembran bölgenin matrikse göre daha elektropozitif olduğunu hatırlayınız). Böylece ATP'nin yapımı için mümkün olan serbest enerjiden daha az ATP yapımı gerçekleşir.

OKSİDATİF FOSFORİLASYONUN REGÜLASYONU

Mitokondriyal solunum oranı (oksijen alınımı) yüksek oranda regüle edilen bir prosestir. Fosforilasyon için substrat olarak kullanılan ADP'nin eksikliği bu çeşit solunumu düşürür. Hücre içi ADP konsantrasyonu hücrenin enerji durumu hakkında bize fikir verir. Diğer ilgili bir ölçüm $[ATP]/[ADP][P_i]$ oranıdır. Normalde bu oran oldukça büyüktür ve böylece ATP-ADP sistemi full fosforile olmuş halde bulunur. Hücrede enerji gerektiren olayların sayısı arttıkça (örneğin, protein sentezi) ATP'nin ADP ve P_i 'ye yıkımında artış görülür ve yukarıdaki oran düşer. Ortamda ADP'nin birikmesi solunumu arttırır ve bu şekilde yeni ATP eldesi sağlanmış olur. Bu durum yukarıdaki normal yüksek oran sağlanıncaya kadar devam eder ve normal oran sağlanınca solunum tekrar yavaşlar. Normal konsantrasyonlarda ATP varlığında solunumun düşer. Bu duruma ters durum yeni doğan bebeklerde boğazın arka tarafında bulunan ve **kahverengi yağ** olarak da bilinen özelleşmiş adipoz dokusunda görülür. Bu dokuda besinlerin oksidasyonu ATP üretmek amacı ile değil yeni doğanın vücut ısını muhafaza etmek için ısı yapımında kullanılır. Kış uykusuna yatan hayvanlarda da bu doku büyük miktarlarda bulunur. Bu dokunun kahverengi görünmesinin sebebi yüksek miktarda mitokondri ve dolayısı ile görünen ışığı absorbe eden hem grubu taşıyan sitokrom içermelerinden kaynaklanır. Elektronların oksijene transferi normal mitokondrilerdeki gibi ETZ üzerinden olurken, bu dokunun mitokondrilerinin iç membranında yerleşik bulunan **termogenin** proteini protonların ATP sentezi kullanmadan matrikse gelmelerini sağlar ve bu şekilde proton translokasyonu ATP değil ısı üretimine sebep olur.

Genel büyük katabolik yollar (glikoliz, TCA, yağ asiti oksidasyonu, amino asit oksidasyonu ve oksidatif fosforilasyon) biri birine bağlanan ve ortak düzenlenen mekanizmalara sahiptirler. Bu şekilde davranarak beraber fonksiyon yaparlar ve ATP ve biyosentetik prekursorleri üretmek için kendi kendilerini düzenlerler. ATP ve ADP'nin konsantrasyonları sadece elektron transfer ve oksidatif fosforilasyon oranını belirlemez fakat TCA, glikoliz ve piruvat oksidasyonunu da belirler. Her ne zaman ATP gereken konsantrasyonun çok altına düşerse elektron transfer oranı ve oksidatif fosforilasyon artar. Aynı anda, TCA döngüsü üzerinden pirüvatın oksidasyonu da artar ve ETZ boyunca elektron transfer oranı artar. Bu olaylar aynı zamanda glikolizin de daha hızlı oranlarda olmasına sebep olarak piruvat oluşumunu artırır. Normal ATP konsantrasyonu sağlanıncaya kadar bu olaylar yüksek hızda devam ederler.

MİTOKONDİRİ

Mitokondriyi ilk dönem ilk dersimizde hücre konusunda genel olarak tanımıştık. Ancak, özellikle bu konumuzun esas elementi olan bu organelin başka yönleri de vardır. Bu organel kendi genomuna yani özel DNA'sına sahiptir. DNA'sı halkasal formda olup ökaryotik kromozomlardan çok bakteri kromozomuna benzerlik gösterir. ETZ'nin 13 adet proteini de kodlayan toplam 37 geni vardır. Ancak, mitokondriyel proteinlerin çoğu yine nükleer (yani hücrenin kromozomları) genler tarafından kodlanır ve sentezlenen proteinler mitokondri oluşumunda görev alır. Mitokondriyal DNA ile taşınan en iyi bilinen genetik hastalık kısmi veya tam körlüğe neden olan **Leber'in optik nöropathi'sidir**. Gelişen embriyo hemen bütün mitokondrilerini anneden aldığından, bu çeşit bir hastalık sadece anneden geçer. Döllenenmiş yumurta oldukça fazla sayıda mitokondri içerirken, çok daha küçük olan sperm az sayıda mitokondri içerir ve döllenme sırasında bu mitokondriler yumurtaya geçemezler. Mitokondriler sıfırdan oluşmazlar. Bir mitokondri ancak başka bir mitokondrinin bölünmesi ile ortaya çıkar. Mitokondrilerin DNA, ribozom ve bölünmelerinin bakterilere benzemesi bunların **endosimbiyotik** bir bakteriden orijin aldıkları hipotezinin ortaya atılmasına neden olmuştur. Bu teoriye göre, aerobik metabolizmayı gerçekleştiren ilk organizmalar prokaryottu (yani bakteri). İlk primitif ökaryotlar ise anaerobik (fermentatif) idi ve prokaryotlarla simbiyotik bir ilişkiye girerek (bakteriyi sitozollerine alarak) oksidatif fosforilasyon yapabilme kabiliyeti kazandılar.

Bakteriler mitokondrilere sahip değildir. Bunlarda oksidatif fosforilasyonla ATP yapımı plazma membranında yerleşik ETZ sistemi ile olur. ETZ'nin elektron taşıyıcı kompleksleri mitokondrilerdekilerle aynı olmamakla beraber oldukça benzerdirler ve aynı sıra ile bulunurlar. Dehidrogenazlar bakteri hücresinin sitozolünde bulunurken, solunum zincirinin elektron taşıyıcıları plazma membranında gömülü bulunurlar. Protonlar membrandan dışarı pompalanırken elektronlar oksijene transfer edilir. F_1F_0 ATP sentaz kompleksi plazma membranının üzerinde bulunur. Aerobik bakteriler NAD-bağımlı elektron transferini substratlardan O_2 'ye yaparken sitozolik ADP'nin fosforilasyonu sağlanmış olur.

SORULAR

1. Glukozun karbon dioksite tam olarak oksidasyonundan elde edilen ATP bazı sistemler için 36 iken, diğer bazı sistemler için 38 olarak verilir. Neden?
2. ETZ sisteminde oksidasyon olayı ile fosforilasyon nasıl eşleşir? Yani, oksidasyon-redüksiyon potansiyeli ADP ve P_i 'den ATP sentezini nasıl gerçekleştirir. Detaylı açıklamayı yapınız.
3. Glukoz kullanan anaerobik bir hücre kültürüne O_2 verdiğinizde, hücrelerin glukoz kullanım oranı artar mı? düşer mi?. Neden?

4. Yukarıdaki sistemde oksijenin laktat oluşumuna etkisi ne olur?

5. TCA'daki süksinat dehidrogenaz hariç, glikoliz ve TCA'daki tüm dehidrogenazlar elektron alıcı olarak NAD^+ kullanırlar. Süksinat dehidrogenaz bu amaç için FAD kullanır. Neden? (Not; NAD^+/NADH için $E_o' = -0.32\text{V}$; FAD/FADH_2 için $E_o' = 0.052\text{V}$).

6. Mitokondride elektron transfer oranı ATP'ye olan ihtiyaçla belirlenir. Böylece, ATP'nin kullanımına fazla bir ihtiyaç duyulmayan durumlarda solunum zincirindeki elektron transfer oranında da düşüş görülür. Tersine yüksek ATP ihtiyacı durumunda ETZ elektron transfer oranında da artış görülür. Bu şartlar ve NADH'nin elektron verici olarak kullanıldığı durumlarda kullanılan her oksijen atomu başına 3 molekül ATP yapılır ki buna P/O oranı (veya $\text{P}/2e^-$ oranı) denir. Yani, bu şartlar altında $\text{P}/\text{O} = 3$ 'tur. Bu oranın sıfıra yaklaşması ölüme neden olur.

a. ETZ'yi bloke eden bir inhibitörün düşük ve yüksek konsantrasyonlarda kullanımı P/O oranını nasıl etkiler?
b. Bu çeşit inhibitörlerin yutulması halinde, terleme baslar ve vücut ısı artar. Moleküler terimlerle bu olayı açıklayınız.

c. Bu çeşit inhibitörlerden biri olan 2,4-dinitrofenol solunumu değil ATP sentezini inhibe (bu inhibitörle intermembran bölgedeki protonlar ATP sentaz enzimini kullanmadan matrikse transport edilirler) eder ve bir zamanlar şişman insanlarda kilo kaybı için kullanıldıysa da, körlüğe ve hatta ölümlere sebep olmasından dolayı, yasaklandı. Bu inhibitör nasıl kilo kaybına ve ölüme neden olabilmekte idi? Ne solunumu ne de ATP sentezi inhibe eden dinitrofenol, ATP oluşumunu nasıl inhibe eder?

7. ETZ'deki her elektron taşıyıcının redüksiyon seviyesi mitokondrinin içinde bulunduğu durumla belirlenir. Örneğin, oksijen seviyesi ve NADH konsantrasyonu yüksekse, elektronlar substratlardan oksijene transfer edilirken bu taşıyıcıların redüksiyonunda düşüş gözlenir. Elektron transferinin bloke (inhibe) edilmesi durumunda, inhibisyon bölgesinden önce gelen taşıyıcılar daha indirgenmiş durumda bulunurlarken, inhibisyon bölgesinden sonra gelen taşıyıcılar ise daha oksidize (yükseltgenmiş) halde bulunurlar. ETZ sistemi UQ, sitokrom b_{c1} , sitokrom c , ve sitokrom $a + a_3$ 'ten oluşan bir hücrede aşağıdaki durumlar altında bu elektron taşıyıcıların oksidasyon durumu ne olur?

- Bol NADH ve O_2 , fakat ortama siyanid ilave edilmiş.
- Bol NADH fakat ortamdaki O_2 tamamen tüketilmiş.
- Bol O_2 fakat ortamdaki NADH tamamen tüketilmiş.
- NADH ve O_2 bol miktarda.

8. Ökaryotik hücreler veya aerobik bakteriler tarafından glukozun oksidasyonu önemli miktarda ATP yapımını mümkün kılar. Ancak, glukozun serbest enerjisinin % 100'u bu amaçla kullanılmaz. Bir molekül glukozun yakılması ile sağlanabilecek teorik 686,000 cal enerjinin ancak 290,000 cal'si ATP yapımında kullanılır. ATP yapımında kullanılmayan enerjiye ne olur?

9. Süksinat ve malonat içeren bir ortamda inkübe edilen mitokondriler, sadece süksinat içeren bir ortamda inkübe edilen mitokondrilerden daha az oksijen tüketirlerken, P/O oranlarında önemli bir değişiklik olmaz. Neden? (Not: Malonat Krebs tarafından süksinat dehidrogenaz inhibitörü olarak kullanılmıştır).

10. Glukozun CO_2 ve suya komple oksidasyonunu özetleyiniz (Not: enerji eldesi için önemli reaksiyon basamaklarını, piridin nükleotid, ATP sayısı, vs).

11. Bir molekül pirüvatın TCA ve ETZ'de oksidasyonundan kaç molekül ATP açığa çıkar? Şematize ediniz.

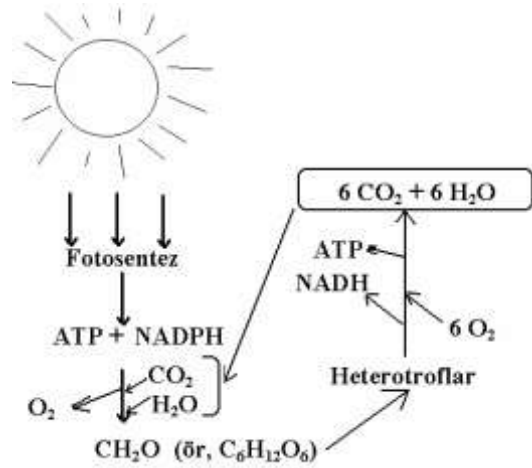
12. Bir molekül asetil CoA'nın TCA ve ETZ'de oksidasyonundan kaç molekül ATP açığa çıkar? Şematize ediniz.

5 METABOLİZMA VE ENERJİ ELDESİ IV: FOTOSENTEZ

Dünyamızdaki tüm enerjinin kökeninde güneşten gelen ışık enerjisi yatar. Bu çeşit bir enerjiyi bağlama kapasitesine sahip yegâne organizmalar ise fotosentetik meknizmaya sahip olanlardır. Fotosentezle, fiziksel bir varlık olan ışık enerji kaynağı olarak kullanılarak inorganik maddeler olan karbon dioksit ve sudan organik maddeler üretilir. Dolayısı ile tüm canlıların yapısında bulunan organik maddeler temelde böyle fotosentetik özellikleri olan organizalardan orijin alır. Bu organizmaların bizler için en önemlileri ise yeşil bitkilerdir.

Bitkilerin diğer bir önemi de onların besin kaynağı olarak tüketilmelerinde yatar. Dünyamızda yaklaşık 350 bin bitki türü olup, insanlar bunlardan 10 bin tanesini besin olarak kullanır. Ancak, besin maddelerimizin % 90'ı 20 kadar bitki türünden gelir.

Yüksek bitkilerdeki en aktif fotosentetik doku yapraklardaki mezofildir. Mezofil hücreleri birçok ışık absorbe edici pigment olan klorifillere sahip kloroplasta içerirler. Fotosentezde, bitki güneş enerjisini kullanarak suyu oksijene yükseltirken, havadan aldığı karbon dioksiti de daha büyük karbon moleküllerine (esasen şekerlere) indirgerler. CO_2 'nin redüksiyonu ile sonuçlanan bir seri karmaşık reaksiyonlar tilakoid reaksiyonlarını ve karbon fiksasyon reaksiyonlarını içerir. Fotosentezin **tilakoid reaksiyonları** kloroplastın *tilakoidler* denilen özelleşmiş iç membranlarında gerçekleşirler. Bu tilakoid reaksiyonlarının son ürünleri yüksek enerjili bileşikler olan ATP and NADPH olup **karbon fiksasyon reaksiyonlarında** şekerlerin sentezinde kullanılırlar. Bu sentetik reaksiyonlar kloroplastın "stroma"sında gerçekleşir. Stroma, tilakoid membranları çevreleyen sıvı kısımdır. Diğer bir deyimle bu sıvı kısım mitokondrinin matriksine eşdeğerdir. Kloroplastta ışık enerji "fotosistemler" adı verilen iki fonksiyonel birimle kimyasal enerjiye dönüştürülür. Absorbe edilen ışık enerji elektronları bir seri elektron verici ve alıcı bileşiklere vermede kullanılır. Elektronların çoğu sonuçta NADP^+ 'den NADPH ve suyu oksijene oksidize etmekte kullanılır. Işık enerji aynı zamanda tilakoid membranlar boyunca bir proton-hareket kuvveti oluşturmada da kullanılırlar ki bununla ATP sentezlenir (Mitokondride olduğu gibi).



Işık hem partikül ve hem de dalga karakteristiğine sahiptir. Fizik biliminin 20. y.y.'daki en büyük başarısı ışığın bu özelliklerinin keşfine dayanır. Işığın dalgası onun *dalga boyu* ile ilişikli olup iki dalga arasındaki mesafeyi ifade etmek için kullanılır ve Yunan alfabesinde lambda (λ) ile gösterilir. Frekans ise belli bir zaman içinde gözlenen dalga sayısını ifade etmek için kullanılır ve yine Yunan alfabesindeki nü (ν) harfı ile gösterilir. Dalga boyu, frekansı ve herhangi bir dalganın hızı aşağıdaki basit formülle gösterilir:

$$c = \lambda \nu$$

c dalganın hızı olup burada ışık hızına (yani $3.0 \times 10^8 \text{ m} \times \text{s}^{-1}$) denktir. Işık ayrıca "foton" adını verdiğimiz bir partiküldür. Her foton "kuantum" adı verilen belli bir enerji seviyesine sahiptir. Bir fotonun enerjisi (E) ışığın frekansına bağlı olup Planck'ın kanunu ile ifade edilir:

$$E = h \nu$$

h is Planck sabitidir ($6.626 \times 10^{-34} \text{ J s}$).

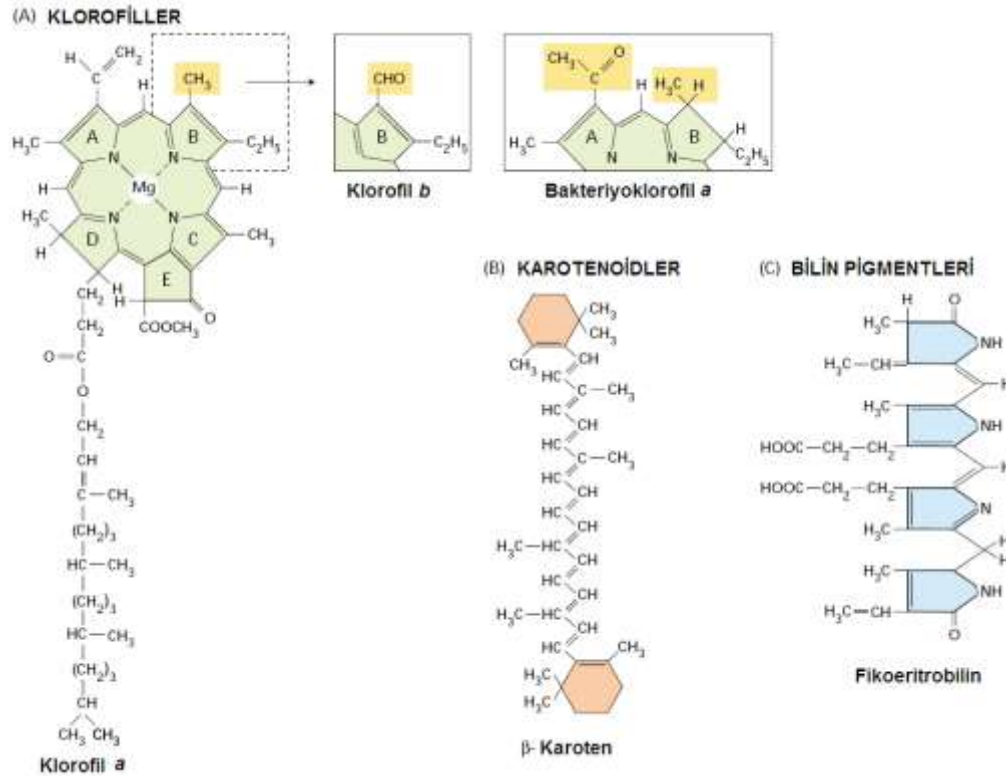
Güneş ışığı farklı frekanslarda yağan bir foton yağmuruna benzetilebilir. İnsan gözü sadece küçük belli bir aralıktaki frekanslara karşı duyarlıdır. Bu frekanslar elektromanyetik şuanın gözle görünen ışık bölgesini oluşturur. Yüksek frekanslı ışık mor-ötesi dalga boylarını (ultraviyole) yaparken, düşük frekanslı (yüksek dalga boyları) ışık kızıl-ötesi bölgede bulunur.

Işığı emen (İng. absorption) ve yansıtan (İng. emission) moleküllerin elektronik durumlarında değişiklik olur. Klorofilin gözümüze yeşil görünmesinin sebebi, bu molekülün esas olarak ışığı mavi ve kırmızı bölgede absorbe etmesi ve yeşil dalga boyunda (550 nm) ise yansıtmasıdır.

Fotosentetik Pigmentler ışığı absorbe ederek fotosentezi desteklerler. Güneş ışığı önce bitkinin pigmentleri tarafından tutulur. Fotosentezde aktif bir rol üstlenen bütün pigmentler kloroplastta bulunurlar. **Klorofiller** ve bazı bakterilerde bulunan **bakteriyoklorofiller** fotosenteik organizmaların tipik pigmentleridir. **a** ve **b** klorofilleri yeşil bitkilerin esas pigmentlerini oluştururken, **c** ve **d** klorofilleri bazı protist ve siyanobakterilerde bulunurlar.

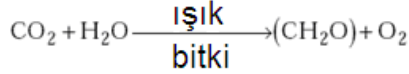
Tüm klorofiller hemoglobin ve sitokromlarda bulunan porfirin benzeri karmaşık bir halkasal yapıya sahiptirler. Buna ilaveten uzun bir hidrokarbon (yağ) zinciri halkaya bağlı durumda bulunur. Bununla klorofil çevresindeki hidrofobik kısma bağlanır.

Fotosentetik organizmalarda bulunan çeşitli **karotenoidlerin** hepsi linear moleküller olup çok sayıda çift bağ içerirler. Bu bileşiklerin absorpsiyon bantları 400 ila 500 nm arasında bulunduğundan, karotenoidler gözümüze turuncudan mora farklı renklerde görünebilirler. Laboratuvarın dışında yaşayamayan mutant organizmalar hariç, karotenoidler tüm fotosenteik organizmalarda bulunurlar, Aborbe ettikleri ışığı fotosentez için sonuçta klorofillere verdikleri için karotenoidlere “yardımcı pigmentler” denir.



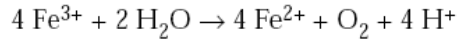
Şekil: Işığın absorpsiyonunu (emilimini) sağlayan bitkisel pigmentler.

Fotosentez, “ışık bağlama antenlerinde” ve “fotokimyasal reaksiyon merkezlerinde” gerçekleşir. Klorofil veya karotenoidler tarafından bağlanan ışık sonuçta kimyasal bağlarla oluşan kimyasal enerji saklında saklanır. Bu çeşit bir dönüşüm (fiziksel bir yapı olan ışığın kimyasal bir yapı olan organik maddeye dönüşümü) için bir seri kompleks elektron verici ve alıcı reaksiyonlarla gerçekleşir. Pigmentlerin çoğu bir “anten” görevi yaparak ışığı toplar ve “reaksiyon merkezlerine” transfer ederler. Bu reaksiyon merkezlerinde kimyasal oksidasyon-redüksiyon olayları gerçekleşir ve radyant enerji (ışık enerjisi) kimyasal madde formuna (ör. şekerlere) çevrilir. Böyle veya buna benzer bir enerji imputu olmasaydı, su ve karbon dioksitten glukozun kendiliğinden oluşması tüm evreninin tarihi boyunca mümkün olmayacaktı.



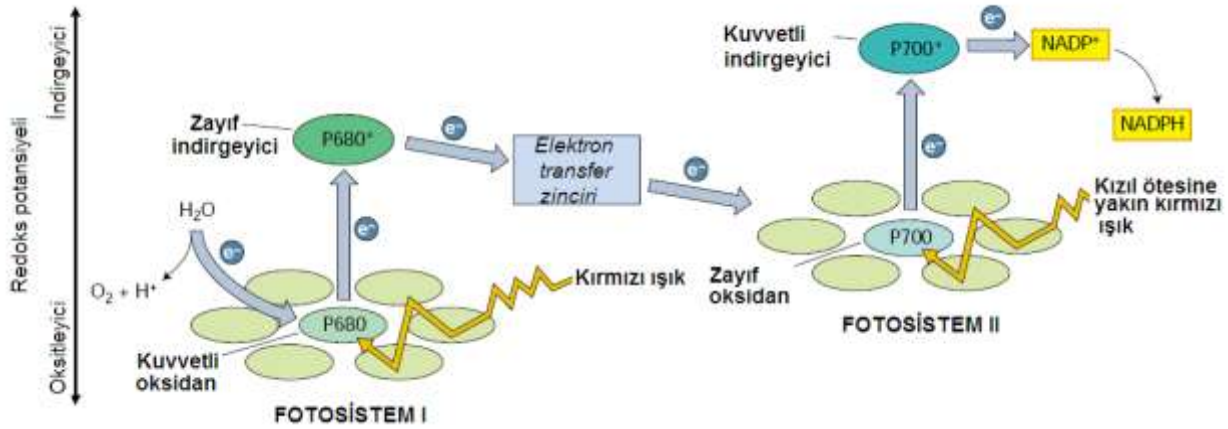
CH₂O glukoz molekülünün 1/6'sı olduğundan, yukarıdaki tipte bir reaksiyonun gerçekleşmesi için ışığın 10 fotonuna ihtiyaç vardır.

Işık NADP'nin redüksiyonunu ve ATP oluşumunu sağlar. Fotosentezin esaslı bir kimyasal redoks sistemine dayalı olup, bu olayda bir maddeden elektronlar alınır (yani o madde oksidize eldir) ve başka bir maddeye transfer edilir (yani o madde redüklenir). 1987 yılında Robert Hill kloroplastlardan izole ettiği tilakoidlerin demir tuzları gibi maddeleri indirgeme yeteneğinde olduğunu keşfetti. Bu maddeler burada karbon dioksit yerine aksidan olarak davranırlar:



O zamandan beri böyle birçok madde keşfedildi ve dolayısı ile bu olaya Hill reaksiyonu adı verilmiştir. Böylece karbon dioksit redüksiyonu için önemli bilinmeyenler gün ışığına çıkmış oldu. Şimdi biliyoruz ki, fotosentetik sistemde ışık nikotinamid adenin dinükleotid fosfatı (NADP) indirger ve NADPH da **Calvin döngüsü** reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak kullanılır. Sudan NADP'y elektronlar akarken aynı zamanda ATP oluşur. ATP'de NADPH gibi karbon dioksit redüksiyonunda kullanılır. Bu reaksiyonlara (ATP ve NADH oluşum reaksiyonları) *tilakoid reaksiyonları* denir. Bunun nedeni hemen hemen tüm bu reaksiyonların tilakoidlerde gerçekleşmesidir. Ancak, karbon fiksasyon ve redüksiyon reaksiyonları kloroplastın sıvı kısmı olan stromada gerçekleştiklerinden, bunlara *stroma reaksiyonları* denir.

Oksijen üreten organizmalar biri biri peşi sıra çalışan iki fotosisteme sahiptir: **fotosistem I and II (PSI and PSII)**. Bu olaylar sonucu fotosentezin ilk enerji eldesi reaksiyonları gerçekleşir. Fotosistem I genel olarak kırmızı ışığın kızıl ötesine yakın bölgesinde (> 680 nm) ışığı absorbe ederken, fotosistem II tercihen kırmızı ışığı (680 nm) absorbe eder. İki sistem arasınadaki diğer bir fark fotosistem I kuvvetli bir redüktan (indirgeyici) ve zayıf bir oksidan üreterek NADP+'yi indirgerken, fotosistem II zayıf bir redüktan ve suyu oksidize edebilen oldukça kuvvetli bir oksidan üretir. İki sistemin özellikleri aşağıdaki diyagramda şematize edilmiştir.



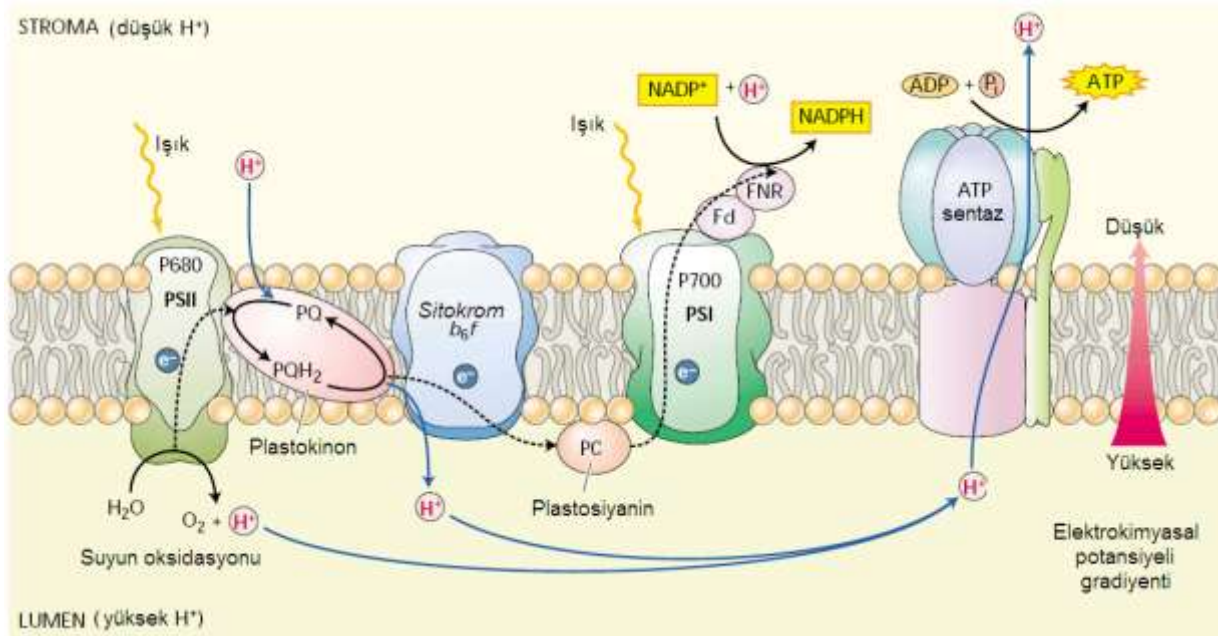
Şekil: Fotosentezin Z şeması. Fotosistem II (PSII) tarafından absorbe edilen kırmızı ışık kuvvetli bir oksidan ve zayıf bir redüktan üretir. Kırmızı ışığın ileri dalga boylarında (>680 nm) fotosistem I (PSI) zayıf bir oksidan ve kuvvetli bir redüktan üretir. PSII tarafından üretilen kuvvetli oksidan suyu oksitlerken, PSI tarafından üretilen kuvvetli indirgeyici NADP⁺'yi indirger. Bu şema fotosentetik elektron transportunu anlamak için kullanılır. P680 ve P700 sırası ile PSII ve PSI'de bulunan klorofillerdeki maksimum absorpsiyonun yapıldığı dalga boyundaki reaksiyon merkezlerini göstermektedir. Her iki sistem bir elektron transfer zinciri ile biri birine bağlanırlar.

Fotosentezin esas merkezleri olmasının yanında kloroplastlar mitokondriler gibi kendilerine özgü bir DNA taşırlar. Buna kloroplast genomu denir. Bunun yanında yine kloroplast da kendine özgü RNA ve ribozomlar bulunur. Mitokondrinin heterotrofik bir bakteriden orijin aldığı endosimbiyotik teoriye göre kloroplastlar da siyanobakteriden köken almışlardır. Birçok kloroplast proteini kendi DNA'sının transkripsiyonu ve translasyonu ile üretilirken, diğerleri nüklear orijindir.

Fotosentezde görev yapan birçok protein tilakoid membranlar üzerinde gömülüdür. Fotosistem I ve II tilakoid membranlarda ayrı bölgelerde bulunurlar. PSII reaksiyon merkezi klorofilleri ve bağlı elektron transfer zinciri ile esas olarak garana lamellasında (tilakoid boşluğuna bakan) bulunur. PSI reaksiyon merkezi ve bağlı pigmentleri ve elektron transfer zinciri ve ATP sentaz sistemi esas olarak stroma lamellasında (stromaya bakan tilakoid yüzeyi) konumlanmışlardır. İki fotosistemi biri birine bağlayan elektron transfer sisteminde bulunan *sitokrom b6f* kompleksi stroma ve granalar arasında eşit dağılmıştır.

Rhodobacter ve *Rhodospseudomonas* gibi mor bakteriler gibi anoksijenik (oksijen üretmeyen) fotosentetik bakteriler Fotosistem II'ye benzer reaksiyon merkezlerine sahiptir. Bu basit canlılar oksijenik fotosentezin anlaşılmasına önemli katkılar sağlamıştır.

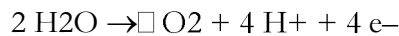
Klorofilden ayrılan elektronlar "Z şeması"ndaki bir seri elektron taşıyıcılar yardımı ile transfer edilirler. Bu olayda fotonlar reaksiyon merkezlerindeki özel klorofilleri uyatarak (PSII için P680 ve PSI için P700) ondan bir elektron ayrılmasını sağlarlar. Daha sonra elektron bir seri elektron taşıyıcı molekülden geçer ve sonuçta P700 reaksiyon merkezini (PSII elektronları) veya NADP⁺'yi (PSI elektronları) redükler. Fotosentezin ışık reaksiyonlarını yapan hemen bütün kimyasal olaylar dört kompleksi kullanırlar: fotosistem II, sitokrom *b6 f* kompleksi, fotosistem I ve ATP sentaz. Bu dört integral membran protein kompleksleri tilakoid membranlarda vektöriyal (V şeklinde) biçimde konumlanmış durumdadırlar:



Şekil: Elektron ve protonların tilakoid membranlar boyunca transferi vektörel olup 4 protein kompleksi tarafından sağlanır. PSII tarafından su oksitlenir ve ayrılan protonlar lümeneye salınır. PSI stromada ferrodoksin (Fd) ve flavoprotein ferrodoksin-NADP redüktaz (FNR) yardımı ile NADP⁺'yi NADPH'ye indirir. Sitokrom b₆f kompleksi aracılığı ile lümeneye taşınan protonlar burada bir elektrokimyasal proton gradiyenti oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu protonlar ATP sentaz yardımı ile tilakoid lümeninden stromaya difüzyon olurken bu sentazın stromaya bakan yüzü üzerinde bağlı bulunan ADP ve P_i kondanse olur ve ATP oluşur. Oluşan ATP sentaza bağlanma affinitesi göstermediğinden stromaya salınarak kullanıma sunulur. İndirgenmiş plastoquinon (PQH₂) ve plastosiyanin elektronları sırası ile sitokrom b₆f kompleksine ve PSI'ye taşır. Noktalı hatlar elektron transferini simgelenmekte iken, düz çizgiler proton hareket yönünü göstermektedir.

Fotosistem II tilakoid lümeninde (boşluğunda) suyu O₂'ye oksitlerken salınan protonlar lümeneye gelir. Sitokrom b₆f kompleksi bu elektronları alır ve onları PSI'ye verir. Bu sitokrom sistemi ayrıca stromadan gelen başka protonları da lümeneye taşır. Fotosistem I stromada ferrodoksin (Fd) ve flavoprotein ferrodoksin-NADP redüktaz (FNR) yardımı ile NADP⁺'yi NADPH'ye indirir. Protonlar ATP sentaz yardımı ile lümeneden stromaya difüzyon olurken, yine bu enzim kompleksinin (ATP sentaz) yüzeyine bağlı olan ADP fosforlanarak ATP oluşur.

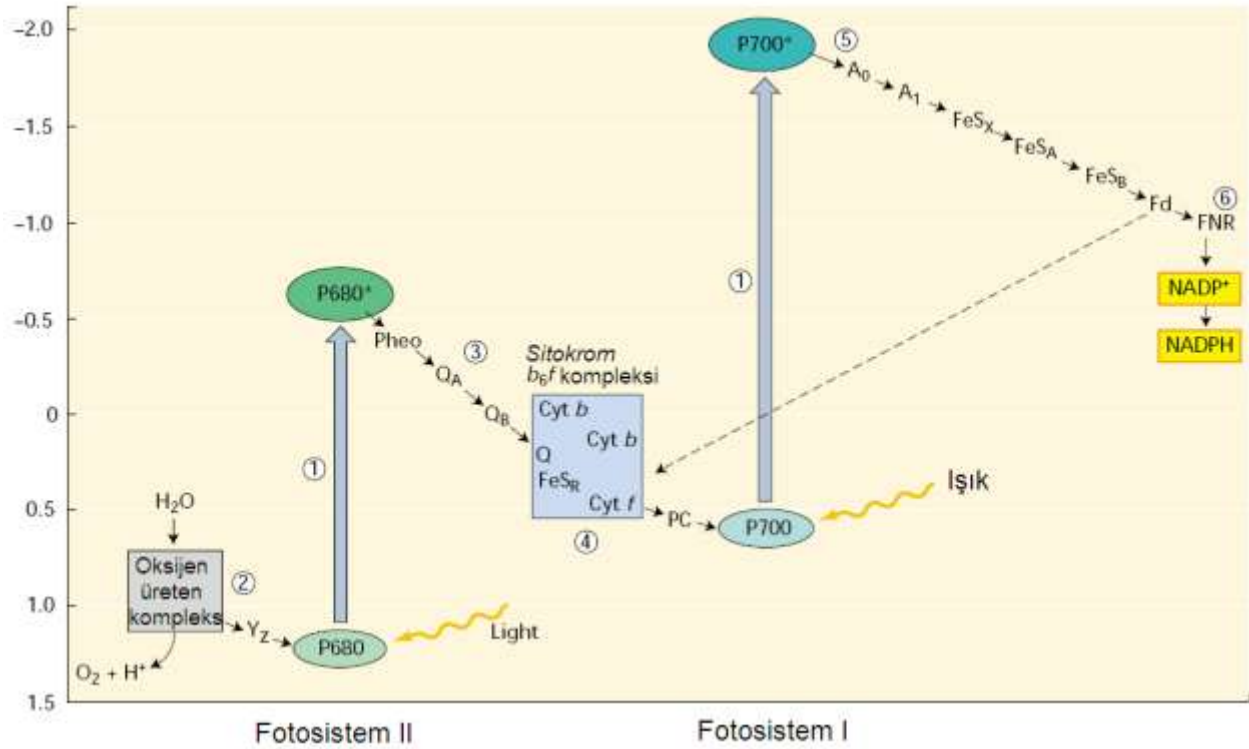
Su fotosistem II tarafından oksijene oksidize olur:



Bu denklem göstermektedir ki, iki su molekülünden 4 elektron ayrılmakta ve bir oksijen molekülü ve 4 hidrojen iyonu oluşmaktadır. Su oldukça kararlı bir molekül olup oksijene oksidasyonu oldukça zordur. Esasen bunu başarabilen yegâne canlılar bitkilerdir. Atmosferdeki oksijenin hemen tamamının kaynağı bu nedenle fotosentetik canlılardır. Fotosentetik su oksidasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, suyun bu şekilde oksidasyonunda manganın (Mn) bir kofaktör olarak rol oynadığı bilinmektedir.

Fotosistem I reaksiyon merkezi NADP⁺'yi indirir. Bu esas görevine ilaveten bu sistem kloroplastta nitratin indirgenmesi için redükleyici ajanlar sağlamak ve bazı karbon fiksasyon enzimlerinin regülasyonu yapmak gibi fonksiyonlara da sahiptir. Fotosistem I aktif oksijen türevlerine karşı oldukça hassa olduğundan ve kolayca hasara uğradığından, bu sistemin reaktif oksijen türlerinden

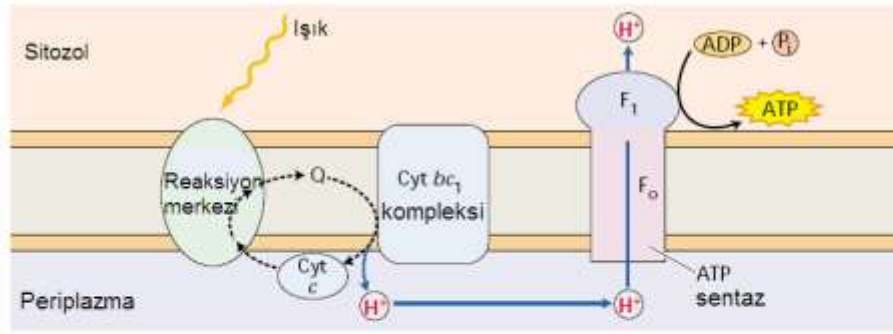
korunması gerekir. Oldukça kuvvetli bir redüktan olan PSI'deki ferrodoksin moleküler oksijeni kolayca süperosite indirger. Bu şekilde oluşmuş olan süperoksit radikallerinin hasar yapma özellikleri onların *süperoksit dismutaz* ve *askorbat peroksidaz* gibi enzimlerle ortadan kaldırılmaları ile yok edilir.



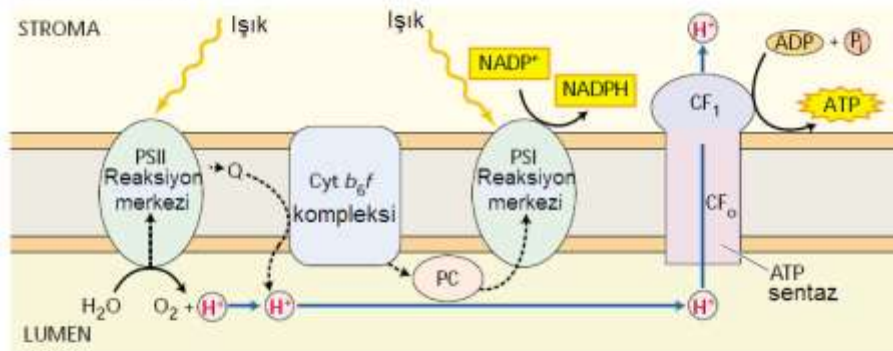
Şekil: Oksijen üreten fotosentetik organizmalarda detaylı “Z şeması”.

Buraya kadar absorbe edilen ışığın $NADP^+$ 'yi $NADPH$ indirgemede nasıl kullanıldığını gördük. Yakalınmış olan bu ışık enerjisinin bir kısmı da “ışık-bağımlı ATP sentez reaksiyonları”nda kullanılır. Bu olaya **fotofosforilasyon** denir. Bu olay Peter Mitchel'in mitokondride “kemoozmotik teori”ye göre yapılan ATP sentezine eşdeğerdir. Ancak, mitokondride ATP yapımı yakıt maddelerinin (karbohidrat, lipid, vs) oksidasyonundan sağlanmış olan bir proton-hareket kuvveti ile (yani, oksidatif) yapılırken, fotosentez olayında bu olay kloroplastlardaki fotofosforilasyonla sağlanır ve elektron (ve proton) kaynağı olarak su kullanılır. Kemoozmozis tüm canlı sistemlerin membran bağımlı ATP oluşumunda ortak bir mekanizma gibi görünmektedir:

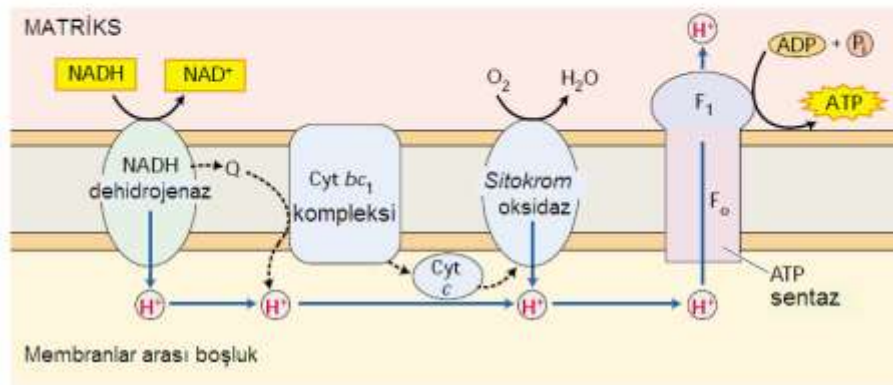
(A) MOR BAKTERİ



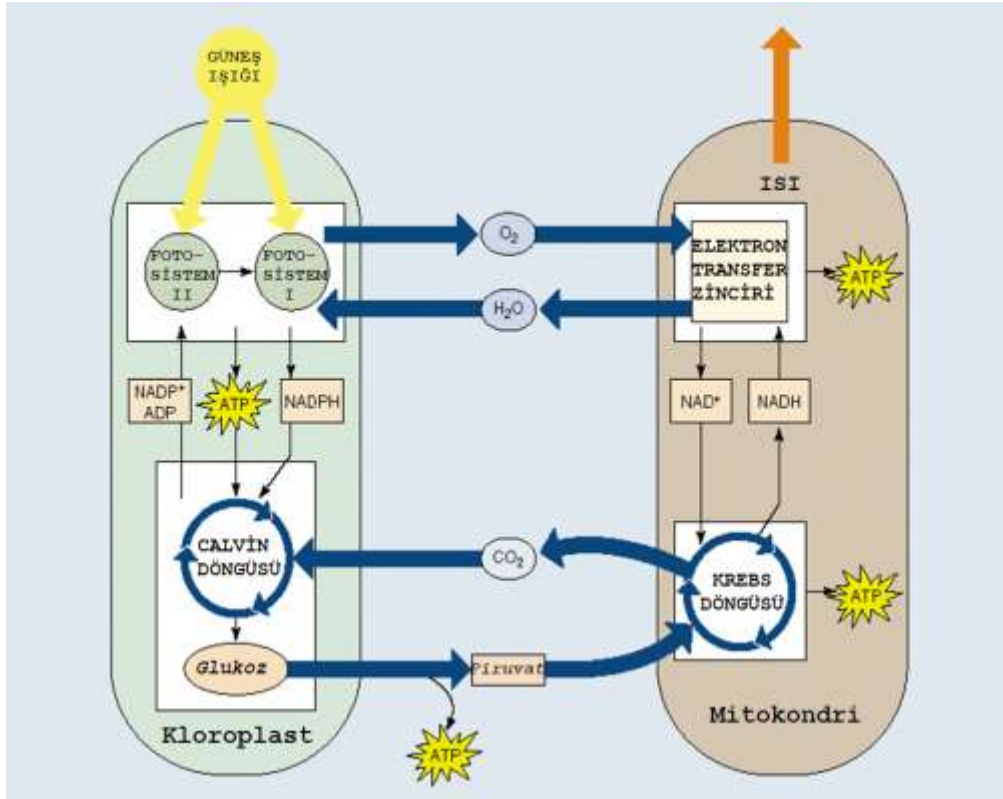
(B) KLOROPLAST



(C) MİTOKONDRI



Şekil: Fotosentetik bakteri, kloroplast ve mitokondride fotosentetik ve solunumsal elektron transfer sisteminin benzerliği. Her üçünde de elektron transferi proton translokasyonu ile bağli durumda bulunur ve bu şekilde bir proton-hareket kuvveti oluşturulur. Bu proton gradyentindeki enerji daha sonra ATP sentaz tarafından ATP üretiminde kullanılır. A: mor fotosentetik bakterilerde bulunan bir reaksiyon merkezi. Böyle bakteriler döngüsel bir elektron akışına sahiptir ve sitokrom bc1 kompleksi ile bir proton gradyent oluşturulur. B: Kloroplastlar halkasallmayan bir elektron akış şeması gösterirler ve su oksitlenirken NADP+ redüklenir. Protonlar suyun oksidasyonu ile ve sitokrom b6f kompleksi yardımı ile plastokinonun (PQH₂) oksidasyonu ile üretilirler. C: mitokondri NADH'ı NAD+ 'ya oksitler ve suyu oksijene indirger. Protonlar NADH dehidrojenaz enzimi (kompleks I), sitokrom bc1 (kompleks III) ve sitokrom oksidaz (kompleks IV) ile pompalanarak bir elektrokimyasal proton gradyentinin oluşumuna katkıda bulunurlar. Her üç sistemde de (fotosentetik bakteri, kloroplast ve mitokondri) bu elektrokimyasal proton gradyentinin kullanılarak ATP sentaz tarafından ATP yapılması (kemoozomotik teori) neredyse aynıdır.

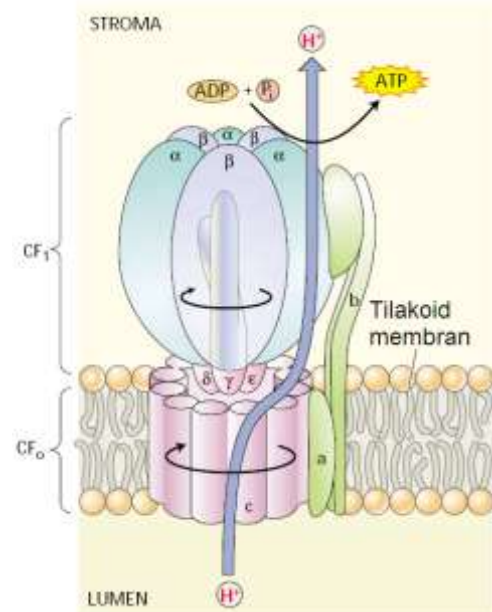


Şekil: Bir enerji döngüsünü tamamlayan kloroplast ve mitokondri. Bir bitki hücresinde kloroplast ve mitokondri arasında su ve oksijen gazı değiş-tokuşuna ilaveten glukoz ve karbon dioksit değişimi de olur. Kloroplast taşıyan bitki hücreleri dış kaynaklı bir su ve karbondioksit kaynağına ihtiyaç duyarlar. Bitki hücreleri dışardan almış oldukları bu su ve karbon dioksitten oksijen ve glukoz üretirler. Kloroplast içermeyen hücreler (ör. hayvan hücreleri) ise bunun tam tersini yaparlar, yani, dış kaynaklı olarak oksijen ve glukoz'a ihtiyaç duyarlarken, bunları metabolize ederek su ve karbondioksit'e dönüştürürler.

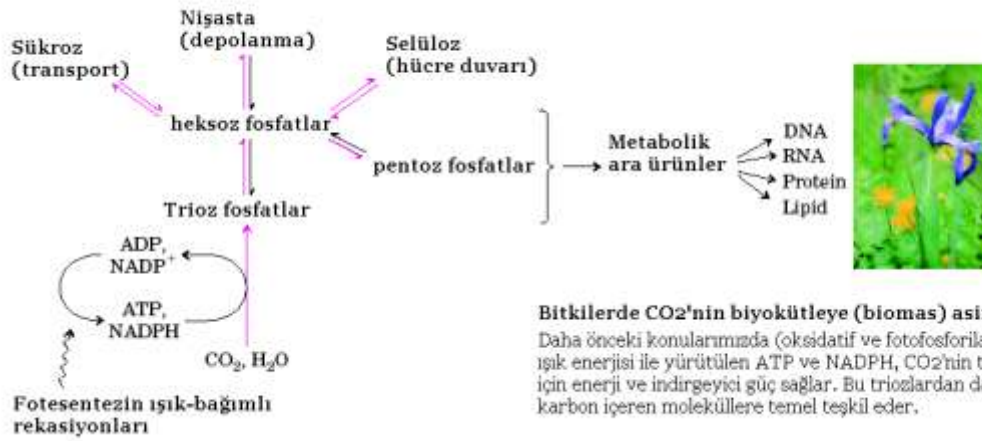
ATP büyük bir enzim kompleksi (400 kDa) tarafından sentezlenir. Bu komplekse **ATP sentaz** veya bazen **ATPaz** denir. Enzim esas olarak iki büyük kısma yapılmıştır: membrana bağlı hidrofobik kısım (CF_o) ve stromaya bakan kısmı (CF₁).

Şekil: ATP sentazın yapısı.

Ototrofik organizmalar organik maddelere gerek duymadan fiziksel ve kimyasal enerji kaynaklarını karbohidratlara dönüştürebilirler. Bu çeşit enerjin büyük kısmı CO₂'nin (CH₂O)_n bileşiklerine (yani karbohidratlara) redüksiyonunda kullanılır. Veriler her yıl yaklaşık 200 milyar ton CO₂'in bu şekilde biyomasa (canlı kütleye) dönüştüğünü göstermektedir. Bunun % 40 kadarı deniz, okyanus ve diğer su kütlelerinde yaşayan fitoplanktonlar tarafından yapılır. Karbon redüksiyon reaksiyonları ile organik maddelere sokulan karbonun büyük kısmı fotosentez reaksiyonları ile gerçekleşir. Yukarıda da gördüğümüz gibi suyun fotokimyasal olarak moleküler oksijene (O₂) oksidasyonu ATP yapımı ve indirgenmiş nikotinamid adenin dinükleotid

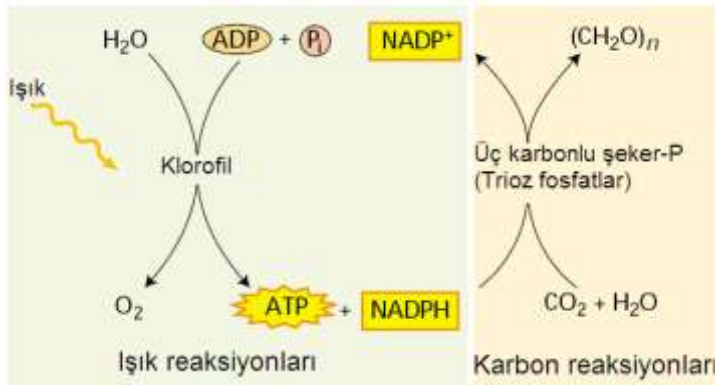
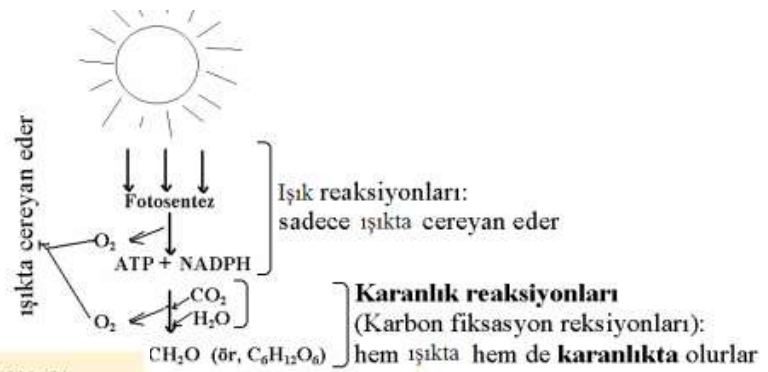


fosfat (NADPH) oluşumu ile sonuçlanır. Bu reaksiyonlar kloroplastların “tilakoid membranları”nda gerçekleşir. Bu şekilde oluşan ATP ve NADPH’ı kullanarak karbon dioksiti şekerlere indirgeyen reaksiyonlar ise kloroplastın sıvı kısmı olan “stroma”da gerçekleşirler.



Uzun süre stromadaki bu reaksiyonların ışıktan bağımsız gerçekleştikleri düşünülerek bunlara “**karanlık reaksiyonlar**” denmiştir.

Ancak, stromada lokalize olan bu reaksiyonların gerçekleşmesi tilakoid membranlarda ışık reaksiyonları ile üretilen ATP ve NADH’ya direkt bağımlı olduklarından sonraları daha doğru olarak “**fotosentezin karbon reaksiyonları**” adı verilmiştir.



Şekil: Fotosentezde ışık ve karbon reaksiyonları. Işık ATP ve NADPH üretimi için gerekir. Böyle oluşan ATP ve NADPH daha sonra karbon reaksiyonlarında kullanılır. Karbon reaksiyonları sonucu CO₂ karbohidratlara (trioz fosfatlara) dönüşür.

CALVIN DÖNGÜSÜ

En ilkel alglerden en gelişmiş angiospermeler kadar tüm fotosentetik ökaryotlar aynı temel mekanizma ile CO₂'yi karbohidratlara indirgerler. Bu mekanizma ilk defa 1950’lerde Melvin Calvin ve ark. Tarafından keşfedildiği için ve kendini tekrarlayan bir biçimde cereyan ettiği için **Calvin döngüsü** olarak adlandırılmıştır. Bu döngü aynı zamanda “*redüktif pentoz fosfat (RPP) döngüsü*” olarak da bilinir. Bu döngü her ne kadar orijinalinde C₃ türleri için ileri sürülmüş ise de, günümüzde fotosentetik

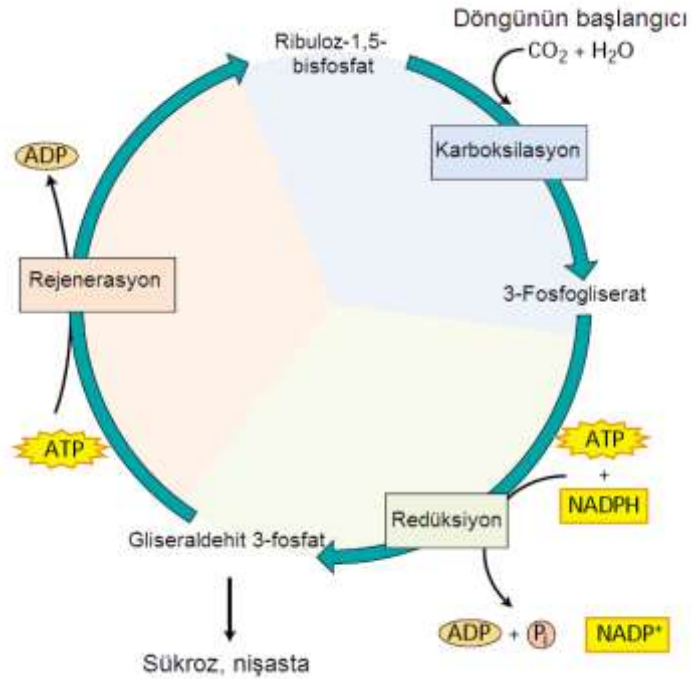
karbon fiksasyonu ile ilgili C_4 fotosentetik karbon asimilasyon döngüsü ve fotosolunumsal carbon oksidasyon döngülerinin de ya yardımcı metabolik yollar oldukları ya da Calvin döngüsüne bağlı çalıştıkları bilinmektedir.

Calvin döngüsü üç basamakta gerçekleşir: *karboksilasyon*, *redüksiyon* ve *rejenerasyon*. Calvin döngüsünde ortamdaki su ve CO_2 enzimatik olarak 5-karbonlu alıcı bir molekül (ribüloz-1,5-bisfosfat= RuBP) ile birleştirilir (*karboksilasyon*) ve daha sonra bundan 3 karbonlu iki bileşik (2 adet 3-fosfoglisarat) yapılır. Bir trioz fosfat olan 3-fosfoglisarat ışık reaksiyonlarının ürünleri olan ATP ve NADPH yardımı ile diğer şekerlere indirgenir (*redüksiyon*). Döngü RuBP'in yeniden ortaya çıkması (*rejenerasyon*) ile sonlanır.

Karbon dioksit doğada en oksitlenmiş durumda bulunan bir moleküldür (+4). Calvin döngüsü reaksiyonları ile bu molekül basamak basamak karbohidratlara indirgenir. Ribuloz bisfosfatın (RuBP) karboksilasyonu doğada en çok ve yaygın bulunan bir kloroplast enzimi olan **rubisko** (ribüloz bisfosfat karboksilaz/oksijenaz) ile gerçekleşir. Adından da anlaşılacağı üzere bu enzim karboksilasyon yapma özelliğinin yanında oksijenaz aktivitesine de sahiptir. Bu nedenle bu reaksiyonda RuBP'ye bağlanmak için moleküler oksijen (O_2) ile CO_2 bir yarış içinde bulunurlar. Bu özellik net CO_2 fiksasyonu da sınırlayıcı rol oynar.

Şekil: Calvin döngüsü. Calvin döngüsü üç basamakta gerçekleşir: 1) *karboksilasyon*: su ve CO_2 enzimatik olarak ribüloz-1,5-bisfosfat ile birleştirilir. 2) *redüksiyon*: oluşan 6 karbonlu bileşikten 3 karbonlu iki bileşik (2 adet 3-fosfoglisarat) yapılır. 3-fosfoglisarat ışık reaksiyonlarının ürünleri olan ATP ve NADPH yardımı ile diğer şekerlere indirgenir. 3) *rejenerasyon*: döngü RuBP'in yeniden ortaya çıkması ile sonlanır.

Rübisko oldukça bol miktarda bulunan bir enzim olup yapraklarda eriyik halde bulunan proteinlerin neredeyse % 40 kadarını oluşturur. Stromada yaklaşık 4 mM konsantrasyonda bulunan Rübisko bu konsantrasyonu ile kendi substratı olan CO_2 'nin neredeyse 500 katıdır.



6 METABOLİZMA ve ENERJİ ELDESİ IV: DİĞER METABOLİK YOLLAR

Hayvan dokularında glukozun çoğu glikoliz ile piruvata yıkılır ve oluşan piruvat sitrik asit döngüsü (TCA) ile oksidize edilir. Bu şekilde glukoz katabolizmasının esas amacı ATP yani enerji elde etmeye yöneliktir. Ancak, bu metabolik yollara ilaveten glukozdan hücre için özel maddeler yapılmasını sağlayan **ikincil metabolik yollar** da vardır.

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI İÇİN DİĞER METABOLİK YOLLARI

- 1)**Glikojenez:**Glukozdan glikojen sentezi.
- 2)**Glikojenoliz:**Glikojenin yıkılması. Bu olayın karaciğerdeki son ürünü glukoz, kas dokusundaki son ürünü glukoz-6-fosfattır.
- 3)**Pentoz fosfat yolu:**Glukozun bir başka şekilde oksidasyonu ile NADPH ve pentoz sentezi.
- 4)**Glukoneojenezis:**Karbonhidrat olmayan maddelerden glukoz sentezi
- 5)**Glukuronik asit yolu:**Glukozdan glukuronik asit sentezi.

1)GLİKOJENEZ

Glukozdan glikojen sentezi demektir. Glikojen glukozun depolanmış şeklidir. Karaciğer % 6, kas dokusu %1 oranında glikojen içerir. Organizmanın enerji gereksinimi olmadığı zaman fazla glukoz bu iki organımız tarafından glikojene dönüştürülerek depolanır. Glikojen sentezi organizmanın tüm hücrelerinde yapılmakla birlikte, bu işteki en faal iki organımız kana glukoz sağlamakla yükümlü karaciğer ve kasılma için enerji depolayan kas dokusudur. Glikojenez bir sentez reaksiyonudur ve enerji gerektirir. Enerji UTP den sağlanır. Enerji yüklü glukoz molekülleri enzimler aracılığı ile primer glikojen molekülüne $\alpha 1 \rightarrow 4$ ve $\alpha 1 \rightarrow 6$ bağları yaparak bağlanır ve sentez gerçekleşir.

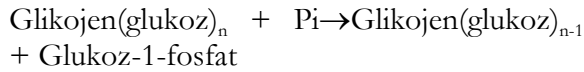
Glikojen sentezinin ilk aşamasında glukoz-6-fosfat, *fosfoglukomutaz* ile tersinir olarak glukoz-1-fosfata dönüştürülür ($\text{Glukoz-6-fosfat} \leftrightarrow \text{Glukoz-1-fosfat}$). Bundan sonra glikojenezin temel reaksiyonu gelişir. Glukoz-1-fosfat, *UDP-glukoz pirofosforilaz* tarafından UTP katkısıyla UDP-glukoza çevrilir. Bu reaksiyon sonunda açığa çıkan pirofosfat molekülünün *pirofosfataz*la ekzergonik olarak ortofosfata çevrilmesi nedeniyle bu reaksiyon tersinir değildir ($\text{Glukoz-1-fosfat} + \text{UTP} \rightarrow \text{UDP-glukoz} + \text{PPi}$). Enerji yüklü UDP-glukoz, artık sentez için hazırdır. *Glikojen sentaz*, UDP-glukoz içindeki glukoz molekülünü, mevcut enerjiden yararlanarak $\alpha 1 \rightarrow 4$ bağıyla primer glikojene bağlar. Glikojen primeri, **glikojenin** adı verilen bir protein yardımıyla oluşmuş en az 4 glukoz ünitesinden ibaret bir yapıdır. Bu işlem sonunda glikojen molekülü bir glukoz ünitesi kadar uzar ($\text{Glikojen}(\text{glukoz})_n + \text{UDP-glukoz} \rightarrow \text{Glikojen}(\text{glukoz})_{n+1} + \text{UDP}$).

Glikojen sentaz $\alpha 1 \rightarrow 6$ bağı yapamaz. Bu iş, *amilo (1 $\rightarrow$ 4),(1 $\rightarrow$ 6) transglikozidaz* veya *glikozil(4 $\rightarrow$ 6)-transferaz* denilen (*dallandırıcı enzim*) enzimle başatılır. Bu enzim, düz glikojen zincirinin indirgen olmayan ucundan aldığı en az 6 glukozil ünitelik kısmı glikojen molekülüne aktarır. Glikojende her dal indirgen olmayan bir hidroksil grubu ile sonlanır. Bu durum glikojene suda daha iyi çözünme özelliği kazandırır ve sonuç olarak gerek *glikojen sentaz* ve gerekse *fosforilaz* glikojen üzerinde daha etkin hale gelir.

2)GLİKOJENOLİZ (GLİKOJEN PARÇALANMASI)

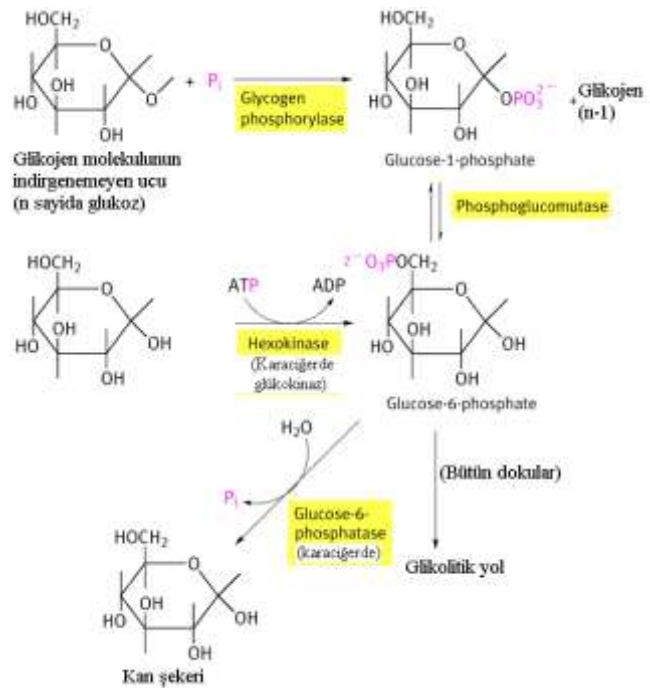
Glikojenoliz glikojen yıkımı demektir. Son ürünü karaciğerde glukoz, kas dokusunda ise glukoz-6-fosfattır. Glikojen glukoz monomerlerinin α -1,4 bağları ile birbirine bağlanmasından meydana gelen bir polimerdir ve her 8-14 glukoz monomerinde bir α -1,6 dallanma noktası oluşur. Glikojen hücre içinde 100-400 Å^o büyüklüğünde granüller şeklinde bulunur ki her granül 120,000 adet glukoz monomeri içerebilir. Bu granüller özellikle enerji kaynağı olarak glikojene baş vuran dokularda yoğundur. Örneğin, kasların ağırlığının % 1-2 kadarı, karaciğer hücrelerinin ise ağırlığının % 10 glikojen olabilir. Bu granüller ayrıca glikojen sentez ve yıkımını sağlayan enzimler de içerirler. Glikojende dallanma yapan zincirin ucundaki indirgeyici olmayan glukoz monomerleri (1. karbonda OH grubu taşımayan uçlar) polimerden mobilize edilir (ayrılır). Bir glikojen polimerinde sadece bir adet indirgeyici uç varken, her dallanma yapan kısmın ucunda bir adet indirgeyici olmayan glukoz bulunur. Glikojenin ileri derecede dallanması onun enerji kaynağı olarak kullanımını ve hızlı etkili bir şekilde mümkün kılar (yani bu uçlardaki indirgeyici olmayan glukozlar kolayca bol miktarda ayrılır). Glikojenin parçalanması üç enzime ihtiyaç duyar: 1. **Glikojen fosforilaz:** Glikojen molekülüne fosfat ekleyerek glikozidik bağı kırar ve açığa glukoz-1-fosfat çıkar. Bu enzim dallanma bölgesinden en az 5 glukoz uzakta olan glukoz monomerlerini bu şekilde zincirden ayırır. 2. Glikojendeki dallanmayı ortadan kaldıran bir enzim (transglikozilaz) sayesinde, birinci enzim glikojenden daha çok monomer ayırabilir. 3. **Fosfoglukomutaz:** bu enzim glukoz-1-fosfatı, glukoz-6-fosfata çevirir. Glukoz-6-fosfatın merkezi metabolik kullanımını yukarıda gördük.

Glikojenolizin ilk enzimi *fosforilaz* dır. *Fosforilaz* α 1 $\rightarrow$ 4 bağlarını 1 nolu karbon atomuna Pi bağlayarak parçalar. Ürün glukoz-1-fosfattır. Glukoz-1-fosfat ta *fosfoglukomutaz*la glukoz-6-fosfata çevrilir.



Glukoz-1-fosfat $\leftrightarrow$ Glukoz-6-fosfat

Fosforilaz etkisi dallanma noktasına yaklaşık 4 glukozil rezidüsü kalınca durur. Bu noktada *dal kırıcı enzim* (*glukan transferaz* ismi de verilir) devreye girer. Dal kırıcı enzimin iki aktivitesi vardır. Bunlar etki sırasıyla *glukotransferaz* ve *glukozidaz* aktiviteleridir. Nitekim dal kırıcı enzim ilk olarak son üç glukoz rezidüsünü alır ve komşu düz zincirin C4 ne ekler (*glukotransferaz* etkisi). Dallanma noktasında α 1 $\rightarrow$ 6 bağı ile bağlı duran son glukoz ünitesi de glukozidaz etkisi (*amilo 1 $\rightarrow$ 6 glukozidaz*) ile yerinden koparılır. Bu enzimatik etkinin ürünü glukoz-1-fosfat değil sadece glukozdur. Glikojenoliz sırasında açığa çıkan glukoz-6-fosfat karaciğerde *glukoz-6-fosfataz*' la parçalanır. Serbestleşen glukoz kana geçer. Bir başka deyişle **karaciğerde glikojenolizin amacı kana glukoz sağlamaktır.** Benzer olay böbrekte de cereyan eder. Oysaki **kas dokusunda glukoz-6-fosfataz bulunmadığı için bu organdan kana glukoz verilmesi söz konusu değildir.** Kas hücresinde oluşan glukoz-6-fosfat, glukozdan enerji oluşumunu sağlayan glikoliz reaksiyonuna girer.



Hayvanlarda en büyük karbonhidrat depolama glikojen şeklindedir. Bunun bitkilerdeki karşılığı nişastadır. Glikojen D-glukoz monomerlerinden oluşmuş dallanmış bir yapı gösterir. Esas olarak karaciğer ve kaslarda oluşur. Kas glikojeni buralardaki enerji gereksinimleri için glikolize sokulup kullanılırken, karaciğer glikojeni kan glukoz seviyelerinin belli seviyelerde tutulmasında kullanılır. 12-18 saat açlık halinde karaciğerdeki glikojenin hemen hepsi tüketilir. Her ne kadar buralardaki glikojen doğrudan glukoz dönüşümüne de (çünkü kaslarda *glukoz 6-fosfataz* enzimi bulunmaz) bu glikojen glikolizle pirüvata dönüşür, pirüvat da transaminasyonla alanine dönüşür ve alanin karaciğere taşınarak orada Glukoneogenez ile glukoz dönüşür. Glikojen depolama hastalıkları kalıtsal olup, bu hastalıklarda ya glikojen metabolizması gerçekleşmez ya da glikojenin farklı formları birikir. Bu da kas gevşekliğinden erken ölüme kadar bir seri sorunla kendini belli eder.

Oldukça dallanmış olduğundan glikojen metabolizması ile kas aktivitesi için bir anda bol miktarda glukoz 1-fosfat salınır. Glikolizde olduğu gibi glikojen sentezinde de glukoz kaslar *hekzokinaz*, karaciğer ise *glukozkinaz*la glukoz-6-fosfata dönüşür. Bu da *fosfoglukomutaz*la **glukoz 1-fosfata** izomerize olur. Bu da daha sonra UTP ile reaksiyona girer ve sonuçta aktif UDP glukoz ve pirofosfat oluşur. *Glikojen sentaz*ın katalizlediği reaksiyonla glukoz monomerleri biri birine bağlanır ve UDP salınır. Bu reaksiyonunu olması için ortamda daha önce bulunan bir “glikojen primeri”ne ihtiyaç vardır veya bu primerin bir protein olan “glikojenin”den oluşması gerekir. Glikojenin 37 kDa büyüklüğünde bir protein olup, spesifik tirozinlerde UDP glukoz tarafından glikozillenmiş halde bulunur. Daha da glukoz molekülleri 1-4 pozisyonunda eklenerek glikojen sentezi için substrat olan kısa zincirler yapılır. Bu kısa zincirlere *glikojen sentez* tarafından yeni glukozların eklenmesi indirgenmeyen uçta olur ve zincir α 1-4 bağları ile uzar. Zincir en az 11 adet glukoz uzayınca, dallanma enzimi ile bunun bir kısmı (en az 6 glukoz) komşu zincire 1-6 bağı ile aktarılır. Yani glikojen moleküllü dallanmış olur. Bu dallanmalar ilave 1-4 bağları ile uzatılır.

Glikojen fosforilaz glikojenolizde oran belirleyici basamağı katalizleyerek glikojenin 1-4 bağlantılarını kırarak glukoz 1-fosfatı ortaya çıkarır. *Fosfo glikomutaz*la bu molekül de glukoz 6-fosfata dönüşür. Karaciğerde ve böbrekte (kasta değil) *glukoz 6-fosfataz*, glukoz 6-fosfatı glukoz hidroliz eder ve bu da kan glukoz seviyesinin artışına sebep olur.

Glikojenoliz ve glikogenez cAMP ile regüle olurlar. Hormona cevap olarak glikojen metabolizmasının temel iki enzimi olan *glikojen fosforilaz* ve *glikojen sentaz* allosterik ve kovalent modifikasyonlarla tersinir fosforilasyon ve defosforilasyonla glikojen metabolizmasını kontrol eder. Epinefrin (adrenalin), nörepinefrin (noradrenalin) ve glukagon gibi hormonlara cevap olarak cAMP iç membrana bağlı bulunan *adenil siklaz* enzimi yardımı ile ATP’den yapılır ve hücre içi bir ikincil mesajcı olarak hareket eder cAMP fosfodiesterazla hidroliz edilerek hormon görevini sonlandırılır. İnsülin karaciğerde fosfodiesterazın aktivitesini artırır. cAMP’ye cevap olarak fosforilaz kinaz aktive olur. cAMP’de artış cAMP bağımlı protein kinazı aktive eder. Bu da ATP ile inaktif fosforilaz kinaz b’yi aktif fosforilaz kinaz a’ya aktive eder. Aynı zamanda fosforilaz kinaz a, fosforilaz kinaz b’yi aktive eder. Karaciğerde glikogenez cevap olarak cAMP oluşur. Glukagon düşük kan seviyesine cevap olarak salınır. Kas ise glukagona duyarlıdır. Kaslarda yüksek cAMP nörepinefrine cevap olarak oluşur.

GLİKOJENEZ VE GLİKOJENOLİZİN KONTROLÜ

Glikojenez ve glikojenoliz birbirinden farklı iki metabolik yoldur ve hiçbir zaman beraberce cereyan etmezler. Yani glikojenez işlerken glikojenoliz durur, glikojenoliz çalışırken glikojenez durur. Bu olay, iki önemli enzimin glikojenezde *glikojen sentaz*, glikojenolizde *fosforilaz* aktivitelerinin beraberce ancak birbirinin tersi olacak bir biçimde kontrolü ile gerçekleşir. Bu kontrol kovalan modifikasyon ve allosterik olarak sağlanır. **Fosforilaz** kovalan bir bağla yapısındaki serin amino asidine bir fosfat grubu bağlandığı zaman (fosforile edildiği zaman) aktive olur (**fosforilaz a**). Defosforilasyonla

aktivasyon kaybolur (*fosforilaz b*). Öte yandan aynı şekilde fosforile edilen *glikojen sentaz* inaktiftir (*glikojen sentaz b*), ancak yüksek glukoz-6-fosfat konsantrasyonunda aktiftir ve bu nedenle **D (dependent) form glikojensentaz** olarak ta isimlendirilmiştir. Defosforile *glikojen sentaz* ise aktiftir (*glikojensentaz a*), glukoz-6-fosfata bağımlı değildir ve glukoz-6-fosfatın varlığında veya yokluğunda aktiftir, bu nedenle **I (independent) form glikojen sentaz** ismini alır.

Enzim proteininin fosforilasyonu *protein kinaz*la defosforilasyonu ise *protein fosfataz-1*le sağlanır. cAMP, *cAMP bağımlı protein kinaz* (*protein kinaz A*) aktive eder. *cAMP bağımlı protein kinaz* molekülü birbirine yapışık dimerik R (regülatuar) ve dimerik C alt birimlerinden oluşmuştur. cAMP aktivasyon etkisini R ve C ünitelerini birbirinden uzaklaştırarak gerçekleştirir.

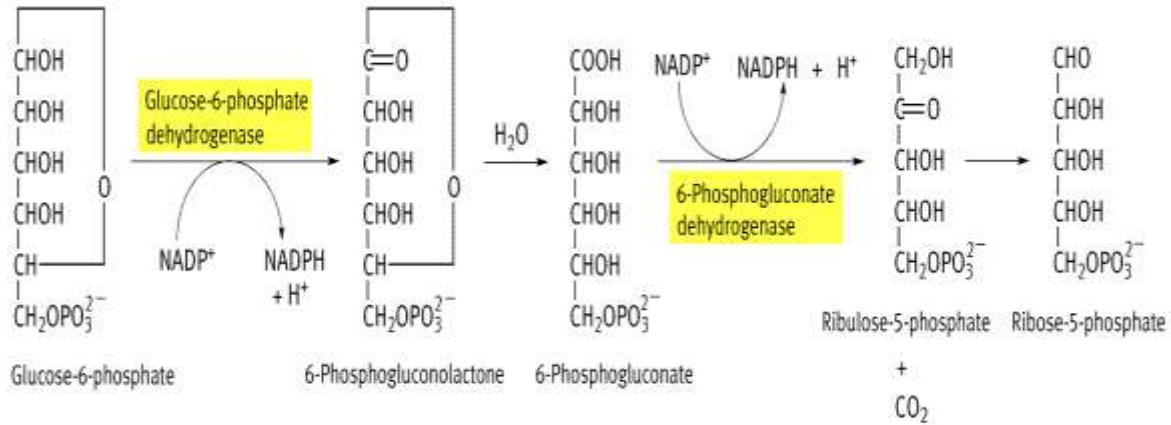
Glukagon ve epinefrin hücre içi cAMP konsantrasyonunu artırır, insülin azaltır ve böylece, **glukagon ve epinefrin glikojenezi yavaşlatırken glikojenolizi hızlandırdığı, insülinin ise tam tersine glikojenezi hızlandırırken glikojenolizi yavaşlattığı anlaşılmış olur.** Glikojenez ve glikojenolizde gelişen olaylar ve bunların kontrolü aşağıda topluca özetlenmiştir. *Fosforilaz* ve *glikojen sentaz* da görülen aktivasyon değişiklikleri cAMP ile başlatılan bir seri reaksiyonla gerçekleşir. cAMP, enzimleri fosforile ederek aktivasyon değişikliğine yol açan *protein kinaz A* yı aktive eder. Aktif *protein kinaz A*, ATP harcıyarak *fosforilaz kinaz b* yi aktifleştirir ve böylece *fosforilaz kinaz a* oluşur. *Fosforilaz kinaz a* da inaktif *fosforilaz b* yi aktif *fosforilaz a'* ya çevirir. Bu aşamalarda fosfat grubu bağlayarak aktifleşen enzimler, bu grubun *protein fosfataz-1* le uzaklaştırılması sonucu aktivasyonlarını kaybeder ve inaktif konuma geçerler. cAMP nin *protein fosfataz-1* üzerine olumsuz etkisi vardır. cAMP, protein yapısındaki inhibitör-1 denen maddeyi *protein kinaz*lar aracılığı ile ve fosfat grubu bağlamak suretiyle aktive eder. Aktifleşen inhibitör-1 de *protein fosfataz-1* i inhibe eder. **Sonuç olarak cAMP etkisiyle fosforilaz aktif konumda kalır.** Fosforile edilen *glikojen sentaz* inaktiftir. *Glikojen sentaz* fosforilasyonu da cAMP tarafından sağlanan *protein kinaz* aktivasyonu ile gerçekleşir. **Özetle cAMP glikojen sentaz'ı inaktif konumda tutar.** cAMP, *fosfodiesteraz* ile parçalanır. İnsülin *fosfodiesteraz*ı aktive eden bir hormondur. **O halde insülin etkisi ile cAMP aktivitesinde azalma olurken glikojen sentezi artar, glikojen yıkımı ise azalır.**

cAMP, hücre içinde hormonal mesaj iletilmesinden sorumlu bir nükleotid tir. **Glukagon karaciğer hücresinde, epinefrin ise etkin olarak kas hücresinde cAMP konsantrasyonunu artırarak glikojenezi yavaşlatır, buna karşılık glikojenolizi hızlandırır.**

Epinefrin hormonunun karaciğerde cAMP üzerinden yaptığı etkiye ek olarak bir başka etki biçimi vardır. Epinefrinin karaciğerde özel bir reseptöre bağlanır ve bu reseptörün uyarılması ile karaciğer hücresinde Ca^{++} düzeyi artar. Bu durumda *fosforilaz b* kinaz fosforilasyon olmaksızın Ca^{++} tarafından allosterik olarak aktive edilir ve glikojen yıkımı gerçekleşir.

3)PENTOZ FOSFAT YOLU

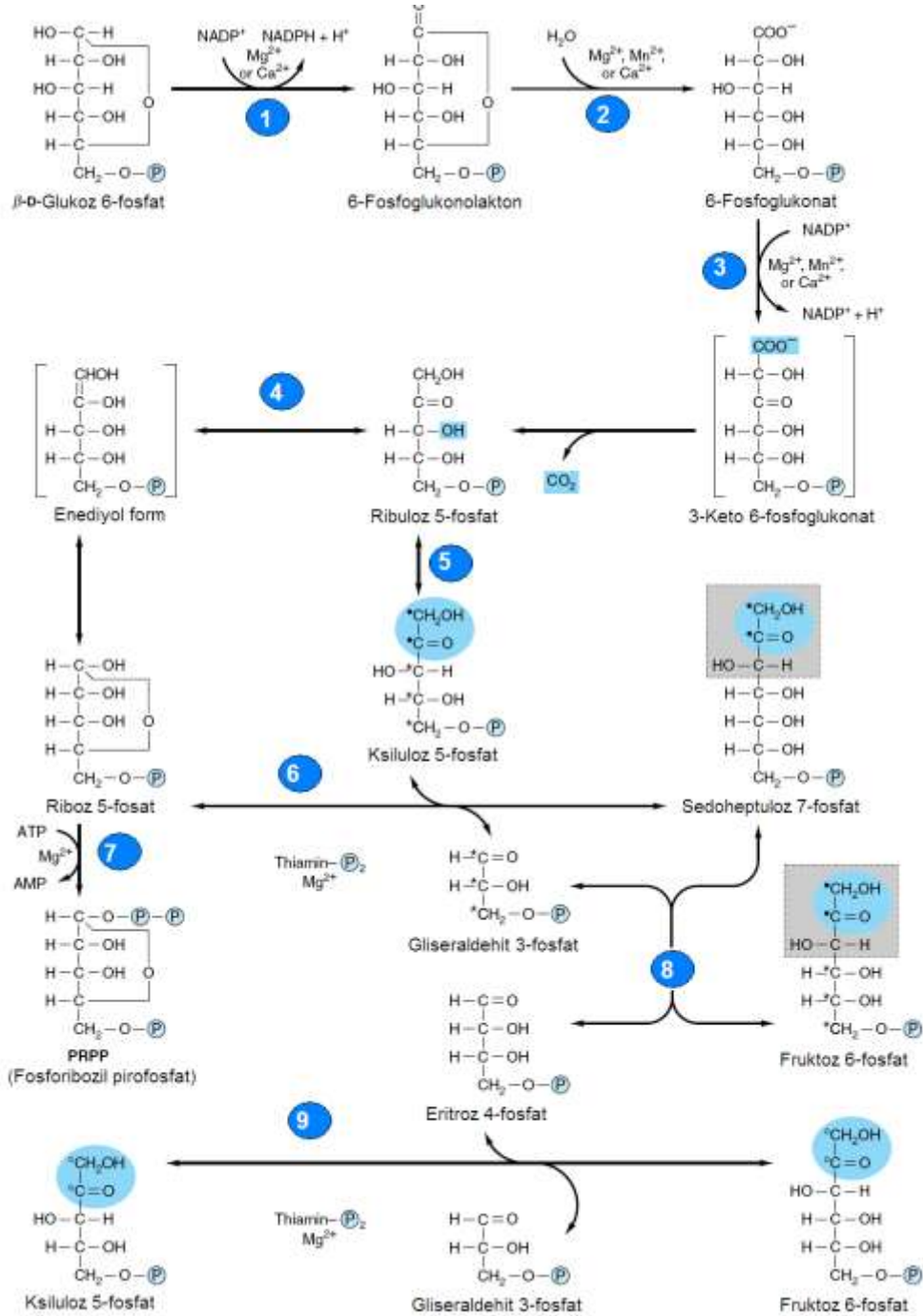
Pentoz fosfat yolu aynı zamanda **fosfoglukonat yolu** olarak da bilinir. Bu yolla NADPH ve riboz-5-fosfat üretilir. ATP hücrenin enerji molekülü olup, onun varlığında bir çok endergonik reaksiyonun gerçekleşmesi mümkün olur. Ancak, hücrelerin ikinci önemli bir enerji rezervleri onların **indirgeyici kuvvetleridir**. Bu indirgeyici yani redükleyici kuvvetler ilk somester de gördüğümüz gibi **piridin nükleotidlerdir** (yani, NADPH ve NADH). Bir çok endergonik reaksiyon (örneğin, yağ asitlerinin ve kollesterolun biyosentezi) ATP'nin yanında NADPH'in da varlığına ihtiyaç duyarlar. Kimyasal olarak birbirine yakın moleküller olsalar da, NADH, NADPH'in metabolik fonksiyonunu yapamaz. NADH, metabolitlerin oksidasyonundan çıkan serbest enerjiyi kullanarak ATP yapımını sağlarken (oksidatif fosforilasyon), NADPH aynı enerjiyi indirgeyici (redükleyici) biyosentez için kullanır. Bu farklılık her iki piridin çeşidinin kullandığı farklı dehidrogenazlardan kaynaklanır. Bu metabolik yolun ikinci önemli ürünü olan riboz-5-fosfat DNA ve RNA'nın yapısına giren şekerdir.



Hücrelerdeki normal $[NAD^+]/NADH$ oranı yaklaşık 1000 olup, metabolit oksidasyonu (parçalanması) tercih edilirken, $[NADP^+]/NADPH$ oranı 0.01 seviyesinde tutularak redüktif biyosentez tercih edilir. NADPH genel olarak glukoz-6-fosfatın glikolize alternatif bir yol olan **pentoz fosfat yolu** ile parçalanması ile elde edilir. Yukarıdaki nedenlerden dolayı, lipid biyosentezinin yüksek oranda yapıldığı karaciğer, meme bezi, yağ dokusu, ve böbrek üstü bezi gibi dokular pentoz fosfat yolu enzimleri bakımından zengindirler. Örneğin, karaciğerde glukoz oksidasyonun % 30'u glikolizin alternatifi olan pentoz fosfat yolu ile gerçekleşir.

Pentoz fosfat yolu **oksidatif ve oksidatif** olmayan iki kola sahiptir. Pentoz fosfat yolunun iki önemli ürünü görüldüğü gibi NADPH ve riboz-5-fosfattır ve bu ürünler oksidatif kolun ürünleridir. Ancak, riboz-5-fosfata değil de daha çok NADPH'a ihtiyaç duyan dokularda, bu beş karbonlu şeker bir seri reaksiyon sonucu oksidatif olamayan koldan glukoz-6-fosfata çevrilir. Buradaki önemli iki enzimden biri olan **transketolaz** ksiluloz-5-fosfatın iki karbonunu riboz-5-fosfata katarak 7 karbonlu sedoheptuloz-7-fosfatı oluşturur. Ksiluloz-5-fosfatın geri kalan 3 karbonu gliseraldehit-3-fosfattır. Bu kolun ikinci önemli enzimi olan **transaldolaz** birinci enzimle oluşan sedoheptuloz-7-fosfatın 3 karbonluk kısmını ayırarak gliseraldehit-3-fosfat ile kondensasyonunu sağlar ve fruktoz-6-fosfatı oluşturur. Sedoheptuloz-7-fosfatın geriye kalan kısmı (4 karbon) eritroz-4-fosfattır. Transaldolaz yeniden gliseraldehit-3-fosfat ve eritroz-4-fosfattan fruktoz-6-fosfatı yapar. Bu reaksiyonlar sonucu oluşan iki molekül 3 karbonlu gliseraldehit-3-fosfat bir molekül fruktoz-1,6-bifosfata dönüşür. Böylece döngü tamamlanır ve 6 pentoz fosfattan yeniden 5 adet heksoz fosfat oluşur. Bu oksidatif olamayan kolun bütün reaksiyonları kolayca geriye dönüşebilir ve böylece heksoz fosfatlar pentoz fosfatlara dönüşür. Bu yolun özellikle fotosentezde (karbon dioksitten şeker sentezinde) ve bazı amino asitlerin sentezinde önemi büyüktür. Dolayısı ile pentoz fosfat yolu bazen **heksoz monofosfat yolu** olarak da bilinir.

Glukoz metabolizmasının bu bölümünde glukoz, enerji eldesi için değil, daha başka amaçlarla kullanılır. Pentoz fosfat yolunun oksidatif nitelikli ilk aşamasında glukoz, ribuloz-5-fosfat ve CO₂ ye parçalanırken NADPH+H⁺ sentezlenir. Beş karbonlu ribuloz-5-fosfat yeniden glukoz-6-fosfat sentezi için kullanıldığı gibi nükleik asitlerin sentezi için gerekli riboz kaynağını oluşturur. Redükte koenzim II dediğimiz NADPH+H⁺ ise oksidatif saldırıya karşı kullanıldığı gibi yağ asidi, kolesterol ve steroid hormon sentezlerinde de kullanılır.



Şekil: Pentoz fosfat yolu. 1, Glukoz 6-fosfat dehidrogenaz; 2, Glukonolakton hidrolaz; 3, 6-Fosfoglukonat dehidrogenaz; 4, Riboz 5-fosfat izomera; 5, Ribuloz 5-fosfat 3-epimera; 6, Transketolaz; 7, PRPP sentetaz; 8, Transaldolaz; 9, Transketolaz.

Pentoz fosfat yolunun oksidatif aşamasında 3 glukoz-6-fosfattan 3 adet CO_2 , 6 adet $\text{NADPH} + \text{H}^+$ ve 3 adet riboz meydana gelir. İkinci aşama reorganizasyon dönemidir. Burada 3 riboz kendi aralarında düzenlemeler yaparak sonunda 2 adet glukoz-6-fosfat ve 1 adet gliseraldehid-3-fosfat oluştururlar.

Pentoz fosfat yolunun reaksiyonlarını genel olarak inceledikten sonra şimdi olayın ayrıntılarına girelim.

- a) Metabolik yolun ilk ve en önemli reaksiyonu *glukoz-6-fosfat dehidrogenaz* tarafından katalizlenir. Bu reaksiyonda glukoz-6-fosfat, 6-fosfoglukonata çevrilirken ilk NADPH + H⁺ da oluşur. Reaksiyon 6-fosfoglukanolakton üzerinden gerçekleşir.
- b) 6-fosfoglukonat, *6-fosfoglukonat dehidrogenaz* tarafından oksidatif dekarboksilasyonla ribüloz-5-fosfata çevrilirken ikinci NADPH + H⁺ da sentezlenir ve CO₂ açığa çıkar. Pentoz fosfat yolunun oksidatif aşaması böylece tamamlandıktan sonra bu kez, oluşan ribüloz-5-fosfat molekülleri arasında reorganizasyon başlar.
- c) Üç molekül ribüloz-5-fosfat, *ribüloz-5-fosfat epimeraz* ve *ribüloz-5-fosfat keto izomeraz* ile epimeri olan ksilüloz-5-fosfat ve ketoizomeri olan riboz-5-fosfata çevrilir.
- d) Ksilüloz-5-fosfattaki ketol grubu *transketolaz* ile riboz-5-fosfata aktarılır ve böylece 7 karbonlu sedoheptüloz-7-fosfat oluşur. Ksilüloz-5-fosfattan geriye kalan ise gliseraldehid-3-fosfattır.
- e) Sedoheptüloz-7-fosfattaki aktif dihidroksiaseton grubu transaldolaz enzimi ile gliseraldehid-3-fosfata aktarılır. Bu kez ürün olarak fruktoz-6-fosfat ve eritroz-4-fosfat ortaya çıkar.
- f) Transketolaz reaksiyonu ikinci kez cereyan eder. Reorganizasyon için yukarılarda sıra bekleyen ikinci ksilüloz-5-fosfatın ketol grubu eritroz-4-fosfata aktarılır. Sonuçta **fruktoz-6-fosfat** ve **gliseraldehid-3-fosfat** oluşur.

Bu şekilde pentoz fosfat yolunun ikinci aşaması olan reorganizasyon reaksiyonları da tamamlanmış olur. Bu kademenin ürünleri olan 2 adet fruktoz-6-fosfat ve 1 adet gliseraldehid-3-fosfat glikolize girerek pentoz fosfat yolunun oluşturduğu **by pass** olayını tamamlar.

Diğer bir adı *heksoz monofosfat yolu* olan *Pentoz fosfat yolu* (PPP) glukoz metabolizması için alternatif bir yoldur. Bu yolla ATP oluşmaz, ancak bu yol iki önemli fonksiyona sahiptir: (1) Yağ asitleri ve steroidlerin sentezi için gerekli **NADPH**'yi ve (2) nükleotidlerin ve nükleik asitlerin sentezi için gerekli **riboz** şekerini sağlamak.

Glukoz, fruktoz ve galaktoz bağırsak sistemi tarafından alınan başlıca şekerler olup sırası ile nişasta, sükroz ve laktoz'dan sağlanırlar. Esas olarak karaciğerde olmak üzere fruktoz ve galaktoz glikoza dönüştürülür.

PPP glikolizden daha karmaşık bir metabolik yoldur. Üç molekül glukoz-6-fosfat, üç molekül CO₂ ve üç molekül beş karbonlu bir şeker çevrilir. Şekerler yeniden düzenlenerek iki molekül glukoz-6-fosfat ve bir molekül gliseraldehid-3-fosfata (glikolitik ara ürün) dönüşür. PPP'nin ilk enzimi olan glukoz-6-fosfatazda olacak bir genetik kusur kırmızı kan hücrelerinin erimesine (**hemolitik anemi**) neden olur. Kantitatif (nicellik) olarak daha az önemli olan **üronik asit yolu** ile glukoz *glukuronik* asite dönüştürüldüğü gibi bu yolla aynı zamanda çeşitli metabolitlerin ve ksenobiyotiklerin (yabancı kimyasallar) atılması sağlanır.

Glikoliz gibi PPP'nin enzimleri sitozoliktir. Ancak glikolizden farklı olarak oksidasyon NAD⁺ ile değil NADP⁺ ile olur. PPP iki faza bölünebilir: *oksidatif faz* tersinmez olup **NADPH** üretirken, *oksidatif olmayan faz* tersinir olup **riboz prekürsörlerini** üretir. Glukoz-6-fosfatın 6-fosfoglukonata dehidrojenasyonu NADP-bağımlı bir enzim olan **glukoz-6-fosfat dehidrojenazla** katalizlenir. İkinci bir oksidatif basamakla yine NADP-bağımlı bir enzim olan **6-fosfoglukonat dehidrojenazla** CO₂'nin çıktığı bir reaksiyonla 6-fosfoglukonat bir ketopentoz olan ribuloz-5-fosfata dönüştürülür.

Ribuloz-5-fosfat iki enzim tarafından substrat olarak kullanılır. Bir epimeraz bu molekülü yine bir ketopentoz olan ksilüloz-5-fosfata çevirirken, bir ketoizomeraz aynı molekülü nükleotid ve nükleik asitlerin yapısına giren ve bir aldopentoz olan riboz-5-fosfata çevirir. **Tranketolaz** bu yolun önemli bir enzimi olup ketozları aldozlara veya aldozlara ketozlara çevirir. Bu enzim bir ketopentoz olan ksilüloz-5-fosfattan iki karbonu alıp bir aldopentoz olan riboz-5-fosfata ekleyerek 7 karbonlu bir ketoz olan sedoheptuloz-7-fosfat ve 3 karbonlu bir aldoz olan gliseraldehid-3-fosfatı ortaya çıkarır.

Diğer önemli bir enzim olan **transaldozla** bu iki üründen daha sonra bir ketoz olan fruktoz-6-fosfat ve dört karbonlu bir aldoz olan eritroz-4-fosfat yapılıdır. Bu iki ürün de glukoz-6-fosfata dönüştürülebilirler. Her ne kadar glukoz-6-fosfat hem glikoliz ve hem de PPP için ortak ara ürünlerden biri ise de PPP glikolizden oldukça farklıdır. PPP'de oksidasyonda NAD^+ yerine NADP^+ kullanılır ve glikoliz sonucu oluşmayan CO_2 bu yolun karakteristik bir ürünüdür. ATP glikolizin önemli bir ürünü iken, PPP'de ATP oluşmaz.

PPP karaciğer, yağ dokusu, böbrek üstü bezi, tiroid bezi, eritrosit, testis ve süt salgılayan meme bezinde aktif iken, iskelet kaslarında düşük aktivitede bulunur.

Kırmızı kan hücrelerinde PPP FAD^+ içeren bir enzim olan *glutasyon redüktaz* tarafından katalizlenen bir reaksiyonla NADP^+ kullanılarak **glutatyona** indirgenir. İndirgenmiş glutasyon ortamdaki H_2O_2 'yi selenyum (Se) içeren bir enzim olan glutasyon peroksidaz sayesinde ortamdaki H_2O_2 'nin yok edilmesi eritrositin yaşam süresinde belirleyici rol oynar.

Karaciğerde **üronik asit yolu** ile glukoz glukoronik asit, askorbik asit (insan ve askorbik asitlerin vitamin olarak kullanıldığı diğer hayvanlar hariç) ve pentozlara dönüştürülür. Bu yolla glukoz-6-fosfat, glukoz-1-fosfata izomerize edilir. Bu da uridin trifosfat (UTP) ile reaksiyona girerek glikojen sentezinde de olduğu gibi *uridin difosfat glukoz* oluşur. Bu da daha sonra iki basamakta UDP-glukoronata dönüşür. Bu bileşik de daha sonra steroid hormonlar, bilirubin ve proteoglikanlar gibi substratlara bağlanarak idrarla vücuttan atılır. Glukoronat NADPH bağımlı bir reaksiyonla **askorbatın** doğrudan prekürsörü olan 1-gulonota indirgenir. Ancak bu durum sadece bu vitamini (C vitamini) sentezleyebilen hayvanlar için geçerlidir. İnsan, diğer primatlar, yarasalar, bazı kuş ve balıklar **1-gulonolakton oksidaz** enzimine sahip olmadıkları için askorbik asit sentezleyemezler.

4) GLUKONEOJENEZ

Glukoneojenez karbon hidrat olmayan maddelerden glukoz ve glikojen sentezlenmesi demektir. Esasında bu metabolik yol organizmamızın glukoz teminini garantiye almak üzere başvurduğu bir yoldur. Özellikle beyin, testis, adrenal medulla hücreleri ve alyuvarlar yaşamları için glukozu son derece bağımlıdır. Glukoz yokluğu bu hücrelerde ciddi bozukluklara yol açacağı için, bu durumda bile organizma kendi kaynaklarını kullanarak glukoz sentezler. İşte bu olay glukoneojenez olarak bilinir. Yağ dokusunda ve eritrositlerde bol miktarda meydana gelen **laktat**, yağların yıkımı ile oluşan **gliserol**, amino asitlerin parçalanışı sırasında açığa çıkan **glikojenik karbon iskeletleri (keto asitler)** ve **propiyonat** (glikojenik olan yegane yağ asidi) **glukoneojenez için kaynak oluştururlar.**

Karaciğer ve böbrek hücreleri glukoneojenez için gerekli tüm alt yapıya sahiptir. Olay bu hücrelerin mitokondrilerinde başlar ve sitoplazmalarında sonlanır. Glukoneojenez reaksiyonları genel olarak incelendiğinde, bunların, glukoz yıkımının irreversibl aşamalarının tersine çevrildiği özel reaksiyonlar ile bazı glikoliz reaksiyonlarının tersine işlemesinden oluştuğu anlaşılır. **Pirüvat** glukoneojenezde merkezi bir yer işgal eder. Laktat ve alaninin glukoneojeneze girişleri pirüvat üzerinden gerçekleşir. Şimdi çok önemli bir kaynak olan laktatın glukozu dönüşümünü izleyerek glukoneojenez reaksiyonlarını inceleyelim.

1- Laktat, *laktat dehidrogenaz*'la pirüvata çevrilir. Oluşan pirüvat, mitokondride *pirüvat karboksilaz*'la okzaloasetata (OAA) dönüştürülür. Bu reaksiyonda CO_2 kaynağı bikarbonattır ve biyotin bağladığı CO_2 'i pirüvata aktarır. Endergonik nitelikli bu reaksiyonun enerjisi ATP hidrolizi ile sağlanır.

2- Mitokondride oluşan okzaloasetatın glukoneojenez reaksiyonlarının devamı için sitoplazmaya geçmesi şarttır. Ancak bu madde mitokondriden dışarı çıkamaz. OAA'ın glukoneojenetik yola girişi 2

şekilde gerçekleşir a) OAA TCA siklusu reaksiyonunu kullanarak malata dönüşür ve bu şekilde mitokondriyi terk eder. Sitoplazmada malat tekrar okzalasetata çevrilir. Bu dönüşüm reaksiyonlarını katalizleyen enzim *malat dehidrogenaz*'dır. b) OAA, mitokondrial *aspartat transaminaz* ile aspartata çevrilerek mitokondriden sitoplazmaya geçer ve bu kez sitoplazmik aspartat transaminazla OAA a dönüştürülür.

3- Sitoplazmaya geçen okzaloasetat, *fosfoenolpirüvat karboksikina* ile dekarboksile olarak fosfoenolpirüvat'a çevrilir. Endergonik olan bu reaksiyonda enerji kaynağı GTP dir. Bu reaksiyon glukoneojenez in en önemli reaksiyonudur. *Fosfoenolpirüvat karboksikina* **allosterik bir enzim olmamasına** rağmen kendisini sentezleyen genin kontrolü ile glukoneojenez üzerinde etkili olur. Bu olayda, glukagon bu geni aktive ederek enzim sentezini ve dolayısıyla glukoneojenezi hızlandırır. İnsülin ise zıt bir etkiye sahiptir. Bu hormon aynı mekanizmayla enzim sentezini ve beraberinde glukoneojenez i yavaşlatır. Glukokortikoid hormonların da glukagona benzer etkileri vardır. *Fosfoenolpirüvat karboksikina* mitokondride de bulur. Bu nedenle OAA→fosfoenolpirüvat dönüşümü mitokondride de gerçekleşebilir. 4- Fosfoenolpirüvat, glikolizin reversibl reaksiyonlarının geriye dönüşü ile sıra dahilinde früktoz-1,6- bifosfata kadar ilerler.

Organizmadaki yağların parçalanması ile açığa çıkan gliserol bu kademede glukoneojeneze katılma imkanı bulur. Gliserol ilk aşamada gliserol kinazla gliserol-3-fosfata çevrilir ve daha sonra da gliserol-3-fosfat dehidrogenaz tarafından dihidroksiaseton fosfata dönüştürülür. 5- Früktoz-1,6-bifosfat ın früktoz-6-fosfata dönüşümü farklı bir enzimle gerçekleştirilir. Bilindiği gibi bu aşama irreversibl olup geriye dönüşüm ancak *früktoz-1,6-bifosfata* sayesinde mümkün olur. *Früktoz-1,6-bifosfata* allosterik bir enzim olup früktoz-2,6-bifosfat tarafından inhibe edilir 6- Früktoz-6-fosfat, *fosfobeksoz izomera* ile glukoz-6-fosfata çevrilir. Bu da glikolitik yolun tersine işlemesinden başka bir şey değildir. 7- Glukoneojenez in glukoz eldesi ile sonuçlanan son aşamasında glukoz-6-fosfat, *glukoz-6-fosfata* tarafından glukozu parçalanır. Hatırlanacağı gibi glikoliz sırasında glukozdan glukoz-6-fosfat oluşumu, *hekzokina* veya *glukokina* ile katalizlenir ve irreversibl dir. Böylece burada bir reaksiyonun başka bir enzimle geriye döndürülüşüne bir kez daha tanık oluyoruz. *Glukoz-6-fosfata* karaciğer ve böbrekte bulunur, kas ve beyinde bulunmaz. Sonuç olarak bu enzime sahip dokular kana glukoz verirken enzim içermeyenler kana glukoz veremezler.

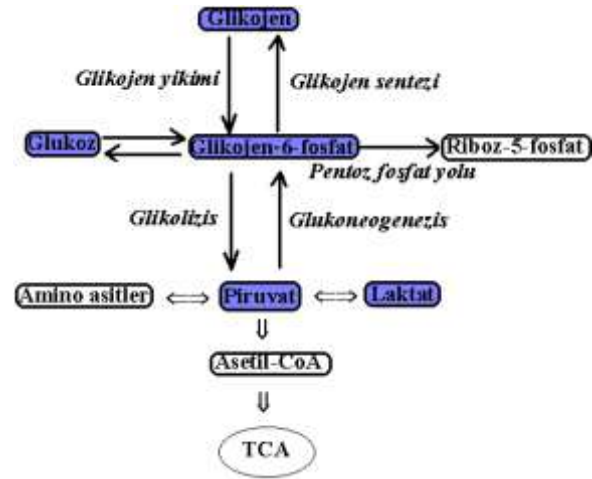
Genel enerji blançosu itibariyle glukoneojenez endergonik bir reaksiyondur. Örneğin 2 mol laktattan 1 mol glukoz oluşurken 4 ATP ve 2 GTP harcanır. Laktat kas dokusunda bol miktarda meydana gelir. Anoksik şartlarda çalışan kas dokusu daha fazla laktat sentezler. Bu şekilde kas dokusunda oluşan laktat kana karışır, karaciğere gelir ve glukoneojenezle glukozu dönüştükten sonra kanla kas dokusuna ulaşır ve tekrar laktata haline gelir. Bu siklik olaya **CORİ SİKLÜSÜ** denir. Amino grubunu kaybettikten sonra, geride kalan karbon iskeleti, pirüvat veya TCA siklusu ara maddelerine dönüşen amino asitlerden de glukoneojenez yoluyla glukoz sentezlenir. Örneğin açlık durumunda kas dokusundan alanin salınır. Bu amino asit karaciğerde transaminasyonla NH₂ grubunu kaybederek pirüvata dönüşür. Pirüvattan glukoneojenezle glukoz meydana gelir. Glukoz kanla kas dokusuna ulaşır. Glukoz burada enerji temin etmek amacı ile kullanılabileceği gibi, oksidasyonu sırasında oluşan pirüvattan alanin sentezide mümkün olur. Bu olaya **alanin-glukoz siklusu** denir.

Yağların yıkımı ile geride kalan gliserol de glukoneojenez için önemli bir kaynak oluşturur. Yağ asitlerinden bazıları okside oldukları zaman 3 karbonlu propiyonik aside dönenler glukoneojenez reaksiyonlarına katılabilirler. Propiyonik asit, metil malonik asit üzerinden süksinik aside dönüşür. Bilindiği gibi süksinik asit TCA siklusu ara maddesidir ve bu metabolit aracılığı ile glukoz sentezi gerçekleşir. Propiyonattan glukoz sentezi geniş getiren hayvanlarda oldukça işlek bir yoldur. B12

vitamini yetmezliğinde veya doğuştan metilmalonil-KoA mutaz yokluğunda idrarda metilmalonik asit artışı ve asidozla karakterize bir metabolik hastalık gelişir.

Glikojen (hayvan, fungus, bakterilerde) ve nişasta (bitkilerde) glukozun daha sonradan kullanımını mümkün kılan polimerlerdir. Beyin ve kırmızı kan hücreleri gibi yapılar enerji kaynağı olarak glukozu bağımlıdır. bazı dokular enerjilerini yağ asidi oksidasyonundan da sağlayabilirler (Bkz. Yağ asiti oksidasyonu). Esas olarak karaciğerde yıkılan glikojen diğer dokulara sürekli bir glukoz sağlamış olur (örneğin, kandaki glukoz seviyesi yaklaşık 5 mM'dir). Hemen iyi bir yemek sonrası konsantrasyonu artan glukozun bir kısmı glikojen sentezinde kullanılır. Ancak, karaciğerde depo edilen glikojen miktarı beynin ancak yarım günlük şeker ihtiyacını karşılayacak miktardadır. Açlık durumunda vücudun şekerinin önemli kısmı **Glukoneogenez** (yani yeni glukoz sentezi) yolu ile amino asit ve TCA döngüsü ara bileşikleri gibi şeker olmayan moleküllerden yapılır:

TCA döngüsünün hemen bütün ara ürünleri **glukojeniktir**. Yani, bu bileşikler karaciğer ve böbrekte glukozu çevrilebilirler. Bu reaksiyon serisinde en önemli enzim **fosfoenolpiruvat karboksikinaz**dır. Bu enzim GTP veya ATP'yi kullanarak okzaloasetatın fosfoenolpiruvata dekarboksilasyonunu gerçekleştirir ve dolayısı ile irreversibl olan piruvat $\neq$ fosfoenolpiruvat (büyük pozitif ΔG) reaksiyonu bypass edilmiş olur. Bu şekilde kullanılan okzaloasetat belli kritik konsantrasyonun altına düşerse, TCA döngüsü yavaşlar. Bu nedenle, ortamdaki başka önemli bir enzim olan **piruvat karboksilaz** glikolizin son ürünü olana piruvatın okzaloasetata karboksilasyonunu sağlar. Yukarıda da görüldüğü gibi glukoz-6-fosfat tam orta kavşakta yer alır ve heksokinaz enzimi ile serbest glukozdan, glikojenin parçalanmasından veya Glukoneogenez ile yapılır. Bu ara ürünün katabolizması ile ATP ve TCA ile daha ileri derecede oksidize olacak asetil-CoA'lar açığa çıkar. Ayrıca aynı madde pentoz fosfat yoluna sokularak NADPH ve riboz-5-fosfat yapımı sağlanabilir. karaciğerde bu ara bileşik diğer dokulara taşınmak üzere glukozu çevrilir. Glikojen yapım ve yıkımı, glikoliz ve glukoneogenez gibi biri birlerine ters yönde cereyan eden olaylardır. Biri çalışırken diğeri kapalı durumdadır.



GLUKONEOJENEZİN KONTROLU

Organizma ekonomisi açısından ele alındığında ATP çokluğu glukoneojenezi başlatan bir faktör olmalıdır. Bu durum aynı zamanda ATP oluşumuna yol açan tüm reaksiyonların durdurulması mesajını da verir. O halde glikoliz ve glukoneojenez birbirinin tersi olacak biçimde kontrol edilmelidir. Yani glikoliz işlerken glukoneojenez durmalı veya glukoneojenez işlerken glikoliz durmalıdır. Bu mantıktan hareket edildiğinde **her iki metabolik yola ait regülatuar enzimlerin aynı allosterik modülatör tarafından birbirinin tersi olacak biçimde kontrol edilmesi** sonucuna ulaşılır. Örneğin asetil-KoA glukoneogenezin ilk enzimi olan *pirüvat karboksilaz* allosterik olarak aktive ederken *pirüvat dehidrogenaz* inhibe eder.

Organizmamız yeterli ATP yüküne sahip olunca oksidatif fosforilasyon yavaşlar ve bu da NADH birikimine yol açar. Miktarı artan NADH sitrik asit siklüsünü yavaşlatır ve böylelikle asetil-KoA

birikimi gerçekleşir. Düzeyi artan asetil-CoA *pirüvatkarboksilaz*'ı aktive ederek glukoneogenezi hızlandırırken glikolizi yavaşlatır. Bir diğer modülatör **früktoz-2,6-bifosfattır**. Daha önce de değinildiği gibi bu madde glikolizin kontrol enzimi olan *fosfofruktokinaz1*'i aktive, glukoneogenezin kontrol enzimi olan *früktoz-1,6- bifosfataz*ı ise inhibe eder. Früktoz-2,6-bifosfat fazlalığında glikoliz hızlanır, glukoneojenez yavaşlar, azlığında ise glikoliz yavaşlar glukoneojenez hızlanır.

Glukoneogenezin uzun etkili düzenlenmesi hormonal olarak gerçekleşir. **Glukagon en etkili glukoneojenetik hormondur**. Bu hormon cAMP aracılığı ile gen stimülasyonu yapar ve *fosfoenolpirüvat karboksikinas* sentezini artırarak glukoneojenezi süratlendirir. Öte yandan organizmada früktoz-2,6-bifosfat düzeyi hormonal olarak da düzenlenir. Bilindiği gibi hipoglisemi glukagon salgılanmasına yol açar. Bu hormon hücrede cAMP düzeyini yükseltir ve buna bağlı olarak fosforilasyon olayları artar ve tandem enzim de *früktoz-2,6- bifosfataz* aktivitesi kazanarak früktoz-2,6-bifosfatın azalmasına yol açar. Bu kez üzerindeki inhibisyonun kalkması nedeniyle aktifleşen früktoz-1,6-bifosfataz da glukoneojenezi hızlandırır. Sonuç olarak glukagon glukoneojenezi hızlandıran bir hormondur.

DİĞER HEKSOZLARIN METABOLİZMASI

Diyetle doğrudan doğruya alınan veya diğer karbonhidratların barsakta parçalanması sonucu oluşan heksozlar früktoz ve galaktoz dur. Bu iki monosakkarid organizmada glukoz metabolitlerine dönüşmek suretiyle metabolize edilir.

Früktoz Metabolizması

İnsanda früktoz kullanabilen 4 organ vardır. Bunlar karaciğer, ince barsak, böbrek ve kas dokusudur. Bu nedenle, daha emilim sırasında bile ince barsaklarda früktoz kullanımı gerçekleşir. Barsaklarda dönüşümü gerçekleştiremeyen früktoz bölümü ise portal dolaşım ile karaciğere gelerek burada kullanılır. Karaciğer ve barsakta früktoz kullanımı bu monosakkarid metabolizmasının büyük bir bölümünü oluşturur. Bu organlarda bulunan *fruktokinaz* enzimi früktoz için gayet küçük bir Km değerine sahip olduğundan büyük bir etkinlik ile früktoz-glukoz dönüşümünde görev alır. Kaynağı ne olursa olsun fruktokinaz, früktozu birinci karbonundan fosforile ederek früktoz-1-fosfat oluşturur.

Früktoz-1-fosfat, *aldolaz B* diye bilinen enzim tarafından dihidroksiaseton fosfat ve gliseraldehid parçalanır. Gliseraldehid *triokinaz* tarafından ATP harcanarak gliseraldehid-3-fosfata dönüştürülür. Daha önce anlatılan metabolik yollardan hatırlanacağı gibi bu ara metabolit de glikoliz veya glukoneojenezdeki bilinen yoluna devam eder. *Hekzokinaz* da heksoz olması nedeniyle früktozu kullanır. Ancak affinitesinin düşük olması nedeniyle bu kullanım fazla etkin değildir. *Hekzokinaz* tarafından früktoz-6-fosfata dönüştürülen früktoz bu haliyle metabolik yoluna devam eder. Organizmamızda früktozun daha çok *fruktokinaz* aracılığıyla kullanılması sonucu bu monosakkarid glukozla oranla daha çabuk metabolize edilir. Bunun sebebi, früktozun bu metabolik yolda *fosfofruktokinaz 1* enziminin kontrolüne girmeden glikolize girebilmesidir. Oysa ki *fosfofruktokinaz 1*, glikolizin en önemli kontrol enzimidir ve çoklukla früktoz-1-fosfat üzerinden kullanılan früktoz üzerinde bir regülasyon etkisi yoktur. Früktoz günlük hayatta çok kullanılan sükrözün (çay şekeri) yapısında glukozla beraber bulunur (glukoz-früktoz disakkariti).

Galaktoz Metabolizması

Diyetimizde bulunan bir diğer monosakkarid **galaktoz**dur. Galaktoz süt şekeri laktozun barsaklarda parçalanması ile meydana gelir ve karaciğerde glukozla çevrilerek metabolize edilir. Galaktoz metabolizmasının ara ürünleri ayrıca laktoz yapımında, glikoprotein ve glikozaminoglikan sentezinde kullanılır. Portal dolaşım ile karaciğere gelen galaktoz *galaktokinaz* ile galaktoz-1-fosfata çevrilir.

Galaktoz-1-fosfat, UDP-glukoz eşliğinde *galaktoz-1-fosfat üridil transferaz* tarafından glukoz-1-fosfata çevrilir. Bu sırada oluşan UDP-galaktoz ise *UDP-galaktoz 4. epimeraz* ile tekrar UDP-glukoza geri döndürülür. Glukoz-1-fosfat, *fosfoglukomutaz* ile glukoz-6- fosfata çevrilir ve böylelikle galaktoz da glukoz üzerinden metabolize edilmiş olur. Gerektiğinde galaktozun aktifleşmiş şekli olan UDP-galaktoz, glukoz ile birleşerek laktoz sentezine olanak verir. Galaktoz içeren glikolipidler ve glikoproteinler de yine UDP-galaktoz üzerinden sentezlenir.

5) GLUKURONİK ASİT METABOLİK YOLU

Organizmamızda glukozun ufak bir bölümü bu metabolik yolda kullanılır. Yolun sonunda oluşan UDP-glukuronat , glukuronik asidin aktif şekli olup, glukuronik asidin steroid hormonlara, bilirübine, ve organizmaya yabancı olan bir çok maddeye (ksenobiyotik) bağlanmasını sağlar. Bu işleme **glukuronidasyon** denir. Glukuronik asitle birleşen her madde suda daha iyi çözünür konuma gelir ve organizmayı kolayca terkeder. O halde glukuronidasyon, **detoksifikasyon** işleminin önemli bir bölümünü oluşturur.UDP-glukuronat ayrıca mukopolisakkaridlerin oluşumunda, C vitamini sentezinde görev alır. Uronik asit metabolik yolu aynı zamanda glukoz için bir oksidasyon yoludur. Ancak bu sırada ATP sentezi gerçekleşmez ve oluşan ksilüloz-5- fosfat, pentoz fosfat metabolik yolu içinde kullanılır. Üronik asit metabolik yolu karaciğerde gerçekleşir ve yolun başlangıç reaksiyonları glikojen sentezi ile aynıdır.İlk aşamada glukoz-6-fosfat *fosfoglukomutaz* la glukoz-1-fosfata çevrilir. *UDP-glukoz pirofosforilaz* glukoz-1-fosfatı UTP ile birleştirerek UDP-glukoz(üridin difosfat glukoz) oluşturur. UDP-glukoz da *UDP-glukoz dehidrogenaz* tarafından 6.karbonundan UDP-glukuronata oksitlenir. UDP-glukuronat; glukuronidasyon dışında, proteoglikan , C vitamini ve ksilüloz-5-fosfat sentezlerinde de kullanılır.

Glukoz katabolizmasının diğer ikincil yolu iki özel ürün açığa çıkarır: detoksifikasyon ve yabancı maddelerin dışarı atılmasında önemli olan **D-glukuronat** ve **L-askorbik asit (C vitamini)**. Bu iki metabolit için kullanılan glukoz her ne kadar glikoliz ve TCA'da kullanılandan çok düşükse de, bu iki metabolit organizma için hayati önem taşır. Bu yolda glukoz-1-fosfat UTP ile UDP-glukoza çevrilir ki bu ara ürünün dehidrojenasyonu ile UDP-glukuronat oluşur. D-glukuronat D-glukozdan L-askorbik asitin oluşumunda ara ürün olarak kullanılır. NADPH ile 6 karbonlu bir şeker olan L-gulkonat'a çevrilir. Bu da gulonolakton'a çevrilir . Gulonolakton kendi oksidazı ile L-askorbik asite dönüşür. İnsan ve bir çok hayvan (bazı kuşlar, balıklar, maymunlar, vs..) bu enzime (gulonolakton oksidaz) sahip olmadıklarından askorbik asiti yani C vitaminini sentezleyemezler ve besinlerle almaları gerekir.

Entner-Doudoroff Yolağı

bazı mikroorganizmalarda olan bu yolla her glukoz molekülünden biyosentetik reaksiyonlarda kullanılmak üzere iki NADPH ve bir molekül ATP elde edilir. Bu yola sahip bakteriler (örneğin, *Rhizobium*, *Pseudomonas* ve *Agrobacterium*) glukozu glikolizi veya pentoz fosfat yolunu kullanmadan metabolize edebilirler.

7 YAĞ ASİTLERİNİN OKSİDASYONU

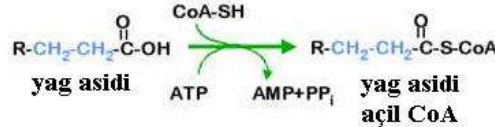
Hayvanlarda, bir çok protistte ve bazı bakterilerde uzun zincirli yağ asitlerinin asetil-CoA'ya oksidasyonu enerji eldesinde merkezi rol oynar. Yağ asiti oksidasyonu sırasında açığa çıkan elektronlar mitokondriyal solunum zinciri boyunca akarak ATP sentezini yaparken, ayrıca bu oksidasyon sırasında açığa çıkan asetil-CoA molekülleri TCA yolunda komple CO_2 'ye oksidize olarak daha çok enerji eldesi için kullanılırlar. bazı organizmalarda yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan asetil-CoA molekülleri alternatif şekillerde de kullanılırlar. Omurgalı hayvanlarda asetil-CoA molekülleri karaciğerde **keton cisimciklerine** dönüştürülebilirler. Suda eriyebilen bu cisimcikler glukoz yokluğunda beyne ve diğer dokulara taşınarak buralarda enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Bitkilerde ise asetil-CoA daha çok biyosentez amacı ile kullanılan bir moleküldür.

Yağ asitlerinin asetil-CoA'ya oksidasyonu **β -oksidasyon** olarak adlandırılır ve 4 basamaktan oluşur. Birinci dönem lipidler konusunda (bkz. 8. Bölüm:Lipidler) trigliserollerin (trigliserid veya nötr yağlar) depo lipidleri olmalarının nedenlerini görmüştük. Bu lipidlerin uzun yağ asidi zincirleri esas olarak hidrokarbon olup (yani, H ve C'dan meydana gelir) oldukça indirgenmiş yapılardır. Dolayısı ile 1 gram yağ asidinin komple oksidasyonu yaklaşık 9 kcal enerji açığa çıkarır ki, bu değer 1 gram şekerdeki veya proteindeki enerji miktarından iki kat daha fazladır. Oldukça hidrofobik ve suda erimeyen özelliklerinden dolayı, trigliseroller yağ damlacıkları şeklinde bulunurlar ve polisakkaritlerin tersine sitozolun ozmolaritesini arttırmazlar ve bu nedenle ekstra ağırlık teşkil etmezler. Nisbeten kararsız (reaktif olmayan) yapılarından dolayı, trigliseroller diğer hücresel komponentlerle istenilmeyen kimyasal reaksiyonlara girmeden yüksek miktarlarda depolanabilirler.

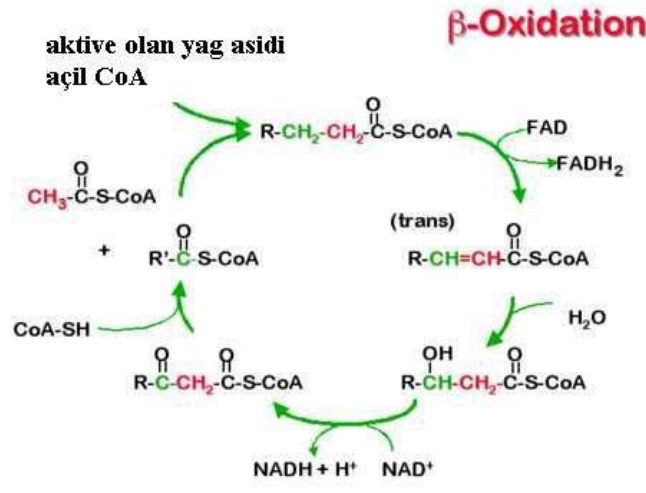
Depolanma için ideal olan trigliserollerin, enerji kaynağı olarak kullanılmalarında bazı zorluklar vardır. Suda erimeyen özelliklerinden dolayı, besinlerle alınan trigliserollerin ince bağırsaktan alınıp suda erimiş enzimler tarafından sindirilmeleri için **emulsifiye** edilmeleri gerekir. İnce bağırsakta absorbe (emilen) olan trigliseroller veya yağ dokusundan (adipoz) mobilize edilerek kana verilen trigliseroller kan proteinlerine bağlanırlar ve bu şekilde sudaki erimezlik dereceleri düşer. Yağ asitlerindeki kararlı C-C bağları birinci pozisyonundaki karboksil grubunun koenzim A'ya bağlanması ile aktive edilerek 3. karbon atomundan basamak basamak kırılması (oksidasyonu) ile olur.

Aktivasyon basamağı

Bu aktivasyon enerji gerektirir



Böylece yağ asidi açıl CoA mitokondriye geçerek oksidize olur



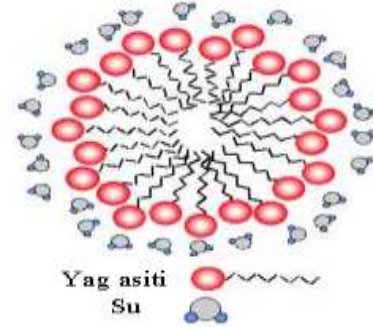
Üçüncü karbon atomu beta karbon olarak adlandırıldığından, yağ asiti oksidasyonu **β -oksidasyon** olarak adlandırılır.

Enerjilerini yağ asiti oksidasyonundan sağlayan hücreler, bu yağ asitlerini 3 yoldan sağlarlar: yiyeceklerden, vücutta depolanmış yağlardan ve bir organ tarafından yapıp enerji amacı ile diğer bir organa taşınan lipidlerden. Her ne kadar günlük enerji ihtiyacının % 30'undan azının yağlardan sağlanması tavsiye edilmişse de, Endüstrileşmiş ülkelerde bile günlük enerji ihtiyacının % 40'ından fazlası yiyeceklerle alınan trigliserollerden sağlanır. Karaciğer, kalp ve dinlenme halindeki iskelet kaslarında enerjinin % 50'si trigliserollerin oksidasyonundan sağlanırken, kış uykusuna yatan hayvanlar ve göç eden kuşlarda enerjinin hemen hepsi trigliserollerden sağlanır.

Yiyeceklerle alınan trigliserollerin ince bağırsaktan emilimleri için suda erimez **makroskobik partiküllerin mikroskobik misellere** dönüştürülmeleri gerekir.

Karaciğerde kolesterolde yapılan öd sıvısı tuzları, yağlı yiyeceklerin alınımından sonra ince bağırsağa salınırlar. Bu amfipatik maddeler biyolojik deterjan gibi hareket ederek yiyeceklerle alınmış yağları öd sıvısı tuzları ve trigliserol karışımları şeklinde sunarlar. Bu durum (misel oluşumu) lipid moleküllerinin ince bağırsaktaki suda erimiş halde bulunan **lipaz** enzimleri ile etkileşimini sağlar. Lipazlar trigliserolleri, monogliserol, digliserol, gliserol, serbest yağ asitlerine çevirirler. Lipazın verdiği bu ürünler bağırsağın iç çeperindeki epitel hücreleri (bağırsak mukozası) içine difüze olurlar ve burada tekrar trigliserollere çevrilirler. Trigliseroller yiyeceklerle alınmış kolesterol ve diğer özel proteinlerle **hilomikron** denen lipoprotein agregatları şeklinde paketlenirler.

Miseller



Apolipoproteinler kanda lipid bağlayan proteinler olup, trigliserol, fosfolipid, kolesterol ve kolesterol esterleri organlar arasında taşınır. Lipid ve protein partiküllerinin farklı kombinasyonları kilomikron ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerden (VLDL) çok yüksek derecede yoğun lipoproteinlere (HDL) kadar bir seri lipid-protein agregatı oluşturur. Bu lipoproteinlere lipid biyosentezi konusunda daha detaylı değineceğiz.

Vücutta depolanmış trigliserollerin mobilizasyonu hormonal bir düzenleme ile olur. Hormonlar metabolik enerji ihtiyacında sinyal molekülleri olarak davranırlar ve adipoz dokusundaki trigliseroller mobilize edilerek iskelet kası, kalp ve böbrek üstü bezi gibi yapılara taşınırlar ve buralarda oksitlenerek enerji eldesi sağlanır. **Epinefrin** ve **glukagon** kanda şeker seviyesi düştüğü zaman adiposit hücrelerinin membranına bağlı olan **adenilat siklaz** enzimini aktive ederek hücre içi **cAMP** konsantrasyonunun artmasını sağlarlar. Aktivitesi cAMP ile düzenlenen **protein kinaz** enzimi **hormon-duyarlı trigliserol lipazı** fosforlayarak aktif duruma çevirir. Aktive olmuş trigliserol lipaz trigliserollerdeki ester bağlarını hidrolize eder. Hidroliz sonucu ortama salınan yağ asitleri adiposit hücrelerden kana geçerler ve orada bir kan proteini olan **serum albumine** bağlanırlar. Toplam serum proteininin yaklaşık yarısını oluşturan serum albuminin 1 molekülü 10 kadar yağ asidi molekülünü kovalent olmayan bir şekilde bağlayabilir. Suda eriyik halde olan bu proteine bağlanan hidrofobik yağ asitleri iskelet kası, kalp kası ve renal korteks (böbrek üstü bezi) gibi yapılara taşınır ve burada yağ asitleri serum albuminden ayrılarak sitozolun içine geçerek enerji kaynağı olarak oksidize edilirler.

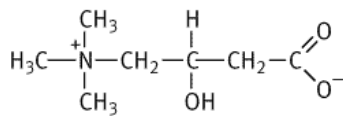
Trigliserollerdeki enerjinin % 95'i uzun yağ asiti zincirlerinden gelirken, sadece % 5'i gliserol molekülünden gelir. Hidrolitik aksiyon sonucu açığa çıkan yağ asitleri yukarıdaki gibi bir yolla metabolize edilirken, gliserol ise **gliserol kinaz** enzimi ile **gliserol-3-fosfata** çevrilir. Bu molekül de **dihidroksi asetona** oksidize olur. Bildiğiniz gibi dihidroksi aseton Glikolizin ürünlerindendir ve kolayca **gliseraldehit-3-fosfata** dönüştürülür. Bu molekül de bildiğimiz gibi glikoliz yolu ile oksidize olur.

Hayvanlarda yağ asiti oksidasyonu için gerekli enzimler mitokondri matriksinde bulunurlar. Kandan sitozole geçen serbest yağ asitleri kolayca mitokondriye geçemezler. Bunun için 3 enzimatik basamak gereklidir. İlki bir izoenzim familyası olan ve dış mitokondri membranında yerleşik bulunan **acil-CoA sentetazlar** yardımı ile olur. *Bu izoenzimler değişik uzunlukdaki yağ asiti zincirlerini substrat olarak kabul ederek yağ asitinin karboksil ucu ile koenzim A'nın tiyol grubu arasında bir tioester bağı kurulmasını katalizleyerek yağ asiti-CoA oluşumunu sağlarlar.*

Bu sırada ATP kullanılır:

Yağ asiti+CoA +ATP $\leftrightarrow$ yağ acil-CoA+AMP + PPi

ATP'deki fosfoanhidrit bağının yıkımı ile ortaya çıkan enerji yağ asiti-CoA oluşumu için kullanılır. Yağ asiti-CoA, asetil-CoA gibi yüksek enerjili bir bileşik olup yağ asiti ve CoA'ya hidrolizleri büyük negatif bir standart enerjiye sahiptir ($\Delta G^{\circ} = -7.4$ kcal/mol). Mitokondrinin dış membranında oluşan yağ asiti-CoA molekülleri bu halleri ile mitokondrinin iç membranından geçemezler. Bu nedenle, acil grubu geçici olarak **karnitin**in hidroksil grubuna bağlanır ve açıl-yag asiti-karnitin iç membranın dış yüzeyine bağlı özel bir taşıyıcı (karnitin açıl transferaz I) protein ile mitokondrinin içine taşınır.



Karnitin

vasıtası ile dönerken, yağ asiti-CoA matriksteki enzimlerle oksidasyona uğrar.

En son olarak acil- yağ asiti grubu mitokondrinin iç membranının matrikse bakan yüzeyinde yerleşik karnitin açıl transferaz II enzimi ile karnitinden ayrılarak mitokondride bulunan CoA'ya transfer edilerek açıl-yag asiti- CoA oluşumu sağlanır ve karnitinle beraber matrikse salar. Karnitin tekrar iç ve dış membran arası bölgeye bir transporter

β Oksidasyon

Yağ asitlerinin mitokondrideki oksidasyonu 3 basamakta gerçekleşir. İlk olarak, beta-oksidasyon denen mekanizma ile yağ asitleri karboksil ucundan başlayarak iki karbonlu birimler şeklinde asetil-CoA formunda salınırlar (örneğin, 16 karbonlu bir yağ asiti olan palmitik asit bu şekilde 7 basamakta 8 asetil-CoA'ya dönüşür). Dehidrogenazlarla bu şekilde her asetil-CoA'nın oluşumu ile 4 hidrojen atomu (yani, 4 e⁻ elektron ve 4 H⁺) açığa çıkar. Yine mitokondri matriksinde cereyan eden ikinci basamakta ise oluşan asetil-CoA'lar TCA ile CO₂'ye oksitlenirler. Bu ilk iki basamakta oluşan indirgenmiş elektron taşıyıcıları (NADH ve FADH₂) üçüncü basamakta elektronlarını mitokondri solunum zincirindeki taşıyıcılara vererek en son olarak bu elektronların oksijen tarafından yakalanması sağlanmış olur. Bu elektron taşınımı sırasında daha önce gördüğümüz gibi ADP'nin fosforilasyonu ile ATP oluşur (oksidatif fosforilasyon).

Doymuş yağ asitlerinin oksidasyonu 4 temel basamakta gerçekleşirken, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunda 2 ilave basamağa daha ihtiyaç vardır.

1. Bir flavoenzim olan **açıl-CoA dehidrogenaz** enzimi ile dehidrojenasyon sonucu trans- α - β çift bağının oluşumu. Mitokondri 3 farklı acil-CoA dehidrogenaz içerir. kısa (C₄-C₆), orta (C₆-C₁₂) ve uzun (C₈-C₂₀) yağ asidi zincirlerine özgü acil-CoA dehidrogenaz.

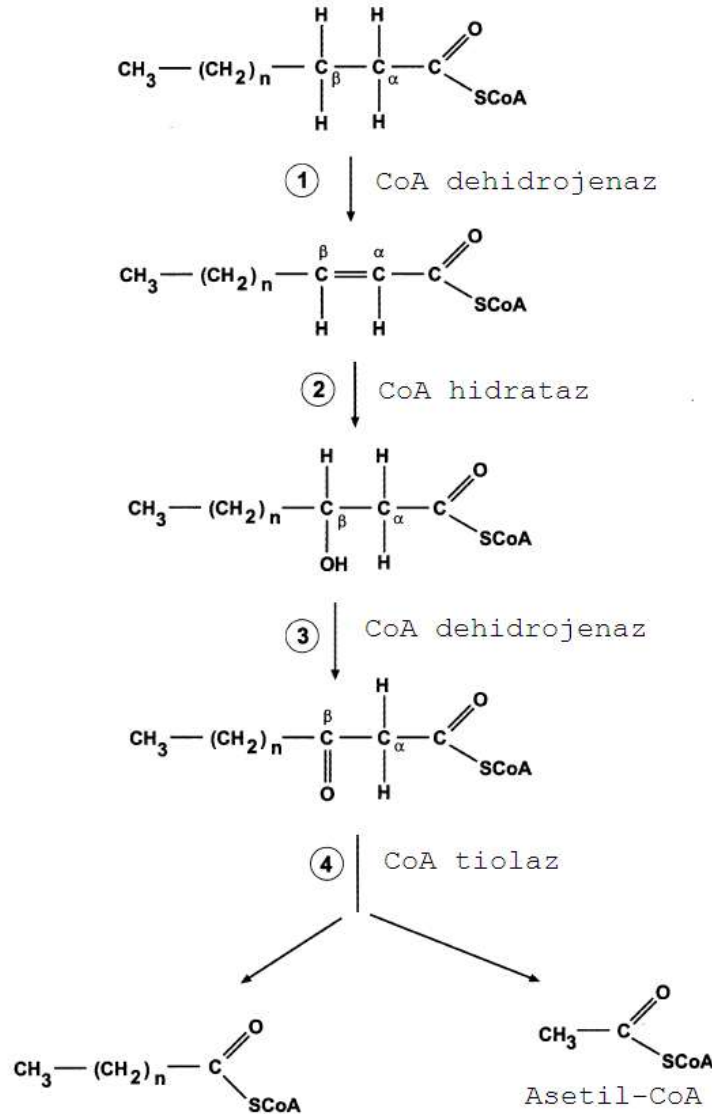
2. Yukarıda oluşan çift bağın **enol-CoA hidratazla** β -hidroksiaçıl-CoA oluşturmak üzere hidrasyonu.

3. NAD⁺ bağımlı β -hidroksiaçıl-CoA dehidrogenazla β -hidroksiaçıl-CoA'nın β -ketoasetil-CoA'ya dehidrojenasyonu.

4. **Tiolaz** enzimi yardımı ile CoA kullanılarak C α -C β bağının tiolizisi (kırılması) ile 1 asetil-CoA'nın ayrılması. Dolayısı ile acil-CoA başlangıçtakine göre 2 karbon atomu kısalmış olur. Sonuç olarak bir çevirim sonucunda bir molekül asetil-CoA, 4 e⁻ ve 4 H⁺ iyonu ortama verilir.

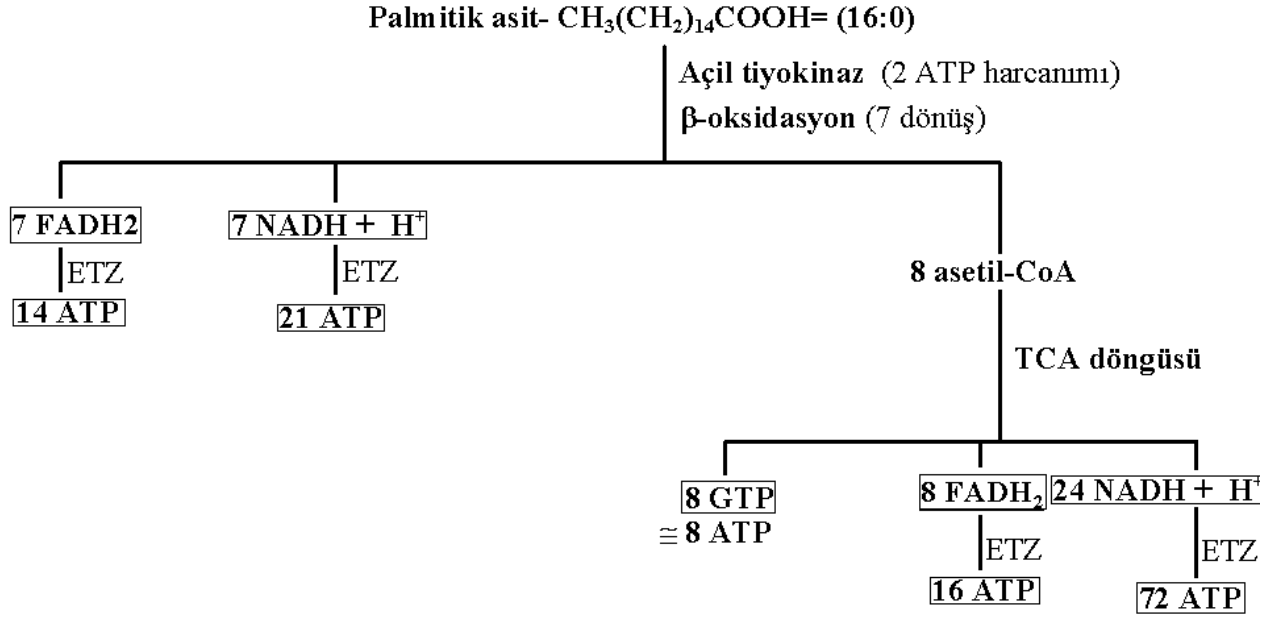
Çevirim bu şekilde devam ederek aktive edilmiş yağ asiti zincirin hepsi asetil-CoA moleküllerine dönüştürülür. Yağ asitlerinin bu şekilde oksidasyonunda oluşan FADH₂, 2 elektronunu solunum zincirine verir ve bu elektronlar O₂ 'ye aktarılırken oksidatif fosforilasyonla 2 molekül ATP yapılır. Benzer şekilde her asetil-CoA oluşumu sonucu açığa çıkan bir molekül NADH bir çift elektronunu NADH dehidrogenaza ve oradan da solunum zincirinin diğer komponentleri vasıtası ile en son oksijene vererek 3 molekül ATP'nin oluşumu sağlanır. Dolayısı ile her yağ asitinin 2 karbon kısalması (asetil-CoA şeklinde) ile 5 molekül ATP yapılır. Örneğin, 16 karbonlu (16:0) bir yağ asiti olan palmitik asit 7 adet çevirimle 8 molekül asetil-CoA'ya, 7 x 5= 35 molekül ATP. Ayrıca bu reaksiyonlar sonucunda H₂O da oluşur. ADP ve P_i'nin kondensasyonu ile ATP oluşur ve 1 molekül H₂O açığa çıkar. Ayrıca her elektron çiftinin NADH veya FADH₂'den oksijene transferi ile de bir molekül su oluşur. (Dolayısı ile 35 molekül ATP'nin oluşumu sonucu 35 molekül H₂O + 7 molekül H₂O oksijenin redüksiyonu ile olur ve toplam 42 molekül su oluşur). Ayrıca, oluşan asetil-CoA molekülleri TCA ile CO₂ ve H₂O'ye oksitlenirler.

Palmitik asit örneğimize devam edersek, oluşan 8 adet asetil-CoA'nın komple oksidasyonu ile 96 ATP ve 104 adet su molekülü oluşur. Sonuçta, bir palmitik asit zincirinin komple yıkılımı ve oksidasyonu ile 131 molekül ATP 146 molekül H₂O oluşur. İki molekül ATP başlangıçta yağ asiti açıl-CoA oluşumu için harcadığından, net ATP kazancı palmitik asit için 129'dur. Bu da bize neden yağların kış uykusuna yatan hayvanlarda metabolik enerji, ısı ve su kaynağı olduğu hakkında bir fikir vermektedir.



Şekil: Yağ asitlerinin mitokondride β -oksidasyonunun esas basamakları. Aktive olmuş bir yağ asiti (asil-CoA)'nın iki karbon kısalarak bir molekül asetil-CoA çıkması 4 enzimatik basamakla sağlanır.

Yağ asiti oksidasyonu oldukça ekzergonik bir reaksiyon zinciridir. Yağ asiti oksidasyonunun esas sebebi metabolik enerji eldesidir. Her raund beta oksidasyon 1 NADH, 1 FADH₂ ve 1 asetil-CoA oluştururken, yağ asiti zinciri 2 karbon kısalır. Oluşan her asetil-CoA'nın TCA ile oksidasyonu ayrıca 1 FADH₂ ve 3 NADH açığa çıkarır. Bu indirgenmiş koenzimlerin solunum zincirine sokulması ile oksidatif fosforilasyon neticesi ATP oluşur. Bu nedenle yağ asitlerinin komple oksidasyonu oldukça ekzergonik reaksiyon olup büyük miktarda ATP yapılır. Palmitik asitin oksidasyonunu yukarıda gördük. 2 ATP harcanarak palmitoyl-CoA'ya dönüştürülen bu 16 karbonlu yağ asiti 7 rauntla 7 FADH₂, 7 NADH ve iki karbonlu 8 adet asetil-CoA'ya dönüşür. Oluşan 8 asetil-CoA TCA ile komple oksidize olur ve 8 GTP, 24 NADH ve 8 FADH₂ oluşur. Sonuçta, toplam 31 NADH x 3= 93 molekül ATP, 15 FADH₂ x 2= 30 ATP, 8 GTP=8 ATP olduğundan, brüt ATP kazancı 131'dir. Ancak, başlangıçta palmitik asit oksidasyonu için 2 ATP harcadığından net ATP verimi 129 moleküldür.



Yağ asidi oksidasyonu oldukça düzenli regüle olan bir olaydır. Karaciğerde sitozolde oluşan yağ asit-CoA'lar için iki metabolik yol vardır: 1. mitokondrideki enzimler tarafından yapılan beta-oksidasyon, 2. sitozoldeki enzimler yardımı ile trigliserollere ve fosfolipidlere dönüştürülme. İki metabolik yolun oranı mitokondriye taşınan yağ asiti-CoA miktarı tarafından belirlenir. Yağ asitleri mitokondriye taşınırlarsa orada asetil-CoA 'ya oksitlenirler. Sitozoldeki yağ asiti-CoA'lardan uzun zincirli yağ asitlerinin sentezinde ilk öncül molekül **malonil CoA**'dır. Bu öncül molekül, hücrelerde şeker miktarı arttığı zaman oluşur. Oksitlenmeyen ve glikojene çevrilmeyen fazla glukoz sitozolde yağ asitlerine çevrilerek trigliserol formunda depolanır.

Her ne kadar yağ asitlerinin beta oksidasyonu esas olarak mitokondrinin matriksinde gerçekleşse de, bazı hücrelerin diğer bazı yapıları da yağ asitlerinin asetil-CoA'ya oksidasyonunu mitokondrideki benzer şekilde (fakat aynı olamayan) bir yolla gerçekleştirirler. Bu yapılardan **peroksizomlar** membranlı organeller olup hayvan ve bitkilerde bulunurlar. Bu organellerde yağ asitlerinin oksidasyonu ile açığa çıkan **hidrojen peroksit** (H_2O_2) enzimatik olarak yıkılarak zararsız hale sokulur. Bu çeşit oksidasyonda da mitokondriyal oksidasyonda olduğu gibi 4 basamak vardır: 1. dehidrojenasyon, 2. oluşan çift bağa su eklenmesi, 3. β -hidroksiaçil Co-A'nın bir ketona oksidasyonu ve 4. CoA ile tiolitik kırılım. Peroksizomal ve mitokondriyal yağ asidi oksidasyonu arasındaki fark birinci basamakta olur. Peroksizomlarda çift bağın oluşumunu sağlayan **flavoprotein dehidrogenaz** elektronları direkt olarak O_2 'ye vererek hidrojen peroksidin oluşumuna neden olur. Bu kuvvetli zararlı oksidant hemen bütün hücrelerde bulunan **katalaz** ile suya ve oksijene çevrilir. Halbuki mitokondride, ilk oksidasyon basamağında açığa çıkan elektronlar solunum zinciri yardımı ile basamak basamak oksijene taşınarak en son onu suya (hidrojen peroksit değil) indirgerler ve bu sırada önemli miktarlarda ATP elde edilir. Peroksizomlarda ise ilk basamakta açığa çıkan enerji genellikle ısı şeklinde ortama yayılır.

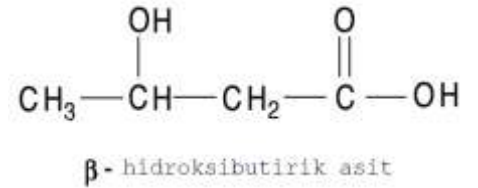
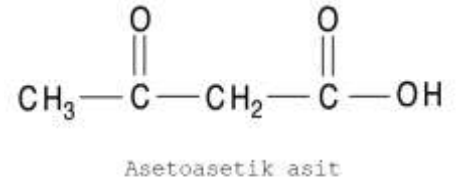
Yağlı bir beslenme, karaciğerde peroksizomal beta-oksidasyondan sorumlu enzimlerin sentezinde önemli artışa neden olur. Karaciğer peroksizomları TCA döngüsü enzimlerini içermezler ve dolayısı ile asetil-CoA'yı CO_2 'ye okside edemezler. Bunun yerine yağ asidi oksidasyonundan

kaynaklanan asetat peroksizomlardan taşınır ve bu asetatın bir kısmı mitokondrilere taşınarak orada oksidize olur.

Bitkilerde yağ asidi oksidasyonu yapraklarda **peroksizomlarda**, tohumlarda ise **glioksizomlarda** oluşur. Her iki organel de biri birine yapı ve fonksiyon bakımından benzerlik gösterir. Glioksizomlar sadece tohum çimlenmesi sırasında ortaya çıkarlar. Dolayısı ile bunlara özelleşmiş peroksizomlar olarak bakılabilir. Bitkilerde peroksizom ve glioksizomlardaki yağ asidi oksidasyonunun amacı hayvanlardan farklı olarak biyosentetik öncül moleküllerin oluşumuna yöneliktir. Hayvanlarda ise daha önce bahsettiğimiz gibi, beta oksidasyon genellikle metabolik enerji eldesi ile ilgilidir. Ayrıca, bitki mitokondrilerinde hayvanlarınkinin tersine, beta oksidasyonu gerçekleştirecek enzimler de bulunmaz. Tohumlarda depolanmış trigliseroller, tohum çimlenmesi sırasında glukoz ve daha bir çok kullanışlı metabolite dönüştürülürler. Trigliserollerden salınan yağ asitleri kendi CoA türevlerine aktive edilirler ve peroksizomlarda olduğu gibi glioksizomlarda bu acil-yag asitleri 4 basamakla oksidize edilirler. açığa çıkan asetil CoA'lar **glioksilat döngüsü** ile **glukoneogenesis** için 4 karbonlu bileşiklere dönüştürülürler. Peroksizomlarda olduğu gibi, glioksizomlar da yüksek oranda katalaz içerirler ve beta oksidasyon sonucu açığa çıkan hidrojen peroksit bu enzim vasıtası ile su ve oksijene çevrilir.

Her ne kadar yağ asitlerinin mitokondrideki oksidasyonu peroksizom ve glioksizomlardakine benzerse de, mitokondriyal enzimler diğer iki organeldeki enzimlerden önemli farklar gösterirler. Örneğin, mitokondride her 4 enzim biri birinden farklı ve sadece bir üniteden meydana gelmişken, diğer iki organeldeki enzimler genellikle kompleks protein yapıların birer alt ünitesi şeklinde bulunurlar.

İnsanlarda ve diğer bir çok memelide yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan asetil CoA molekülleri TCA sokulabilirler veya **keton cisimciklerine** çevrilirler. Bu keton cisimciklerinin en yoğun rastlanılanları **asetoasetat**, **beta-hidroksibutirat** ve **asetondur**. Her ne kadar yanlış bir isimlendirme ile bu maddeler cisimcikler olarak adlandırılmışlarsa da, bunlar esasen hem kanda ve hem de idrarda kolayca eriyen yapılardır. Diğer ikisine göre daha az miktarda üretilen aseton solunumla dışarı atılır. Diğer ikisi ise kanla diğer doku ve organlara taşınarak TCA ile oksidize edilerek metabolik enerji için kullanılırlar.

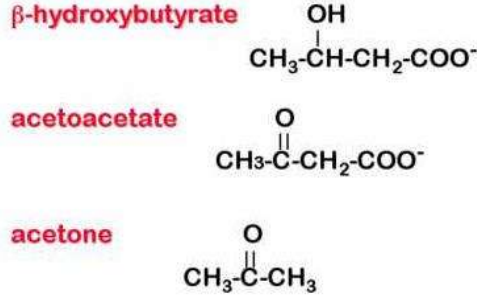


Glukoz yokluğunda veya aşırı açlık durumlarında beyin asetoasetat ve beta-hidroksibutirat kullanmaya adapte olabilir. Karaciğer mitokondrilerinde asetil CoA'nın gireceği metabolik yol okzaloasetatın ortamdaki miktarı ile ilişkilidir. Örneğin, aşırı açlık halinde normalde TCA'ya sokulan okzaloasetat bu döngüden alınır ve glukoz yapımında kullanılır (glukoneogenesis). Böylece, hücredeki okzaloasetat seviyesi düşer ve oluşan asetil CoA TCA 'ya sokulamadığından ortamda keton cisimciklerinin oluşumu artar. Dolayısı ile karaciğerde sürekli bir yağ asidi oksidasyonu sonucu oluşan asetil CoA'lar TCA ile oksidize edilemediklerinden, keton cisimciklerine dönüştürülen bu moleküller karaciğer dışındaki diğer dokulara (ekstrahepatik) taşınarak orada enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Asetoasetatın karaciğerde oluşumunda ilk basamak iki molekül asetil CoA'nın **tiolaz** enzimi ile kondensasyonu ile olur. Bu olay basitçe beta-oksidasyonun son basamağının geriye çevrilimi ile olur. Oluşan asetoasetil CoA diğer bir asetil CoA ile birleşir ve bir sonraki basamakta asetil CoA ve serbest asetoasetat oluşur. Bu şekilde oluşan asetoasetat reversibl olarak mitokondriyal bir enzim olan **hidroksibutirat dehidrogenaz** tarafından beta-hidroksibutirata çevrilir. Sağlıklı insanlarda aseton çok küçük miktarlarda asetoasetattan karboksil grubunun ayrılması ile oluşur. şeker hastalarında tedavi olunmadığı

taktirde büyük miktarlarda asetoasetat oluşur ve dolayısı ile kanlarında toksik olan aseton önemli miktarda bulunur. Aseton uçucu ve karakteristik bir kokuya sahip olduğundan, şeker hastalarında hastalığın derecesini belirlemede nefesin kokusu belirleyici olabilir.

Keton Cisimcikleri

Fazla asetil-CoA oluşması durumunda



Ekstrahepatik dokular keton cisimciklerini enerji kaynağı olarak kullanırlar. Bu dokularda beta-hidroksi butirat bir dehidrogenaz enzimi ile asetoasetata oksidize olur. Asetoasetat TCA'daki süksinil CoA'dan CoA grubunu alarak aktif duruma geçer. Aktif **asetoasetil CoA** tilaz enzimi ile parçalanarak iki asetil CoA'ya dönüşür. Bu asetil CoA molekülleri TCA döngüsüne sokularak enerji eldesi için kullanılırlar.

İleri derecede açlık veya tedavi görmeyen şeker hastalarında çeşitli sağlık sorunlarına yol açan aşırı keton cisimciği sentezine rastlanır. açlık halinde, glukoneogenesisle TCA'nın bazı ara ürünleri döngüden saptırılarak kullanılır ve ortamdaki asetil CoA keton cisimciklerinin sentezi yönünde kullanılır. Kan şeker seviyesini arttırmak için, karaciğer ve kaslarda yağ asidi oksidasyonunun yanında , karaciğerde glukoneogenesis olayı artar ve ekstrahepatik dokuların kullanabileceği miktarlardan çok daha fazla miktarda keton cisimciği üretilir. Keton cisimciklerinin kanda artması kan pH'sını düşürür ki bu olaya **asidosiz** (ketosiz) denir.

SORULAR

1. Trigliserollerin hangi kısmı daha yüksek enerji içeriğine sahiptir? Yağ asidi kısmını yoksa gliserol mu? Cevabınızı destekler açıklamaları yapınız.

2. Besinler içinde yağlar en yüksek enerji içeriğine sahip maddelerdir. A. 70 kg gelen bir insanın bu vücut ağırlığının % 15'i trigliserol ise, potansiyel olarak ne kadar enerjiye sahip olabileceğini hem kilokalori ve hem de kilojoul cinsinden belirtiniz (1 kcal= 4.18 kJ ve 1 kcal= 1 besinsel kalori) B. Bazal enerji gereksinimi böyle bir insan için günde 8,400 kJ ise (yaklaşık 2,000 kcal/gün), bu insan trigliserollerdeki yağ asidi oksidasyonundan sağladığı enerji ile kaç gün yaşardı? C. Bu şartlar altında kişi günde ne kadar kilo kaybeder?

3. Yağ asitlerinin beta-oksidasyonu ile TCA'da kullanılan asetil CoA'dan çok daha fazla asetil CoA oluşması aseton, asetoasetat ve beta-hidroksibutirat gibi keton cisimcikleri denen maddelerin ortamda birikmesine neden olur. Bu durum özellikle şeker hastalarında görülür. Çünkü, onların kan şekeri dokuları tarafından etkili kullanılmadığında, hücrelerin şeker ihtiyacı yağ asidi oksidasyonunu arttırmakla sağlanır. Her ne kadar asetil CoA toksik değilse de, mitokondri bu fazla asetil CoA moleküllerinden keton cisimciklerini yapmak zorundadır. Neden? Bu durum hangi problemi çözer?

4. % 100 enerji eldesi ile çalışan bir hücrede standart şartlar altında: a. 1 mol glukozdan, b. 1 mol palmitik asitten kaç mol ATP yapılabilir.

5. Yağ asitlerinin komple oksidasyonu 9,000 cal/g enerji açığa çıkarır. Buna göre, molekül ağırlığı 256 olan palmitik asitin 1 molunun komple oksidasyonu oksidasyonun sonucu açığa çıkabilecek serbest enerji miktarı (ΔG°) nedir? Bu enerjinin ne kadarı yukarıda gördüğümüz 130 ATP/palmitik asit oluşumunda kullanılmıştır (yani enerjetik etkinlik yüzdesi nedir)?

8 AMİNO ASİT OKSİDASYONU ve ÜRE OLUŞUMU

Yeni proteinlerin oluşumu amino asitlere ihtiyaç duyar. Bu çeşit yapı taşlar proteinlerin hücre içinde ve ince bağırsakta parçalanması ile elde edilirler. Yağların ve karbohidratların tersine, fazla amino asitler hücrede veya vücutta depolanamazlar veya direkt olarak dışarı atılmazlar. Bunun yerine, fazla amino asitler metabolik enerji eldesinde kullanılırlar. Bunun için, önce amino asitlerin amino grubu uzaklaştırılır ve geriye kalan karbon iskeleti (keto asitler) metabolik yollardaki ara ürünlere dönüştürülerek oksidasyona uğrattılırlar. Bu amino asitlerden gelen amino gruplarının çoğu üre döngüsünde üre'ye dönüştürülürken, karbon iskeletleri asetil CoA, asetoasetil CoA, piruvat veya Krebs Döngüsü ara ürünlerinden birine dönüştürülür. Böylece, amino asitler kullanılarak yağ asitleri, keton cisimcikleri ve hatta glukoz oluşturulabilir. Yiyeceklerle alınan veya hücre içi proteinlerin yıkımı ile açığa çıkan amino asitlerden de önemli ölçüde metabolik enerji sağlanır. Bu çeşit metabolik enerji organizmanın türü ve beslenme şekli ile yakından ilgilidir. **Karnivorlar** metabolik enerjilerinin % 90 kadarını amino asit oksidasyonundan sağlarlarken, **herbivorlar** metabolik enerjilerinin çok küçük bir miktarını bu şekilde karşılarlar. Mikroorganizmalar çevrelerindeki amino asitleri alıp oksidize ederken, bitkilerde amino asitlerin enerji amacı ile oksidasyonu pek rastlanılmayan bir olaydır. Bitkiler CO₂ ve H₂O'yu karbohidratlara dönüştürerek sadece bu karbohidratlardan enerjilerini elde ederler. Dolayısı ile bitkilerde amino asitler sadece çeşitli proteinleri sentezleyecek seviyede bulunurlar.

Hayvanlarda amino asitlerin oksidatif yıkımı 3 metabolik şart altında yapılır; (1) *Protein turnover*: hücrel proteinlerin sentezi ve yıkımı. Bu olay sırasında yeni proteinlerin sentezinde kullanılmayan salınmış serbest amino asitler oksidatif parçalanmaya tabi tutulurlar. (2) *Proteince zengin beslenme*: amino asitler depolanmazlar. Besinlerle alınan protein ve amino asitler hücrenin ihtiyaç duyacağı miktarlardan fazla ise oksidatif yıkıma uğrattılırlar. (3) *Aşırı açlık halinde* (ölüm orucu gibi) veya şeker hastalığı (diabetes mellitus) gibi vücutta karbohidrat kalmaması veya karbohidrat kullanamama durumlarında, vücut proteinleri parçalanarak salınan amino asitler metabolik yakıt molekülleri olarak kullanılırlar. Bütün bu şartlar altında amino asitler amino gruplarını kaybederler (deaminasyon) ve geriye kalan α -keto asitler CO₂ ve H₂O'ya oksidize olurlar. Ayrıca, amino asitlerin bu şekilde deaminasyonu sonucu geriye kalan 3 ve 4 karbonlu iskeletleri glukoz yapımında (Glukoneogenez) kullanılabilir. Bu şekilde beyin, kas gibi bir çok doku uygun enerji moleküllerine kavuşurlar.

Amino asitlerin yıkım yolları bir çok organizmada biri birine benzer. Ancak, bunların oksidasyon mekanizmaları en çok omurgalılarda çalışıldığından, biz de burada daha yoğun olarak bu çeşit canlıların amino asit oksidasyon mekanizmalarından bahsedeceğiz. Bundan önceki derslerimizde karbohidratlar ve yağ asitleri için gördüğümüz gibi, amino asitlerin oksidasyon merkezi metabolik yollarla gerçekleşir. *Amino asitlerin deaminasyonundan geriye kalan karbon iskeletleri metabolik enerji eldesi için TCA boyunca oksidasyona uğrayabilirler veya glukoneogenesis yolu ile karbohidrat sentezi için kullanılabilirler.* Amino asit oksidasyonu bir çok yönü ile yağ asidi oksidasyonuna paralellik gösterir. En önemli fark ise amino asitlerde bulunan amino grubunun kırılması olayıdır. Burada önce vücutta amino grubunun metabolizması ve azotun atılımı verilecek daha sonrada geriye kalan karbon iskeletinin metabolizması üzerinde durulacaktır.

AMİNO GRUPLARININ METABOLİZMASI

Amino asit parçalanmasındaki ilk basamak azotun yapıdan uzaklaştırılmasıdır. Proteinlerin parçalanmasından geriye kalan amino asitler eğer yeni proteinlerin sentezinde kullanılmayacaklarsa, özel bileşiklere parçalanırlar. Memelilerde bu çeşit parçalanmanın esas yeri **karaciğerdir**. Enerji sağlayan metabolik yollarda (Glikoliz, Krebs Döngüsü, vs.) amino grupları

kullanılmadıkları için, öncelikle bunların yapıdan uzaklaştırılması gerekir. Amino gruplarının amino asitlerden koparılması (deaminasyon) ile geriye kalan karbon iskeletler (alfa-keto asitler) bu metabolik yollara değişik bölgelerden girerek enerji eldesi için metabolize edilebilirler.

Canlı hücre veya organizmanın kütesinde karbon, hidrojen ve oksijenden sonra azot (veya bazen nitrojen olarak da adlandırılır) 4. sırada gelir. Her ne kadar azot atmosferik içerikte en bol bulunan element ise de, bu elementin inert olması onun bir çok biyokimyasal reaksiyonda kullanımını mümkün kılmaz. Atmosferik azot sadece bir kaç mikroorganizma tarafından NH_3 gibi kullanışlı formlara dönüştürülebilir. Dolayısı ile amino grupları biyolojik sistemlerde büyük ekonomi ile kullanılırlar. Amino asitlerden koparılan alfa-amino grupları glutamatın oksidatif deaminasyonu ile amonyum iyonlarına (NH_4^+) dönüştürülürler. Bir çok amino asitin alfa-amino grubu alfa-ketoglutarata (Krebs Döngüsü ara ürünü) transfer edilerek glutamat oluşur. Glutamat, daha sonra oksidatif olarak deamine olur ve amonyum iyonu (NH_4^+) açığa çıkar. Burada, aminotransferazlar (transaminazlar) adı verilen enzimler bir amino asitten alfa-amino grubunu alarak bir ketoasite (alfa-ketoglutarat)'a transfer ederler. Sonuçta, amino asit bir keto aside dönüşürken, amino grubunu vermiş olduğu keto asit başka bir amino asite dönüşür. Yani, net bir amino grubu kaybı söz konusu olmaz. *Aspartat aminotransferaz*, bu enzimlerin en önemlilerinden olup, aspartattan alfa-ketoglutarata amino grubu transferini katalize eder.

Alanin aminotransferaz da benzer şekilde alaninin amino grubunu alfa-ketoglutarata transfer eder. Bu transaminasyon reaksiyonları geriye dönüşümlü olup (tersinir veya reversibil) aynı zamanda keto asitlerden amino asit sentezini gerçekleştirirler. Alfa-ketoglutarata transfer edilen amino grubu oksidatif deaminasyonla serbest amonyak iyonuna (NH_4^+) çevrilir. Bu reaksiyon *glutamat dehidrogenaz* ile katalize edilir. Bu enzimin ilginç olan yönü, kofaktör olarak hem NAD^+ ve hem de NADP^+ kullanabilmesidir. Reaksiyon önce C-N bağının dehidrojenasyonu ile başlar ve daha sonra oluşan **Schiff bazının** hidrolizi ile sonuçlanır.

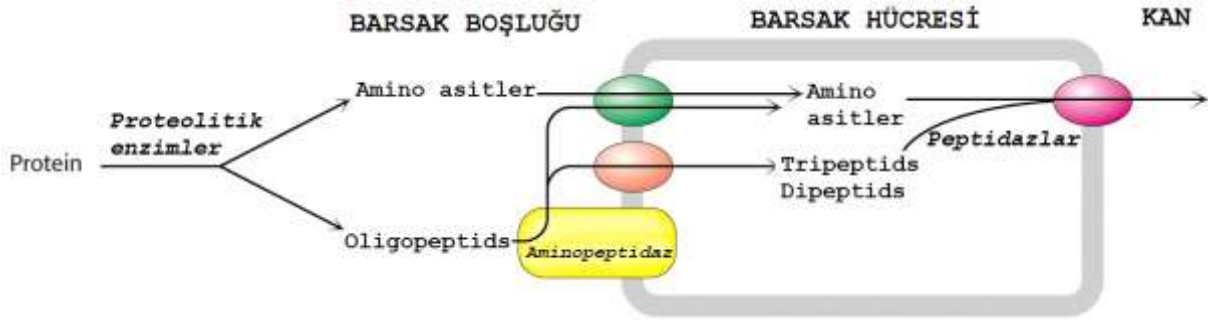
Üre oluşumundan sorumlu enzimlerden biri olan, *glutamat dehidrogenaz* mitokondride yerleşik bulunur. Böylece, oluşan serbest amonyanın sitozol reaksiyonları üzerindeki toksik etkisinden korunmuş olunur. Omurgalıların çoğunda, NH_4^+ üreye dönüştürülerek idrarla dışarı atılır. Tüm aminotransferazlar prostetik grup olarak *pyridoxal phosphate* (PLP) taşırlar. PLP piridoksin (vitamin B6) yapılıdır.

Vücuttaki amino gruplarının en önemli kaynağı yiyeceklerle alınan proteinlerin parçalanması ile açığa çıkan amino asitlerden gelirler. Amino asitlerin çoğu karaciğerde metabolize edilirler. Oluşan amonyanın bir kısmı geriye dönüştürülür veya biyosentetik olaylarda kullanılır. Geriye kalanı ise ya direk olarak atılır yada organizmanın türüne bağlı olarak **üre** veya **üreik asite** dönüştürülerek atılır. Karaciğerin dışındaki organlarda oluşan amonyak da karaciğere taşınır ve burada uygun atılım formuna dönüştürülerek dışarı atılır.

İki amino asit (glutamat ve glutamin) amino gruplarının metabolizmasında en önemli rolü oynarlar. Amino asitlerin amino grupları genellikle ilk önce karaciğer hücreleri (hepatosit)'inin sitozolündeki **α -ketoglutarat** transfer edilerek **glutamat** oluşur. Glutamat mitokondriye taşınır ve amino grubu NH_4^+ formunda ayrılır. Diğer dokularda oluşan fazla amonyak **glutamin** amino asitinin amidi şeklinde mitokondriye taşınır. Dolayısı ile bir çok dokuda bu iki amino asit (glutamat ve glutamin) diğer amino asitlere göre çok daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Kaslarda ise amino grupları daha çok **piruvata** verilerek **alanin** oluşumu sağlanır. Dolayısı ile alanin amino asiti de önemli olup amino gruplarının kaslardan karaciğere taşınımını sağlar.

BESİNLERLE ALINAN PROTEİNLERİN ENZİMATİK YIKIMI

İnsanlarda dışardan alınan proteinler sindirim sistemi boyunca kendilerini yapan amino asitlere yıkılırlar. Proteinlerin mideye gelmesi ile, gastrik mukoza tarafından gastrin hormonunun salgılanması stimule olur. Bu hormon da hidroklorik asitin salınımını uyarır. Bu şekilde gastrik sıvının pH'sı 1.5-2.5 seviyelerine iner ve bir antiseptik gibi davranarak bakteri dahil bir çok yabancı hücrenin ölümünü sağlar. Bu çeşit bir ortamda globuler proteinler denature olur ve böylece enzimatik hidroliz için daha elverişli bir hale gelmiş olurlar. Pepsinin inaktif hali (zimojen) olan pepsinojen yine pepsin tarafından işlenerek (42 amino asit N-ucundan kopararak) aktif pepsin haline dönüştürülür. Bu enzim midede dışardan alınmış proteinlerin sindirimini (hidroliz) aromatik amino asitlerin oluşturduğu N-ucundaki peptid bağlarından başlayarak hidroliz eder. Böylece, uzun bir peptid zinciri daha küçük onlarca peptid zincirine çevrilmiş olur.



Şekil: Eksojen (dış) kaynaklı proteinlerin amino asitlere parçalanması ve bu amino asitlerin kana verilmesi.

Bu asidik içerik ince bağırsağa gelirken, düşük pH sekretin hormonunun kana salınımını uyarır. Bu hormon pankreasın ince bağırsağa bikarbonat salınımını stimule eder ve gastrik HCl' i nötralize ederek pH 7.0 seviyesine çıkarır. Proteinlerin sindirimi ince bağırsakta devam eder. Bunun için özellikle üç pankreatik enzim (tripsin, kimotripsin ve karboksipeptidaz) kullanılır. Pankreasın kendisine bu enzimlerin zarar vermemesi için, her üç enzimde inaktif zimojenleri şeklinde (tripsinojen, kimotripsinojen ve prokarboksipeptidaz) salınırlar ve daha sonra tripsin tarafından işlenirler. Ayrıca, pankreas tarafından bu enzimleri inhibe eden pankreatik tripsin inhibitörü yardımı ile bu organ bu enzimlerin yıkıcı etkisinden kurtulmuş olur.

Midedeki pepsin sindiriminden geriye kalan küçük peptid parçaları ince bağırsakta daha ileri derecede bu enzimlerle hidrolize tabi tutulurlar (tripsin karbonil grubu lizin ve arginin tarafından sağlanan peptid bağını hidroliz ederken, kimotripsin COOH-ucunda aromatik amino asitleri bulunan peptid bağlarını hidroliz eder). Karboksipeptidaz ise karboksil ucundan başlayarak tripsin ve kimotripsinin hidrolitik ürünlerini tek teke amino asitlerine indirger. İnce bağırsakta bulunan diğer bir enzim olan amino peptidaz ise yine karboksipeptidaz gibi davranır fakat amino ucundan başlayarak bu işi yapar.

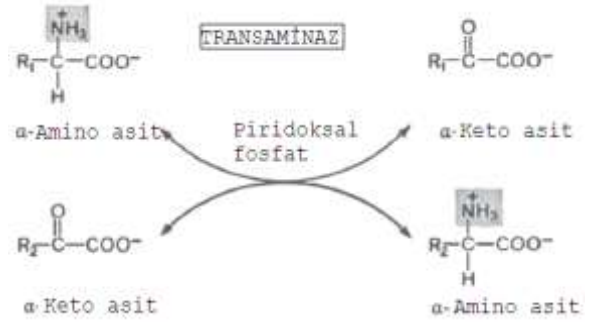
Proteolitik enzimlerin ve peptidazların böyle bir biri peşi sıra çalışması ile besinlerle alınmış olan proteinler kendilerini yapan serbest amino asitlere ayrılırlar ve ince bağırsak boşluğunda bir çeşit serbest amino asit çorbası oluşur. Bu amino asitler ince bağırsağın iç cidarındaki epitel hücreleri tarafından emilirler ve buradan kana salınarak karaciğere taşınırlar. Hayvansal orijinli globuler proteinlerin hemen hepsi amino asitlerine bu şekilde tamamen hidroliz edilebilirlerken, keratin gibi fibröz proteinler ve özellikle tahıl orijinli bir çok bitki proteini selüloz bir kılıfla çevrili olduklarından ya hiç ya da kısmen hidroliz edilirler. Birkaç



ko-enzim amino asit parçalanmadında merkezi rol oynar. Bunlardan en önemlisi **piridoksal fosfat**'tır. Bu ko-enzim yardımı ile Schiff-bazı ara ürünleri oluşturulur ve böylece amino grupları karbon iskeletler (keto asitler) ile amino asitler arasında değiş-tokuş yapılmış olur.

Glutamata amino gruplarının transferi piridoksal fosfat (PLP) ile olur. Amino asitlerin oksidasyonunda bütün 20 çeşit L-amino asitteki α -amino grubu ayrılır. Eğer bu amino grupları yeni amino asit veya diğer azotlu bileşiklerin (örneğin, nükleotidler) sentezinde kullanılmazlarsa, genellikle tek bir ana yolla dışarı atılırlar. Suda yaşayan hayvanların çoğu amonyağı NH_4^+ şeklinde ortama verirken, karasal hayvanlar genellikle amonyağı üreye dönüştürerek (insan diğer memeliler ve amfibiler) veya ürik asit şeklinde (kuşlar ve sürüngenler) ortama verirler.

Amino asit katabolizmasındaki ilk basamak α -amino grubunun koparılmasıdır. Bu olay aminotransferaz veya transaminaz denen enzimlerle olur. Bu reaksiyonda amino grubu, α -ketoglutaratın α -karbon atomuna verilir ve amino asitten geriye o amino asitin α -keto asiti kalır.



Şekil: Genel bir transaminasyon reaksiyonu.

Dolayısı ile böyle bir durumda net bir deaminasyondan bahsedilemez. Çünkü, amino asit deamine olurken, ketoglutarat amine olur. Dolayısı ile böyle bir mekanizmanın amacı bir çok farklı amino asitten gelen amino gruplarının tek bir yapıda birikmesidir. O yapı da L-glutamattır (α -ketoglutaratın aminasyonu glutamata verir). Glutamat bu azotlu bileşikler ya biyosentetik olaylarda kullanıma imkan sağlar ya da onları özel hazırlıklar sonucu atılacak azotlu bileşiklere çevirir. Hücreler birkaç çeşit amino transferaz içerirler ve çoğu α -ketoglutarat için spesifiktir. Amino transferazlarla katalizlenen reaksiyonlar sahip oldukları denge sabiteleri ve serbest enerji farkından dolayı kolayca geriye dönüşebilirler ($\text{keq}' = 1.0$ ve $\Delta G'^{\circ} = 0$ kcal/mol).

Bütün amino transferazlar ortak bir prostetik grup ve reaksiyonuna sahiptirler. Prostetik grup pirodoksin (B₆ vitamini)'in koenzim formu olan piridoksal fosfattır. Bu koenzim amino gruplarının enzimin aktif bölgesine taşınımından sorumludur. Bu koenzim amino grubu alabilen aldehit formu (piridoksal fosfat) ve amino grubu verebilen amin formu (piridoksamin fosfat)'unda bulunur. Bu koenzim amino asitlerin α ve β karbonlarında olan bir çok reaksiyondan sorumludurlar. α -karbon atomu reaksiyonları D- ve L- amino asitlerin birbirine dönüştürülmesi, dekarboksilasyon ve transaminasyonlar olabilir. Bu reaksiyonların hepsinde PLP aynı rolü üstlenmiştir: bir proton veya karboksili açığa çıkaracak α -karbon atomundaki bir bağ kırılır ve geriye üzerinde iki serbest elektron taşıyan karbon atomu (karbonion) kalır. Oldukça kararsız olan karbonion önemli miktarlarda açığa çıkmaz ve hemen PLP tarafından kararlı duruma sokulur.

Kan serumunda alanin amino transferaz (ALT veya GPT olarak da bilinir) ve aspartat amino transferaz (AST veya GOT olarak da bilinir) seviyeleri kalp ve karaciğer rahatsızlık seviyesinin belirlenmesinde önemli diyagnostik araçlardır.

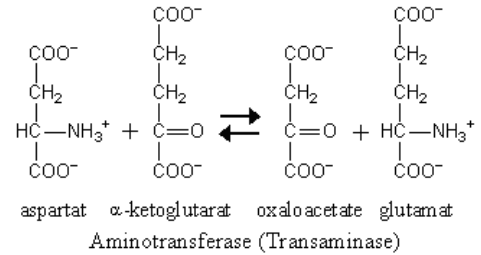
Amino asit oksidasyonu ile açığa çıkan amino grupları alfa-ketoglutarata transfer edilerek glutamat oluşur.

Glutamat amonyum bileşiklerinin atılımı için hazırlık yapar. Bunun için glutamat sitozolden mitokondriye gelir ve burada glutamat dehidrogenaz yardımı ile oksidatif deaminasyona tabi

tutulur. Sadece mitokondride bulunan bu enzim NAD^+ (veya NADP^+) bağımlı bir enzimdir. Amino transferazların ve glutamat dehidrogenazın kombine reaksiyonuna trans deaminasyon denir. Bu trans deaminasyonu sadece birkaç amino asit bypass geçer ve direkt olarak oksidatif deaminasyona uğrarlar. Her iki şekilde de oluşan NH_4^{+} 'e ne olduğunu ileride göreceğiz. ADP glutamat dehidrogenaz için pozitif bir modülatör iken, TCA'daki süksinil CoA sente tazın ürünlerinden olan GTP aynı enzimin negatif modülatörü olarak hareket eder. Her ne zaman hepatositlerde (karaciğer hücreleri) TCA için bir yakıt imputu gerekirse, glutamat dehidrogenazın aktivitesi artarak daha çok alfa-ketoglutaratın oluşumu sağlanırken aynı zamanda NH_4^{+} açığa çıkar. Yüksek aktivite ile çalışan bir TCA sonucu ortamda GTP birikir ki glutamatın deaminasyonu inhibe olmuş olur.

Oluşan amonyak dokular için oldukça toksiktir. Bir çok hayvanda fazla amonyak ekstrahepatik dokulardan kana ve dolayısı ile karaciğer ve böbreklere verilmeden önce toksik olmayan formlara çevrilir. Glutamat bu amaç için kullanılır ve serbest amino gruplarını alarak glutamine dönüşür. Beyin dahil bir çok dokuda amonyak enzimatik (glutamin sentetaz) olarak ATP bağımlı reaksiyonla glutamata verilerek glutamin oluşur. Nötr ve toksik olmayan glutamin hücre membranlarından rahatlıkla geçer. Hâlbuki net negatif bir yük taşıyan glutamat membranlardan gedemez. Glutamatın amino grubunda olduğu gibi, amid azotu sadece mitokondride amonyak şeklinde salınır ve burada glutaminaz glutamini glutamat ve NH_4^{+} e çevirir.

Alanin kaslardaki amonyağı karaciğere taşır. Bunun için glukoz-alanin döngüsü kullanılır. Glutamat-glutamin transportuna ilaveten, amino grupları piruvata verilerek (alanin amino transferaz ile) alanin oluşur. Fizyolojik pH'da net bir yüke sahip olmayan alanin kana geçer ve oradan da karaciğere taşınır. Glutaminde olduğu gibi fazla azot karaciğer hücresi mitokondrilerinde amonyağa çevrilir. Alanin amino transferaz reaksiyonun tersi bir reaksiyonla alanin amino grubunu alfa-ketoglutarata transfer ederek sitozolde glutamat oluşur. Bu glutamatın bir kısmı mitokondriye gelir ve glutamat dehidrogenaz enzimi etkisi ile NH_4^{+} salınır. Alternatif bir yol olarak, okzaloasetatla transaminasyon amino gruplarını glutamattan aspartata taşır.



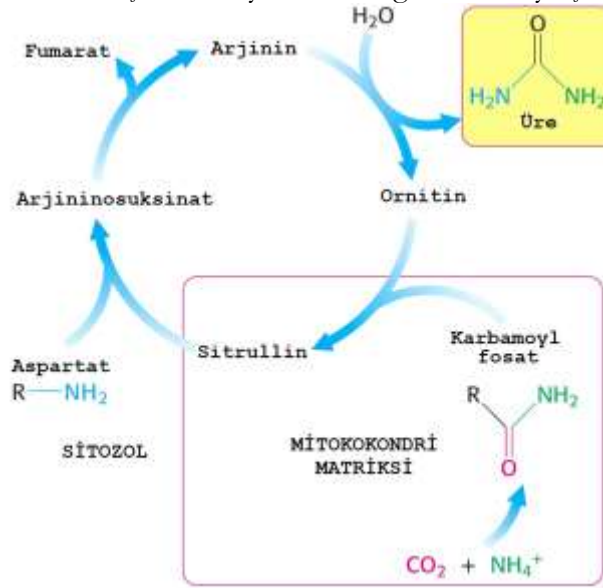
Aşırı kas aktivitesi sonucu sadece amonyak değil aynı zamanda Glikolizin son ürünü olan piruvat da bol miktarlarda birikir. Bunların her ikisi de karaciğere taşınmak zorundadır. Amonyak üreye çevrilip dışarı atılırken, piruvat Glukoneogenez yolu ile glukozla çevrilir ve glukoz enerji ihtiyacı için kaslara geri döner. Bu maddelerin her ikisinin de karaciğere taşınımı tek bir yolla olur: piruvatın karbon iskeleti ve fazla amonyak kaslardan karaciğere alanin şeklinde taşınırlar. Karaciğerde alanin Glukoneogenezin başlama materyali olan pirüvata ve üre sentezi için NH_4^{+} 'e çevrilir. Böylece Glukoneogenezin enerjistik yükü kaslardan çok karaciğer üzerine olur ve hali hazırdaki ATP'nin kas kasılımı için kullanılması sağlanır.

Amonyanın esas toksik etkisi hücre pH'sında meydana getirdiği değişikliklerle veya TCA döngüsü ara bileşiklerini azaltmakla olur. Amonyanın protone olmuş formu (NH_4^{+}) zayıf bir asit iken, protone olmamış formu (NH_3) kuvvetli bir bazdır. Katabolizma sonucu oluşan amonyağın çoğu zayıf fizyolojik pH'da asit formunda bulunur. Ancak, adenosin deaminaz gibi bazı enzimatik reaksiyonlar NH_3 üretir. Bu kuvvetli bazın ortamda birikmesi hücre sıvılarını alkali yaparak hücre metabolizma üzerinde karmaşık etkiler meydana getirir. *Sitozoldaki fazla amonyağın uzaklaştırılması glutamat dehidrogenaz ile alfa-ketoglutaratın glutamat oluşturmak üzere aminasyonu ve oluşan glutamatın glutamin sentetazla glutamine dönüştürülmesidir.* Her iki enzimde beyinde bol miktarlarda bulunurlar. İlk reaksiyon hücrede ATP yapımı için gerekli NADH ve alfa-ketoglutaratı tüketir.

İkinci reaksiyon ise ATP' nin kendisini tüketir. Böylece, NH_3 beyin fonksiyonları için gerekli yüksek miktardaki ATP yapımını inhibe etmiş olur. Glutamin sentetaz reaksiyonu ile glutamatın tüketilmesi ilave etkilere sebep olur. Glutamat ve glutamattan yapılan gama-amino butirat (GABA) aynı zamanda iyi birer nörotransmitterlerdir. Beynin amonyağa duyarlılığı hücre pH ve ATP metabolizmasındaki değişimlere ilaveten, bu nörotransmitterlerin eksilmesine de bağlıdır.

AZOT ATILIMI VE ÜRE DÖNGÜSÜ

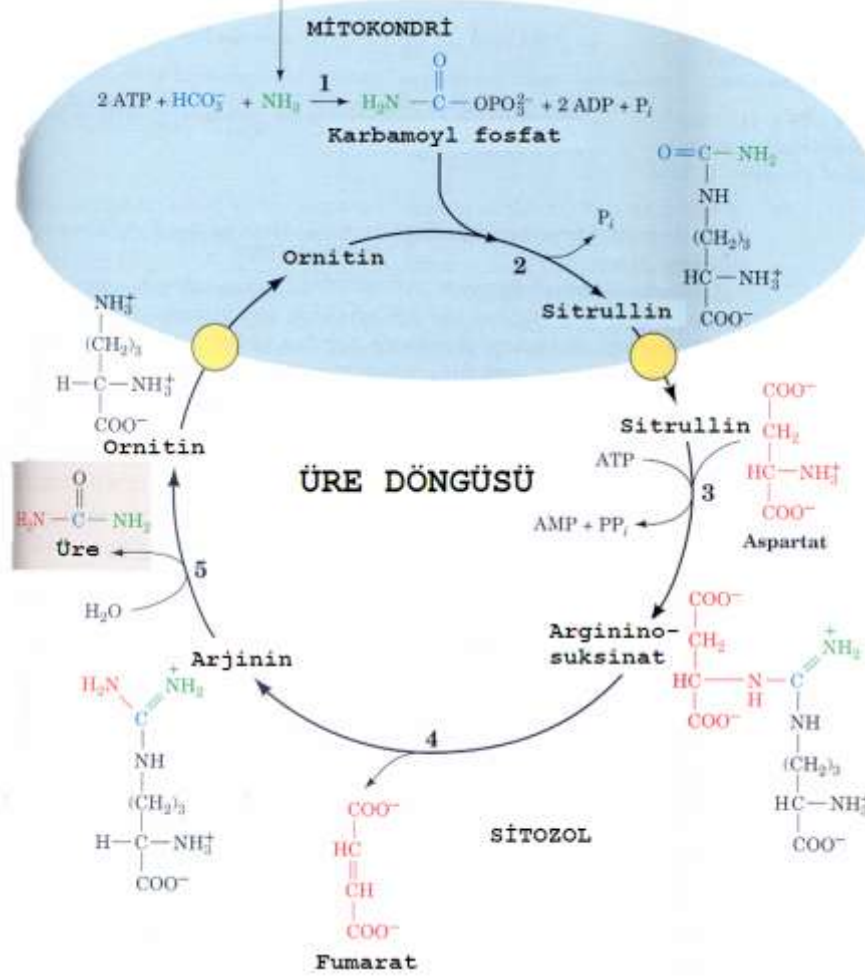
Daha önce de belirttiğimiz gibi akuatik hayvanların çoğu (örneğin, balıklar) amino azotunu ortama amonyak şeklinde verirler ve dolayısı ile bu çeşit organizmalara amonotelik denir. Karasal hayvanların ise çoğu üreotelik olup amino azotunu üre şeklinde atarlar. Kuşlar ve reptiller ise ürik asit olarak atarlar ve ürikotelik olarak adlandırılırlar. Bitkilerde ise amino grupları tamamen geriye dönüştürülür ve azot atılımı pek rastlanılmayan bir durumdur. Üreotelik hayvanlarda hepatositlerin mitokondrisinde oluşan amonyak üre döngüsü ile üreye çevrilir.



Şekil: Üre döngüsü (şematik).

Krebs (TCA) döngüsünü keşfeden bilim adamı Hans Krebs aynı zamanda bu döngüyü de keşfetmiştir (1932). Üre oluşumu hemen tamamen karaciğerde olur. Krebs karaciğer parçacıklarını ornitin, sitrullin ve arjinin amino asitleri içeren aerobik bir ortama koyduğu zaman üre oluşumunun oldukça yüksek oranda olduğunu gözlemlemiştir. Diğer amino asitlerin veya azotlu bileşiklerin yukarıdaki üç çeşit amino asit yerine kullanılması aynı etkiyi göstermemiştir. Ornitin üre döngüsündeki rolü, okzaloasetatın TCA'daki rolüne benzer. Bir molekül ornitin bir molekül amonyak ve bir molekül CO_2 ile birleşerek sitrullini yapar. Sitrulline ikinci bir amino grubu eklenerek arjinin oluşur. Arjinin ise karaciğer hücrelerinde bol miktarda bulunan arjinaz enzimi ile üre ve ornitine hidroliz olur. Yeniden oluşan ornitin yeni bir döngü başlatırken, üre kan vasıtası ile böbreklere gelir ve oradan da idrar yolu ile dışarı atılır.

Amonyaktan ürenin oluşumu 5 enzimatik basamakta gerçekleşir.

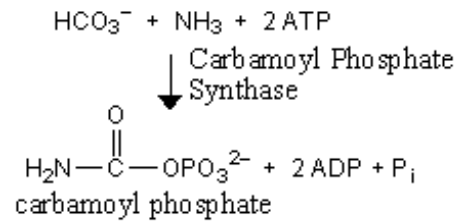


Şekil: Üre döngüsü. 1. karbamoyl fosfat sentaz, 2. Ornitin transkarmamoylaz, 3. Arjininosuksinat sentetaz, 4. Arjininosuksinaz, 5. Arjinaz

Üre döngüsü mitokondri içinde başlar. Ancak, üç basamak sitozolde olur.

Dolayısı ile döngü iki kompartımanda (mitokondri ve sitozol) olan bir prosestir. Üre döngüsüne girecek olan ilk amino grubu mitokondrideki amino asit oksidasyonu sonucu oluşan amonyaktan gelir.

Ancak, bir kısım amonyak da ince bağırsakta bulunan bakterilerin amino asitleri parçalamasıyla kanla karaciğere taşınan amonyaktır. Her ne yolla gelirse gelsin, karaciğer mitokondrilerindeki amonyak mitokondriyal solunumla oluşmuş olan HCO_3^- ile hemen reaksiyona girerek matrikste karbamoyl fosfatı oluşturur.



ATP harcayan bu reaksiyon karbamoyl fosfat sentetaz I ile gerçekleşir. Aynı enzimin izozomi olan karbamoyl fosfat sentetaz II sitozolde bulunur ve tamamen farklı bir fonksiyonu vardır (pirimidin biyosentezi). Oluşan karbamoyl fosfat üre döngüsüne girerek ornitin transkarmamoylaz enzimi yardımı ile karbamoyl grubunu ornitine verir ve sitrullin oluşur, P_i ise ortama salınır. Sitrullin mitokondriden sitozole geçer. İkinci amino grup mitokondrideki transaminasyonla oluşmuş ve sitozole gelen aspartatın amino grubu ile sitrullinin karbonil karbonu arasında olur. Sitozoldeki arjininosüksinat sentetaz enzimi ile katalizlenen bu basamakta arjininosüksinat ortaya çıkar.

Arjininosüksinat ise arjininosüksinat liyaz enzimi ile arjinin ve fumarata çevrilir (oluşan fumarat 'TCA' ya katılır). Üre döngüsünün en son basamağında ise sitozolde bulunan arjinaz enzimi arjinini üre ve ornitine çevirir.

TCA ve üre döngüsü biri biriyle ilişkili iki döngüdür. Yukarıda arjininosüksinat liyaz basamağında oluşa fumaratın TCA döngüsüne girdiğini gördük. Fumarat mitokondride fumaraz enzimi ile okzaloasetata dönüşür. Üre döngüsüne sitozoldeki arjininosüksinat sentetaz yardımı ile azot verici olarak gördüğümüz aspartat ise 'TCA' daki okzaloasetatın glutamatla aminasyonu ile oluşurken alfa-ketoglutarat ise diğer ikinci bir üründür.

Üre döngüsünün aktivitesi oldukça regüle edilir. Üre döngüsünde azotun akış oranı besinlerin içeriği ile ilişkilidir. Bu döngü ile üre üretimi özellikle protein içeriği zengin beslenmelerin alımında görülür. Çünkü böyle şartlar altında yakıt maddeleri olarak amino asitlerin yıkımından (oksidasyon) geriye kalan karbon iskeleti kullanılır ve geriye kalan amino grupları ise üreye dönüştürülerek dışarı atılır. Aşırı açlık durumunda da vücut proteinleri yıkıldığından aynı durum söz konusu olur. Üre döngüsünün gerçekleşmesini sağlayan enzimlerin beşi de bu şartlar altında yüksek oranda sentezlenirler.

Üre döngüsünün oluşumu yüksek enerji gerektirir. Üre döngüsünde iki amino grubu ve bir HCO_3^- bir araya getirilerek üre oluşturulur. Üre kan dolaşımı ile böbreklere oradan da idrar yolu ile dışarı atılır. Bir molekül üre oluşumu için 4 adet yüksek enerjili fosfat grubu kullanılır. İki ATP karbamoyl fosfatı yapmak, bir ATP arjininosüksinatı yapmak için kullanılır. Ancak, bu son reaksiyonda ATP AMP'ye hidroliz olduğundan iki Pi açığa çıkar. Üreotelik hayvanlarda amino asit oksidasyonundan kaynaklanan azotun amonyak şeklinde değil de üre şekline çevrilip atılması amino asit oksidasyonundan gelen enerjinin % 15'inin bu şekilde kaybına neden olur. Bazı geniş getiren hayvanlar bu çeşit metabolik enerji kaybına karşı adaptasyon geliştirmişlerdir. Örneğin, sığırlarda kandaki üre rumene getirilerek burada yaşayan mikroorganizmaların bu üreyi amino asitlerin sentezinde azot kaynağı olarak kullanırlar. Oluşan amino asitler absorbe edilerek hayvan tarafından kullanılır (hem protein sentezi ve hem de enerji için).

Üre ucuz bir madde olduğundan çoğu zaman çiftçiler tarafından hayvanların yemlerine katılır. Böylece, hayvanın kimyasal enerji için yapacağı harcama azalır ve aynı zamanda dışardan protein alım ihtiyacı karşılanmış olur. Bu durum bu çeşit proteince fakir otlar beslenen hayvanlarda oldukça önemlidir. Develerde ise benzer şekilde üre dönüşümü ürenin atılımı ile olan su kaybına karşı bir önlem olarak geliştirilmiştir. Bu şekilde bu hayvanlar uzun süre su içmeden yaşayabilirler (ayrıca daha önce bahsettiğimiz develerin hörgüçlerindeki yağların mobilize edilerek metabolik enerji ve metabolik su kaynağı olarak kullanılmalarını da unutmayınız).

Üre döngüsündeki herhangi bir gende bir bozukluk (mutasyon) taşıyan insanlarda, bu durum hayati risk taşıyabilir. Bu insanlar proteince zengin besinleri tolere edemezler ve kanlarında yüksek oranda amonyak birikir. Ancak 20 çeşit amino asitten yarısı kadarını insanlar dışardan almak zorundadır. Bu insanlara be esas amino asitlerin α -keto asit analoglarını içeren besinler verilir. Vücutta bu keto asitler aminasyonla amino asitlerine çevrilir ve dolayısı ile kandaki amonyum ve amonyak seviyelerinde de düşüş görülür.

AMİNO ASİTLERİN YIKIM YOLLARI

Proteinlerde 20 çeşit standart amino asit vardır. Bu konuyu ilk dönem ayrıntılı görmüştük. Dolayısı ile bunların katabolizması için de 20 kadar yol vardır. İnsanlarda bu katabolik yollarla sağlanan enerji toplam enerjinin ancak % 10-15 kadarını teşkil eder. Bu nedenle herhangi bir amino asitin oksidasyonu glikoliz veya yağ asiti oksidasyonu kadar aktif olamaz. Dolayısı ile bütün

bu 20 katabolik yoldan ayrı ayrı bahsetmek anlamsız olacaktır. Bunun yerine, bu katabolik yolların birleşip 5 ürün verdiği mekanizmadan bahsedeceğiz. Oluşan 5 ürünün hepsi TCA'ya girer ve amino asitlerin karbon iskeletleri ya Glukoneogenez veya ketogenezis ile karbonhidratlara dönüştürülür ya da tamamen CO₂ ve H₂O'ya oksidize edilirler.

On amino asidin karbon iskeletinin bütünü veya bir kısmı işlenerek en son asetil-CoA'ya dönüştürülür. Beş amino asit α -ketoglutarata, dört amino asit süksinil-CoA' ya, ikisi fumarata ve ikisi okzaloasetata dönüştürülür (Bazıları birden fazla katabolik ürüne dönüşebilir).

Amino asitlerin 10 tanesinin karbon iskeleti asetil CoA'ya dönüşür ve o da direkt olarak TCA'ya girer. Bu amino asitlerden beşi (alanin, glisin, serin, sistein ve triptofan) piruvat üzerinden asetil CoA'ya çevrilirler. Diğer beşi ise (lizin, fenilalanin, tirozin, lösin ve izolösin) direk olarak asetil CoA'ya ya da asetoasetil CoA'ya dönüşür. Asetoasetil CoA daha sonra asetil CoA'ya dönüşür. Amino asit parçalanması ile ilgili bazı genetik hastalıklar beyin hasarından hafıza kayıplarına kadar bir çok malfonksiyona sebep olur. **Fenolketonürea** en bilinen amino asit katabolizması ile ilgili hastalık olup, fenil alaninin katabolizmasında ilk enzim olan fenilalanin hidroksilazdaki bir mutasyondan kaynaklanır. Bu enzim fenil alaninin tirozine hidroksilasyonunu sağlar. Bu çeşit hastalığa sahip insanlarda kanda yüksek miktarda fenilalanin birikir. Bu durum gelişim bozukluğundan mental bozukluğa kadar beraberinde bir çok malfonksiyon getirir. Bu çeşit hastalık, bireyin besininde fenilalanin amino asitinin çıkarılması ile önlenabilir. Fenilalanin ve tirozin ayrıca fumarata dönüşerek de TCA'ya sokulurlar. Amino asitlerden beşi (prolin, glutamat, glutamin, arjinin ve histidin) alfa-ketoglutarat dönüştürülerek TCA'ya sokulurlar.

Amino asitlerin dördü (metionin,izolösin, treonin ve valin) her biri kendine has yolla en son süksinil CoA olacak şekilde parçalanırlar. Süksinil CoA' da alfa-ketoglutarat gibi TCA'ya sokularak metabolize edilir.

Asparagin ve aspartat okzaloasetata çevrilerek TCA' ya sokulurlar. Her ne kadar amino asit katabolizmasının çoğu karaciğerde olsa da, dallanmış yan zincire sahip amino asitler (lösin, izolösin ve valin) genel olarak kas, yağ dokusu, böbrek ve beyinde oksidize olurlar. Bu ekstrahepatik dokular her üç amino asiti kendi alfa-keto asitlerine çeviren ve karaciğerde bulunmayan özel bir amino transferaz içerirler.

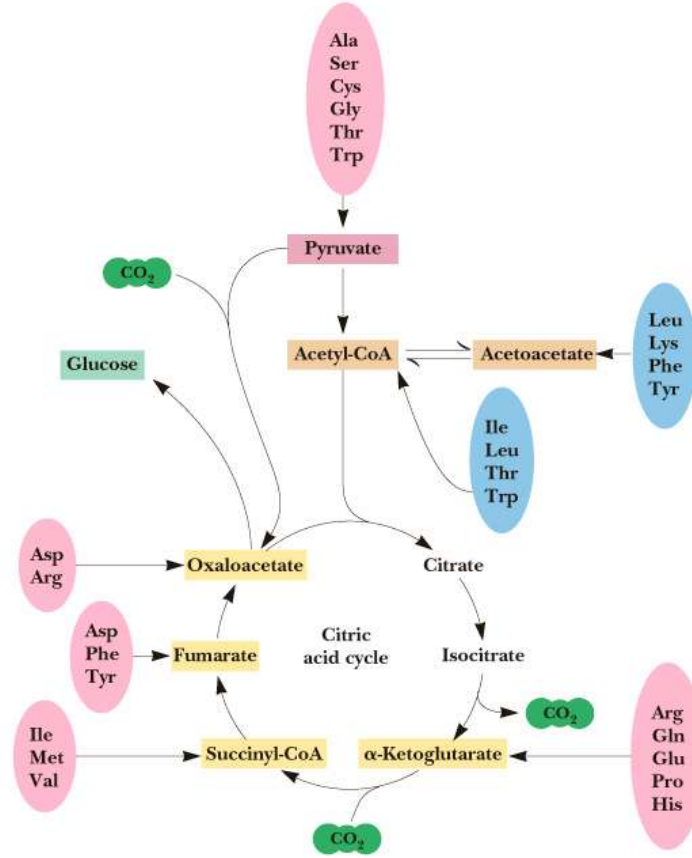
Asetoasetil CoA veya direkt olarak asetil CoA'ya dönüşen amino asitler (triptofan, fenilalanin, tirozin, izolösin, lösin ve lizin) karaciğerde keton cisimciklerine (asetoasetat, beta-hidroksibutirat ve aseton) dönüşürler. Bu amino asitlere ketojenik amino asitler denir. Geriye kalan ve piruvat, alfa-ketoglutarat, süksinil CoA, fumarat ve malata dönüştürülen amino asitlere ise glukojenik amino asitler denir. Dört amino asit (triptofan, fenilalanin, tirozin ve izolösin) hem ketojenik ve hem de glukojenik karakterdedirler.

Amino asit katabolizması

Yeni proteinlerin oluşumu amino asitlere ihtiyaç duyar. Bu çeşit yapı taşlar proteinlerin hücre içinde ve ince bağırsakta parçalanması ile elde edilirler.

Amino asitlerin esas kullanımı protein ve peptid sentezinde yapı taşı olarak kullanılmaları ve nükleotid bazları gibi azotlu bileşiklerin yapısına girmeleri ile olur. Yağ asitlerinin ve glukozun tersine, fazla amino asitler hücrede veya vücutta depolanamazlar veya direkt olarak dışarı atılmazlar. Bunun yerine, fazla amino asitler metabolik enerji eldesinde kullanılırlar. Bunun için, önce amino asitlerin amino grubu uzaklaştırılır ve geriye kalan karbon iskeleti (keto asitler) metabolik yollardaki ara ürünlere dönüştürülerek oksidasyona uğratılırlar. Bu amino asitlerden

gelen amino gruplarının çoğu **üre döngüsünde** üre'ye dönüştürülürken, karbon iskeletleri *asetil CoA*, *asetoasetil CoA*, *piruvat* veya Krebs Döngüsü ara ürünlerinden birine dönüştürülür. Böylece, amino asitler kullanılarak yağ asitleri, keton cisimcikleri ve hatta glukoz oluşturulabilir.



Şekil. 20 çeşit amino asitin katabolizmasından kaynaklanan 5 ortak ürün.

Birkaç ko-enzim amino asit parçalanmada merkezi rol oynar. Bunlardan en önemlisi *piridoksal fosfat*'tır. Bu ko-enzim yardımı ile Schiff-bazı ara ürünleri oluşturulur ve böylece amino grupları karbon iskeletler (keto asitler) ile amino asitler arasında değiş-tokuş yapılmış olur.

Amino asit parçalanması ile ilgili bazı genetik hastalıklar beyin hasarından hafıza kayıplarına kadar bir çok malfonksiyona sebep olur. *Fenilketonüria*, bu çeşit bir durum olup *penilalanin* amino asitinin *tirozin* amino asitine dönüştürülmesi bloke edilmiştir. Bu çeşit hastalık, bireyin besininde fenilalanin amino asitinin çıkarılması ile önlenabilir.

Hücrel proteinlerin ömürleri proteinin yapı ve fonksiyonuna göre birbirinden oldukça farklı olabilir. Ör., **Ornitin dekarboksilaz**'ın yarı ömrü yaklaşık 11 dak. olup en kısa ömürlü memeli proteinlerindendir. Bu enzim hücre büyümesi ve farklılaşmasında hücre kasyonları olarak önemli rolü olan poliaminlerin sentezinde görev alır. **Hemoglobinin** ömrü ise kırmızı kan hücresininki ile aynıdır (yaklaşık 100 gün). Gözümüzdeki lensin bir proteini olan **kristalin** ise bizim kadar bir yaşa ömre sahiptir.

Amino asit parçalanmasındaki ilk basamak azotun yapıdan uzaklaştırılmasıdır

Proteinlerin parçalanmasından geriye kalan amino asitler eğer yeni proteinlerin sentezinde kullanılmayacaklarsa, özel bileşiklere parçalanırlar. Memelilerde bu çeşit parçalanmanın esas yeri **karaciğerdir**. Enerji sağlayan metabolik yollarda (Glikoliz, Krebs Döngüsü, vs.) amino grupları kullanılmadıkları için, öncelikle bunların yapıdan uzaklaştırılması gerekir. Amino gruplarının amino asitlerden koparılması (deaminasyon) ile geriye kalan karbon iskeletler (alfa-keto asitler) bu metabolik yollara değişik bölgelerden girerek enerji eldesi için metabolize edilebilirler.

Amino asitlerden koparılan alfa-amino grupları *glutamatın* oksidatif deaminasyonu ile amonyum iyonlarına (NH_4^+) dönüştürülürler

Bir çok amino asitin alfa-amino grubu alfa-ketoglutarata (Krebs Döngüsü ara ürünü) transfer edilerek *glutamat* oluşur. *Glutamat*, daha sonra oksidatif olarak deamine olur ve amonyum iyonu (NH_4^+) açığa çıkar.

Burada, *aminotransferazlar* (*transaminazlar*) adı verilen enzimler bir amino asitten alfa-amino grubunu alarak bir ketoasite (alfa-ketoglutarat)'a transfer ederler. Sonuçta, amino asit bir keto aside dönüşürken, amino grubunu vermiş olduğu keto asit başka bir amino asite dönüşür. Yani, net bir amino grubu kaybı söz konusu olmaz.

Aspartat aminotransferaz, bu enzimlerin en önemlilerinden olup, aspartattan alfa-ketoglutarata amino grubu transferini katalize eder.

Alanin aminotransferaz da benzer şekilde alaninin amino grubunu alfa-ketoglutarata transfer eder.

Bu transaminasyon reaksiyonları geriye dönüşümlü olup (tersinir veya reversibl) aynı zamanda keto asitlerden amino asit sentezini gerçekleştirirler.

Alfa-ketoglutarata transfer edilen amino grubu oksidatif deaminasyonla serbest amonyak iyonuna (NH_4^+) çevrilir. Bu reaksiyon *glutamat dehidrogenaz* ile katalize edilir. Bu enzimin ilginç olan yönü, kofaktör olarak hem NAD^+ ve hem de NADP^+ kullanabilmesidir. Reaksiyon önce C-N bağının dehidrojenasyonu ile başlar ve daha sonra oluşan **Schiff bazının** hidrolizi ile sonuçlanır.

Üre oluşumundan sorumlu enzimlerden biri olan, *glutamat dehidrogenaz* mitokondride yerleşik bulunur. Böylece, oluşan serbest amonyanın sitozol reaksiyonları üzerindeki toksik etkisinden korunmuş olunur.

Omurgalıların çoğunda, NH_4^+ üreye dönüştürülerek idrarla dışarı atılır.

Tüm aminotransferazlar prostetik grup olarak *pyridoxal phosphate* (PLP) taşırlar

PLP piridoksinin (*vitamin B₆*) yapısıdır.

Serin ve treonin direkt olarak deamine olabilirler

Her ne kadar, amino asiterin çoğunun amino grubu alfa-ketoglutarata transfer edilerek uzaklaştırılırsa da, serin ve treoninde bu olay direkt olarak yapılır. Yani, bu iki amino asitin amino grupları direkt olarak NH_4^+ e çevrilir. Deaminasyonda rol alan enzimler ise yine prostetik grup olarak PLP kullanan *serin dehidrataz* ve *treonin dehidrataz*'dır.

Bu enzimlere *dehidratazlar* denir, çünkü, deaminasyondan önce bir dehidrasyon reaksiyonu vardır.

Priferal dokular azotu karaciğere taşırlar

Amino asitlerin çoğu karaciğerin dışındaki dokularda parçalanırlar. Ör., kaslar uzun süre ekzersiz yapılırken ve açlık halinde amino asitleri parçalayarak enerji kaynağı olarak kullanabilirler. Bu dokularda azot nasıl bir işleme tabi tutulur?

Karaciğerde olduğu gibi ilk basamak azotun uzaklaştırılmasıdır. Ancak, burada bir problemle karşı karşıyayız. *Kaslar Üre Döngüsü enzimlerine sahip değildir ve dolayısı ile azot öyle bir şekilde salınmalı ki karaciğer tarafından emilip üreye dönüştürülebilsin.*

Azot, kaslardan karaciğere iki esas formda taşınır. Bir transaminasyon reaksiyonu ile *glutamat* oluşur, fakat, daha sonra bu amino asitin amino grubu *piruvata* transfer edilerek *alanin* oluşur. *Alanin* kas hücrelerinden kana salınır ve karaciğere taşınır. Burada, alanin bir transaminasyon reaksiyonu ile tekrar *piruvata* dönüşür. *Piruvat*, glukoneogenesis için kullanılırken, amino grupları sonuçta üre olarak açığa çıkarlar. Bu çeşit transfer yaygın olarak “**alanin döngüsü**” olarak bilinir ve daha önce işlediğimiz **Cori Döngüsü**’ne benzerlik gösterir. Bunun sayesinde, kaslara yüklenen metabolik yükün bir kısmı karaciğerle desteklenir.

Azotun kaslardan karaciğere diğer taşınım formu *glutamin* şeklinde olanıdır. **Glutamin sentetaz** *glutamat* ve NH_4^+ ’ten *glutamin* sentezini mümkün kılar:

Glutaminin azotları karaciğerde üreye dönüştürülür.

Çoğu karasal omurgalılarda amonyum iyonu üreye dönüştürülür

Amino asit parçalanması sonucu açığa çıkan NH_4^+ ‘ün bir kısmı yeni azotlu bileşiklerin (ör., yeni amino asit, bazlar, vs.) sentezinde kullanılır. Ancak, bu iyonların çoğu karsal omurgalılar tarafından üreye dönüştürülerek atılır. Bu organizmalara *üreotelik* organizmalar denir.

Bu döngü 1932 yılında Hans Krebs (Krebs Döngüsünü de keşfeden bilim adamı) ve Kurt Henseleit tarafından keşfedilmiştir ve döngü biçimindeki metabolik aktivitelerden ilk keşfedilen döngüdür.

Ürenin azot atomlarından biri *aspartatan* gelirken, diğeri direkt olarak serbest NH_4^+ ’ten gelir. Karbon atomları ise CO_2 ’nin hidrasyonu ile oluşan *karbonattan* (HCO_3^-) gelir.

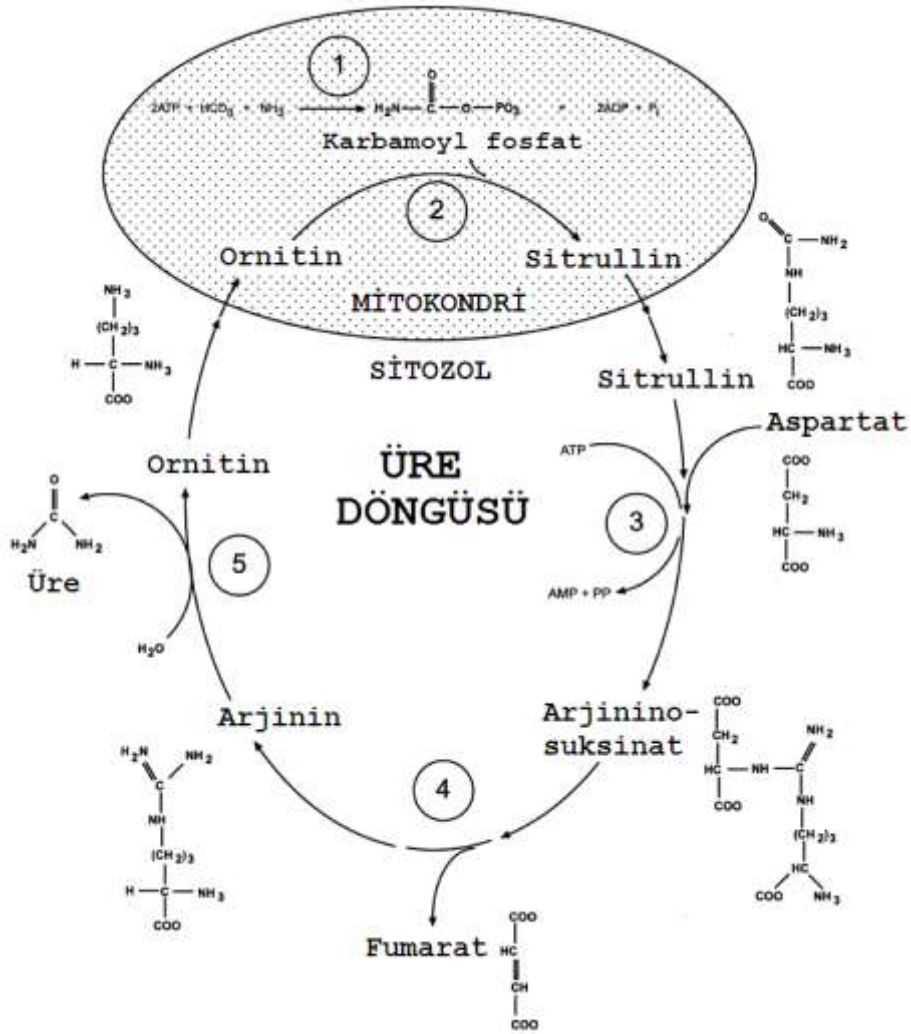
Üre Döngüsü *karbamoyl fosfatın* oluşması ile başlar

Üre Döngüsü serbest NH_4^+ ile HCO_3^- ‘nin birleşip *karbamoyl fosfatı* oluşturmaları ile başlar. Her ne kadar *karbamoyl fosfat* basit bir molekülse de, bunun yapımı kompleks olup 3 basamaktan oluşur. Bu basamakların üçü de tek bir enzim, *karbamoyl fosfat sentetaz* ile katalizlenir.

Reaksiyon HCO_3^- ‘in fosforilasyonu ile başlar ve *karboksifosfat* oluşur. Oluşan ürün amonyakla reaksiyona girerek *karbamik asit* oluşur. Son olarak, ikinci bir ATP molekülü karbamik asiti fosforile ederek karbamoyl fosfata çevirir. Bu çevirimde 2 ATP harcandığından, bu reaksiyonların geriye dönüşümü mümkün değildir.

Anhidrid bağından dolayı yüksek bir transfer potansiyeline sahip *karbamoyl fosfatın* *karbamoyl grubu* **ornitin transkarbamoylaz** enziminin katalizlediği bir reaksiyonla *ornitin*’ e transfer edilerek *sitrüllin* oluşur.

Karasal omurgalılarda üre, Üre Döngüsü reaksiyonları sonucu yapılır:



Şekil: Üre döngüsü. Üre döngüsü reaksiyonları mitokondri ile sitozol arasında paylaşılmışlardır. Karbamoyl fosfatın sentezi ve onun ornitin ile kondensasyonu mitokondri matriksinde olurken, diğer reaksiyonlar sitozolde gerçekleşir.

Hem *ornitin* ve hem de *sitrullin* birer amino asit oldukları halde protein sentezinde kullanılmazlar. **Glutamat dehidrogenaz** ile NH_4^+ 'ün oluşumu ve karbamoyl fosfata ilavesi ve arkasından sitrullin'in oluşumu mitokondri matriksinde olur. Ancak tersine, üre oluşumunu sağlayan üre döngüsünün daha sonraki 3 reaksiyonu sitozolda gerçekleşir.

Sitrullin sitoplazmaya transfer edilir ve orada *aspartat*la reaksiyona girer ve *arjininosüksinat* oluşur. Bu reaksiyon **arjininosüksinat sentetaz** tarafından katalizlenir. Bildiğiniz gibi *aspartat* ürenin ikinci amino grubunu sağlayan moleküldür. Diğer amino grubu ise serbest amonyak iyonundan gelir.

Arjininosüksinataz enzimi arjininosüksinatı *arjinin* ve *fumarat* 'a parçalar. Böylece, aspartatın karbon iskeleti (keto-asit) *fumarat* şeklinde ortaya çıkmış olur. Fumaratın Krebs Döngüsü ara ürünlerinden biri olduğunu hatırlayınız.

En son olarak, *arjinin* **arjinaz** enzimi ile hidroliz edilerek *üre* ve *ornitin* oluşur. *Ornitin*, tekrar mitokondri matriksine gelir ve yeni bir döngüyü başlatır (ornitinin görevi Krebs Döngüsündeki

okzaloasetata benzetilebilir). Oluşan üre dışarı atılır (insanlar yılda yaklaşık 10 kg kadar üre dışarı atarlar).

Üre döngüsü Krebs döngüsü ile ilişkilidir

Üre sentezi genel olarak aşağıdaki şekilde formülize edilebilir.

Üre döngüsünde *fumaratın* sentezi önemlidir. Çünkü, bu sayede bu döngü Krebs Döngüsüne bağlanır.

Fumarat, *malata* hidratlanır ve o da *okzaloasetata* yükseltgenir. Oluşan *okzaloasetat* 4 şekilde değerlendirilebilir:

- Bir transaminasyonla aspartata dönüşebilir
- Glukoneojenik yolla glukoza dönüştürülebilir
- Asetil CoA ile birleşerek sitratı oluşturabilir
- Piruvata dönüşebilir

Üre döngüsündeki genetik kusurlar vücutta beyin hasarı ile sonuçlanan yüksek amonyak seviyesine neden olabilir

Karaciğerde üre sentezi, NH_4^+ 'ün uzaklaştırılması için başlıca yoldur. *Karbomyl fosfatın* oluşumunu veya herhangi 4 basamaktan birinde meydana gelecek bir arıza ölümcül olabilir. Çünkü, vucuttaki amonyağı detoksifiye edecek başka alternatif bir yol yoktur. Üre döngüsünde oluşacak herhangi bir arıza kan NH_4^+ seviyesinin çıkmasına (hiperamonya) neden olur. Yüksek NH_4^+ seviyeleri neden toksiktir?

Bu sorunun cevabı tam olarak bilinmemekle beraber, glutamat ve NH_4^+ 'tten oluşan yüksek miktardaki *glutamin* ozmotik bir etki yaratarak beyin hücrelerinin büzüşmesine neden olması olabilir.

Biyokimya bilgilerimize dayanarak, bunun önüne geçmek için oldukça yaratıcı yaklaşımlar kullanılmıştır. Örneğin, **arjininosüksinaz** enziminde bir genetik kusur olduğunu varsayalım. Bunun doğuracağı negatif sonuç beslenme ile az protein ve bol arjinin alınarak bypass edilebilir. Karaciğerde *arjinin*, *üre* ve *ornitine* parçalanır. *Ornitin* **karbamoyl fosfatla** birleşerek *sitrüllin* oluşur ve bu da bir *aspartatla* birleşerek dışarı atılabilecek formda bir bileşik (*arjininosüksinat*) oluşur. Burada kullanılan her *arjinin* başına iki azot atomu (biri karbamoyl fosfattan diğeri aspartattan) *arjininosüksinat* formunda dışarı atılır. Yani, diğer bir deyişle, serbest azot bileşiklerinin vücuttan atılmasında *üre* yerine *arjininosüksinat* kullanılır.

Karbamoyl fosfat sentetaz eksikliği veya *ornitin transkarbamoylaz* eksikliği için de yaratıcı yaklaşımlar kullanılmaktadır. Burada, azotu dışarı atmak için *sitrüllin* ve *arjininosüksinat* kullanılamaz. Çünkü, her ikisini de yapan enzimler (*Karbamoyl fosfat sentetaz* ve *ornitin transkarbamoylaz*) etkin olarak yapılamamaktadır. Bu şartlar altında, fazla azot *glisin* ve *glutamin* şeklinde birikir. Bunun çözümü ise vücudu bu amino asitlerden temizlemektir. Bu da besinle yüksek oranda *benzoat* ve *fenilasetat* alımı ile sağlanır. Benzoat, benzoil CoA'ya aktive olur ve bu da *glisinle* reaksiyona girerek *hippurat*'ı oluşturur. Benzer şekilde, *fenilasetat* **fenilasetil CoA**'ya aktive olur ve bu da *glutaminle* reaksiyona girerek *fenilasetilglutamin* oluşur. Bu son oluşan ürünler (*hippurat* ve *fenilasetilglutamin*) azotun dışarı verilmesinde üreye benzer görev yaparlar. Böylece, ölümcül (letal) biyokimyasal bozukluklar aktive edilerek bir genetik kusur kısmen de olsa bypass edilebilir.

Karasal omurgalıların çoğu **üreoteliktir**, yani vücutlarındaki fazla azotu üre şeklinde dışarı atarlar. Ancak, azotun dışarı atılabilir formu sadece üre değildir. **Amonyotelik** organizmalar (ör., suda yaşayan omurgalı ve omurgasızlar) azotu NH_4^+ olarak dışarı atarlar. Bu canlılar, sulu ortamda yaşadıkları için, vücutlarında biriken bu toksik amonyağı su ile dilue ederler. İlginç olarak, normalde *amonyotelik* olan **acığer balıkları** su dışında yaşadıkları kuraklık zamanlarda *üreotelik* olarak azotu üre şeklinde dışarı atarlar.

Hem *üreotelik* ve hem de *amonyotelik* organizmalar vücutlarındaki serbest azot bileşiklerini dışarı atmak için belli miktarlarda suya ihtiyaç duyarlar. Ancak, *ürrikotelik* organizmalar (azotu ürik asit şeklinde atanalar) bunun için çok az suya ihtiyaç duyarlar. Kuşlarda fazla azotun ürik asit şeklinde dışarı atılması oldukça önemli bir fayda sağlar. Bu sayede, kuşlar atılacak maddelerden geçirgen olmayan kabuklara sahip yumurtalar yaparlar.

Parçalanmış amino asitlerden geriye kalan karbon iskeletleri önemli metabolik ara ürünler olarak kullanılırlar

Tüm 20 amino asitin amino grubu uzaklaştırıldıktan sonra geriye kalan karbon iskeletleri 7 adet molekülden birine dönüşürler. Bunlar: *piruvat*, *asetil CoA*, *asetoasetil CoA*, *alfa-ketoglutarat*, *süksinil CoA*, *fumarat*, ve *okzaloasetattır*.

Asetil CoA veya asetoasetil CoA'ya parçalanan amino asitler *ketojenik* amino asitler olarak adlandırılırlar. Bunun nedeni bu amino asitlerin keton cisimciklerine ve yağ asitlerine dönüştürülebilmesidir. Piruvata, alfa-ketoglutarata, süksinil CoA, fumarat veya okzaloasetata parçalanan amino asitler ise *glukojenik* amino asitler olarak adlandırılırlar. Bu amino asitlerden glukozun sentezi önemli oranda olabilir. Çünkü, Krebs Döngüsünün be elemanları piruvata o da fosfoenol piruvata ve o da glukozu geriye dönüştürülebilir. Memelilerin, asetil CoA'dan veya asetoasetil CoA'dan net glukoz sentezi yapmadıklarını hatırlayınız.

20 amino asitten sadece *lösin* ve *lizin* tamamen ketojeniktir. *İzolösin*, *fenilalanin*, *triptofan* ve *tirozin* hem ketojenik ve hem de glukojenik karakterde amino asitlerdir.

Geriye kalan 14 amino asit ise sadece glukojenik karakterdeir.

Metabolizmaya bir giriş noktası: PİRUVAT

Üç karbonlu amino asitlerin (alanin, serin, sistein) metabolizmaya giriş noktası piruvattır. Alaninin transaminasyonu direkt olarak piruvatı verir. Daha önce bahsettiğimiz gibi, glutamat oksidatif deaminasyona uğrayarak NH_4^+ ve alfa-ketoglutaratı ortaya çıkarır. Diğer basit bir reaksiyon ise *serinin* **serin dehidrataz** enzimi ile *piruvata* parçalanmasıdır. *Sistein* birkaç yolla *piruvata* parçalanabilir ve sülfür atomları H_2S , SCN^- , or SO_3^{2-} şeklinde ortaya çıkar. Ayrıca, *glisin*, *treonin* ve *triptofan* da değişik şekilde *piruvata* dönüştürülebilirler. *Glisin* enzimatik olarak *serine* dönüştürülebilir veya CO_2 , NH_4^+ , ve aktif bir karbon ünitesi verecek şekilde parçalanır. *Treonin* **aminoaseton** üzerinden *piruvata* dönüşebilir. *Triptofan* *alanine* o da *piruvata* dönüşebilir.

Metabolizmaya başka bir giriş noktası: OKZALOASETAT

Aspartat ve *asparagin* **okzaloasetata** dönüştürülebilirler. Dört karbonlu *aspartat* direk olarak bir transaminasyonla **okzaloasetata** dönüşür. *Asparagin* bir *asparaginaz* enzimi ile NH_4^+ ve *aspartata* hidroliz edilir. **Aspartat** da yukardaki gibi *okzaloasetata* çevrilir. Ayrıca, *aspartatın* üre döngüsü ile *fumarata* dönüştüğünü hatırlayınız. *Fumarat* da *tirozin* ve *fenil alaninin* karbonlarının yarısı için metabolizmaya giriş noktasını oluşturur.

Metabolizmaya başka bir giriş noktası: ALFA-KETOGLUTARAT

Birkaç tane 5 karbonlu amino asit Krebs Döngüsüne *alfa-ketoglutarata* dönüşerek gireriler. Bu amino asitler önce *glutamata* o da **glutamat dehidrogenazla** oksidatif deaminasyona uğrayarak *alfa-ketoglutarata* dönüşür.

Polar olmayan birkaç amino asitin metabolizmaya bir giriş noktası: SÜKSİNİL CoA

Süksinil CoA metionin, izolösin ve valinin metabolizmaya giriş noktasıdır. *Propionil CoA* ve *metilmalonil CoA* ara ürünlerdir. Metioninin parçalanması önemli bir metil grubu vericisi olan S-adenozilmetoinie ihtiyaç duyar. Metioninin süksinil CoA'ya dönüşmesi 9 basamakta gerçekleşir.

Dallanmış zincire sahip amino asitler (lösin, izolösin, valin) asetil CoA, asetoasetata veya propionil CoA'ya çevrilirler

Aromatik amino asitlerin parçalanması oksijenazlara ihtiyaç duyar

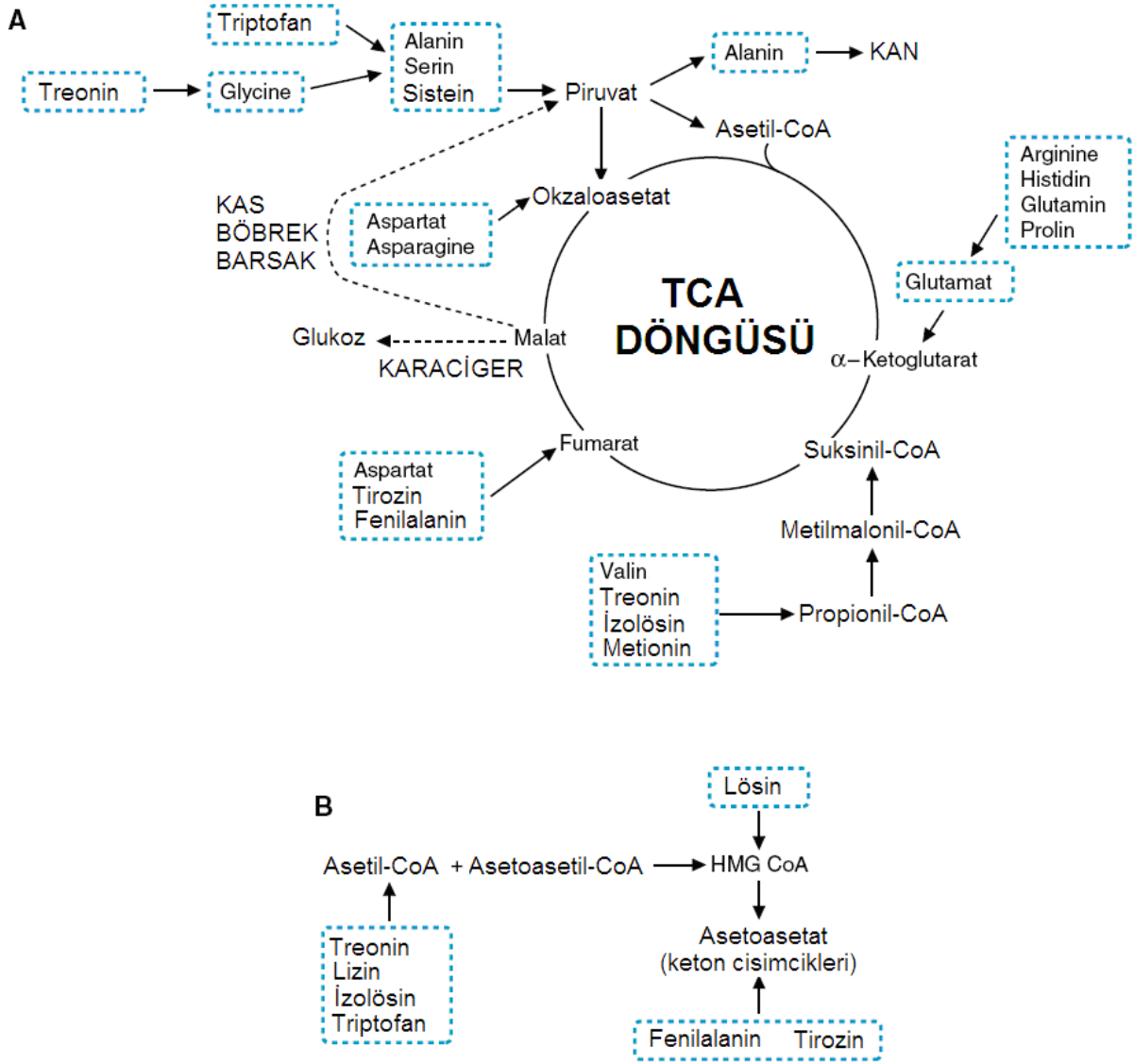
Bu amino asitlerin diğer amino asitler gibi parçalanması direkt olarak gerçekleşmez. Ancak, burada da son ürünler asetoasetat, fumarat ve piruvattır. Bu amino asitlerde halkayı (aromatik halka) kırmak için moleküler oksijen kullanılır.

Fenilalaninin parçalanması onun *tirozine* hidroksilasyonu ile başlar ve **fenilalanin hidroksilaz** ile katalizlenir (fenilketonüria'yı hatırlayınız). Bu enzim aynı zamanda **monooksijenaz** olarak da adlandırılabilir , çünkü, O₂'nin bir atomu üründe (tirozin) olarak ortaya çıkarken diğeri H₂O olarak açığa çıkar. Burada indiregeyici kofaktör *tetrahidrobiopterin*'dir. Bir elektron taşıyıcı olan bu molekül *biopterin*'den yapılır. *Biopterin* vücutta yapılabildiğinden bir vitamin değildir. Bu rekasyonlar aynı zamanda tirozinden fenilalanin yapılmasını da sağlar. Diğer rekasyonlar neticesinde en son *fumarat* ve *asetoasetat* oluşur. Triptofanın parçalanması birkaç oksijenaza ihtiyaç duyar. Hemen hemen bütün biyolojik sistemlerde aromatik halkaların kırılımı deoksijenazlarla katalizlenir.

Kalıtsal metabolik bozukluklar amino asit parçalanmasını engelleyebilir.

Amino asit metabolizmasındaki bozukluklar biyokimyasal bir kusurla patolojik bir durumun nasıl ortaya çıktığı hakkında ilk fikirleri vermiştir. *Alkaptonuria* kalıtsal metabolik bir bozukluk olup *homogentizat oksidaz* eksikliğine dayanır. Resesif bir özellikle kalıtlanan bu durumda yukarıdaki enzimin olmaması veya etkin bir katalizör olarak görev yapmaması söz konusudur. Homojentizat normalde fenilalanin ve tirozin parçalanmasında bir ara üründür. *Alkaptonuria* durumunda bu ara ürün birikir. Bu bozukluğa sahip bireylerde **homojentizat** birikir ve idrarla dışarı atılırken idrara koyu bir renk kazandırır. Bunu nedeni, homojentizatın **melanin** benzeri bir maddeye oksidize ve polimerize olmasındandır.

Fenilketonüria belkide en iyi bilenen amino asit metabolizması bozukluğudur. Bu durum daha **çok fenil alanini tirozine** çeviren *phenilalanin hidroksilaz* bozukluğu veya eksikliği ile olurken, bazen da vücut tarafından yapılan bu enzimin kofaktörünün (*tetrahidrobiopterin*) eksikliği sonucu ortaya çıkar. Normalde, fenilalanininin ³/₄'ü tirozine çevrilir, geriye kalan ¹/₄'ü ise protein sentezinde kullanılır. *Fenilketonüria* durumunda bireyin **fenilalanin** seviyesi normal bireyden 20 kat fazla bulunabilir.



Şekil: Amino asitlerin parçalanması (oksidasyonu). A. Piruvat veya TCA döngüsü ara ürünlerine dönüşen amino asitler. Bu amino asitler “**glukojenik amino asitler**” olarak kabul edilirler. Çünkü, karaciğerde bu amino asitler glukoz’a dönüştürülebilirler. B. Asetil-CoA veya keton cisimciklerine dönüşen amino asitler. Bu amino asitler “**ketojenik amino asitler**” olarak bilinirler.

Hemen hemen bütün *fenilketonüria* vakaları şiddetli beyin hasarı ile sonuçlanır. Akıl hastanelerindeki insanların %1 kadarı bu duruma sahiptir. Bu insanların beyin ağırlıkları normalin altındadır, sinir hücrelerinin miyelinasyonu arızalıdır ve refleksleri hiperaktiftir. Bu duruma sahip insanların yarısı 20 yaşına varmadan hayatını kaybeder. Doğum sırasında normal görünen *fenilketonüria*, eğer tedavi edilmezse 1 yaşında kendini şiddetli biçimde gösterebilir. Tedavisi düşük *fenilalanin* beslenmesi ile mümkündür. Yenidoğanlarda bu durumun görülme olasılığı 1/20,000’dir. Hastalık otozomal resessif bir kalıtım gösterir.

Hücre içi protein parçalanması (Ubiquitin/Proteazom Sistemi)

Birçok hücresel protein sürekli olarak parçalanırlar ve yeniden sentezlenirler. Bunun olması için, protein turnover’ini sağlayan kompleks bir sistem ortaya çıkmıştır. Hasar görmüş veya ihtiyaç duyulmayan proteinler **übikuitin** (İng. *Ubiquitin*) denen küçük bir proteinin kendilerine bağlanması ile parçalanmaya uğratılırlar. Yüzeyleri *ubiquitin* ile kaplanmış bu proteinler

(poliubikinasyon) daha sonra ATP bağımlı *proteazom* adı verilen bir kompleks yardımı ile parçalanırlar.

Hücrede veya canlıda fonksiyonunu yitirmiş veya işlevini tamamlamış bir proteinin parçalanması için onun **übikuitin etiketi** ile etiketlenmesi gerekir. **Übikuitin**, tüm ökaryotlarda bulunan küçük bir protein (8.5-kd) olup, bu çeşit ömrünü doldurmuş proteinlere bağlanır. Übikuitinin için genellikle “ölüm işareti” veya “ölüm sinyali” adı kullanılır. Tüm ökaryotlarda übikuitin oldukça korunmuş bir yapıya sahiptir. Örneğin, maya ile insan übikuitini arasında 76 amino asitten sadece 3 tanesi farklı pozisyonda bulunur. Parçalanacak proteinlerde, übikuitin’in karboksil ucundaki *glisin* amino asidi, parçalanacak proteinlerdeki *lizinin*lerin ϵ -amino grubu ile kovalent olarak bağlanır. Bu izopeptid bağın oluşması için enerji ATP hidrolizinden sağlanır.

Bir proteinin übikuitinleşmesini ne belirler?

Sinyallerden biri oldukça basittir. *Sitozolik bir proteinin yarı ömrü büyük oranda onun amino ucundaki amino asitlerle belirlenir.* Buna **N-terminal (uç) kuralı** da denir. Örneğin, bu ucunda *metionin* bulunduran bir maya proteini 20 saat kadar bir yarı ömre sahipken, aynı proteinde metionin yerine **arjinin** bulunması halinde proteinin yarı ömrü 2 dakikaya düşmektedir. Diğer bir deyimle proteini oldukça kararsız hale sokan amino asitler (örneğin, arjinin, lösin) hızlı bir übikinasyona sebep olurken, proteini karalı hale sokan metionin gibi amino asitlerde bu şekilde hızlı bir übikinasyon görülmez.

Hücresel proteinlerin ömürleri proteinin yapı ve fonksiyonuna göre birbirinden oldukça farklı olabilir. Örneğin, **Ornitin dekarboksilaz**’ın yarı ömrü yaklaşık 11 dak. olup en kısa ömürlü memeli proteinlerindendir. Bu enzim hücre büyümesi ve farklılaşmasında hücre kationları olarak önemli rolü olan poliaminlerin sentezinde görev alır. **Hemoglobinin** ömrü ise kırmızı kan hücresininki ile aynıdır (yaklaşık 100 gün). Gözümüzdeki lensin bir proteini olan **kristalin** ise bizim kadar bir yaşa ömre sahiptir.

Parçalanacak proteinler için diğer bir sinyal de *sayklin yıkım kutularıdır*. Bunlar özel amino asit dizilerine sahip peptidler olup hücre döngüsü proteinlerine özel sinyaller ekleyerek onları yıkıma sürüklerler. Sayklinler prolin (P), glutamik asit (E), serin (S) ve treonin (T) bakımından zengin oldukları için bunlara kısaca **PEST dizileri** de denir. Bir übikuitinin proteine bağlanmasında 3 enzim görev yapar: übikuitin-katı edici enzim (E1), übikuitin konjuge edici enzim (E2) ve übikuitin-protein ligaz (E3). E1 übikuitinin adenilasyonunu sağlar. Adenilatlanmış übikuitin E2 enzimindeki bir sisteme transfer edilir. Son olarak, E3 übikuitini parçalanacak proteinin üzerindeki lizinlere bağlar. Tek bir übikuitinin bu şekilde bağlanması parçalanma için zayıf bir sinyal verirken, bir çok übikuitinin bağlanması ile bu sinyal güçlenir. Bazı fizyolojik şartlar da bu olayın gerçekleşmesine sebep olur. Örneğin, insan papilloma virüsü (HPV) E3’ü aktive eden bir protein kodlar. E3 tümör suppressör p53 proteinini ve DNA hasarından sorumlu diğer proteinleri übikine ederek onların parçalanmasına yol açar. Böylece, uygun olmayan bir şekilde diğer önemli proteinlerin übikine olması tümör oluşumuna neden olur.

Übikuitinleşmiş proteinleri parçalayan sistem: Proteazom

Übikuitin “ölüm sinyali” ise *proteazom* “cellattır”. Büyük bir proteaz kompleks olan *proteazom* (26S proteazom) übikuitinleşmiş proteinleri parçalar. Bu kompleks, ATP bağımlı kompleks reaksiyonlarla übikuitinleşmiş proteinleri parçalarken, übikuitin tekrar kullanılır.

Kompleks iki alt yapıdan oluşur: 20S katalitik bir proteazom ve 19S regülatör alt ünite.

20S proteazom kapalı bir “fıçı” şeklindedir ve 14 alt üiteden meydana gelir. Bu fıçının içine parçalanacak übikuitinleşmiş proteinin girmesi 19S regülator alt ünitesi ile sağlanır. Bu alt ünite 700-kd bir kompleks olup 20 alt üiteden meydana gelir. Bu alt ünite yardımı ile fıçı (26S proteazom) içine alınmış übikuitinleşmiş protein parçalanır, übikuitin dışarı çıkarak tekrar kullanılırken parçalanan proteinden geriye kalan küçük peptidler hücrenin diğer *proteazların* tarafından amino asitlerine kadar parçalanır.

Hem *übikuitin* yolu ve hem de *proteazomun* tüm ökaryotlarda olduğu sanılmaktadır. Fizyolojik rolleri tam olarak bilinmemekle beraber, prokaryotlarda da proteazom homologu yapılar olduğu sanılmaktadır. Bazı arkeik bakterilerin proteazomları ökaryotlarınkine oldukça benzerlik göstermektedir. Ancak, şu ana kadar prokaryotlarda *übikuitin* bulunmamıştır.

9 METABOLİZMA VE ENERJİ ELDESİ (1-8. bölümlerin özeti)

- GLİKOLİZ
- KREBS DÖNGÜSÜ
- ELEKTRON TRANSFER (SOLUNUM) ZİNCİRİ VE OKSİDATİF FOSFORİLASYON
- FOTOSENTEZ VE FOTOFOSFORİLASYON
- YAĞ ASİTLERİNİN OKSİDASYONU (beta-OKSİDASYON)
- AMİNO ASİT OKSİDASYONU
- Bizleri besinlerimizi diğer canlı sistemlerden karbohidrat, lipid, protein ve diğer besinler şeklinde (ör. vitaminler) alırız. Bu besinler ağızda başalyıp mide ve bağırsakta devam eden bir seri sindirimle daha küçük yapı taşlarına parçalanırlar (daha çok hidroliz). Bu besinleri (yapı taşlarını) bağırsak mukoza tabakasındaki epitel hücreleri emer (absorpsiyon). Glikoz ve amino asitler direkt olarak kana oradan da karaciğere taşınırlar. Yağlar yağ asitleri şeklinde absorbe edilir ve trigiserollere (trigliserid) dönüştürülür ve kan proteinlerine bağlanarak karaciğere taşınırlar.
- Karaciğer, diğer doku ve organlara trigiserdileri ve kollesterolü lipoprotein partikülleri şeklinde sunar. Karaciğer ayrıca diğer doku ve organlara amino asit ve glikozu da sağlar.
- Yağlar (lipidler), karbohidratalar ve amino asitler metabolize edilebilirler ve bunun sonucunda kullanışlı enerji (ATP) üretilir.
- Beynimiz bu amaç için karbohidratları tercih eder ve yağları kullanamaz. Kırmızı kan hücrelerimiz (eritrositler) mitokondri içermediklerinden sadece karbohidrataları (tercihen glikozu) kullanırlar.
- Ancak, kaslarımız ve diğer bir çok dokumuz ATP eldesi için hem karbohidratları ve hem de yağları kullanabilir. Fazla trigliserit yağ dokusu (adipoz dokusu)'unda depolanırken, fazla karbohidrat ya karaciğerde glikojene ya da yağlara dönüştürülerek depolanır.

Katabolizma: *Kompleks moleküllerin parçalanması*

Anabolizma: *Kompleks moleküllerin yapımı*

Ototroflar: Tüm organik bileşikler CO_2 'ten yaparlar

Heterotroflar: Diğer organizmaların yaptığı organik maddeleri tüketirler

Oksidasyon: Elektron kaybı

Redüksiyon: Elektron kazanımı

Redoks reaksiyonları: Bir maddeden elektronun alınıp diğer maddeye verildiği reaksiyonlar. Elektronlar genellikle hidrojen atomu formunda transfer edilirler.

Substrat seviyesinde fosforilasyon: ATP'nin enerjije daha zengin bir molekülden yapımı

Oksidatif fosforilasyon: ATP'nin mitokondrideki electron transfer zincirinde oksidasyon-reduksiyon ve fosforilasyonla yapım şekli (kemoozmotik teori)

Fotosentez: Güneş enerjisini kullanarak inorganik maddelerden (CO_2 ve H_2O) hem ATP ve hem de organik madde (karbohidrat) sentezi- Bitkiler!

ATP; Adenosine triphosphate

Her gün vücudumuzun ağırlığı kadar ATP sentezler ve kullanırız!!!!!!!

ATP= Sizin paranız ise,

Karbohidratlar=Banka hesabınız

Lipidler=Gayri menkulleriniz (ev, araba, vs.)

Gerçekleşmesi mümkün olmayan reaksiyonlar ATP eşleşmesi ile gerçekleşebilirler:

Ayrıca, kaslarımızda bol miktarda “kreatin fosfat” depolanmıştır ve gerektiğinde “kreatin fosfataz” enzimi ile kolayca ATP elde edilir.

İndirgeyici güce sahip elektron taşıyıcıları (piridin nükleotidler, yani NADH, FADH₂) salınan enerjiyi yakalayabilir ve bu enerji daha sonra ATP yapımında kullanılabilir:

NAD⁺ ve FAD elektron ve metabolizma sırasında salınan enerjiyi yakalayabilirler. Niacin (NAD'deki N) ve Flavın (FAD'deki F) enzimlerle katalize edilen ve vitamin kofaktörlerine ihtiyaç duyan reaksiyonlarada kullanılırlar.

Oluşan NADH ve FADH₂ aerobik solunum sırasında ATP sentezi için elektron kaynağı olarak kullanılırlar.

Glikolizin karakteristikleri (Embden-Meyerhof yolu olarak da bilinir)

Kan glikoz seviyesi 4-5 mM.

Glikoz hücreye kolaylaştırılmış diffüzyonla girer.

- Molecular oksijene ihtiyaç duymaz (anaerobik)
 - Proteinler ve koenzimleri gerektirir
 - Ara ürünleri fosfatlı şekerlerdir
 - Hücrelerin sitozolünde gerçekleşir
 - Hücre ekstraktında (in vitro) gerçekleşebilir
 - GLİKOLİZİS tüm canlılarda bulunur
 - Girdi: 2ATP, 2NAD⁺
 - Çıktı (aerobik): 2 piruvat, 4 ATP, 2 NADH
 - Output (anerobik): 2 laktat, 4 ATP
 - Net enerji (aerobik): 2 ATP, 2 NADH
 - Glikolizle ATP hızlı yapılır (ancak sınırlı ATP)
 - Tüm ara ürünler fosforlanmıştır (böylece hücre içinde tutuklu kalırlar)
- Hücreye pasif diffüzyonla girdiğinden, hücre içi glikoz seviyesi kan glikoz seviyesini geçmez ve dolayısı ile hücre içindeki glikoz modifiye edilir (fosfatlanma)

- Hem aerobik ve hem de anaerobik olarak gerçekleşir (ancak hızı etkilenir)

Glikoliz 10 kimyasal reaksiyondan oluşur

- Fosforilasyon-**Kinazlar**
- Fosfor grubunun başka konuma taşınması-**Mutazlar**
- İzomerizasyon-**İzomerazlar**
- Dehidratasyon-**Dehidratazlar**
- Aldol kırılımı-**Aldolazlar (C-C)**

7 reaksiyon geriye dönüşümlü (reversibl), 3 reaksiyon geriye dönüşümsüzdür (irreversibl).

GLİKOLİZİS

- İlk 5 basamak- ENERJİ HARCANMSI
- İkinci 5 basamak-ENERJİ ELDESİ

Özet olarak GLİKOLİZ:

Glikolizdeki ATP “substrat-seviyesinde fosforilasyon”la yapılır. Substrat seviyesinde fosforilasyon? Fosforlanmış bir şekerden ADP’ye fosfor grubu transfer edilerek ATP yapımıdır. Fosfat, şekere yüksek enerjili bir ester bağı ile bağlıdır. Ester, asitle kondanse olmuş alkolden oluşur. Burada, şekerlerin hidroksil grubu (alkol) ile fosforik asit arasındaki esterleşmeden söz ediyoruz.

Diğer şekerler GLİKOLİZİS’e nereden girerler?

Glikoliz’in Regülasyonu

- Glikoliz’in 10 reaksiyonundan 3’ ü geri dönüşümsüzdür (irreversibl, büyük pozitif delta G).
- Bunlar Hekzokinaz, Fosfofruktokinaz ve Piruvat kinaz reaksiyon basamaklarıdır.
- Ancak, hem hekzokinaz ve hem de piruvat kinaz reaksiyonları önemli kontrol noktalarını oluşturmazlar.
- Bunun nedeni, Glikoz-6-fosfatın sadece hekzokinaz reaksiyonu ile yapılmamasıdır. Glikojen parçalanması da bol miktarda Glikoz-6-fosfat açığa çıkarır ki, burada hekzokinaz enzimi kullanılmaz.
- Dolayısı ile glikolizde oran belirleyici tek reaksiyon Fosfofruktokinaz’ la olanıdır.

Glikoliz’e alternatif metabolik yollar:

A. Pentoz Fosfat Yolağı (PFY) (Fosfoglukonat Yolağı, veya Heksoz Monophosphate Yolağı)

Bu metabolik yolak biyosentetik reaksiyonlar için kullanılan NADPH (oksidatif basamak) ve nükleotid biyosentezi için gerekli riboz şekerlerin (oksidatif olamayan basamak) sentezinde önemlidir. Glikolizis gibi PFY de sitozolde gerçekleşir. Glikolizin lineer ve KREBS’in halkasal yapısının tersine bu yol dallanmış bir yapıda ortaya çıkar ve her hangi bir metabolik durum altında bu dallardan biri baskındır. Özellikle karaciğer, adipoz dokusu, meme bezleri, adrenal kortekste bu metabolik yol yüksek aktiviteye sahiptir. Ör. karaciğerde glikoz oksidasyonunun % 30’u PFY ile olur. Ayrıca, kırmızı kan hücreleri, glutatyonu (glutamate, cysteine ve glycine’den oluşan bir tripeptid) indirgemek için gerekli yüksek miktarda NADPH’ı PFY reaksiyonlarından sağlarlar. Ayrıca. Ribonükleotidleri deoksiribonükleotidlere çevrilimi içinde büyük miktarlarda NADPH’a ihtiyaç vardır.

Pentoz Fosfat Yolu’nun bir çeşit modifiye şekli olan *Calvin Döngüsü* bitkiler tarafından kullanılır ve fotosentez sırasında CO₂ fiksasyonunu sağlar.

B. Entner-Doudoroff Yolağı

Bazı mikroorganizmalarda olan bu yolla her glukoz molekulundan biyosentetik reaksiyonlarda kullanılmak üzere iki NADPH ve bir molekul ATP elde edilir. Bu yolağı sahip bakteriler (örn., *Rhizobium*, *Pseudomonas* ve *Agrobacterium*) glukozu glikolizi veya pentoz fosfat yolunu kullanmadan metabolize edebilirler.

Piruvat Dehidrogenaz (PDH) Kompleksi

Glikoliz ile Krebs Döngüsünü birbirine bağlayan reaksiyon(lar)- Piruvat Dehidrogenaz (PDH) reaksiyonudur

PDH canlı sistemdeki en büyük enzimdir!!!!!! (neredeyse bir ribozom büyüklüğündedir...) Bu enzim tarafından piruvatı birkaç basamakta asetil CoA’ya çevrilir.

Reaksiyon geriye dönüşümsüzdür (irreversibl)

Birazdan göreceğimiz KREBS döngüsüne giren **asetil-CoA** moleküllerinin kaynağı **piruvat dehidrogenaz (PDH) kompleksi** ile işlenen **piruvattır**. **Piruvatı işleyen bu kompleks**

üç çeşit enzim;

1. Piruvat dekarboksilaz (E1)
2. Dihidrolipoamid transasetilaz (E2)
3. Dihidrolipoamid dehidrogenaz (E3)

ve 5 çeşit koenzimden oluşur;

1. Tiamin Pirofosfat (TPP)
2. Lipoik Asit - lipoamid
3. FAD
4. NAD⁺
5. CoA-SH

KREBS DÖNGÜSÜ, TCA (Trikarboksilik Asit Döngüsü), SİTRİK ASİT DÖNGÜSÜ

□ Bu metabolik yol GLİKOLİZİS'ten hemen sonra gelir

□ Glikolizin son ürünü olan Piruvat önce Piruvat Dehidrogenaz Kompleksi (vücuttaki en büyük enzim) ile asetil CoA'ya çevrilir.

Asetil CoA?

□ Asetil CoA molekülleri ise KREBS Döngüsüne girerek komple CO₂'a kadar oksitlenirler ve glikolizdeki gibi hem substrat seviyesinde ATP (GTP) yapılır ve hem de bol miktarda indirgenmiş enerjetik koenzimler (NADH ve FADH₂) açığa çıkar

□ Hem glikoliz ve hem de KREBS'ten gelen bu koenzimlerin daha sonra büyük miktarlarda enerjiye (ATP) nasıl dönüştüklerini OKSİADİF FOSFORİLASYON (Elektron Transfer Zinciri) bölümünde göreceğiz

Glikolizin son ürünü olan piruvat, oksijenin varlığı ve yokluğunda farklı metabolize edilir: Eğer ortamda oksijen yoksa, piruvat sitoplazmada laktik asit veya etanol (bakteri, maya) gibi fermantasyon ürünlerine indirgenir

- B. Eğer ortamda oksijen varsa, piruvat mitokondriye girer ve orada bir seri reaksiyonla Piruvat Dehidrogenaz Kompleksi (PDH) ile asetil CoA'ya çevrilir.

Asetil CoA da KREBS döngüsü reaksiyonları ile tamamen metabolize edilir.

Asetil CoA glikolizi Krebs döngüsüne bağlayan metabolittir.

1. Piruvik asit (piruvat) molekülleri sitozolden mitokondriye gelirler. Piruvat Dehidrogenaz kompleks, piruvatın karboksil ucunu kırarak (dekarboksilasyon) iki karbonlu asetat oluşur. Bu sırada reaksiyon başına bir adet oluşur.

2. Yine bu enzim kompleksi asetil grubuna bir asetil CoA ekleyerek asetil CoA oluşur.

3. Glikoliz ile glikozdan iki molekül piruvat oluştuğundan, bu enzim kompleksi ile katalizasyon sonucunda iki asetil CoA ve iki adet açığa çıkar.

Aerobik organizmalarda enerji veriminin en yüksek olduğu metabolik yol sitrik asit döngüsü (siklüsü)'dür.

Bu metabolik yol, 3 karboksilli asitler içerdiği için Trikarboksilik Asit siklüsü, kısaca TCA siklüsü veya siklüs reaksiyonlarını keşfeden Sir Hans Krebs' in ismine izafeten Krebs Siklüsü isimlerini de alır. Glikozis'ten çok daha fazla enerji sağlar. Glikolizten gelen 2 molekül piruvat 2 molekül asetil CoA'ya dönüştürüldükten sonra bu yolla komple oksidasyona uğratılır. Yani 2 molekül asetil CoA 4 adet CO₂'ye parçalanır ve bu sırada; 2 GTP (=ATP) 6 NADH 2 FADH₂ açığa çıkar. Bildiğiniz gibi glikolizde (yani glikozun 2 molekül piruvata çevriliminde) net enerji verimi; 2 ATP ve 2 NADH idi.

Glikoliz sitozolde gerçekleşirken, KREBS döngüsü reaksiyonları mitokondride (matriks) gerçekleşir. **ANCAK, BAKTERİLERDE MİTOKONDRI OLMADIĞINDAN, KREBS REAKSİYONLARI GLİKOLİZLE AYNI YERDE, YANI SİTOPLAZMADA GERÇEKLEŞİR.**

Siklüs reaksiyonları okzaloasetatla başlar ve bir çok ara üründen sonra yine okzaloasetatla sonuçlanır.

Sitrik asit siklüsü kaynak olarak karbonhidrat ve yağlardan gelen asetil CoA'lar dışında, amino asitlerden gelen karbon iskeletleri ile de beslenir. Ancak bir amino asidin bu sıklüse girebilmesi için parçalandığı zaman geriye kalan iskeletin, sitrik asit döngüsünün ara maddelerine aynen benzemesi gerekir.

Bu itibarla sitrik asit döngüsü sadece karbonhidratların değil, aynı zamanda amino asit ve yağların da kullanıldığı bir metabolik yoldur.

Glikolizten farklı!!!!!!

Bu nedenle KREBS DÖNGÜSÜ'nde olaylar dönen değirmen taşına benzetilebilir:

Taş her dönüşünde, 1 asetil-CoA öğütür.

CoA-SH ilk reaksiyonda ayrıldıktan sonra geriye kalan asetil ünitesi CO₂ ve H₂O ya ayrışır.

Sitrik asit siklüsünün tüm reaksiyonları mitokondri matriksinde geçer.

Bu reaksiyonların tüm amacı redükte koenzimler (NADH+H⁺ ve FADH₂) oluşturmaktır.

Bu koenzimler daha sonra ATP sentezi için mitokondri iç zarındaki elektron transport zincirine aktarılır.

Sitrik asit siklüsünde birbirini izleyen 8 reaksiyon vardır:

Asetil CoA'daki CoA grubu redüklenmiş formda (CoA-SH) ayrılır ve geriye kalan 2 karbonlu asetil grubu 4 karbonlu okzaloasetatla birleşerek 6 karbonlu sitrik asit oluşur.

Bu şekilde, iki karbonlu asetil ünüteleri enzimlerle daha kolay işlenir (dondurmayı bir çubuk üzerinde yemek gibi!!!!!!)

Pirüvatın mitokondriye girdikten sonra CO₂ ve H₂O ya kadar yıkılması ATP oluşumu ile beraber gider. O halde organizmanın ATP ye ihtiyacı olduğu zaman pirüvat yıkımı gerçekleşmeli, aksi takdirde yavaşlatılmalı veya durdurulmalıdır. İşte kontrol olayının temel kuralı budur.

Sonuç olarak ATP ve ATP oluşumuna yol açacak olan her türlü metabolit pirüvat dekarboksilasyonu ve sitrik asit siklüsünü yavaşlatırken, organizmanın ATP açığının göstergesi olan maddeler de bu olayları hızlandırırlar.

Pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonundaki regülatuar enzim *pirüvat dehidrogenaz*dır.

Bu enzim hem allosterik hem de kovalan modifikasyonla regüle edilir. AMP, Ca²⁺ ve NAD⁺ bu enzimi allosterik olarak aktive ederken, asetil-CoA, ATP, NADH ve yağ asitleri inhibe ederler.

Öte yandan aynı enzimdeki spesifik serin kökü fosforile olduğu zaman enzim inaktif konuma geçer, defosforilasyon ise aktiviteyi yeniden kazandırır.

Sitrik asit siklüsü birçok metabolik yolun birleştiği bir noktada yer alır. Bu nedenle karbonhidratlardan başka yağlar, amino asitler, nükleotidler ve porfirinlerin bu metabolik yolla ilişkileri vardır.

Daha ilerde göreceğimiz gibi karbonhidrat olmayan maddelerden glukoz sentezi de bu metabolik yolun reaksiyonlarının kullanılması ile gerçekleşir.

Sitrik asit siklüsünde yer alan ara metabolizma maddeleri, bir katalizör gibi görev yaparak nisbeten ufak miktarları ile çok miktardaki substratın ürünlerine dönmesine yol açar.

Örneğin pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu, yağların oksidasyonu sonunda meydana gelen asetil-CoA lar katalitik dozdaki okzaloastat yardımıyla parçalanmaya uğrar.

Bu nedenle siklus ara maddelerinin konsantrasyonlarının korunması hayati önem taşır.

Bir mol glukoz hücreye girdiği zaman bundan 2 mol pirüvat ve bunun da mitokondride parçalanması ile 6 mol CO_2 ve 6 mol H_2O meydana gelir. Bu esnada açığa çıkan enerji yardımıyla substrat düzeyinde fosforilasyon ve oksidatif fosforilasyonla ATP sentezi gerçekleşir.

Glikoliz, pirüvatın oksidatif dekarboksilasyonu ve sitrik asit siklusünde oluşan ATP miktarları:

Elektron transport ve oksidatif fosforilasyon

ATP sentezi için gerekli enerji kaynağının çoğu NADH'tan gelir

Her $\text{NADH} \rightarrow \text{NAD}^+ = \sim 3 \text{ ATP}$

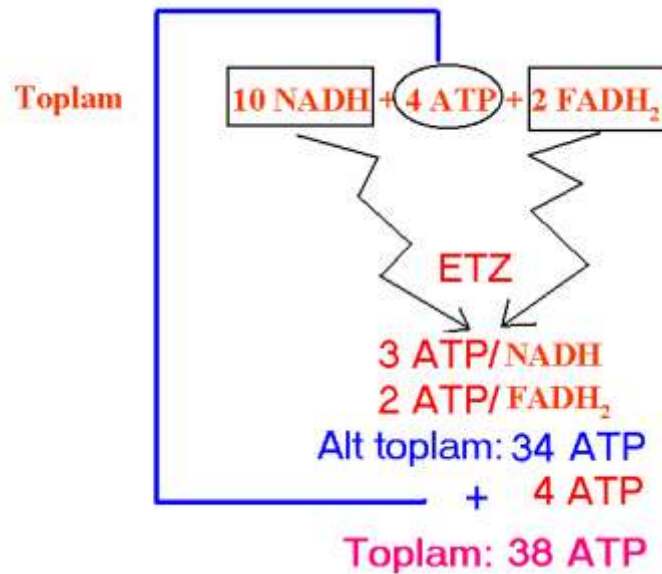
Her $\text{FADH}_2 \rightarrow \text{FAD} = \sim 2 \text{ ATP}$

Glikoliz, PDH ve TCA'dan gelen indirgenmiş koenzimlerin toplamı:

Glycolysis: 2 ATP and 2 NADH PDH sistemi: 2 NADH TCA:

2 G(A)TP, 6 NADH and 2 FADH_2

Toplam: 10 NADH + 4 ATP + 2 FADH_2



Son çalışmalar (2010 sonrası), NADH ve FADH_2 başına daha az ATP yapıldığını ve toplam ATP sayısının 32 civarında olduğunu desteklemektedir.

Elektron transport ve oksidatif fosforilasyonla ATP oluşumu mitokondride (mitokondri iç zarı üzerinde) gerçekleşir

Mitokondri ?

- Ökaryotik hücreler 2000 kadar taşıyabilir
- Ancak hücre çeşidine göre farklı sayıda
- MİTOKONDRIYEL DNA!**
- Kendine has ribozomlar ve RNA polimeraz
- Hepsi annemizden!!!!!!!!!!
- Hücresinin dinamosu
- Yapı ve fonksiyon olarak Kloroplast'a benzer ancak, farklılıklar da var

NADH ve FADH₂ ın oksidasyonu elektron transport zincirinde (ETZ) gerçekleşir.

- ETZ redoks merkezli bir seri protein kompleksinden oluşur.
- Bu komplekslerin elektronlara karşı affinitesi en başlangıçta bulunan kompleksten sonuncusuna doğru artar
- Oksijen zincirin sonunda bulunduğundan, bu element ETZ'deki komplekslerden daha yüksek bir elektron kazanma affinitesine sahiptir.

Oksidatif fosforilasyon, NADH ve FADH₂'daki enerjinin ATP yapımında kullanılması anlamına gelir ve iki ana kısımda incelenebilir:

1. NADH ve FADH₂'daki yüksek enerjili elektronlar elektron transfer zincirini oluşturan protein komplekslere aktarılır ve en son bu elektronlar zincirin ucundaki oksijen tarafından yakalanırlar ve oksijeni suya redüklerler. Buna **oksidasyon basamağı** denir.

Elektronlar bir kompleksten diğer komplekse transfer edilirken salınan enerji matriksteki serbest protonları (H⁺) mitokondrinin iç membranından dışarı pompalamada kullanılır.

Böylece, mitokondrinin iç membranı ile dış membranı arasında yoğun bir proton konsantrasyonu oluşur.

Yani matriks elektronegatif, iki membran arası bölge ise elektropozitif olur ve böylece membran boyunca bir proton gradienti oluşur.

2. Bu basamakta, membranlar arasındaki protonlar iç membran üzerinde yerleşik bulunan bir enzim (ATP sentaz) vasıtası ile matrikse gelirler ve bu arada bu enzimin yüzeyine bağlı olan ADP ve Pi birbirine bağlanır ve ATP oluşur. Buna **fosforilasyon basamağı** denir.

Oluşan ATP enzimin yüzeyinden ayrılır ve matrikse salınır. Bu şekilde proton gradientinin ATP'nin yapımında kullanılması ilk defa 1961'de Peter Mitchell tarafından « **kemoozmotik hipotez** » adı altında ileri sürülmüştür.

Kompleks I (NADH Dehidrogenaz Kompleksi)=NADH-Coenzim Q redüktaz

Mitokondrinin iç membranı üzerinde yer alan en büyük komplekstir. 26 polipeptid zinciri (alt ünite) ile molekül ağırlığı milyonlarla ifade edilir. Bu kompleks FMN ve bir çok demir-sülfür merkezli protein taşır. Elektronlar FMN aracılığı ile bu demir-sülfür merkezlere, bunlardan da UQ'a taşınarak onu redüklerler. Redüklenmiş ubiquinon (UQH₂) mitokondri iç membranının hidrofobik iç kısmında yerleşik olan Kompleks III'e difüz olur.

Kompleks II (Süksinat dehidrogenase)=Süksinat Coenzim Q redüktaz: Mitokondri iç membranında yerleşik ve TCA döngüsünde de görev yapan bir enzimdir (diğer TCA döngüsü enzimlerinin matrikste bulunduğunu hatırlayınız). Kompleks I'e göre daha basit ve küçük olsa da iki adet demir-sulfur proteini içerir ve koenzim olarak FAD taşırlar.

Elektronların suksinattan FAD'ye ve buradan da Fe-S yardımı ile UQ'a tasindıkları sanılmaktadır. Proton pompası olarak görev yapmaz ve ATP sentezleyecek kadar bir Elektrik potansiyele sahip değildir.

Kompleks III (Sitokrom bc₁ Kompleksi)= Coenzim Q-Sitokrom c redüktaz

Molekül ağırlığı 450,000 olan bu kompleks, mitokondri iç membranını bir bastan diğer basa geçen alfa-helikslerle membranı gömülü durumdadır.

Bu kompleks sayesinde UQH_2 , UQ 'ya oksitlenir ve sitokrom c indirgenmiş olur. Kompleks I ve IV gibi bir proton pompası olarak hareket eder. Mitokondri matrisine ve intermembran bölgeye bakan bölgelerinden dolayı, bu kompleks sayesinde UQH_2 'un protonları intermembran bölgeye salınır ve böylece bir membran proton gradienti oluşur.

Sitokrom c

Kompleks III'ün sitokrom c_1 'inden elektronları alarak Kompleks IV'e transfer eder. Periferik bir membran proteinidir.

Kompleks IV (Sitokrom Oksidaz)

En son elektron alıcısı olan oksijenin reduksiyonu bu kompleks tarafından gerçekleştirilir. Bu kompleks iki tip sitokrom a içerir (a ve a_3). Bu sitokromlar iki hem ($Fe+$ porfirin halkası) grubunun yanında, kompleks iki bakır iyonu da içerir ki bunlar elektronların O_2 'ye transferinde önemli rol oynarlar. Bu kompleks yardımı ile 4 elektronla O_2 reduksiyonu sağlanır. Bu sayede hidrojen peroksit veya hidroksil radikalleri gibi tam olarak indirgenmemiş ve hücre yapılarına tahrip edecek moleküllerin yapımı önlenmiş olur. Kompleks I ve III gibi, Kompleks IV de bir proton pompası gibi davranarak proton gradiyentinin oluşumuna katkıda bulunur.

FOTOSENTEZ: Kanıt?

- Hava almayan bir fanus (vacum) içine bir yanan mum ve bir bitki koy.
- Işığa bırak.

• Belli süre sonra mum söner!!!!

• **Mum söndükten belli bir süre sonra, mum yeniden yakılabilir ve yine belli bir süre sonra tekrar söner.**

- Burada neler oluyor????????

FOTOSENTEZ: Bitki büyümesinde toprak mı? su mu? hava mı? ışık mı daha önemli!!!!

- 300 yıl önce, bitkilerin büyümek için bütün maddeleri kökleri ile topraktan aldıkları sanılıyordu.
- Daha sonra bir bilim adamı 1 kg gelen bir bitkiyi 10 kg toprağa bir saksıda ekim yaptı
- Birkaç yıl boyunca bu bitkiye sadece su vererek büyümesini sağladı
- 5 yılın sonunda; bitki 75 kg gelirken, toprağın sadece 50 g eksildiğini keşfetti
- Bunun sonucunda, bilim adamı bitki ağırlığının 5 yıl boyunca eklediği sudan geldiğine karar verdi
- Bu karar doğru mu?

Yanlış.....

Bu tarihten 100 yıl sonra... Başka bir bilim adamı havanın da bunda önemli rol oynandığını ileri sürdü Bir fanus içine bir bitki ve bir de yanan mum koydu ve belli bir süre sonra mumun söndüğünü gördü. Ancak, mum söndükten belli bir süre sonra mum tekrar yakılabilir ve aynı süre içinde tekrar söndü. O halde, bitki yanan havayı her nasılsa yeniden yerine koyuyordu. Mumun söndüğü fanusta fare yaşamazken, mumun tekrar yandığı fanusta mum sönene kadar yaşayabiliyordu Vardığı sonuç: Bitki ortama bir şey sağlıyordu. Bu "Bir şey" neydi???

Bu tarihten 25 yıl sonra (1775)...

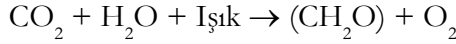
Bitkinin sadece ışık varlığında yeşil kısımları ile (fakat kökleri ile değil) "bu şeyi" üreterek havayı onardığını kanıtladı.

Ve.. Işık altında bitkilerin sadece yeşil kısımlarının bu olayı (şimdi ona **fotosentez** diyoruz) gerçekleştirdiklerini ve ışığın kullanılarak CO_2 'nin karbon ve oksijene parçaladığını ileri sürdü.

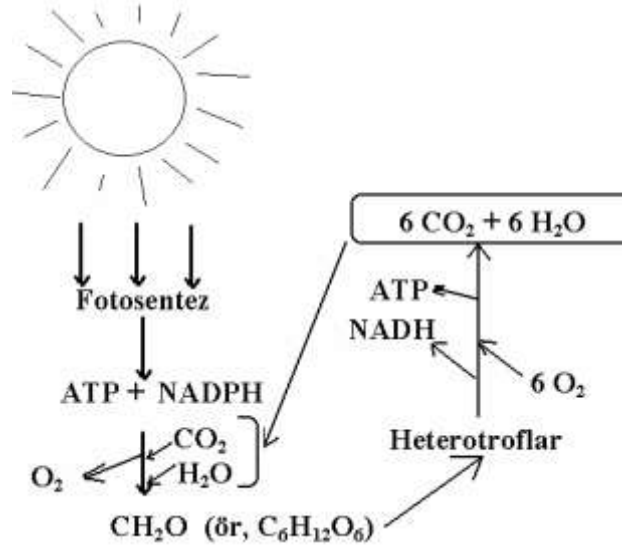
Ve.. Oksijenin O_2 gazı olarak ortama salındığını, C'nun ise su ile birleşerek "karbohidratları (şekerleri) meydana getirdiğini öne sürdü. Doğru mu?

Tam olarak değil.....

Daha sonra, karbohidratlardaki C, O ve H oranının 1 molekül su (H_2O) başına 1 molekül C olduğu belirlendi (yani, $C_n H_{2n} O_n$). 1804'te gösterildi ki su (H_2O) bu reaksiyonda önemli bir substrattı. Sonuç olarak toplam reaksiyon:



şeklinde gösterildi...



FOTOFOSFORİLASYON? OKSİDATİF FOSFORİLASYON?

Bitkilerde her ikisi de gerçekleşir.

İnsan ve hayvanlarda sadece oksidatif fosforilasyon gerçekleşir.

Fotofosforilasyonla oksidatif fosforilasyon arasındaki en önemli fark; oksidatif fosforilasyonda olay iyi bir elektron verici molekül olan nadh ile başlarken, fotofosforilasyonda ise ışık enerjisi kullanılarak zayıf bir elektron sağlayıcı molekül olan sudan (H_2O) güçlü bir elektron verici molekül ($NADPH$) elde edilir. Bu önemli farkın dışında her iki olay da oldukça benzerdir.

Fotosentez iki ardışık olay içinde incelenebilir;

1. Işık reaksiyonları: sadece ışıktaki cereyan eder
2. Karanlık reaksiyonları (Karbon fiksasyon reaksiyonları): hem ışıktaki hem de karanlıkta olur

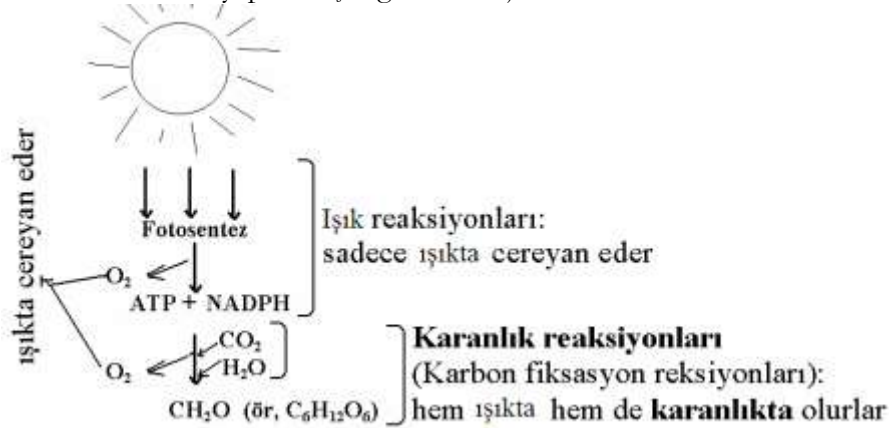
Kloroplastlarda (fotofosforilatif) elektron akışı H_2O 'dan $NADP^+$ 'ye olurken, mitokondrilerde (oksidatif fosforilasyon) elektron akışı ters yönde olur. Yani, $NADH$ veya $NADPH$ 'tan O_2 'ye.

Böylece, kloroplastlarda ışık yardımı ile gerçekleşen elektron akışı *yokuş yukarı* iken, mitokondride tam tersi *yokuş aşağı* gerçekleşmektedir.

Dolayısıyla kloroplastlardaki elektronların yokuş yukarı çıkması için bir enerji inputuna gerek vardır. Bu input da güneş ışığı (enerjisi)'nden sağlanır.

Işıktaki 1 mol foton (quantum) 200 kJ enerji içeriğine sahiptir.

Bu enerji ADP ve Pi'den ATP yapmak için gerekli enerjiden 10 kat daha fazladır.



Fotosentez: Işığın rolü?

Fotosentez yapan canlıların hepsi oksijen üretir mi? Hayır.. Ör. Mor sülfür (kükürt) bakterileri fotosentez yaparlar ancak oksijen üretmezler. Bunun yerine, bunlar kullandıkları hidrojen sülfürü (H₂S) elemental sülfüre (S) çevirirler:

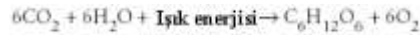


Halbuki yeşil bitkilerde bu durum,



şeklinde dir.

Mor-sülfür bakterilerinde elektron verici molekül H₂S iken, yeşil bitkilerde bu molekül H₂O'dur.



Suyun sadece kullanıldığını varsayarsak:

Dolayısı ile, mor sülfür bakterilerin son ürünü S ve yeşil bitkilerin ortama saldıgı O₂ sırası ile H₂S'in ve H₂O'nun parçalanmasının ürünleridir. CO₂'nin değil.

1950'lerde radyoizotopların kullanılması ile fotosentez sonucu ortama salınan O₂'nin H₂O'dan mı yoksa CO₂'den mi geldiği test edildi.

Bu amaç için bitkilere normal su (H₂O¹⁶) yerine radyoaktif ağır oksijen içeren su (H₂O¹⁸) verildi. Sonuç: ağır oksijenin (O¹⁸) hemen hepsi oksijen gazı (O₂) şeklinde açığa çıkarken, CO₂'deki normal oksijen (O¹⁶) karbohidrat yapımında kullanılmıştı.

Şimdi biliyoruz ki, fotosentezin ilk basamağında güneş enerjisi kullanılarak elektron taşıyıcı bir molekül olan NADP⁺, NADPH'a indirgenir ve ATP üretilir. Buradaki proton kaynağı işe ışık enerjisi yardımı ile iyonize olan suyun hidrojenleridir.

Fotosentezin ilk basamağında oluşan NADPH ve ATP'ler ikinci basamkata (Calvin Döngüsü) CO₂'deki karbonun indirgenmesinde kullanılır.

Yani karbohidratlar oluşur. Daha sonra bu karbohidratlar hücredeki hemen bütün moleküllerin (amino asit, nükleotid, vs.) omurgasını oluşturur.

Fotosentez:İndirgenmiş kofaktörlerin (NADPH) rolü?

Çalışmalar göstermiştir ki, suyun ışıkla iyonizasyonu ile NADP^{+} 'den elde edilen indirgenmiş NADPH karbon fiksasyon reaksiyonlarında (**Calvin Döngüsü**) önemli rol oynamaktadır-1959 *Robin Hill*

Kloroplastlar CO_2 olamayan ortamda ışığa maruz bırakıldıklarında hem NADPH ve hem de ATP üretirler.

Ancak, bu ortama CO_2 verildiği zaman ne ATP ne de NADP üretilir.

Her ikisi de CO_2 'nin fiksasyonunda (yani karbohidratalara dönüştürülmesinde kullanılırlar). İndirgenmiş kofaktörlerin (NADPH) oluşumu sadece ışık ortamında olur. Karbon fiksasyonu ise hem ışık ortamında ve hem de karanlıkta gerçekleşir.

Fotosentez:Işığın Biyofizik Karakteri?

- Işık ve diğer radyasyon formları **foton** adı verilen enerji ünitelerinden oluşurlar (*Max Planck 1901*)
- HER FOTON AYNI ENERJİ SEVİYESİNE SAHİP DEĞİLDİR.**
- DÜŞÜK DALGA BOYLU IŞIĞIN FOTONLARI YÜKSEK ENERJİYE SAHİPTİRLER.**
- Tam tersine, büyük dalga boylu ışığın fotonları düşük enerjiye sahiptirler.

Fotosentez:Absorpsiyon spektra ve Pigmentler (Işığı absorbe eden klorofil yapılar)

Işığın fotonları klorofil denen pigmentler tarafından absorbe edilirler. Bu olay Einstein (1905)'in "fotoelektrik etki" (elektronların fotonlarla hareket ettirilmesi) hipotezine anlogdur, yani benzerdir.

Fotosentez: Işık absorbe eden pigmentler

Klorofiller, „porfirin“ halkası adı verilen ve **hemoglobindeki** hem grubuna benzeyen kompleks halkasal yapılara sahiptirler.

Ancak, hemoglobinde bu halkaların merkezinde demir (Fe) atomu bulunurken, klorofillerde bunu yerine magnezyum (Mg) atomu bulunur.

Klorofil pigmenti tarafından absorbe edilen fotonlar, halkadaki elektronları uyarırlar (enerjilerini arttırırlar).

Görünen ışığı absorbe eden moleküllere pigment denir. Fotosentez yapan organizmalarda bir çok çeşitte pigment varsa da yeşil bitkilerdeki iki başlıca grup **Karotenoidler** ve **Klorofillerdir**.

Klorofiller düşük enerjili fotonları absorbe ederler. Bitkilerde bulunan başlıca klorofiller klorofil a ve klorofil b'dir.

Klorofil a en bol bulunan çeşit olup direk olarak güneş enerjisini kimyasal enerjiye (ATP ve NADPH)'ye çevirir.

Klorofil b ise daha çok bu olaya yardımcı bir konumdadır.

Klorofil a kırmızı (650-700 nm) bölgede ışığı absorbe ederken, klorofil b turuncu bölgede (600-650 nm)ışığı absorbe eder. Her iki klorofil çeşidi de 500 ila 600 nm aradında ışığı absorbe etmezler. Bu dalga boyları (500-600 nm) arasındaki ışık bitkiler tarafından yansıtılıp gözümüzdeki pigmentler tarafında tutulduğunda **bitkiler bize yeşil görünürler**.

Karotenoidler ise klorofiller tarafından absorbe edilmeyen dalga boylarında (450-500 nm) ışığı absorbe ederek fotosenteze katkıda bulunurlar.

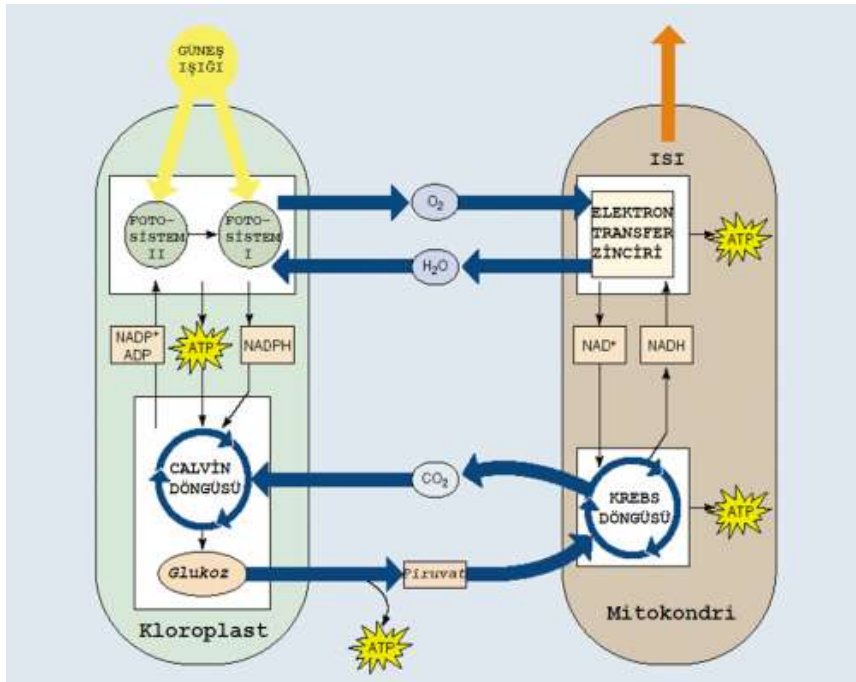
Klorofilin yeri ve yapısı?

Bitkilerde ve alglere fotosentez kloroplast denen organellerde oluşur. Bu organeller genellikle yaprak (özelikle mezofil) hücrelerinde bulunur. Kloroplastların içinde *tilakoid* membranlar üste dizili bulunur (*Grana*). Tilakoid membranlar üzerinde yer alan pigmentler (klorofiller) ışık reaksiyonlarının gerçekleşmesini sağlarlar.

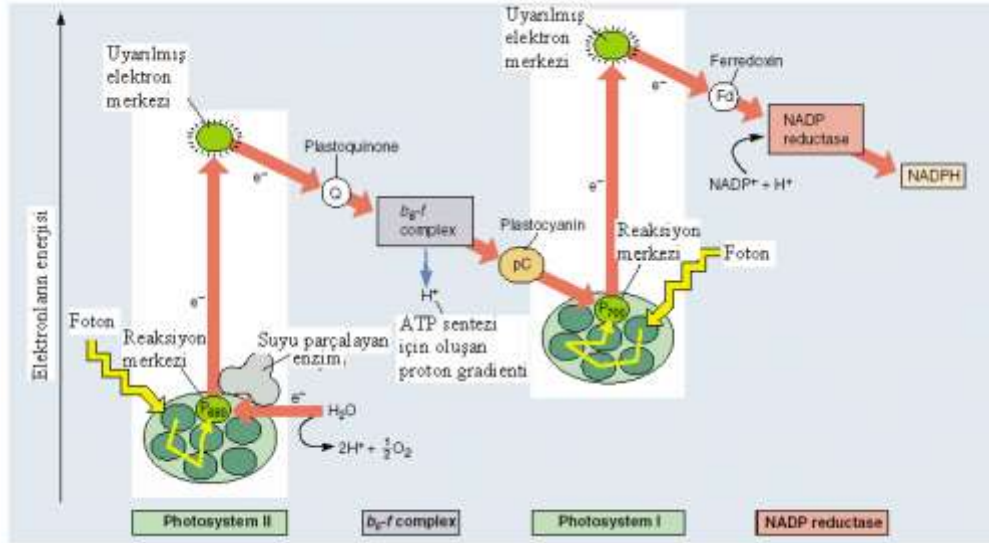
Isık reaksiyonlarında, ışık klorofil tarafından yakalanır ve sudan sağlanan elektronlar ATP ve NADPH yapımında kullanılır. Bu ATP ve NADP molekülleri Calvin Döngüsünde CO_2 fiksasyonunda kullanılarak 3 karbonlu basit şekerler yapılır. Daha kompleks şekerler bu basit şekerlerden yapılır.

Solunumun ve Fotosentezin birbirine bağımlılığı

•Fotosentezin ürünü olan şekerler ve O_2 oksijenli solunumda (mitokondride) kullanılarak bir çok hücre fonksiyonunun oluşumuna katkıda bulunur. •Solunumun ürünleri olan CO_2 ve H_2O fotosentezde kullanılır.



Şekil: Bir enerji döngüsünü tamamlayan kloroplast ve mitokondri. Bir bitki hücresinde kloroplast ve mitokondri arasında su ve oksijen gazı değiş-tokuşuna ilaveten glukoz ve karbon dioksit değişimi de olur. Kloroplast taşıyan bitki hücreleri dış kaynaklı bir su ve karbondioksit kaynağına ihtiyaç duyarlar. Bitki hücreleri dışardan almış oldukları bu su ve karbon dioksitten oksijen ve glukoz üretirler. Kloroplast içermeyen hücreler (ör. hayvan hücreleri) ise bunun tam tersini yaparlar, yani, dış kaynaklı olarak oksijen ve glukozu ihtiyaç duyarlarken, bunları metabolize ederek su ve karbondioksit'e dönüştürürler.



Fotosistem I ve Fotosistem II'nin Z-diyagramı. Her iki sistem bir birinin peş sıra çalışır. Önce, ışığın bir fotonu Fotosistem II'nin reaksiyon merkezinden bir elektron ayırır. Bu elektron suyun enzimatik parçalanması ile ortaya çıkan bir protonla birleşir. Bu elektronun enerjisi tilakoid membrandan içeriye bir protonun pompalanmasına sağlayarak, kemoozmotik bir proton gradientinin oluşmasına katkıda bulunur. Bu proton gradienti daha sonra ATP sentaz enzimi ile ATP yapımında kullanılır (oksidatif fosforilasyonda olduğu gibi). Bu elektron daha sonra zincir boyunca Fotosistem I'e gelir. Bir başka fotonun Fotosistem I'in reaksiyon merkezine çarpması ile tekrar enerjice zengin bir elektron oluşur ve bu elektron NADP-reduktaz enzimi yardımı ile NADP⁺'den NADPH'ın yapımını mümkün kılar.

Fotosentez: Işık reaksiyonları: Fotosistem I/ Fotosistem II

Işık reaksiyonlarında elektronların transferi "Z şeması" olarak bilinen bir diagramda ifade edilir. Her elektron, elektron taşıyıcı moleküller olan

- plastokinon (PQ)
- sitokrom kompleksi
- plastosiyanin (PC)•ferredoksin (Fd)
- NADP⁺ reduktaz'a transfer edilir.

Her molekül kendinden öncekinden daha fazla bir elektron affinitesine sahiptir (ETZ sisteminde olduğu gibi).

Işık reaksiyonları O₂, NADPH ve ATP üretir. Işık absorbe eden iki sistem (Fotosistem I ve Fotosistem II) birbirine "Z" biçiminde bir zig-zag reaksiyonlar zinciri ile bağlıdır. Buna *Z şeması* denir.

Enerji akışı O₂, NADPH ve ATP'yi nasıl üretir?

1. Işık enerjisi klorofil *a*'ya ulaştığı zaman, reaksiyon merkezinde (porfirin halkası + Mg) enerjili bir elektron yaratılır ve bu elektron ilk elektron alıcısı tarafından yakalanır.
2. Bu şekilde transfer edilen her elektrona için H₂O'dan bunun yerine yeni bir elektron konur. Bunun için, bir enzim H₂O molekülünü 2 elektrona, 2 hidrojen iyonuna (H⁺) ve bir oksijen atomuna böler. O₂ gazı iki su molekülünün bu şekilde bölünmesi ile meydana gelir. Klorofil *a* bir elektron kaybettiğinden pozitif yüklü hale gelir ve sudan gelen elektronları kazanabilir.
3. Başlangıçta ışık enerjisi kullanılarak klorofil *a*'dan ayrılan elektron, elektron zinciri boyunca elektron taşıyıcılardan geçerken (oksidasyon-reduksiton reaksiyonları) enerjisini önemli ölçüde kaybeder.

BU AKIŞ SIRASINDA KAYBEDİLEN ENERJİ ATP SENTEZİNDE KULLANILIR (OKSİDATİF FOSFORİLASYONA BENZER ŞEKİLDE)

4. ETZ boyunca fotosistem I'deki pozitif klorofil a 'ya gelen elektronlar onu nötr yapar. Işığın absorpsiyonu bu klorofili tekrar pozitif yapar. Çünkü, bir foton bir elektronu reaksiyon merkezinden yüksek enerji seviyesine çıkararak uzaklaştırır.

5. Zincirdeki en son elektron taşıyıcı NADP^+ 'yi NADPH 'a çevirir. Dolayısı ile ışık reaksiyonları sonucu 1 NADPH oluşması için, 2 elektronun transferi gerekir.

Tilakoid mebranları her iki Fotosistem çeşidine de sahiptir.

Fotosistem I P700, Fotosistem II P680 reaksiyon merkezlerine sahiptir.

Fotosistem I yüksek bir klorofil a /klorofil b oranına sahipken, Fotosistem II'de bu oran 1'dir (yani eşit miktarlarda klorofil a ve klorofil b içerir).

Fotosistem II ayrıca bir başka klorofil çeşidi olan klorofil c 'ye sahiptir. O_2 üreten tüm fotosentetik hücreler (yeşil bitkiler, algler ve siyanobakteriler) hem Fotosistem I ve hem de Fotosistem II'ye sahiptir.

Fotosentez sırasında O_2 üretmeyen fotosentetik bakteriler sadece Fotosistem I'e sahiptir (ör. mor-mavi bakteriler).

NADPH ve ATP yapımını sağlayan transmembran proton gradienti, elektronların Fotosistem I ve Fotosistem II boyunca taşınmaları sonucu oluşurlar.

Fotosentez: Işık reaksiyonları ve Kemiozmoz

Bu olay daha önce işlediğimiz ETZ ve oksidatif fosforilasyon sistemlerine benzemektedir. Aynı mekanizma (yani kemiozmotik teori) ile ATP yapılır. Bazı protonlar suyun parçalanmasından gelirken, bazıları ise elektron akışı sırasında tilakoid membranlar üzerindeki proton pompaları vasıtası ile stromaya atılır. Böylece, mitokondride olduğu gibi bir proton gradienti oluşur.

Protonlar stromadan ATP sentaz enzimi ile dışarı verilirken ADP ile P_i birleşir ve ATP meydana gelir.**Fotosentez: Calvin Döngüsü (C fiksasyonu)- hem karanlık ve hem ışıktaki gerçekleşir- CO_2 'nin şekerlere dönüşümü**

Calvin döngüsü, glikolizin de bir ara ürünü olan üç karbonlu bir şeker olan gliseraldehit-3-fosfatı üretir. Bunu üretmek için, bitki havadan CO_2 ve ışık reaksiyonlarından ürettiği ATP ve NADPH 'ı kullanır.

Dolayısı ile üç karbonlu 1 adet gliseraldehit-3-fosfat üretmek için döngünün 3 defa tekrar etmesi gerekir. Bu üç karbonlu trioz oluştuktan sonra döngüden ayrılır ve glükoz, sükroz ve hatta nişasta gibi şeker ve şeker polimerlerinin yapılmasını sağlar.

Calvin Döngüsü: CO_2 'nin şekerlere dönüştürülmesi

Bundan önce gördüğümüz gibi, ışık reaksiyonları ışığı ve suyu kullanarak ATP ve NADP formunda kimyasal enerji yaparlar.

Bu enerji kaynakları (ATP ve NADPH) fotosentezin ikinci basamağında (Calvin Döngüsünde) basit fosfat şekerlerinin yapımında kullanılır (ör. gliseraldehit-3-fosfat).

Bu döngü ile ilk olarak 3 karbonlu şeker oluştuğu için, bu döngünün diğer bir adı da "**C3 metabolik yolu**"dur. Calvin döngüsünde (C_3 metabolik yolu) en az 3 adet CO_2 birbirine eklenir ve bu şeker oluşur.

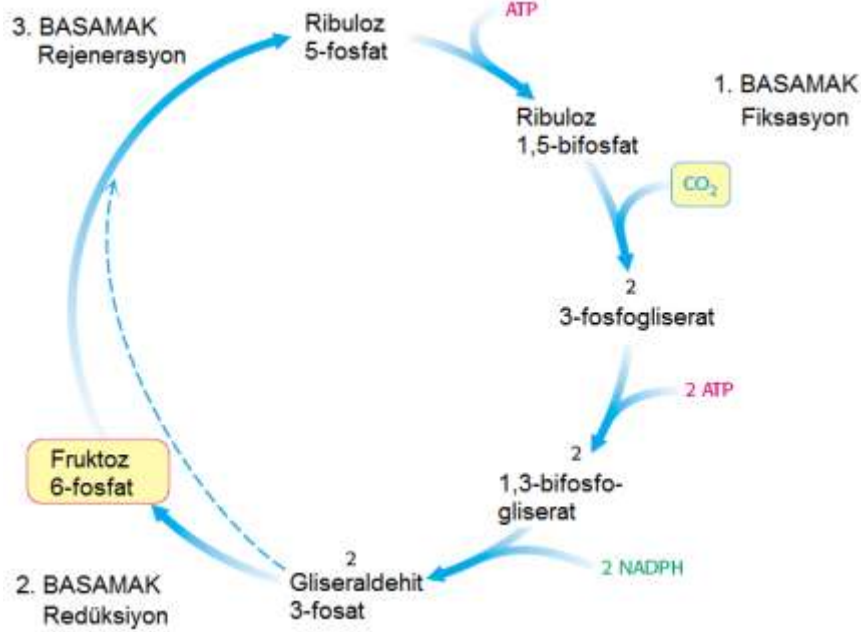
Her döngüde sadece bir adet CO_2 yapıya girdiğinden döngünün 3 kez tekrar etmesi gerekir ki 3 karbonlu gliseraldehit-3-fosfat oluşabilsin.

Calvin döngüsü reaksiyonları bazen "Karanlık reaksiyonlar" olarak da adlandırılır.

Çünkü, NADPH ve ATP olduğu sürece bu reaksiyonlar hem karanlıkta ve hem de ışıktaki oluşabilirler. Ancak, hücrede ne ATP ve ne de NADPH depolanabildiğinden (sadece birkaç dakika yetebilecek kadar), karanlıkta bu döngünün reaksiyonları belli süre sonra dururlar.

Işık reaksiyonların tersine, Calvin döngüsü reaksiyonları tilakoid membranların dışında **stromada** oluşurlar. **Kloroplastlardaki stroma mitokondrideki matrikse eşdeğerdir.** Havdaki CO_2 , yaprak epidermisindeki stomata denen porlarla fotosentez yapılan „*mezofit*“ hücrelerine gelir.

Calvin Döngüsü, ışık reaksiyonları sonucu oluşan ATP ve NADPH'ı kullanarak bu CO_2 'yi birer birer alarak 3 karbonlu trioz (şeker) fosfatları oluşturur. Ancak, CO_2 yakalanıp diğer bir CO_2 molekülüne o da diğer bir CO_2 molekülüne eklenerek 3 karbonlu şekerler oluşturulmaz. Bunun yerine, ilk CO_2 5 karbonlu taşıyıcı bir moleküle (Ribuloz-1,5-bifosfat)'a eklenir.



Şekil: Calvin Döngüsü. Calvin döngüsü üç basamakta gerçekleşir: 1) karboksilasyon: su ve CO_2 enzimatik olarak ribuloz-1,5-bisfosfat ile birleştirilir. 2) redüksiyon: oluşan 6 karbonlu bileşikten 3 karbonlu iki bileşik (2 adet 3-fosfoglisarat) yapılır. 3-fosfoglisarat ışık reaksiyonlarının ürünleri olan ATP ve NADPH yardımı ile diğer şekerlere indirgenir. 3) rejenerasyon: döngü RuBP'in yeniden ortaya çıkması ile sonlanır.

Yağ asidi oksidasyonu

Asetat (asetil CoA) hem karbohidrat ve hem de lipid metabolizmasında merkezi bir konumdadır.

Trigliserol ve yağ asitlerinin hidrolizi

Trigliserollerin komple hidrolizi: 1 gliserol molekülü + 3 adet yağ asidi zinciri

Vücutta bu olay bir lipoprotein olan **lipaz** enzimi ile olur.

Yağların parçalanması ve enerji eldesi: yağ asidi oksidasyonu (beta-oksidasyonu)

Yağlar karbohidratlardan daha fazla enerji içerirler.

Yağ asitleri adipoz dokusunda (yağ dokusu) trigliserol (trigliserid) şeklinde depolanırlar.

Trigliseroller 1 gliserol ve 3 adet yağ asidinden oluşurlar.

Ayrıca, yağ asitleri karbohidratlardan daha da fazla redükte (indirgenmiş formda) bulunurlar. (yani, H/C oranı daha büyük)

Glukoz seviyesi düştüğü zaman (ör. yemekler arasında), pankreastan salgılanan **glukagon** hormonu adipoz hücrelerindeki **lipaz** enziminiin yapımını stimüle eder ve bu enzim trigliserollerden yağ asitlerini ayırarak kana salınımını sağlar.

Epinefrinin de glukagona benzer bir etkisi vardır.

Kan vasıtası ile diğer dokulara (ör. kaslara) gelen yağ asitleri buradaki hücrelerin mitokondrisinde **beta-oksidasyona** uğrayarak enerji eledeğinde kullanılırlar.

Beta-oksidasyon mitokondride gerçekleştiğinden, uzun zincirli yağ asitlerinin aktif taşınımıyla karnitin transferaz sistem ile mitokondri içine taşınması gerekir.

Beta-oksidasyon yolu 4 reaksiyondan oluşur.

Bu 4 reaksiyon sonucunda uzun zincirli yağ asidi molekülü 2 karbon kısaltmış olur (yani 16 karbonlu palmitik asit 14 karbonlu bir yağ asidine dönüşür).

Döngü bu şekilde devam eder ve 7 döngü sonunda palmitik asitin hepsi parçalanmış olur (yani, 8 adet asetil CoA'ya).

Bu 4 reaksiyondan ikisi oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu olup açığa çıkan enerji FAD ve NAD'ye transfer edilerek enerjice zengin FADH₂ ve NADH oluşur.

Bunun sonucunda 16 karbonlu palmitik asit 8 adet asetil Co'ya çevrilmiş olur.

Bu asetil CoA'lar da daha önce gördüğümüz gibi Krebs Döngüsü'ne girerek tamamen parçalanırlar.

Karbon sayısı tek adetli bir rakam olan (ör. 17) yağ asitlerinde en son döngüde 3 karbonlu bir **propionil CoA** kaldığından, bu madde beta-oksidasyona uğrayamaz ve **süksinil CoA**'ya çevrilerek Krebs'e sokulur.

Beta-oksidasyon sonucu oluşan asetil CoA'ların diğer uğrayabilecekleri bir yol karaciğerde keton cisimciklerine dönüştürülmeleridir. Bu cisimcikler beyinde enerji kaynakları olarak kullanılabilirler.

Nasıl ki glukoz karaciğer ve kaslarda glikojen olarak depolanıyorsa, yağ asitleri de trigliseroller (yağ) şeklinde adipoz dokusunda depolanır.

Depolanmış bu yağların mobilize edilerek adipoz dokusundan kana verilmesi hormonal bir regülasyonla olur.

Açlık halinde glukagon, epinefrin (adrenalin), norepinefrin (noradrenalin), adrenokortikotropik hormon gibi hormonlar vasıtası ile yağların mobilizasyonu uyarılır.

Bunun için hücrsel mesaj molekülleri (ör. cAMP) kullanılarak **lipaz** enzimi aktive edilir.

Lipaz trigliserolleri yağ asitlerine ve gliserole dönüştürür.

Açığa çıkan yağ asitleri kana verilerek burada **albumine** bağlanır ve daha da eriyik hale getirilerek kanda taşınması sağlanır.

Bu yağ asitleri çeşitli hücrelere verilerek mitokondride beta-oksidasyonla enerji elde edilir.

Gliserol ise gliseraldehit-3-fosfata dönüştürülerek **glükolize** sokulur.

Yağlar karbohidrat ateşi ile yanarlar (Atkinson Rejimi):

Açlık halinde yağ asidi oksidasyonundan gelen asetil CoA' lar Krebs Döngüsü'ne girmez. Çünkü, beynin tek enerji kaynağı olan glukozun yapımı için **okzaloasetat** kullanılır ve ortamda asetil CoA' yı bağlayıp onun Krebse'te parçalanmasını sağlayacak miktarlarda okzaloasetat bulunmaz.

Bu nedenle, yağ asidi oksidasyonundan gelen asetil CoA' ların çoğu beynin başka bir enerji kaynağını oluşturacak **keton cisimciklerine** (aseton, beta-hidroksibutirat ve asetoasetat) dönüşür. Aseton, beta-hidroksibutirat ve asetoasetat normalde az oranlarda bulunurlar. Ancak, şeker hastaları ve aşırı açlık çeken insanlarda bu yapıların kandaki seviyesi çıkar.

1. ve 3. reaksiyon basamaklarında çıkan FADH_2 ve NADH ETZ'ye giderek orada daha önce karbohidratlar konusunda açıkladığımız mekanizma ile oksidatif fosforilasyonla ATP yapımını mümkün kılarlar.

Yağ asidinin beta-oksidasyonu sonucu açığa çıkan asetil CoA'lar ise yine daha önce bahsettiğimiz şekilde Krebs'e girer ve her biri 1 ATP, 1 FADH_2 ve 3 NADH yapacak kadar enerji salar. Bu indirgenmiş kofaktörler, beta-oksidasyondan gelenler gibi ETZ'ye aktararak enerjileri oksidatif fosforilasyonla ATP yapımını mümkün kılar.

Yağ Asitlerinin mitokondriye taşınımı:

İlk Basamak: Dış mitokondriyal membran üzerinde aktivasyon

Yağ asitlerine CoA grubunun ilavesi dış mitokondriyal membranın sitoplazmik yüzünde gerçekleşir.

Bu olay, ATP kullanılarak açıl CoA sentetaz enzimi ile gerçekleşir.

İkinci Basamak: Oluşan Açı CoA'nın mitokondri içine taşınması

Yağ asitlerinin aktivasyonu sitozolde, oksidasyonu ise mitokondride gerçekleşir. İç membran yağ asitlerini geçirmediğinden bir taşıma sisteminin olması gerekir.

Aktive edilmiş yağ asidi (Açı CoA) mitokondri dış membranının iç membrana bakan yüzeyinde karnitin açıl transferaz I enzimi ile karnitin kullanılarak açilkarnitine çevrilir

Açilkarnitin iç mitokondri membranında yerleşik bulunan ve bir antiport olan karnitin-açilkarnitin translokaz ile matrikse alınırken karnitin dışarıya verilir.

Matrikste açilkarnitin, karnitin açiltransferaz II ile tekrar açı CoA'ya dönüştürülür. Açığa çıkan karnitin ise yukarıdaki antiport sistemi ile açilkarnitinle yer değişir.

Matriksteki açı CoA ilgili enzimlerle artık oksidasyona (beta-oxidation) uğratılabilir.

Üçüncü Basamak: Açı CoA'nın oksidasyonu (beta-oksidasyon)

Mitokondriyal matrikste bulunan bu yağ asitleri (yani, açı CoA'lar) artık oksidasyona uğratılabilirler.

Açı CoA'nın karboksil (COOH) ucundan başlanarak, yağ asitleri ikişer karbonlu olarak (yani, asetil CoA şeklinde) zincirden koparılırlar.

Kırılma alfa karbonla beta karbon arasında gerçekleştiği için, bu çeşit yağ asidi oksidasyonu yaygın olarak **beta-oksidasyon** olarak da bilinir.

Beta-oksidasyonun ürünleri olan:

- Asetil CoA Krebs Döngüsüne girerek tamamen parçalanır (glükoliz sonucu oluşan piruvattan PDH ile oluşan asetil CoA gibi).
- NADH and FADH_2 (elektron transport zincirine verilerek oksidatif fosforilasyonla ATP yapımı sağlanır).
- 2 karbon kısalan Açı CoA (tekrar beta-oksidasyon reaksiyonlarına sokulur)Şimdi beta-oksidasyonun reaksiyonlarını daha ayrıntılı görelim:

Beta oksidasyondan ATP eldesi?

Örnek olarak 16 karbonlu bir yağ asidi olan palmitik asit CoA' yı verelim
(CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CoA)

Reaksiyona giren maddeler:

Palmitoil CoA + FAD + NAD + CoA + H₂O

Bir reaksiyon döngüsü sonucu:

1)CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CoA + **CH₃-CO-CoA + FADH₂ + NADH**

Miristoyl CoA + acetyl CoA +FADH₂ + NADH oluşur.

2)CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CoA + **CH₃-CO-CoA +FADH₂ + NADH**

3)CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CoA + **CH₃-CO-CoA +FADH₂ + NADH**

4)CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CoA + **CH₃-CO-CoA +FADH₂ + NADH**

5)CH₃-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CO-CoA + **CH₃-CO-CoA +FADH₂ + NADH**

6)CH₃-CH₂-CH₂-CO-CoA + **CH₃-CO-CoA +FADH₂ + NADH**

7)**CH₃-CO-CoA + CH₃-CO-CoA +FADH₂ + NADH**

7 round sonucu:

8 Asetil CoA + 7FADH₂ + 7NADH + 7H⁺ oluşur

Beta oksidasyondan ATP eldesi?

Palmitatın beta-oksidasyonundan gelen ATP?

☐ 8 adet asetil CoA Krebs Döngüsüne girer ve:

- 24 NADH = 72 ATP (oksidatif fosforilasyondan)
- 8 FADH₂ = 16 ATP (oksidatif fosforilasyondan)
- 8 GTP = 8 ATP (Substrat-seviyesinde fosforilasyondan)

☐ 7 NADH palmitatın beta oksidasyonundan = 21 ATP (oksidatif fosforilasyondan)

☐ 7 FADH₂ palmitatın beta-oksidasyonundan = 14 ATP (oksidatif fosforilasyondan)

Dolayısı ile,Toplam ATP sayısı = 72 + 16 + 8 + 21 + 14 = 131

Fakat, başlangıçta palmitatı palmitoil CoA 'ya aktive etmek için 2 ATP'ye eşdeğer enerji harcadığından net ATP kazancı 129 ATP olarak hesaplanır.

Stearik asit (18:0)'in komple parçalanmasından net ATP kazancının ne olduğunu detaylandırabilirmisiniz? Cevap: 146 ATP

Ve de.....

Oleik (C18:1) = 146 – 2 = 144 ATP

Linoleik (C18:2) = 146 – 4 = 142 ATP

Araşidonik (C20:4) = 163 – 8 = 155 ATP olduğunu hesaplayabilirmisiniz?

Not: İlk reaksiyonda, -C=C- bağlarının kırılmasında FADH₂ açığa çıkmaz.

Enerjistik açıdan glukoza karşı yağ asitleri?

Palmitat örneğimize devam edersek:

oksidize olan her karbon atomu başına oluşan ATP sayısı = $129/16 = 8$ ATP/C olarak bulunur.

Glikoliz, PDH, Krebs Döngüsü ile parçalanmış glukoz için:

- 2 ATP direk olarak glikolizten (Substrat-seviyesinde fosforilasyon).
- 2 NADH glikolizten = 6 ATP (oksidatif fosforilasyon).
- 2 NADH 2 piruvat PDH ile 2 asetil CoA'ya dönüşürken = 6 ATP (oksidatif fosforilasyon)
- 2 asetil CoA Krebs Döngüsü'ne girer ve:
 - o 6 NADH = 18 ATP (oksidatif fosforilasyon)
 - o 2 FADH₂ = 4 ATP (oksidatif fosforilasyon)
 - o 2 GTP = 2 ATP (Substrat-seviyesinde fosforilasyon).

Dolayısıyla 1 mol glukozdan net = $2 + 6 + 6 + 18 + 4 + 2 = 38$ ATP

Böylece, oksidize olan her glukoz karbon başına oluşan ATP sayısı = $38/6 = 6.3$ ATP/C olarak bulunur.

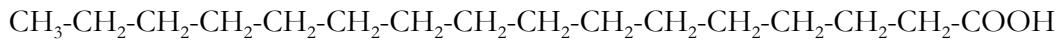
Sonuç olarak: yağ asitleri karbon başına 8 ATP, glukoz ise 6.3 ATP üretir. Bu da, yağların veya yağ asitlerinin şekerlerden daha ileri derecede indirgenmiş olduklarını gösterir.

Ancak!!!!!!!!!!!!!!!!!!!!

Şekerlerde (yani karbohidratlarda) daha fazla oksijen bulunduğundan, aynı miktardaki yağ (hidrokarbon), şekerden çok daha fazla enerji sağlar.

Örneğin., palmitik asitle glukozu karşılaştıralım

Palmitik asit



Veya kısaca $\{\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}\}$

16 C; $16 \times 12 = 192$

32 H; $32 \times 1 = 32$

2 O; $16 \times 2 = 32$

Toplam 256 g/mol

Glukoz = $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$; $6 \times 12 = 72$

12 H; $12 \times 1 = 12$

6 O; $6 \times 16 = 96$

Toplam 180 g/mol

Buradan, 1 g yağın yaklaşık 0.5 mol ATP (129 ATP/256 g yağ)'ye denk geldiğini, 1 g şekerin ise yaklaşık 0.2 mol ATP (38 ATP/180 g glukoz)'ye denk geldiğini bulabiliriz. **Yani, yağ aynı miktardaki şekerden 2.5 kat daha fazla enerji içeriğine sahiptir.**

10 KARBOHİDRAT BİYOSENTEZİ

Bu dersimize kadar metabolik yakıt molekülleri olan karbonhidrat, yağ asidi ve amino asitlerin **katabolik** yıkım yollarını ve TCA'ya girerek ETZ'ye elektron transferini sağlayarak enerji eldesi için kullandıklarını gördük. Burada elektronların ekzergonik akışı endergonik ATP sentezinde kullanılmakta idi. Bu dersimizden itibaren ise bu moleküllerin **anabolik** yapım yolları üzerinde duracağız. Bu proseste katabolizmanın tersine ATP, NADH veya NADPH harcanarak daha basit moleküllerden daha karmaşık moleküller sentezlenir. Bundan önce gördüğümüz katabolik reaksiyonlar **oksidatif** iken, anabolik reaksiyonlar **redüktiftir**. Katabolizma ile anabolizma arasında birkaç önemli ayırt edici özellik vardır. 1. Her ne kadar her iki mekanizma bir çok ortak reaksiyon basamağına sahipse de, anabolizma için geçerli metabolik yol genellikle katabolizmanınkinden farklıdır. En azından bir enzimatik basamak farklıdır. Eğer tersi olsaydı, yani bir maddenin sentezi için izlenen basamaklar onun yıkımı için tamamen o basamakların geriye dönüşümü olsaydı, metabolik yolda karbonun akış oranı tamamen miktara göre olacaktı. Hücrenin enerji için değişen ihtiyacı, prekursor ve makromolekül sentezi yapılamayacaktı. 2. Her iki mekanizma için farklı regülatör enzimler kullanılır. Biyosentetik yollarda inhibisyon genellikle ilk basamaklarda gerçekleşir. Böylece, istenmeyen ara bileşiklerin sentezi ve enerji kaybı minimize edilir. 3. Enerji gerektiren biyosentetik prosesler, enerji açığa çıkaran ATP hidrolizi ile eşleşirler. Böylece, ATP veya NAD(P)H'nin endergonik bir reaksiyon için ortama saldırdığı serbest enerji miktarı, o endergonik reaksiyonun gerçekleşmesi için gerekli enerjiden daha fazladır. Bu durum ilgili prekursorların konsantrasyonu çok düşükse bile reaksiyonun gerçekleşmesini sağlar.

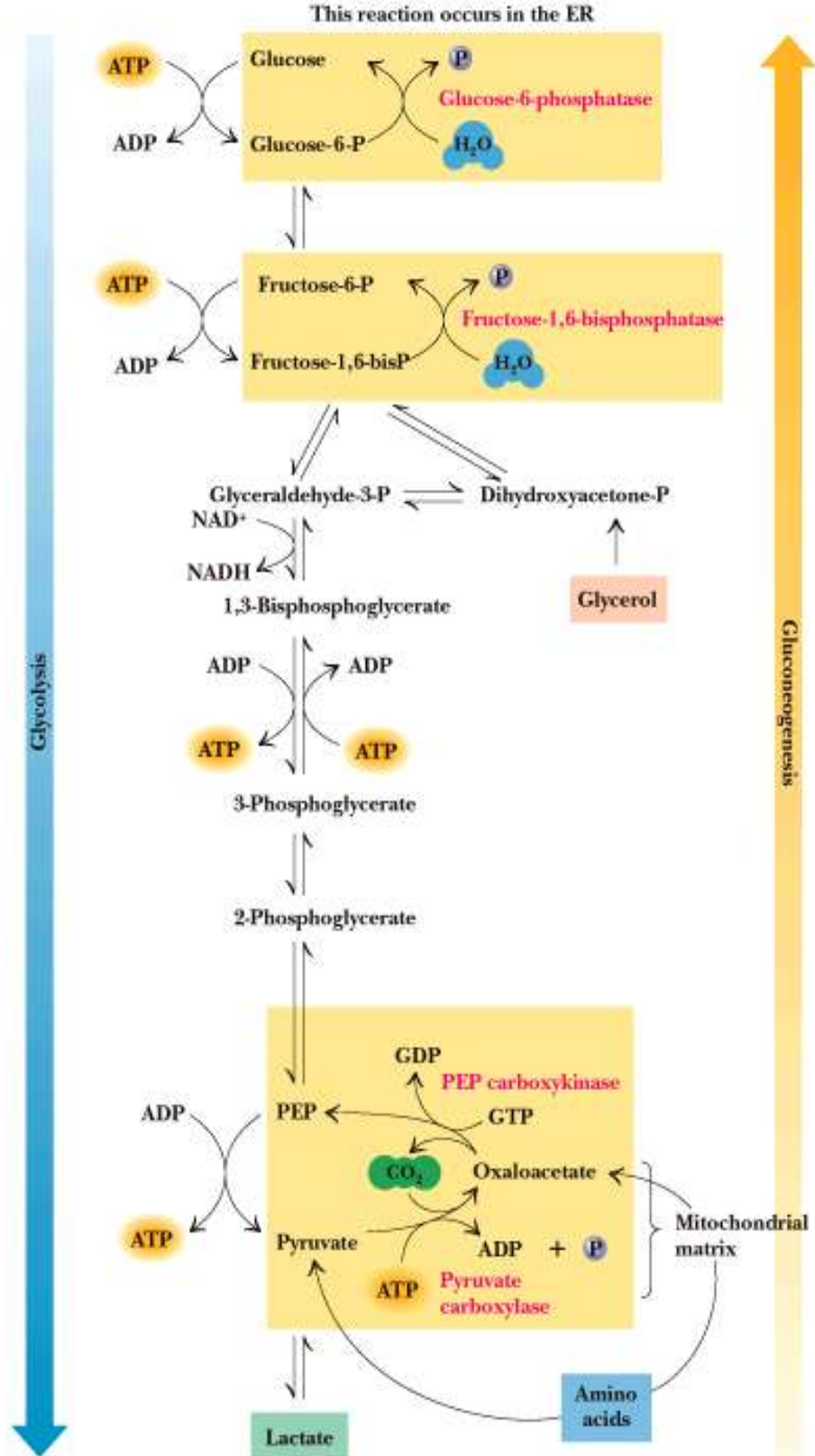
Burada ilk önce karbonhidrat olamayan maddelerden karbonhidrat sentezini yani **Glukoneogenezi** göreceğiz. Daha sonra glukozun çeşitli polisakkaritlere nasıl dönüştürüldüğünü işleyeceğiz (hayvanlarda ve bir çok mikroorganizmada glikojene, bitkilerde nişasta ve sükroza).

Tüm memelilerde glukozun biyosentezi kesin bir gereksinimdir. Çünkü, beyin, sinir sistemi, embriyonik dokular enerji kaynağı olarak tamamen glukozla bağımlıdır. İnsan beyni günde 120 g kadar glukoz kullanır. Memeli hücreleri devamlı olarak laktat, piruvat gibi daha basit prekursorlardan glukoz sentezi yaparlar. Glukoneogenez universal bir yol olup, tüm hayvanlarda, bitkilerde, fungus ve mikroorganizmalarda hemen hemen aynı reaksiyonlarla gerçekleşir. *Hayvanlarda glukozun en önemli prekursorleri laktat, piruvat, gliserol ve amino asitlerdir.* Hayvanlarda Glukoneogenez esas olarak karaciğerde gerçekleşir. Bitki fidelerinde ise depolanmış yağ ve proteinler bir disakkarit olan **sükroza** çevrilerek gelişen bitkiye verilirler. glukoz ve türevleri bitki hücre duvarını yapan prekursorlara, nükleotidlere ve koenzimlere dönüşebilir. Bir çok mikroorganizma (örneğin E. coli) asetat, laktat ve propionat gibi basit moleküller içeren bir ortamda büyüyebilirler. Bu mikroorganizmalar bu basit bileşiklerini Glukoneogenez ile glukozla çevirerek kullanırlar.

Bütün organizmalarda Glukoneogenez reaksiyonları aynı olmasına karşın, bu reaksiyonların düzenlenme (regülasyon) biçimi organizmadan organizmaya hatta dokudan dokuya farklılık gösterir. Burada bu olayın memeli karaciğerindeki işleyişini göreceğiz.

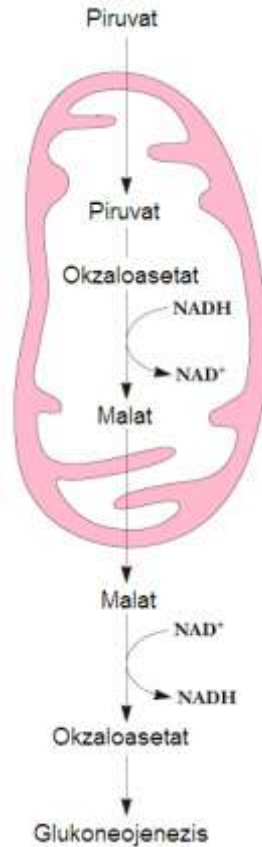
Karbonhidratların katabolizması için nasıl ki glukozu piruvata çeviren metabolik yol (glikoliz) merkezi konumda bulunuyorsa, piruvatın da glukozla gerisin geri dönüştürülmesi Glukoneogenez olayında merkezi konumdadır. Her iki yol (yani glikoliz ve Glukoneogenez) biri birine çok benzer. Biri diğerinin ters halidir. Ancak farklılıklar da vardır. Glikolizin 10 reaksiyonundan 7'si serbestçe geriye dönüşebilirken (reversibl), 3'ü sahip oldukları büyük negatif serbest enerji farkından (ΔG) dolayı irreversibldir. Bu üç reaksiyon basamağı glukoz $\rightarrow$ glukoz-6-fosfat basamağı olan 1. reaksiyon, fruktoz-6-fosfat $\rightarrow$ fruktoz-1,6-bifosfat basamağı olan 3. reaksiyon ve fosfoenol

piruvat → piruvat basamağı olan 10. reaksiyondur. Glukoneoneoz olayında bu üç basamak başka enzimler kullanılarak bypass edilir. Diğer 7 reaksiyon ise sıfıra yakın $\Delta G'$ leri sayesinde kolayca geriye dönüşebilirler.



Piruvattan glukozun sentezi yapılırken bypass edilecek ilk basamak 10. basamaktır. Bunun için, piruvat sitozolden mitokondriye taşınır. Ayrıca, mitokondride bulunan **alanin** amino asitinin deaminasyonu ile de **piruvat** oluşabilir. Mitokondriyal bir enzim olan ve biyotine gereksinim duyan **piruvat karboksikinas** ATP ve karbonatın (HCO_3^-) varlığında piruvatın karboksilasyonunu gerçekleştirerek onu **okzaloasetata** çevirir. Bu bir **anaplerotik** reaksiyon olup bir çok metabolik olayı etkiler (örneğin, TCA döngüsü). Oluşan okzaloasetat NADH harcanımı ile **malat dehidrogenaz** enzimi ile malata indirgenir. Malat, mitokondri iç membranında gömülü bulunan malat- α -ketoglutarat transport proteini yardımı ile mitokondriden sitozole taşınır. Sitozolde, malat okzaloasetata oksidize olur.

Okzaloasetat burada **fosfoenolpiruvat karboksikinas** enzimi ile GTP harcanarak **fosfoenolpiruvata** dönüştürülür. Bu reaksiyonun mitokondriden geçip sitozolde bitmesi şundan kaynaklanır: Sitozolde $[\text{NADH}]/[\text{NAD}^+]$ oranı yaklaşık 8×10^{-4} dür. Bu oran mitokondridekinden 10^5 kez daha küçüktür (yani, mitokondride bu koenzimin yükseltgenmiş formuna göre, indirgenmiş formu çok daha yüksek konsantrasyonda bulunurken, sitozolde tersidir). Sitozoldeki NADH Glukoneogenez olayı sırasında tüketilir. Dolayısı ile NADH olmadan Glukoneogenez devam edemez (geri reaksiyon olan 1,3-bifosfoglisarat $\rightarrow$ gliseraldehit-3-fosfat reaksiyonu NADH tüketir). Dolayısı ile mitokondriden NADH bakımından fakir sitozole gelen malat burada okzaloasetata dönüşürken NADH açığa çıkar ve Glukoneogenez mümkün kılınmış olur. Aynı zamanda, bu 10. basamak sitozoldeki koenzimin indirgenmiş (NADH) ve yükseltgenmiş (NAD^+) formlarının belli oranda kalmasına katkıda bulunur.



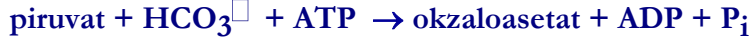
Glukoneogenezde piruvat yerine **laktat** kullanılırsa (aşırı kas faaliyetinden sonraki durumu hatırlayınız) bu 10. basamak daha kısa olur. Aşırı kas aktivitesi glikoliz sonucu, eritrositlerde ve kaslarda oluşan laktat karaciğer hücre sitozolünde **laktat dehidrogenaz** enzimi ile piruvata dönüşürken NADH açığa çıktığından mitokondriden malatın sitozole transportuna gerek kalmaz. Oluşan piruvat farklı olarak mitokondriye taşınır ve orada **piruvat karboksilaz** enzimi ile

okzaloasetata çevrilir. Yine farklı olarak okzaloasetat direkt olarak mitokondriyal **fosfoenol piruvat karboksikinaz (PEP karboksikinaz)** enzimi ile fosfoenol piruvata çevrilir. Fosfoenol piruvat mitokondriden sitozole gelir ve burada Glukoneogenez ile glukoza dönüştürülür. Mitokondriyal ve sitozolik **fosfoenol piruvat karboksikinaz** ayrı hücrel kompartımanlarda aynı reaksiyonu katalizleyen biri birinden farklı enzimleridir ve farklı genler tarafından kodlanırlar.

Piruvat kinaz (Glikoliz):



Piruvat karboksilaz (Glukoneogenez):



PEP karboksikinaz (Glukoneogenez):



Fruktoz-1,6-bifosfatın fruktoz-6-fosfata çevrilim basamağı Glukoneogenezteki ikinci bypasstır. İrreversibl olan bu basamak glikolizdeki katabolik reaksiyon serisi reaksiyonunda kullanılan enzimden farklı bir enzim olan **fruktoz-1,6-bifosfataz** enzimi ile geriye dönüştürülür.

Fosfofruktokinaz (Glikoliz):



Früktoz-1,6-bifosfataz (Glukoneogenez):



Glukoneogenezteki üçüncü bypass glukoz-6-fosfatın serbest glukoza çevrilimidir. Bu bir defosforilasyon basamağıdır. İleri reaksiyon olan **heksokinaz** reaksiyonu geriye dönüşümsüz bir reaksiyon olduğundan, bu reaksiyon **glukoz-6-fosfataz** enzimi ile geri çevrilir. Bu enzim karaciğere hücrelerinin endoplazmik retikulumunda bulunur. Kas ve beyinde bu enzim bulunmaz. Dolayısı ile Glukoneogenez kas ve beyin dokusunda gerçekleşmez. Dolayısı ile karaciğerde Glukoneogenez ile üretilen glukoz veya dışardan besinlerle alınan glukoz bu dokulara taşınarak kullanıma sunulur.

Hekzokinaz (Glikoliz):



glukoz-6-fosfataz (Glukoneogenez):



Glukoneogenez enerjistik olarak hücreye pahalıya patlayan bir mekanizmadır. Bu yolla piruvattan serbest glukoz sentezi hücrede 6 yüksek enerjili fosfat grubunun kullanımını gerektirir. Bunun için 4 ATP, 2 GTP kullanılır. Ayrıca, iki molekül 1,3-bifosfoglisaratın redüksiyonu için 2 molekül NADH kullanılır. Dolayısı ile Glukoneogenez 2 ATP net enerji kazancı sağlayan Glukoneogenezin basit geriye dönüşümü değildir.



Yukarıda bahsedilen mekanizma Glukoneogenez ile piruvattan glukoz yapımını açıklamaktadır. Ancak, Glukoneogenezle glukoz yapımı sadece piruvatla olamaz. TCA döngüsü ara ürünlerinin hemen hepsi (sitrat, izositrat, alfa-ketoglutarat, süksinat, fumarat, malat) Glukoneogenez yolu ile glukoza dönüştürülebilirler. Bu maddelerin hepsi TCA boyunca oksidasyona uğrayarak **okzaloasetata (OAA)** çevrilirler. Ancak, okzaloasetatın sadece 3 karbonu glukoz sentezinde kullanılır. Dördüncü karbon ise OAA dekarboksilasyon reaksiyonu ile **fosfoenol piruvata** dönüşürken CO₂ olarak ortama verilir. Ayrıca, amino asit oksidasyonu konusunda gördüğümüz gibi, bir çok amino asidin deaminasyonu ile geriye kalan karbon iskeletlerinin hepsi veya bir kısmı da TCA döngüsü üzerinden Glukoneogenez yolu ile glukoza dönüştürülebilirler. Bunlara **glükojenik** amino asitler denir. Bu amaç için **alanin** ve **glutaminin** önemi büyüktür. Çünkü bu iki amino asit amino gruplarını ekstrahepatik dokulardan karaciğere taşıyan esas amino asitlerdir. Mitokondride bunların amino gruplarının kaldırılması ile sırası ile **piruvat** ve **alfa-ketoglutarat** oluşur ki her iki madde kolayca Glukoneogeneze sokulabilir.

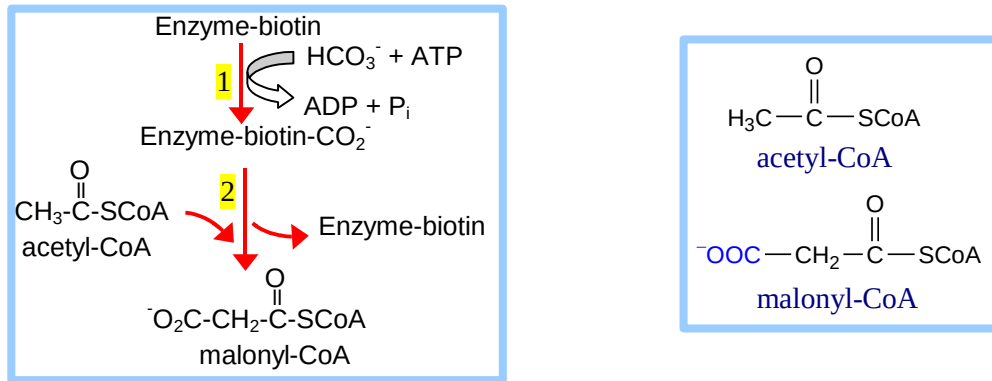
Memelilerde yağ asitlerinden net glukoz sentezi mümkün değildir. Çünkü, yağ asitleri oksidatif parçalanma ile sadece asetil CoA'ya dönüşürler. Bu molekül memelilerde glukoz için prekursor olarak kullanılamaz. Piruvat dehidrogenaz reaksiyonu kompleks ve geriye dönüşümsüzdür ve bu canlılarda asetil CoA'dan piruvat sentezi yapacak herhangi başka bir yol da bulunmamaktadır. TCA döngüsüne giren her molekül asetil CoA'daki iki karbonun CO₂ şeklinde kaybolduğunu hatırlayınız. Dolayısı ile asetil CoA'dan net bir OAA veya piruvat sentezi yapılamaz. Ancak yağ asitleri Glukoneogeneze başka bir yönleri ile katkıda bulunurlar: açlık sırasında karaciğere taşınan yağ asitlerinin burada oksidasyonu enerji gerektiren Glukoneogeneze ATP ve NADH sağlarlar. Ayrıca, çimlenen tohumlarda yağ ve protein stokunun Glukoneogenez yolu ile glukozla dönüştürülebildiğini unutmayınız (glioksilat döngüsü, vs).

11 LİPİD BİYOSENTEZİ

Lipidler bazısı son yıllarda keşfedilmiş bir çok hücrel fonksiyona sahiptirler. Bir çok organizma çeşidinde bu moleküller depolanmış enerjinin esasını oluştururlar. Ayrıca, hücre membranının esas bileşikleridirler. Özelleşmiş lipidlerden pigment (retinal), kofaktörler (K vitamini), deterjanik özellikteki maddeler (öd sıvısı), taşıyıcı moleküller (dolikoller), hormonlar (D vitamini türevleri, eşey hormonları), ekstra ve intraselüler sinyal molekülleri (eikosanoidler, fosfatidilinozitol) gibi bir çok yapı ve fonksiyonda bulunurlar. Burada metabolik enerji olarak ATP, redüktant olarak da indirgenmiş bir elektron taşıyıcı olan NADPH kullanılır.

Burada ilk önce hem depo lipidleri olan **trigliserollerin** ve hem de membran yapısına giren **fosfolipidlerin** yapısının önemli kısmını oluşturan **yağ asitlerinin** biyosentezini göreceğiz.

Yağ asidi oksidasyonunun biri biri peşi sıra gelen oksidasyonla iki karbonlu ünitelerin (asetil CoA) ayrılması şeklinde olduğunu görmüştük. Ancak yağ asitlerinin biyosentezi basitçe bu serilerin geri dönüşümü ile olmaz. Farklı enzim, sistem ve prekursorlar kullanılır. Yağ asidi oksidasyonu mitokondride gerçekleşirken, biyosentezi sitoplazmada gerçekleşir. Ayrıca, oksidasyonda kullanılmayan bir ara ürün olan **malonil-CoA** biyosentezde önemli rol oynar.



Malonil-CoA, biotin bağımlı **asetil-CoA karboksilaz** enzimi yardımı ile asetil-CoA ve bikarbonattan oluşur. Bu iki basamaklı reaksiyon diğer biotin bağımlı karboksilasyon reaksiyonlarına benzer (örneğin, piruvat karboksilaz). Yağ asidi zincirinin uzaması **yağ asidi sentaz** multi enzim kompleksi ile dört basamakta gerçekleşir. Bu reaksiyonlar sonucunda doyurulmuş açıl grupları aktive edilmiş malonil-CoA ile kondanse olarak tekrar tekrar olayın cereyan etmesini sağlar. Zincir uzunluğu 16'ya ulaşınca (yani, palmitat 16:0), zincir döngüden ayrılır. Asetil grubunun karboksil ve metil karbon atomları palmitik asitin sırası ile 15. ve 16. karbonu olurken, geriye kalan karbon atomlarının hepsi malonil-CoA'dan gelir. Hayvan hücrelerinde palmitik asit yağ asidi sentaz sisteminin esas ürünüdür. Daha uzun zincirli yağ asitleri palmitattan sentezlenirler.

Yağ asidi sentaz enzimi farklı özellikte 7 aktif bölgeye sahiptir. Bu bölgeler ve alt üniteler koordineli bir şekilde asetil-CoA ve malonil-CoA'dan yağ asitlerinin sentezini gerçekleştirirler. İlk basamakta aktive olmuş bir açıl grubu ile 3 karbonlu malonil CoA'nın iki karbonu arasında bir kondensasyon reaksiyonu oluşur ve malonil CoA'nın 3. karbonu CO_2 şeklinde ortama verilir. Bu reaksiyonun net etkisi açıl zincirinin 2 karbon uzatılmasıdır. Bu reaksiyonun beta-keto ürünü 3 ilave reaksiyonla beta-oksidasyonun tersi biçimde indirgenir. Bu reaksiyon serisi devam ederek palmitat oluşur. Sonuç olarak, asetil CoA'dan palmitatın sentezini iki kısma ayırabiliriz. İlk kısımda 7 asetil CoA ve 7 bikarbonattan 7 ATP harcanarak 7 malonil CoA sentezlenir. İkinci kısımda ise 7 kondensasyon ve 7 redüksiyonla 14 NADPH harcanarak 1 asetil CoA ve 7 malonil CoA'dan palmitat sentezlenir. Bütün bu olayları yapan yağ asit sentaz multienzim kompleksi organizmaların

çoğunda sitozolde bulunurken, bitkilerde kloroplastta bulunur. Bu kadar yüksek miktarda NADPH nereden karşılanır? Hepatosit (karaciğer hücreleri)' de sitozoldeki $[NADPH]/[NAD^+]$ oranı 75 gibi büyük bir rakamdır ve bu oran mitokondrilerde çok daha büyüktür. Dolayısı ile buralarda üretilen NADPH yağ asitlerinin sentezi ve diğer biyomoleküllerin sentezinde kullanılır.

Fotosentetik olmayan ökaryotlarda, hemen bütün asetil-CoA mitokondride piruvatın oksidasyonundan ya da amino asitlerin karbon iskeletlerinin katabolizmasından gelir. Yağ asidi oksidasyonundan kaynaklanan asetil-CoA molekülleri bu amaç için pek kullanılmazlar. Çünkü her iki yol (yağ asidi oksidasyonu ve biyosentezi) resiprokal olarak regüle edilir ve ayrıca mitokondriyal iç membran asetil-CoA moleküllerine karşı geçirgen değildir. Bunun yerine çeşitli alış-veriş sistemleri sayesinde asetil-CoA'nın grup eşdeğeri mitokondri iç membranından dışarı verilir. Mitokondri içindeki asetil-CoA önce TCA'daki gibi OAA ile reaksiyona girerek **sitrata** oluşturur. Oluşan sitrat mitokondri iç membranı üzerinde yerleşik bulunan **trikarboksilat transporter** ile sitozole gelir ki burada **sitrat liyaz** enzimi ATP harcanarak sitrat tekrar asetil-CoA ve OAA'ya dönüştürülür. OAA'ya özel bir transport sistemi olmadığı için, bu madde matrikse geri dönemez. Bunun yerine sitozoldeki bu OAA yine sitozolik **malat dehidrogenaz** ile **malata** indirgenir. Malat mitokondri iç membranında yerleşik bulunan **malat- α -ketoglutarat transport proteini** aracılığı ile matrikse taşınıp orada OAA'ya oksidize olurken, **sitrat** aynı enzimle sitozole gelir (antiport taşınım). Alternatif olarak sitozoldeki malat **malik enzim** yardımı ile **piruvata** çevrilir ve sitozolik NADPH oluşumuna önemli katkı sağlar (özellikle adipoz dokusunda). Oluşan piruvat mitokondriye tekrar gelir ve orada oksidasyona uğrar. Ancak, karaciğerde yağ asidi sentezi için gerekli NADPH esas olarak **pentoz fosfat yolundan** sağlanır.

Bitkilerde yağ asidi sentezi esas olarak stromalarında bulunan bir izozim, **piruvat dehidrogenaz sisteminin** piruvata işlemesi ile açığa çıkan asetil-CoA'larla olur.

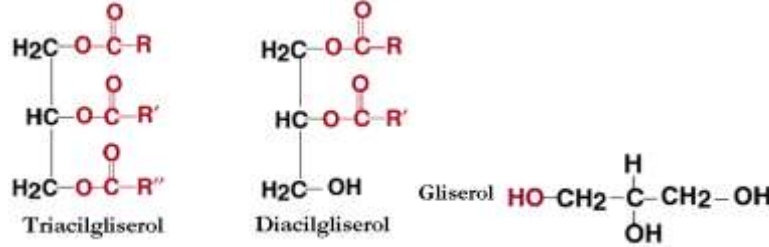
Bir hücre metabolik enerji ihtiyacından fazla yakıt elementlerine (örneğin karbonhidrat) sahipse, fazlası genellikle yağ asitlerine çevrilerek triaçilgliserol şeklinde depolanır. Bu olayda oran-belirleyici basamak **asetil-CoA karboksilaz** enzimi ile katalizlenir. Memelilerde esas yağ asidi biyosentez ürünü olan **palmitoyl-CoA** bu enzimi feed-back inhibitörü iken, **sitrat** aktivatörüdür. Mitokondride asetil-CoA ve ATP konsantrasyonu yüksek olduğu zaman, sitrat mitokondriden sitozole gelir ve burada hem asetil-CoA'ya prekursor olur ve hem de asetil-CoA karboksilaz enziminin allosterik aktivasyonunu sağlar. Glukagon ve epinefrinle indüklenen fosforilasyon bu enzimi inaktive eder ve dolayısı ile yağ asidi sentezinde yavaşlama görülür. Bitki ve bakterilerde bu enzim sitrat veya fosforilasyonla aktive-deaktive olmaz. Bitkilerde bu enzim stromalarda pH ve Mg^{+2} un artması ile olur. Her iki maddenin de konsantrasyonu ışıktaki artar. Bakteriler triaçilgliserollerini depolamazlar. *E. coli*'de yağ asitlerinin sentezinin esas amacı membran lipidlerini yapmak içindir.

Yağ asitlerinin bazıları doyurulmamıştır (desatüre). Palmitat (16:0) ve stearat (18:0) sırası ile palmitoleat ((16:1 Δ^9) ve oleat (18: 1 Δ^9) gibi iki çok doymamış yağ asidinin prekursorudurlar. Her iki yağ asidi de Δ^9 pozisyonunda **yağ asidi-CoA desatüraz** enzimi tarafından katalizlenen *cis* formunda bir adet çift bağ taşır. Memeliler tarafından sentezlenemeyen ancak bu canlılar için gerekli olan ve sırası ile iki ve üç çift bağ taşıyan linoleat (18:2 $\Delta^{9,12}$) ve linolenat (18:3 $\Delta^{9,12,15}$) bitkiler tarafından sentezlenirler. Bitkilerle alınan bu yağ asitleri vücutta **araşidonat** (20:4 $\Delta^{5,8,11,14}$) gibi uzun çoklu doyurulmamış (polyunsature) yağ asitlerine dönüştürülebilirler.

Önemli sinyal molekülü olarak görev yapan **eikozanoidler**, **lökotrin**, **tromboksan** ve **prostaglandinler** arşidonattan oluşurlar. Bu moleküller kan pıhtılaşmasından, alerji, ateş, ağrı, uyku/uyanma, üremenin kontrolü ve kan basıncına kadar bir çok fizyolojik etkiye sahiptirler. Bu yağ asitlerini üreten hücreler hemen çevresindeki doku ve sistemlerle bu moleküller sayesinde

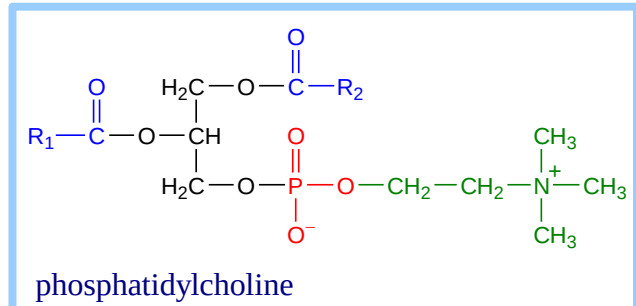
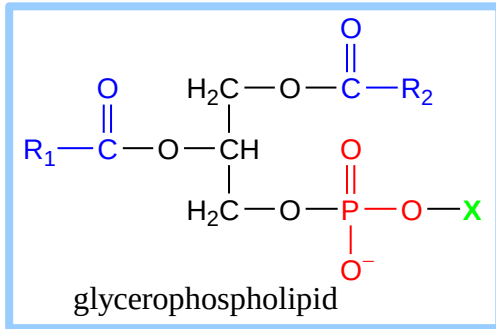
sinyal alış verişinde bulunurlar (kısa mesafeli sinyal molekülleri). Etkilerini daha çok çevredeki hücrelerin plazma membran proteinleri üzerindeki **G-protein reseptörlerine** bağlanarak **ikincil mesaj molekülleri** (örneğin, cAMP) ile yaparlar.

TRİAÇİLGİSEROLLERİN BİYOSENTEZİ

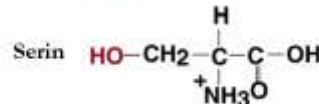
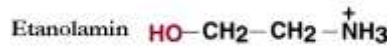
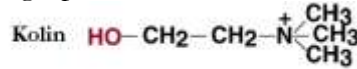


Sentezlenen veya dışardan besinle alınan yağ asitleri vücutta esas olarak iki şekilde değerlendirilir. Ya yağ olarak depolamak için **triaçilgliserollere** ya da membran yapısına sokulmak için **fosfolipidlere** dönüştürülürler. Organizmanın yaşam basamağına göre bir veya öteki daha fazla çalışır. Hızlı büyüme fosfolipid sentezini indüklerken, aktif olarak büyümeyen ancak bol miktarda besin alan organizmada triaçilgliserol sentezi indüklenir. Ancak her iki yolda da gliserolun yağ asidi esterleri oluşur. İnsanlarda glikojen olarak depolanmış karbonhidrat 12 saatlik enerji ihtiyacı için yeterlikken, yetişkin 70 kg gelen bir insanda triaçilgliserol stoğu 15 kg kadar gelebilir ve 12 haftalık bir enerji ihtiyacını karşılayabilir. Glikojen olarak depolanacak miktardan da fazla karbonhidrat alındığında, geriye kalan kısım adipoz dokusunda triaçilgliserole çevrilerek depolanır. Bitkilerde özellikle meyve, tohum ve kuru yemişlerinde triaçilgliserol depolarlar.

Triaçilgliseroller ve membran lipidleri olan gliserofosfolipidler (örneğin, fosfatidilcolin) ortak prekursorlardan sentezlenirler (**yağ açıl-CoA'lar** ve **gliserol-3-fosfat**).



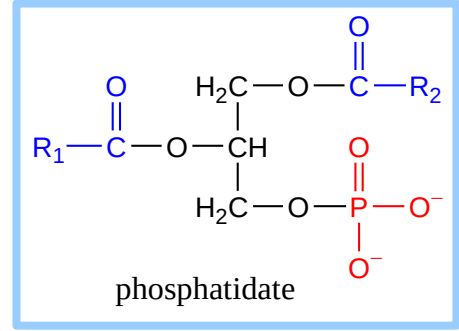
Yukarıdaki yapıda Pi polar bir baş kısım olan X'in OH grubu ile esterleşmiş haldedir. Polar baş kısım (X) olarak en yaygın rastlanılan gruplar **serin, kolin, etanolamin** ve **inositol**'dür.



Gliserol-3-fosfat iki yolla oluşabilir: ya glikoliz sonucu oluşan **dihidroksiaseton fosfattan** ya da karaciğer ve böbrekte **gliserol kinaz** enzimi katalizasyonu ile **gliserolden**. Yağ açıl-CoA'lar ise yağ asitlerinin beta-oksidasyonu için aktifleşmesini sağlayan açıl-CoA sentetazlarla oluşurlar.

Triaçilgliserollerin biyosentezinde ilk basamak gliserol-3-fosfatın iki hidroksil grubunun iki molekül yağ açıl-CoA molekülü ile açılasyonu ile başlar ve sonuçta **diaçilgliserol-3-fosfat (fosfatidat)** oluşur:

Hücrede iz miktarda bulunan fosfatidat merkezi bir rol oynar. Bu molekül hem triačilgliserole ve hem de gliserofosfolipidlere dönüştürülebilir. Ökaryotlarda hemen bütün gliserolipidler bu molekülden yapılırlar. Triačilgliserol sentezi için bu molekül bir **fosfatazla** önce **1,2-diačilgliserole** ve bu molekül de bir **transesterifikasyonla** üçüncü bir yağ ačil-CoA alarak **triačilgliserollere** dönüştürülür.



Triačilgliserol biyosentez oranı özellikle bazı hormonlar tarafından önemli ölçüde regüle edilir. Örneğin, **insülin**

karbonhidratların triačilgliseroller dönüşümünü indükleyici (uyarıcı) bir etki gösterir. Dolayısı ile şeker hastalarında sadece şeker kullanımında bir bozukluğun yanı sıra, karbonhidratlardan veya amino asitlerden yağ asitlerinin sentezi de gerçekleşemez. *Bu nedenle böyle insanlarda yüksek oranda yağ asidi oksidasyonu ve keton cisimciği oluşumu gözlenir.* Böylece bu insanlarda aynı zamanda kilo kaybı gözlenir (triačil gliserol yani lipid yıkımı arttığandan).

MEMBRAN FOSFOLİPİDLERİNİN BİYOSENTEZİ

Daha önceki derslerimizde önemli membran fosfolipidleri (gliserofosfolipidler, sfingolipidler) üzerinde durmuştuk. Çeşitli yağ asitleri ve polar baş gruplarının gliserolle veya sfingozinle birleşmeleri ile bir çok farklı özellikte fosfolipid oluşabilir. Ancak, her türlü fosfolipidin oluşumu birkaç temele göre olur. Genel olarak, basit prekursorlardan fosfolipidlerin yapımı (1) bir omurga molekülüne gerek duyar ki, bu ya **gliserol** ya da **sfingozindir**. (2) bir ester veya amid bağı ile yağ asitlerinin bu omurgaya tutulması. (3) fosfodiester bağı ile hidrofilik baş kısmının omurgaya tutturulması.

Ökaryotlarda fosfolipid sentezi esas olarak endoplazmik retikulumun yüzeyinde gerçekleşir ve hücrenin diğer kısımlarına taşınır. Trigliseroller için olduğu gibi, sfingolipidler de sadece ökaryotlar tarafından sentezlenirler.

Gliserofosfolipidlerin biyosentezinin ilk basamakları triačilgliserollerin biyosentezi ile ortaktır. İki adet aktifleşmiş yağ asidi **gliserol-3-fosfatın** 1. ve 2. karbonu ile esterleşerek **fosfatidat** oluşur. Bu molekül ayrıca özel bir **kinaz** ile **diačilgliserolün** fosforlanması ile de oluşabilir.

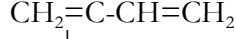
Gliserofosfolipidlerde polar baş kısmı bir fosfodiester bağı ile bağlıdır. Burada iki alkolik hidroksil grubu (bir tanesi polar baş grupta diğeri gliserolun 3. karbonuna bağlı) fosforik asitle bir ester bağı oluşturur. Biyosentez sırasında bu hidroksillerden biri bir nükleotide (CDP) bağlanarak aktifleşir ve **CDP-diačilgliserolü** oluşur. Dolayısı ile sitozin nükleotidlerinin lipid biyosentezindeki önemi büyüktür.

Sfingolipidler ve gliserofosfolipidlerin biyosentezi bazı prekursor ve mekanizmaları ortak kullanırlar. Sfingolipidlerin biyosentezi dört basamakta gerçekleşir. (1) palmitoyl-CoA ve serin amino asidinden 18 karbonlu **sfinganin** yapılırlar. (2) bir yağ asidi amid bağı ile bağlanarak **seramidi** oluşturur. (3) sfinganin desatüre edilerek **sfingozine** dönüştürülür. (4) baş grup eklenerek **serebrosid** veya **sfingomiyelin** gibi sfingolipidler yapılırlar.

KOLESTEROL, STEROİD VE İZOPRENOİDLERİN SENTEZİ

Kardiyovasküler sistemde ortaya çıkardığı çeşitli etkilerden dolayı, kolesterol halk arasında en iyi tanınan lipiddir. *Ancak, bu maddenin membran yapısındaki, steroid hormonlara ve safra tuzlarına prekursor olma gibi önemli fonksiyonları daha az bilinmektedir.* İnsan dahil bir çok organizmada kolesterol hayati

öneme haizdir. Besinlerle alınması gerekmez. Çünkü, karaciğerde daha basit bileşiklerden sentezlenebilir. Her ne kadar 27 karbonluk bu molekülün biyosentezi karmaşık gibi görünse de, **asetat** gibi tek bir maddeden sentezlenir. Asetattan kolesterolün biyosentezi sırasında oluşan **izopren** ara ürünleri de bir çok lipid, A, E, K vitaminleri, karoten gibi bitki pigmentleri, doğal kauçuk, esans ve ubikinon gibi elektron taşıyıcı moleküller için prekursor olarak kullanılırlar.



CH_3 (İzopren ünitesi)

Kolesterolün biyosentezi asetil-CoA'dan 4 basamakta gerçekleşir. (1) iki adet asetat birleşerek asetoasetil-CoA oluşur, buna da üçüncü bir asetat eklenerek 6 karbonlu **mevalonat** oluşur. (2) mevalonatın aktif izopren bileşiklerine dönüştürülücü (3) altı adet 5 karbonlu izoprenin 30 karbonlu lineer bir yapı olan skualenin oluşturması (4) Skualenin oksidasyonlar, metil grupların çıkarılması ve başka pozisyonlara hareket ettirilmesi ile 4 halkalı son ürün kolesterole dönüşümü. Omurgalılarda kolesterolün hemen hepsi karaciğerde sentezlenir. Bütün büyüyen hayvanlarda membran sentezi ve steroid hormon (testosteron, estradiol, kortizol ve aldosteron gibi) üretimi için kolesterol gerekir. Ayrıca, kolesterol D vitamininin prekursorudur (Bkz. 1. dönem notları, Lipidler). Kolesterol triaçilgliseroller ve fosfolipidler gibi suda erimeyen karakter taşırlar ve dolayısı ile hedef doku ve hücrelere taşınımları **plazma lipoproteinleri** ile olur.

12 AMİNO ASİTLERİN BİYOSENTEZİ

Daha önceki derslerimizde Calvin Döngüsü ile şekerlerin biyosentezini ve pentoz fosfat yolu ile nükleik asit şekerleri olan riboz şekerlerin sentezini gördük. Bu bölümde, diğer önemli biyolojik yapıtaşlar olan amino asit, nükleotid ve lipidlerin sentezini göreceğiz.

Amino asitler bildiğimiz gibi, proteinlerin yapısına giren yapıtaşlarıdır. Ayrıca, yapılarında azot içeren bir çok molekül için (ör., nükleotidler, nörotransmitterler, porfirin gibi prostetik gruplar) de öncül moleküller olarak kullanılırlar.

Biyolojik sistemlerin çoğunda temel problem azotun kullanışlı formda alınmasıdır. Bu problem bazı bakteriler tarafından inert olan atmosferik azot gazı (N_2 , $N \equiv N$)'nın iki molekül amonyaka (NH_3) indirgenmesi ile başılır. Azotun amonyak haline dönüştürülmüş formu diğer bütün canlılar tarafından kullanılabilir. Bu formdaki azot, amino asitlerin yapımında kullanılır. Amino asitlerin karbon iskeletleri ise üç ana metabolik yolla sağlanır:

- Glikoliz
- Krebs Döngüsü
- Pentoz Fosfat Yolağı

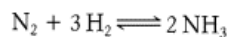
Amino asitlerin sentezinde önemli bir problem **stereokimyasal kontroldür**. Glisin hariç tüm amino asitler *kiral* moleküller olduklarından, metabolik yollar boyunca uygun izomerler büyük bir doğrulukta sentezlenmelidir. Dolayısı ile 19 kiral amino asidin sentezlenmesinde alfa-karbon atomundaki stereokimyasal özellik **piridoksal fosfat**'ı koenzim olarak kullanan enzimatik transaminasyon rekasiyonları mümkün kılınır.

Amino asitlerin sentezinden sorumlu metabolik şemaların hepsinde genel olarak allosterik enzimler rol oynar ve dolayısı ile amino asitler hücrede ancak ihtiyaç duyulacak miktarlarda yapılırlar.

Azot fiksasyonu: mikroorganizmalar ATP ve güçlü indirgeyici ajanlar kullanarak atmosferik azotu amonyaka indirgerler

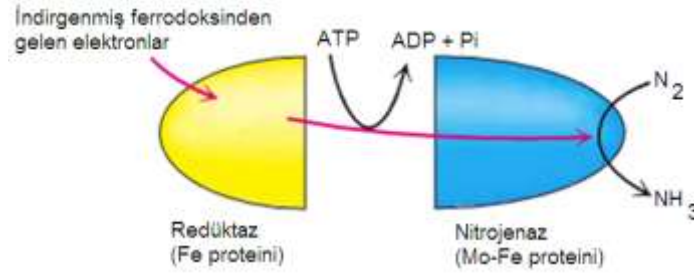
Pürin (A, G), pirimidin (C, T, U), piridin (NAD(P), FAD) ve amino asitlerdeki azotun hepsinin orijini esas olarak atmosferik azot (N_2)'ttir. Biyosentetik proses bu azotun amonyaka (NH_3) redüksiyonu ile başlar. Buna **azot fiksasyonu** (bağlanımı) denir. Tüm yüksek yapılı organizmalar (hayvanlar ve bitkiler) bu tür bir azot fiksasyonundan yoksundur. *Azot fiksasyonu sadece bazı bakteriler ve arkeik bakteriler (eski dünya bakterileri) tarafından gerçekleştirilir.*

Çeşitli legümenlerin köklerinde simbiyotik bir yaşam biçimini seçmiş bir bakteri olan *Rhizobium*, buralarda kök nodülleri oluşturur. Bu nodüllerin içinde bakteri havadaki serbest azotu bağlar ve hem kendisine ve hem de bitkiye sunar. *Diazotrophic (azot bağlayan) mikroorganizmalar* tarafından yılda 10^{11} kilogram N_2 bağlandığı tahmin edilmektedir. Bu oran yıllık bağlanan toplam azotun % 60 kadardır. Şimşekler ve mor ötesi ışınlarla ise % 15 oranında azot bağlanır. Geriye kalan % 25 ise endüstriyel aktivitelerle bağlanan azottur. Endüstriyel olarak azotun fiksasyonu ilk defa 1919 yılında Fritz Haber tarafından gösterilmiş ve günümüzde de bu rekasiyonla gübre elde edilmektedir.



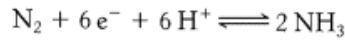
Burada, N_2 fiksasyonu tipik olarak bir demir katalist üzerinde, 500°C ve 300 atmosfer basınçta hidrojen gazı (H_2) ile azotun karıştırılması ile olur. $225 \text{ kcal mol}^{-1}$ enerjilik yapıya sahip oldukça kuvvetli $N\equiv N$ bağı kimyasal parçalanmaya oldukça dirençlidir. Bu nedenle bazen nitrojen olarak da bilinen bu maddeye Lavoisier “cansız” anlamına gelen “azot” ismini koymuştur. Ancak, termodinamik olarak azotun hidrojenle birleşmesi ve amonyak oluşumu mümkündür. Fakat, reaksiyon boyunca oluşan ara ürünle oldukça kararsız olduklarından, kinetik olarak zor bir reaksiyondur.

Bu kinetik kararsızlığı önlemek için, biyolojik nitrojen fiksasyonunda *nitrojenaz kompleksi* denen ve bir çok redoks merkezi taşıyan bir enzim sistemi kullanılır. Bu kompleks, biri *redüktaz* olarak davranan diğeri ise *nitrojenaz* olan iki proteinden oluşur. Redüktaz, yüksek derecede indirgeyici özelliği olan elektronları nitrojenaza sağlar ve nitrojenaz da N_2 'yi NH_3 'e indirger. Redüktazdan nitrojenaza elektron transferi ATP hidrolizi ile beraber yürür.

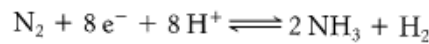


Şekil: Azot bağlamada önemli Nitrojenaz Kompleksi.

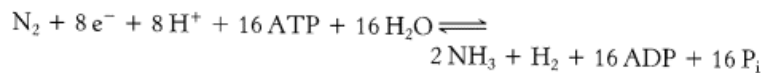
Nitrojenaz kompleksi oksijene oldukça duyarlı olup, az miktarlardaki bir oksijen bile bu enzimi inaktive eder. Legümenlerde bu olayın olmaması için, kök nodüllerinde oksijen seviyesi hemoglobine benzer bir protein olan leghemoglobinle yakalanarak düşük konsantrasyonlarda tutulur. Prensip, N_2 'nin NH_3 'e redüksiyonu 6 elektronluk bir prosestir.



Ancak biyolojik reaksiyonlarda en azından bir tane de H_2 elde edilir. Bu nedenle 2 adet daha elektrona ihtiyaç vardır.



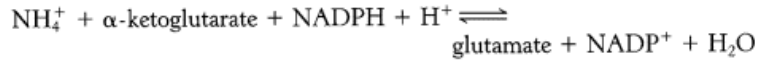
Nitrojen fiksasyonu yapan birçok mikroorganizmada bu 8 yüksek enerjili elektron, fotosentez veya oksidatif olaylardan elde edilmiş indirgenmiş *ferredoksin* 'den gelir. Her elektron transferi için 2 ATP hidrolizi gerçekleşir. Bu nedenle, her N_2 'nin redüksiyonu için en az 16 ATP molekülü hidroliz edilir (harcanır).



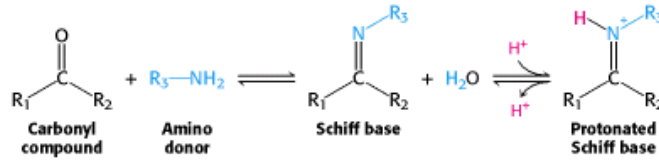
Amonyum iyonu her hangi bir amino asite *glutamat* veya *glutamin* üzerinden geçer

Nitrojenin biyomoleküllere asimilasyonundaki daha sonraki basamak NH_4^+ 'ün amino asitlere verilmesidir. Bunun için, iki amino asit (*Glutamat* ve *glutamin*) merkezi rol oynar. Birçok amino asitin alfa-amino grubu transaminasyonla glutamattan gelir. Diğer önemli nitrojen vericisi olan glutaminin yan zincirindeki nitrojen atomu triptofan, histidin gibi amino asitler başta olmak üzere bir çok azotlu bileşik için kullanılır.

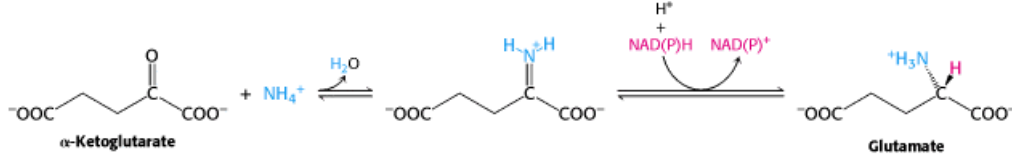
Glutamat *glutamat dehidrogenaz* enzimi yardımı ile NH_4^+ ve Krebs Döngüsü ara ürünü olan **alfa-ketoglutarattan** sentezlenir. *Glutamat dehidrogenaz*'ın ilginç yönü koenzim olarak hem NADPH ve hem de NADH kullanabilmesidir.



Reaksiyon iki basamakta gerçekleşir. İlk, amonyak ile alfa-ketoglutarat arasında bir Schiff bazı oluşur. Esasen, bu Schiff bazı tüm amino asitlerin sentezinde veya parçalanmasında amin grubu ile karbonil grubu arasında oluşan bir yapıdır.

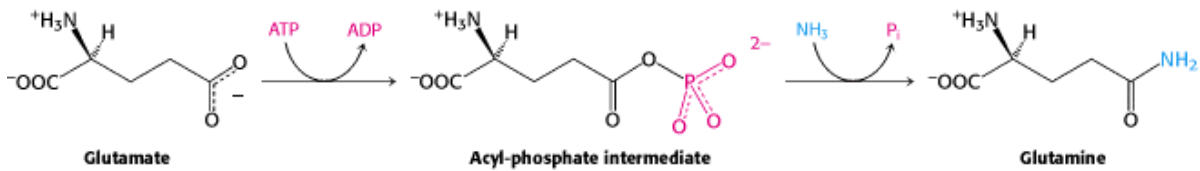


Schiff bazı kolayca proton kazanabilir. Protone olmuş Schiff bazı *glutamat dehidrogenaz*la NADPH'tn bir hidrid (H) iyonu transfer ederek **glutamata** dönüşür.



Bu reaksiyon glutamatın alfa-karbon atomunun stereokimyasal yapısını sağladığından oldukça önemlidir

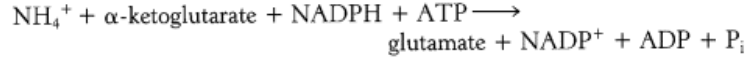
Glutamin sentetaz ile ikinci bir amino grubu **glutamat**'a eklenerek **glutamin** oluşur. Bu amidasyon ATP'nin hidrolizi ile gerçekleşir.



Hem *glutamat dehidrogenaz* ve hem de *glutamin sentetaz* tüm organizmalarda bulunan enzimlerdir. Ayrıca, birçok prokaryotta evrimsel olarak farklı bir enzim olan *glutamat sentaz* bulunur. Bu enzim, nitrojen vericisi olarak glutamini kullanarak alfa-ketoglutaratın aminasyonunu sağlar. Yani, glutamat ortaya çıkar.



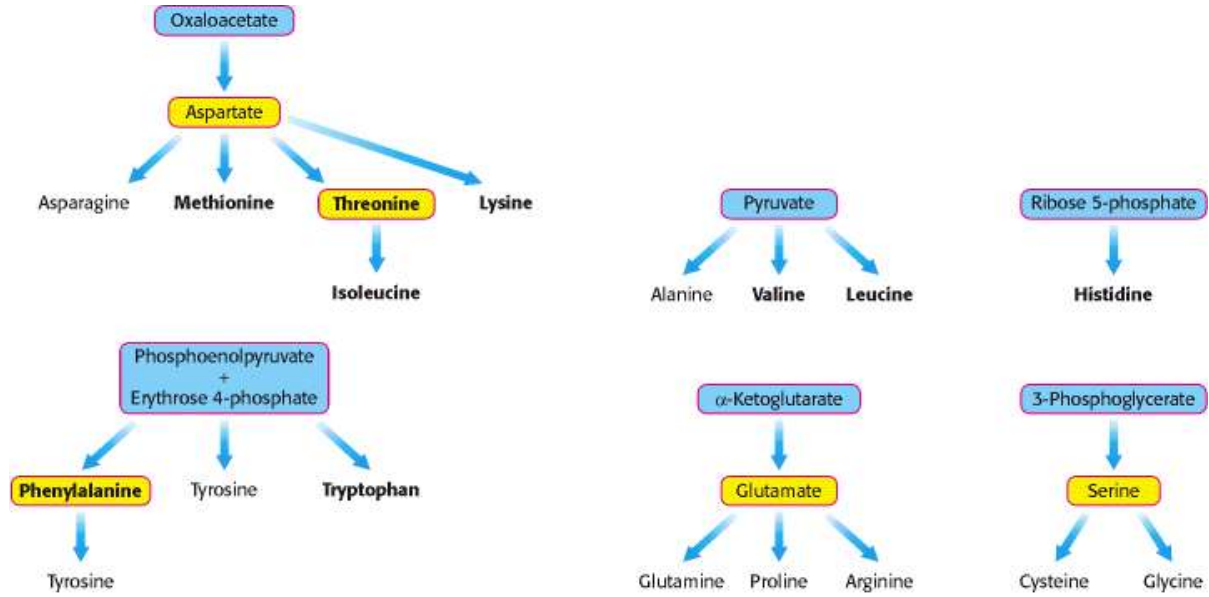
Glutaminin yan zincirindeki amid grubu hidroliz olur ve enzim içinde amonyak açığa çıkar. NH_4^+ eksikliğinde glutamatın çoğu glutamin sentetaz ve glutamat sentetazın peş peşe reaksiyonları ile oluşur.



Prokaryotların neden daha fazla enerji harcamayı gerektiren bu yolu bazen tercih ettikleri bilinmemektedir. Ancak, cevap glutamat dehidrogenazın NH_4^+ 'e karşı daha yüksek bir K_M değerine sahip olması ile ($\approx 1 \text{ mM}$) açıklanabilir. Bu enzim, yüksek K_M 'sinden dolayı NH_4^+ sınırlı miktarlarda iken satüre olmaz. Tersine, glutamin sentetaz NH_4^+ için oldukça yüksek affiniteye sahiptir (düşük K_M). Bu nedenle, sınırlı miktarda bulunan amonyağı yakalamak için ATP hidrolizine ihtiyaç vardır.

AMİNO ASİTLER KREBS DÖNGÜSÜ VE DİĞER ANA METABOLİK YOLLARIN ARA ÜRÜNLERİNDEN YAPILIRLAR

Glutamat ve glutamin dışındaki diğer amino asitlerin sentezi nasıl olmaktadır? Amino asitlerin sentetik yolları oldukça farklı olmalarına rağmen ortak bir özellikleri vardır: bütün amino asitlerin karbon iskeletleri *glikoliz*, *pentoz fosfat yolu* ve *Krebs (sitrik asit) döngüsü* ara elemanlarından gelir. Kullanılan bu elemanların yapısına göre amino asitler 6 biyosentetik grup içinde değerlendirilebilir.

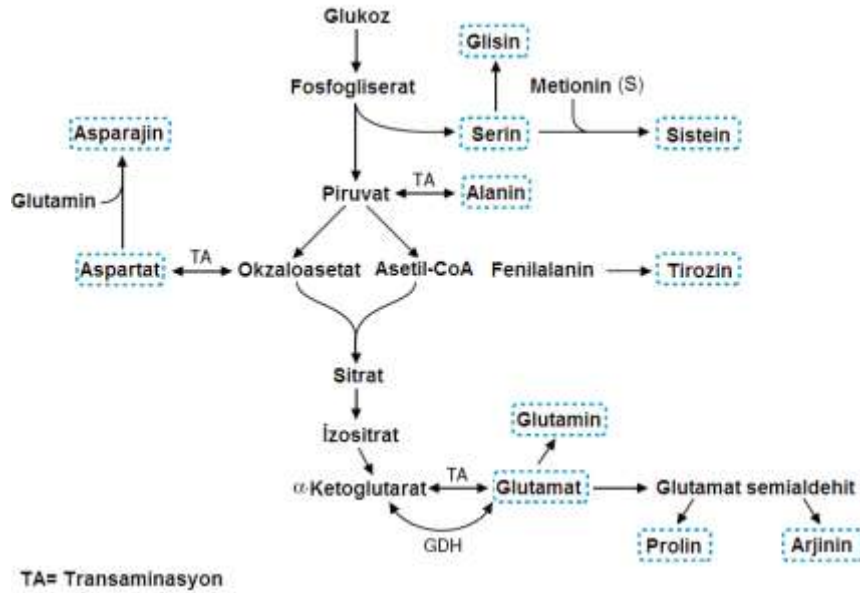


İnsanlar bazı amino asitleri sentezleyebilirken, diğerlerini besinlerle dışardan almak zorundadır

Bir çok mikroorganizma (ör., *E. coli*) tüm 20 amino asidi de sentezleyebilirken, insanlar 9 tanesini yapamaz. Bu 9 amino asidin dışardan alınması gerekir ve bunlara *essansiyel amino asitler* denir. İnsanların yapabildiği amino asitler ise *essansiyel olmayan amino asitler* olarak adlandırılır:

Essansiyel olmayan amino asitler	Esansiyel amino asitler
Alanine	Histidine
Arginine	Isoleucine
Asparagine	Leucine
Aspartate	Lysine
Cysteine	Methionine
Glutamate	Phenylalanine
Glutamine	Threonine
Glycine	Tryptophan
Proline	Valine
Serine	
Tyrosine	

Bu çeşit bir sınıflama bireyin içinde bulunduğu metabolik/fizyolojik duruma göre değişebilir. ör., yetişkin bir bireyde arjinin üre döngüsü ile yeterli miktarda yapılabilirken, henüz büyüme çağında olan bir bireyde üre döngüsünün sağladığı bu arjinin miktarı yeterli olmayabilir ve dışardan takviye edilmesi gerekebilir (proteince daha zengin beslenme ile). Bir amino asit eksikliği bile *negatif nitrojen dengesi* ile sonuçlanır. Bu durumda, protein sentezinden çok, protein parçalanması olur ve alınan azottan daha fazla azot dışarı atılır.



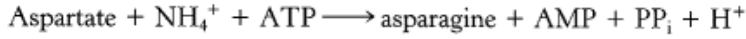
Şekil: Esas olmayan amino asitlerin sentezini gösteren genel bir diyagram. On adet amino asitin karbonu glikoliz ve TCA ile glukozdan yapılabilir. Esansiyel olmayan amino asitlerden 11. olan tirozin ise esansiyel bir amino asit olan fenilalanin amino asitinin hidroksilasyonu ile oluşur. Sisteinin sadece sülfürü (S) esansiyel bir amino asit olan metioninden gelir. Transaminasyon (TA) reaksiyonları ko-enzim olarak piridoksal fosfatı kullanan enzimlerle olur ve ilgili amino asit/ α -keto asit çiftini içerir.

Arjinin hariç, *essansiyel olmayan amino asitler* oldukça basit reaksiyonlarla sentezlenirken *essansiyel amino asitler* oldukça kompleks reaksiyonlar sonucu sentezlenirler. Ör., esansiyel olmayan, *alanin* ve *aspartat* tek bir basamakta sırası ile **piruvat** ve **okzaloasetat**'tan sentezlenirlerken, esansiyel

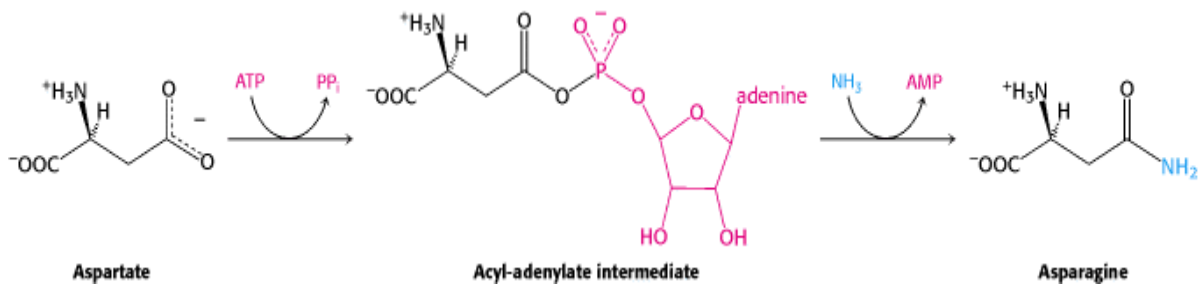
amino asitler 5-16 basamakta sentezlenirler. Her ne kadar üre döngüsünde 3 basamakta sentezlense de, arjininin de novo sentezi 10 basamakta olur.

Aspartattan asparagin oluşması için bir adenil ara ürününe ihtiyaç vardır

Aspartattan asparagin oluşumu kimyasal olarak glutamattan glutaminin oluşumuna analogdur. Her ikisi de amidasyon reaksiyonları olup ATP hidrolizi ile yürürler.



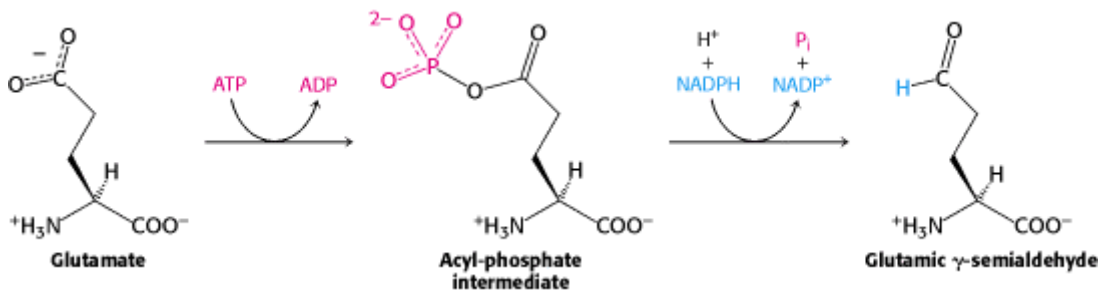
Ancak, burada, glutamat-glutamin reaksiyonun tersine, ATP hidrolizinin ürünleri ADP ve P_i değil, AMP ve PP_i 'dir. Dolayısı ile aspartatın aktivasyonu fosforilasyonu ile değil adenilasyonu ile olur.



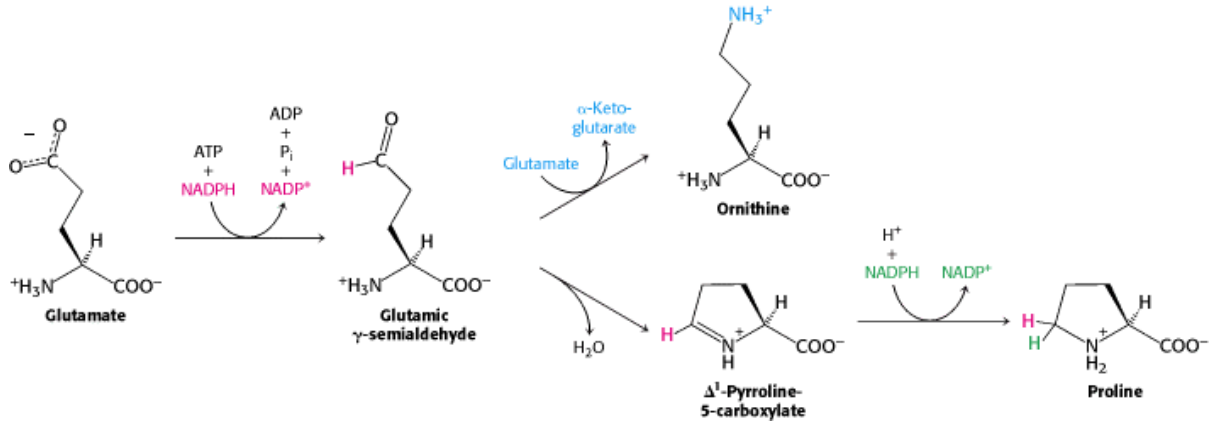
Memelilerde asparagin için nitrojen verici kaynak bakterilerdeki amonyağın tersine glutamindir. Glutaminin yan zincirlerinin hidrolizi ile oluşan amonyak direk olarak aktive olmuş aspartata verilir. Bunun avantajı, hücrelerin direkt olarak toksik NH_4^+ ile karşı karşıya kalmasını engellemektir. *Bu şekilde, aynı enzim içinde amonyağın elde edilip kullanılması için glutaminin hidrolizi ortak biyosentetik mekanizmalardan biridir.*

Glutamin, prolin ve argininin prekürsörü: GLUTAMAT

Redüktif aminasyonla alfa-ketoglutarattan glutamat sentezini ve bundan da glutamin sentezini daha önce gördük. Glutamat, ayrıca iki amino asit için de kullanılır: *prolin* ve *arginin*. İlk olarak, glutamat bir ATP ile reaksiyona girer ve bir açıl fosfat oluşur. Bu ürün de NADPH ile bir aldehite redüklenir.

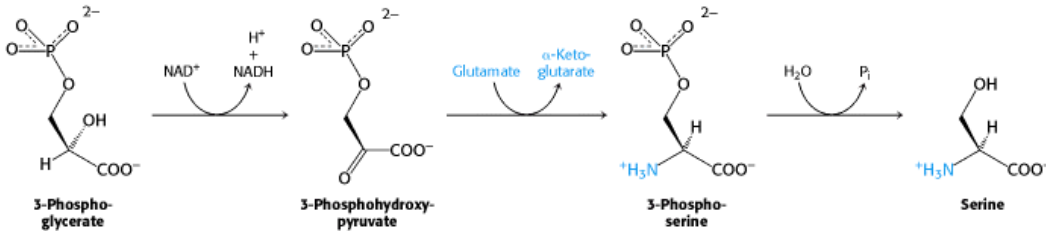


Glutamik semialdehit H_2O kaybederek halkasal bir forma dönüşür. Bu ürün de yine NADPH ile redüklenerek proline dönüşür. Alternatif olarak, **semialdehit**, **ornitihine** transamine olabilir ve bu da birkaç basamakta **arjinine** dönüşür.

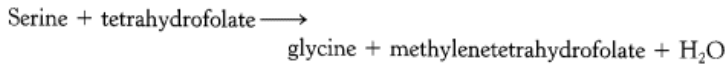


Serin, sistein ve glisinin prekürsörü: **3-FOSFOGLİSERAT**

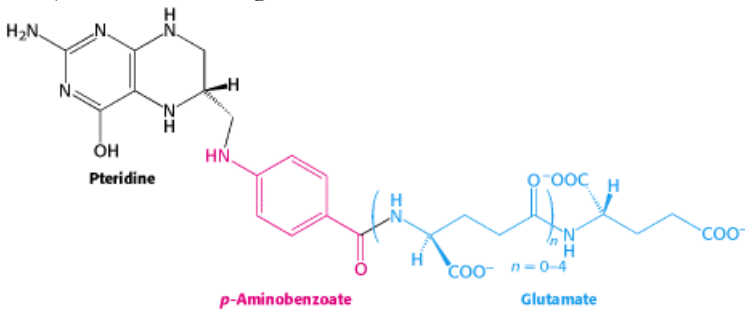
Serin, Glikolizin bir ara ürünü olan 3-fosfogliserrattan sentezlenir. İlk basamak, 3-fosfohidroksi piruvata oksidasyondur. Bu keto asit daha sonra 3-fosfoserine transamine olur. Bu da en son serine hidrolize olur.



Serin aynı zamanda glisin ve sistein 'in prekürsürüdür. Glisin oluşumu sırasında, serinin yan zincirindeki metilen grubu **tetrahidrofolata** transfer edilir. Tetrahidrofolat tek karbon ünitelerinin transferinde yaygın kullanılan bir yapıdır.



Serin 'in sistein 'e dönüşümü *methioninden* sağlanan bir **sülfür** atomunun serin yan zincirindeki **oksijen** atomu ile değiştirilmesi ile olur.



Tetrahidrofolat. Bu kofaktör 3 komponentten oluşur: bir pteridin halkası, *p*-aminobenzoat, ve bir veya daha fazla glutamat amino asidi.

“Tetrahidrofolat” birkaç oksidatif basamakta aktive olmuş **tek-karbon** ünitelerini taşır

Memliler pteridin halkasını sentezleyebilir ancak bunu diğer iki üniteye konjuge edemezler. Dolayısıyla, bu organizmalar tetrahidrofolata ya besinlerden ya da bağırsaklarında yaşayan bakterilerden sağlarlar.

Tetrahidrofolatla taşıma tek-karbon ünitesi, tetrahidrofolatın ya N-5, N-10 (N^5 and N^{10} şeklinde gösterilir) ya da her ikisine birden bağlanır. Bu yapı üç oksidasyon durumunda bulunabilir: en indirgenmiş form metil (CH_3) grubu iken, ortalama düzeyde oksidasyon durumuna sahip olan ise

metilen (-CH₂-) En oksidize gruplar ise *formil*(-CHO), *formimino*(-CHNH), veya metenil (-CH=)gruplarıdır. Tamamen oksidize olmuş bir tek-karbonlu ünite olan CO₂ tetrahidrofolatla değil *biotinle* taşınır.

Tablo: Tetrahidrofolatla taşınan tek-karbon üniteler

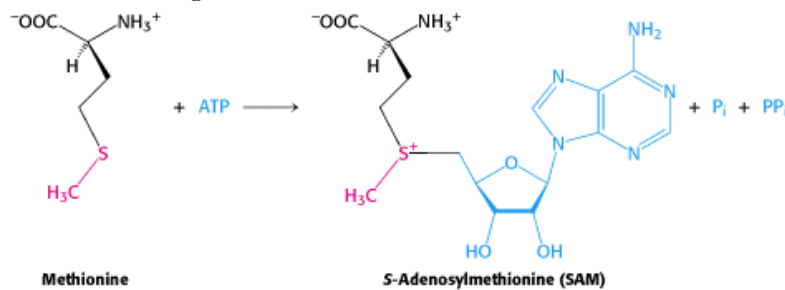
Oksidasyon durumu	Grup	
En indirgenmiş (= metanol)	-CH ₃	Metil
Orta düzeyde indirgenmiş (= formaldehit)	-CH ₂ -	Metilen
En oksitlenmiş (= formic acid)	-CHO	Formil
	-CHNH	Formimino
	-CH=	Metenil

Bu tetrahidrofolat türevleri bir çok biyosentetik reaksiyonda tek-karbon vericisi olarak kullanılırlar. Ö., *methionin* N⁵-methyltetrahydrofolattan homosisteine metil grubunun transferi ile oluşturulur. Yine, pürinlerin bazı karbon atomları N¹⁰-formyltetrahydrofolattan sağlanır. Bir pirimidin olan timinin metil grubu N⁵,N¹⁰-methylenetetrahydrofolattan gelir.

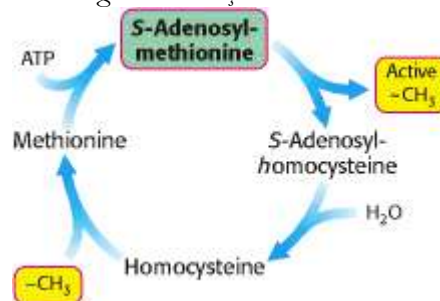
Ayrıca, katabolik reaksiyonlarda tetrahidrofolata açığa çıkan tek karbon ünitelerinin alıcısı gibi de davranır. Tek-karbon üniteleri için esas kaynak *serinin glisine* dönüşmesinden gelir ve N⁵,N¹⁰-methylenetetrahydrofolat oluşur. *Serin* 3-fosfoglisierattan oluşur ve böylece, bu yolla tek karbon-üniteler **de novo** olarak karbonhidratlardan oluşur.

“S-adenozimetionin” en önemli metil grubu sağlayıcısıdır

Tetrahydrofolat N-5 atomu üzerinde bir metil grubu taşıyabilir, ancak bir çok biyosentetik proste bu metil grubunun transfer potansiyeli oldukça düşüktür. Bu amaçla, aktive olmuş s-daneozimetionin (SAM) metil grubu vericisi olarak kullanılır. SAM ATP'nin adenosil grubunun metionindeki sülfür atomuna bağlanması ile oluşur.



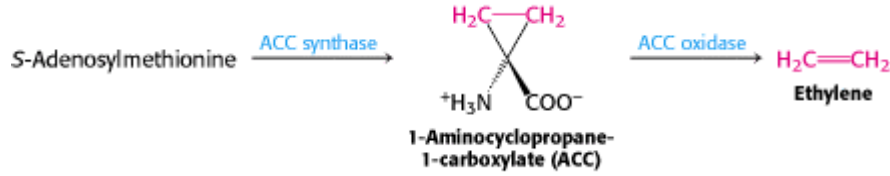
Metil grubunun transferinde rol alan koenzim B12 vitamini türevi olan *metilkobalamindir*. Bu reaksiyonlar aktive edilmiş *metil döngüsünü* oluşturur.



Bu metil grupları alıcı molekülleri ise özellikle DNA'nın bazlarıdır. DNA'nın metilasyonu bacterial DNA'nın restriksiyon enzimleri ile sindirime engel teşkil eder.

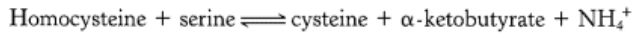
SAM ayrıca gaz şeklinde bir bitki hormonu olan ve meyve olgunlaşmasında rol alan etilenin (CH₂=CH₂) prekürsörüdür. Bunun için SAM önce bir sayklopropan halkasına dönüşür ve o da etilene oksidize olur. Bundan tam 2000 yıl önce, Yunanlı filozof incir ağaçlarının demir bir testere ile kesilmedikçe

incirlerin olgunlaşmadığını rapor etmiştir. Şimdi biliyoruz ki, incir kesilmesinde oluşan yara bölgesinde yüksek miktarda etilen sentezlenmekte ve bu da meyvenin olgunlaşmasına katkıda bulunmaktadır. Bu biyosentetik yolu anlamak için çalışmalar devam etmektedir. Çünkü, etilen bir çok meyvenin çürümesinden sorumludur.

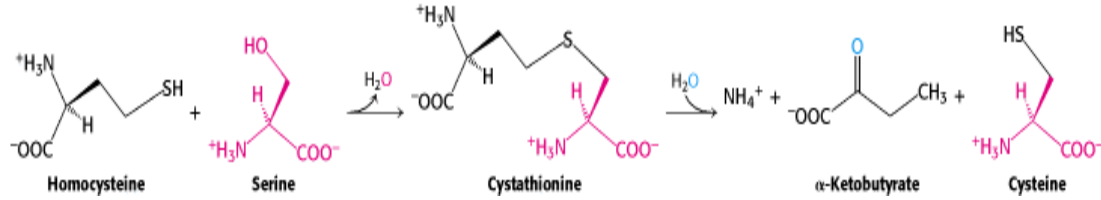


Sistein, serin ve homosisteinden sentezlenir

Active olmuş metil döngüsünde metioninine prekürsör olmasının yanında, homositein sistein biyosentezinde de bir ara üründür. Serin ve homositein biri birine bağlanarak *sistationin* oluşur. Sistationin daha sonra deamine olur ve *sistationaz* enzimi ile sistein ve alfa-ketobutirata parçalanır.



Sisteinin sülfür atomu homosisteinden gelirken karbon iskeleti serinden gelir.



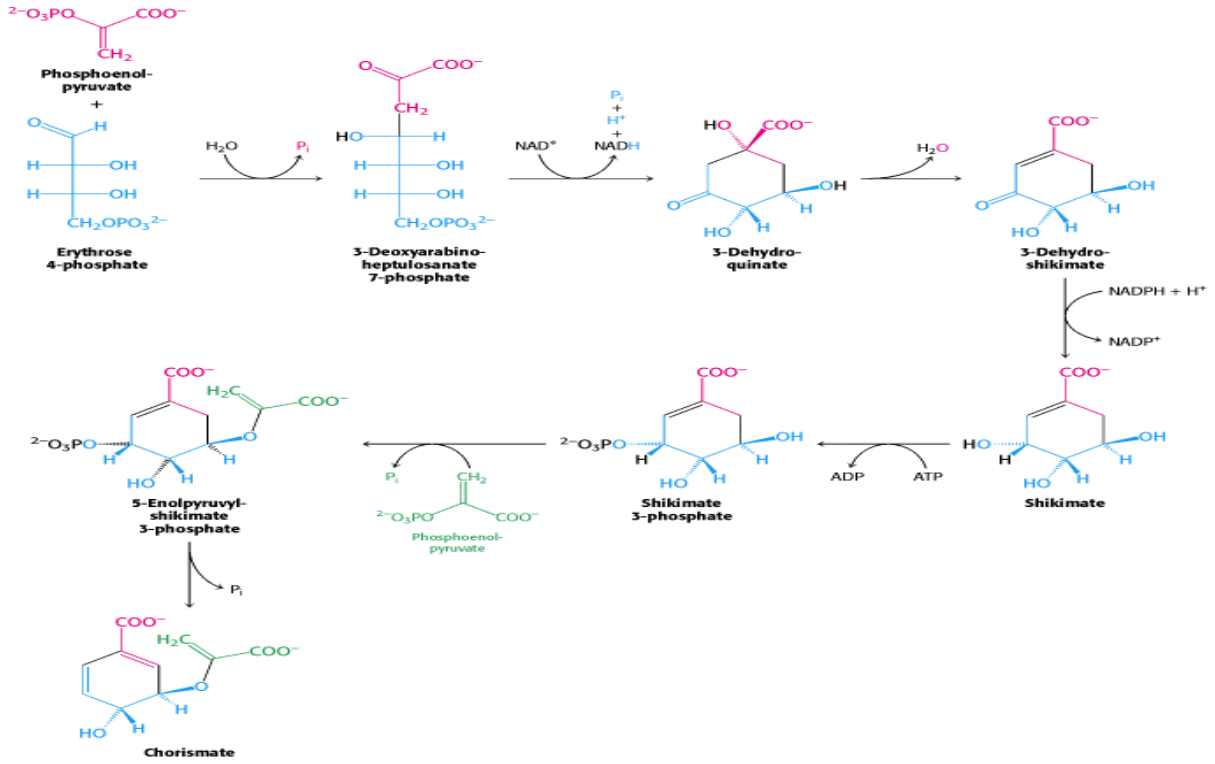
Yüksek homosistein seviyelerinin çeşitli damar hastalıkları ile ilişkisi vardır

Serum homosistein seviyeleri yüksek bireyler yüksek kalp ve damar hatalığı riski taşırlar. Bu amino asit aynı zamanda oksidatif strese de sebep olur. Piridoksal fosfat ve diğer B vitamini uygulamaları homosisteinin metabolik işlenimini örneğin metionine çevrilimini mümkün kıldığından iyi bir tedavi sağlayabilirler.

“Şikimat“ ve „korizmat“ aromatik amino asitlerin sentezindeki ara ürünlerdir

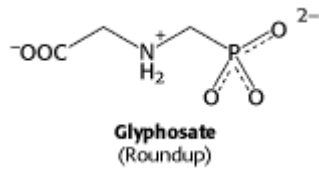
Buradan itibaren *essansiyel amino asitlerin* biyosentezini göreceğiz. Bu amino asitler sadece bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından yapılırlar. Hayvanlar bu amino asitleri sentezleyemezler ve insanlarda bu amino asitlerin orijini bitkilerden gelir. Essansiyel amino asitler yukarıda gördüğümüz essansiyel olmayan amino asitlere göre çok daha kompleks mekanizmalarla sentezlenirler. Burada, en iyi çalışılmış olduklarından bakteriler tarafından aromatik amino asitlerin sentezini işleyeceğiz.

Fenilanain, tirozin ve triptofan E. Coli tarafından ortak metabolik bir yolla yapılırlar. Bu her üç aromatik halkalı amino asidin sentezinde ortak ara ürün **korizmat**tır.

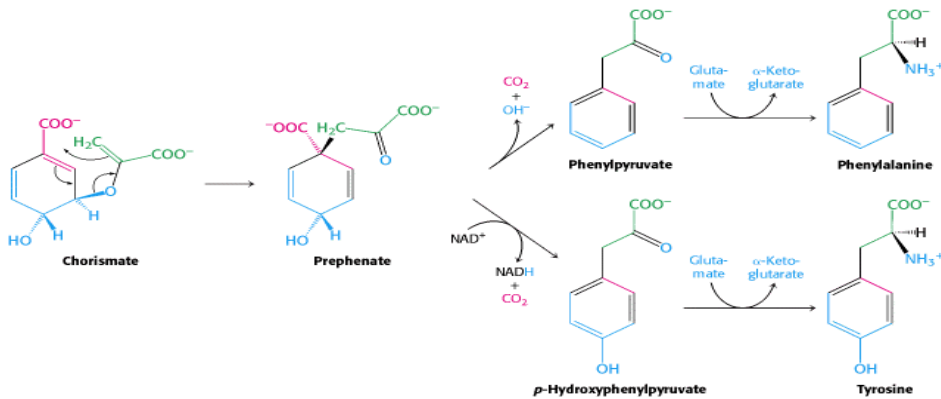


Başlangıç reaksiyonu Glikolizin bir ara ürünü olan fosfoenolpiruvatın pentoz fosfat yolunun bir ara ürünü olan eritroz-4-fosfatla kondensasyonudur. Oluşan 7 karbonlu yapı oksitlenir, fosfat grubunu kaybeder ve halkasal 3-dehidrokinata dönüşür. Bu maddenin de dehidratasyonu 3-dehidroşikimatı ve bu da NADPH ile redüklenerek *şikimat* oluşur. Şikimat ATP ile fosforile olur, ikinci bir fosfoenolpiruvatla birleşir ve daha sonra fosfatını kaybederek her üç aromatik amino asitin prekürsörü olan *korizmatı* oluşturur.

Bu yolun bitkilerdeki önemi bir herbisit olan glifosat (Roundup)'ın etkisi ile daha iyi anlaşılır. Bu herbisit bu yoldaki bir enzimi bloke ederek aromatik amino asitlerin sentezini inhibe eder. Hayvanlarda bu enzim bulunmadığından, bu herbisit insan ve hayvanlar için toksik değildir.



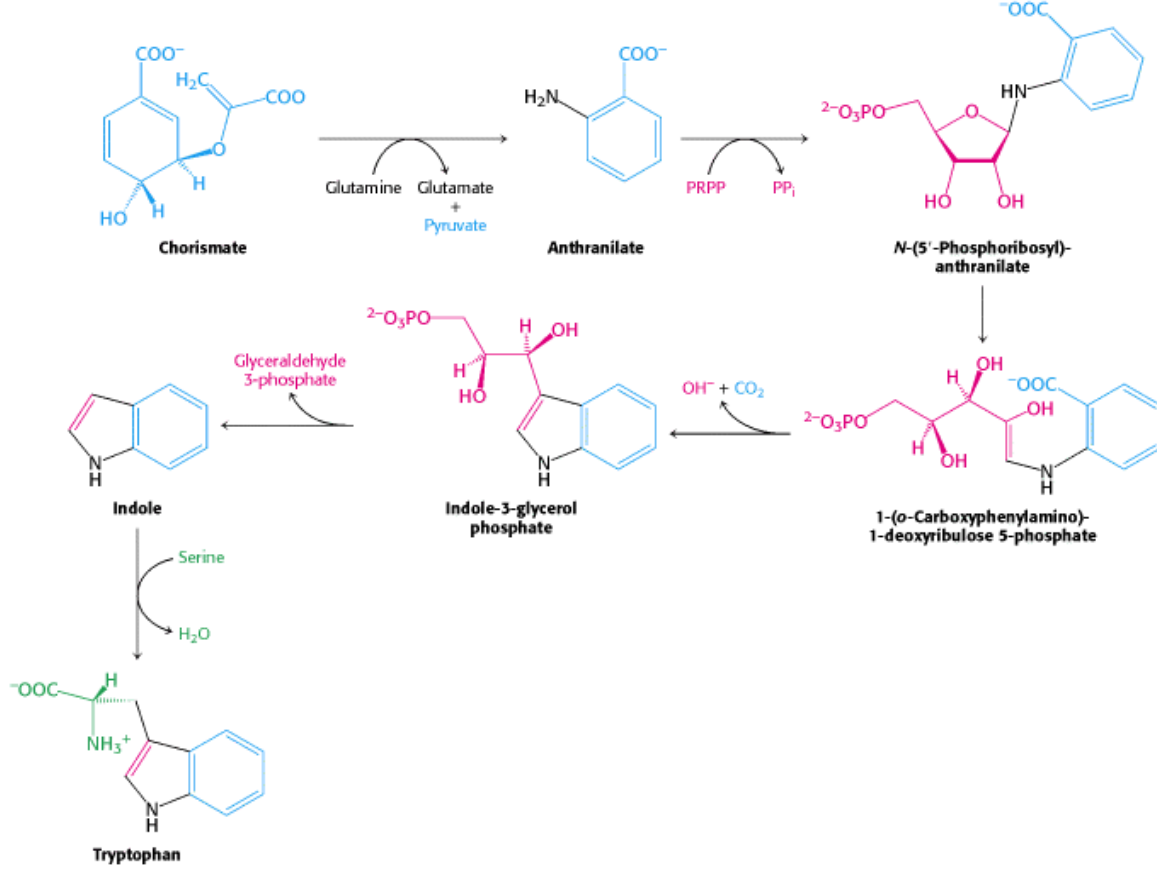
Korizmatan sonra bu metabolik yol iki dala ayrılır. Burada, önce *prefenat* kolunu inceleyelim:



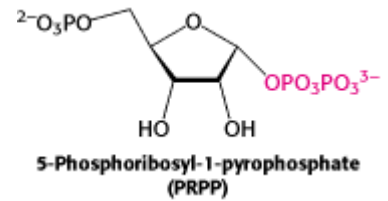
Bir mutaz korizmatı prefanata çevirir. Prefenat fenilalanin ve tirozin için prekürsördür. Dehidratasyon ve dekarboksilasyon reaksiyonları fenilpiruvatı yaparken, oksidatif

dekarboksilasyon hidroksifenilpiruvatı yapar. Bu keto asitler daha sonra sırası ile fenilalanin ve tirozine transamine olurlar.

Bu metabolik yolun ikinci kolunda ise triptofan yapılır ve ilk basamakata korizmat *antranilata* dönüşür. Korizmat glutaminin yan zincirinden bir amino grubu alarak piruvatı salar ve antranilat oluşur.



Daha sonra antranilat riboz fosfatın aktive formu olan *5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP)* ile kondanase olur. PRPP aynı zamanda histidin, purin ve pirimidin nükleotidlerin sentezinde önemli bir prekürsördür. Oluşan ara ürün daha sonra dehidratlanır ve dekarboksillenerek *indol-3-gliserol fosfatı*, o da kırılarak *indolü* oluşturur. Daha sonra indol serinle reaksiyona girerek triptofan oluşur. Triptofan sentetaz tarafından katalizlenen bu son basamaklarda indol-3-gliserol fosfatın yan zinciri gliseralehit-3-fosfat olarak koparılır ve yerine serinin karbon iskeleti konur.

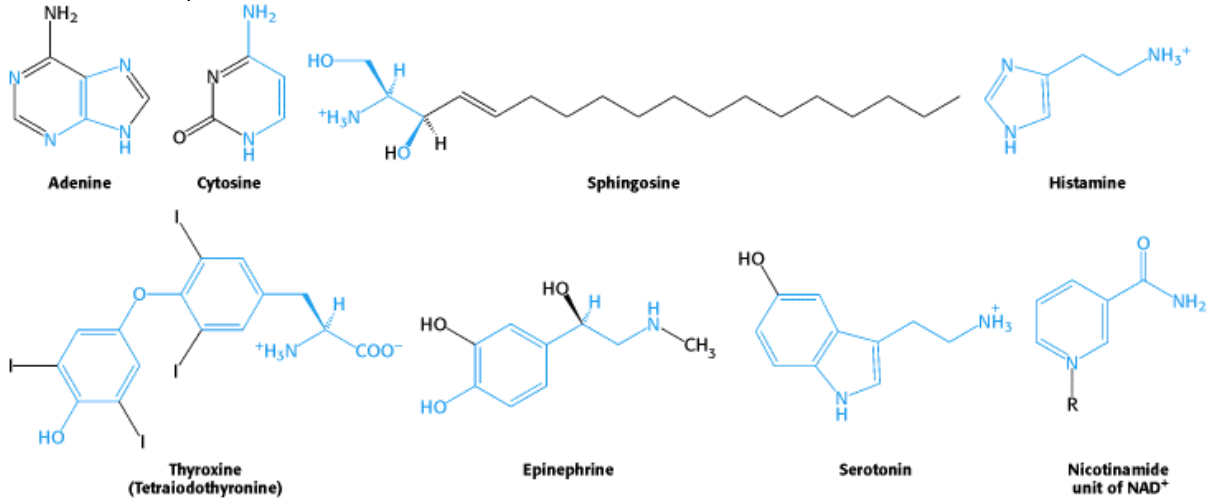


Amino asit biyosentezi feedback inhibisyonla düzenlenir. Amino asitlerin hücredeki miktarı bunların biyosentezinden sorumlu olan enzimlerin hücredeki miktarına ve aktivite seviyelerine bağlıdır. Bir biyosentetik yolda ilk irreversible reaksiyon genellikle önemli bir regülatördür. Metabolik yolun son ürünü (Z) bu reaksiyonu ($A \rightarrow B$) mümkün kılan enzimi inhibe eder.



Bu türlü bir metabolik kontrol metabolik enerjinin ve yapıtaşlarının (ör. Amino asitler) korunması için oldukça önemlidir. **Amino asitler bir çok biyomolekülün prekürsörüdür.** Protein ve

peptidlerin ana yapısal malzemeleri olmalarının yanında, amino asitler bir çok biyolojik molekülün sentezinde de prekürsör olarak kullanılırlar

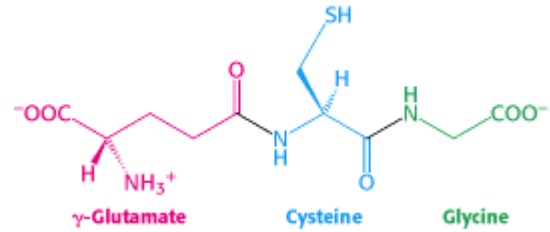


Purin ve pirimidinler büyük oranda amino asitlerden yapılırlar. Sfingolipidlerin sentezinde bir ara ürün olan sfingoşin reaktif ucunu **serinden** alır. Temel bir damar genişletici molekül olan **histamin** **histidin**in dekarboksilasyonu ile oluşur. Amino asit **tirozin**, **tiroksin** ve **epinefrin** hormonları ile kompleks bir polimerik pigment olan **melanin** için bir prekürsör olarak kullanılır. Bir nörotransmitter olan **serotonin** (5-hidroksitryptamin) ve NAD⁺'nin **nikotinamid halkası triptofandan** sentezlenir.

Bir tripeptid olan “**glutatyon**” sülfidril tamponu ve bir antioksidan olarak görev yapar

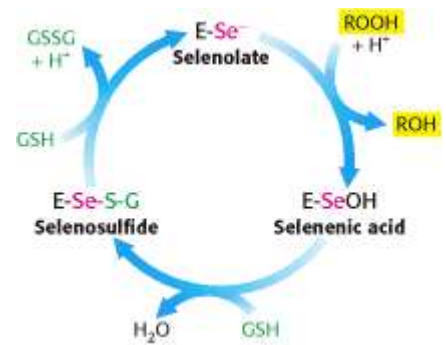
Sülfidril grubu taşıyan bir tripeptid olan glutatyon birkaç önemli fonksiyonu olan bir amino asit bileşiğidir.

Ör., hayvan hücrelerinde yüksek oranlarda (≈ 5 mM) bulunan glutatyon bir sülfidril tamponu gibi davranarak hücreleri oksidatif hasardan korur. Hücredeki indirgenmiş glutatyonun (GSH) konsantrasyonu oksidize olmuş glutatyondan (GSSG) yaklaşık 500 kat daha fazladır. GSSG **glutatyon redüktaz** ile GSH'ya reduklenir. Glutatyon aerobik yaşamın yan ürünleri olan zararlı **hidrojen peroksit** ve **organik peroksitlerle** reaksiyona girerek onları detoksifiye eder (zararsız hale sokar).



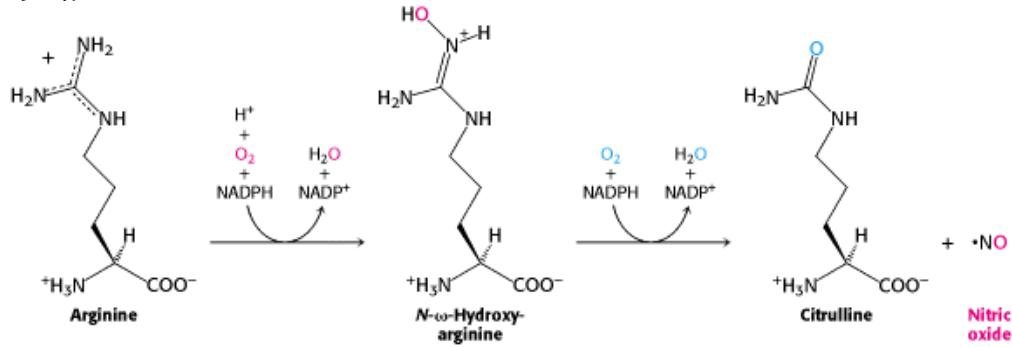
Glutatyon peroksidad bu reaksiyonu katalizleyen enzim olup, **selenyum (se)** taşıyan modifiye bir amino aside sahiptir. Bu modifiye amino asit bir sistein analogu olup **sülfür atomu yerine selenyum atomu taşır**.

Bu amino asitin selenat (E-Se⁻) formu peroksidi bir alkole indirger ve kendisi selenik aside (E-SeOH) dönüşür. Selenik asitle glutatyon kontağı sonucu bir selenosülfid yapı oluşur. İkinci bir glutatyon molekülü enzimin aktif formunu yeniden kazanması için selenosülfitle birleşir ve aynı zamanda oksidize glutatyon, GSSG açığa çıkar.



Kısa ömürlü bir sinyal molekülü olan “nitrik oksit**” argininden oluşur**

Nitrik oksit (NO) omurgalı hayvanların sinyal aktarım proseslerinde önemli bir mesaj molekülüdür. Bir serbest radikal olan bu gaz endojen olarak (hücrenin kendi içinde) nitrik oksit sentazla katalizlenen bir reaksiyon sonucu argininden yapılır. NADPH ve O_2 nitrik oksitin sentezi için gerekli elemanlardır.



NO sinyal transdüksiyonunda önemli bir enzim olan *guanilat siklaza* bağlanarak etkisini ortaya koyar. Bu enzim cAMP yapan adenilat siklaza homologdur. Ancak, NO bağlayan bir hem grubu taşır.

Memelilerde *porfirinler* “glisin” ve “süksinil CoA” dan sentezlenirler

Porfirinler meten (-HC=) köprüleri ile bağlanmış dört pirol halkasından oluşan halkasal bileşiklerdir. Porfirinlerin ilginç bir özelliği pirol halkasındaki azot atomunun metal iyonları bağlamış olmalarıdır. Buna, hemoglobindeki demir içeren “hem” grubu ve klorofilin magnezyum içeren “porfirin” grubu örnek verilebilir.

“Hem” grubu süksinil CoA ve glisinden sentezlenir. Buradaki glisin aktivasyonu için piridoksal fosfat da gerekir. Bu kondansasyon reaksiyonunun ürünü α - aminolevanilat (ALA)’dır. Reaksiyon serisi karaciğerdeki oran belirleyici enzim olan *ALA sentaz*la katalizlenir. ALA sentezi mitokondride olur. Sitozolde iki ALA molekülü birleşerek iki molekül su ve bir molekül **porfobilinojen** (PBG) oluşur. Reaksiyon *ALA dehidrataz*la katalizlenir. Bu enzim çinko (Zn) içerir ve kurşunla kuvvetli şekilde inhibe olur (kurşun zehirlenmesi)

Halkasal bir tetrapirrol (yani porfininin oluşması) oluşumu 4 PBG’nin kondansasyonu ile olur. Bu reaksiyonlar *PBG deaminaz* (HMB sentezi)’la katalizlenir.

“Hem” sentezindeki en son basamak diğer bir mitokondriyal enzim olan *hem sentaz*le ferrus formundaki demirin (Fe^{2+}) protoporfirinine içine sokulması ile olur.

Porfirin türevlerinin sentezini sağlayan son üç enzim ve *ALA sentaz* mitokondride bulunurken, diğer enzimler sitozolde bulunur. Mitokondri içermeyen olgun eritrositler hariç *hem* biyosentezi memeli hücrelerinin çoğunda oluşur. Ancak “hem” sentezinin yaklaşık % 85’i **kemik iliğindeki** eritrosit prokürsör hücrelerinde olur. Geriye kalan miktarın büyük bir kısmı ise karaciğer hücrelerinde olur.

Birçok ilaç ve ksenobiyotoğın metabolizmasında rol alan sitokrom P450 sistemi *ALA sentaz* ve *hem sentez* profillerinde değişiklik gösterir. Böyle bir metabolizma sırasında sitokrom P450 sistemi tarafından “*hem*” tüketilmesinde artış gözlenir. Bu da hücredeki *hem* konsantrasyonu düşürür. Bu durum tekrar ALA sentezinin indüklemesini ve ihtiyaç duyulan *hem* sentezinin yapılmasını uyarır.

Porfirinojenler genellikle renksizken, porfirinler renklidir. Tüm porfirinler 400 nm’de karakteristik bir absorpsiyona sahip olup, buna **Soret Bandı** denir (Charles Soret adına atfen). Porfirinler kuvvetli mineral asitlerde veya organik çözücülerde çözünüp UV ışığına tutulduklarında kırmızı floresan bir ışık yayarlar.

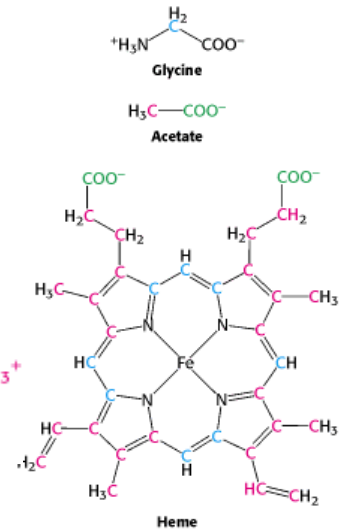
Normal şartlar altında ergin bir insanda saatte 100-200 milyon eritrosit parçalanır. Dolayısı ile 70 kg gelen bir insan bir günde 6 g hemoglobin dönüşümü yapar. Hemoglobin parçalandığında onu yapan **globin** proteini amino asitlerine parçalanırken, *hem*’deki demir ortama salınır ve yeniden kullanılır. *Hem*’lerin katabolizması *hem oksijenaz* enzimleri ile olur. “*Hem*” oksijenaz

sistemine geldiğinde demir ferrik forma (Fe^{3+}) oksitlenir ve “*hemin*” oluşur. NADPH ile *hemin* tekrar “*hem*”e indirgenir. Daha da NADPH varlığında porfirinin α - meten köprülerine oksijen ilave edilir ve ferrus demir (Fe^{2+}) tekrar ferrik forma (Fe^{3+}) oksitlenir. Daha da oksijen ilavesi ile **ferrik iyon** salınır ve **karbon monoksit** üretilir ve tetrapiröl halkasının kırılması ile **biliverdin** oluşur. Kuş ve amfibilerde yeşil biliverdin atılırken, memelilerde *biliverdin redüktaz* ile pirol halkaları arasındaki meten köprüsü indirgenir ve sarı bir pigment olan **bilirubin** üretilir. Periferel dokularda oluşan bilirubin plazma albüminine bağlanarak karaciğere taşınır ve orada metabolizma edilir. Karaciğerde **bilirubin** endoplazmik retikulumda **glukoronata** bağlanır ve bu bileşik **safra tuzu** olarak salınır.

Yüksek bilirubin seviyeleri *sarılığa* sebep olurlar. Bu durum hemolitik anemiden viral hepatite kadar ve pankreas kanserine kadar bir seri rahatsızlıkla sonuçlanır. Sarılık durumunda kanda bilirubin yüksek seviyelere çıkar, buradan diğer dokulara gelir ve onları sarı bir renge sokar. Bilirubin idrarda yaygın olarak **Ehrlich testi** ile belirlenir. Bu testte sulfanilik asit (Ehrlich ayırıcı) ile bilirubin bir araya geldiğinde kırmızı-pembe bir azo bileşiği oluşur.

Memelilerde ve bitkilerdeki sitokromlardaki ve diğer hemoproteinlerdeki hem grubunun ve bitkilerdeki klorofilin hem grubunun porfirin halkasının sentezinde de amino asitler önemli rol oynarlar. Radyoaktif izleme yolu ile, heme grubunun 8 karbonunun glisin alfa-karbon atomundan geldiği belirlenmiştir. Glisin karboksil karbonunun heme biyosentezinde kullanılmadığı saptanmıştır. Hem grubunun geriye kalan 26 karbonunun ise asetattan geldiği daha sonra belirlenmiştir. Burada da, asetatin metil grubu karbonu hem grubundaki 24 karbonun kaynağı olarak belirlenirken, 2 karbonun asetatin karboksil grubuna ait olduğu belirlenmiştir:

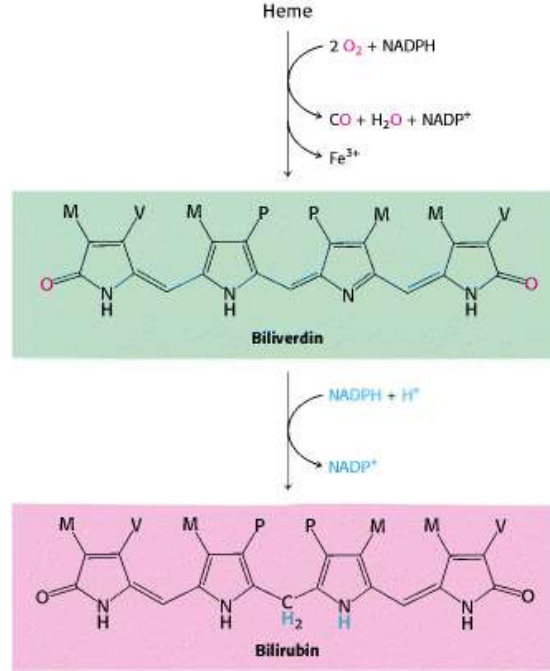
Böylece heme grubunun glisin ve aktive olmuş suksinatın (suksinil CoA'nın) kondensasyonundan oluşan bir prekürsörden yapıldığı belirlenmiştir. Böylece, porfirin biyosentezinde ilk basamak mitokondride bulunan ve piridoksal fosfatı kofaktör olarak kullanan *aminolevulinat sentaz* tarafından katalizlenen bir reaksiyonla **glisin** ile **suksinil CoA**'nın birleşerek *aminolevulinatı* oluşturması ile başlar.



İki molekül *aminolevulinat* birleşerek *porfobilinojen* oluşur. Daha sonra, 4 molekül *porfobilinojen* birbirine **porfobilinojen deaminaz** enzimi yardımı ile eklenerek lineer bir molekül olan *tetrapiröl* oluşur. Bu bileşik enzime bağlı kalır ve halkasal bir forma (üroporfirinojen III'e) dönüşür. Üroporfirinojen III bakteriler tarafından B12 vitamini ve yine fotosentetik bakteriler ve bitkiler tarafından klorofilin sentezinde anahtar bir konumda bulunur. Heme'in oluşumu için metabolik yol 8 adet α -aminolevulinat ile başlar.

Burada porfirin iskeleti artık oluşmuştur ve sonraki reaksiyonlar halkanın stürasyon oranında değişimler yaratır. Porfirin halkasının desaturasyonu ve iki propionat yan zincirinin vinil gruplarına dönüşümü ile *protoporfirin IX* oluşur. Demirin bağlanması ile (şelatlama) **miyoglobin**, **hemoglobin**, **katalaz**, **peroksidaz** ve **sitokrom c** gibi bir çok protein tarafından prostetik grup olarak kullanılan *heme* grubu oluşur. Ferrus demir (Fe^{2+})'in bağlanması *ferroşelataz* enzimi ile olur. Dokularda *ferritin* proteinine bağlanarak saklanan demir, kan plazmasında *transferrin*'e bağlanarak taşınır. Her *transferrin* iki ferrik iyonu (Fe^{3+}) bağlayabilir. Yaklaşık 80 Å yarıçapındaki ferritinin iç boşluğu öyle büyüktür ki bir anda 4500 ferrik iyonu bağlayabilir.

Normal bir insan eritrositi yaklaşık 120 gün yaşar. Heme grubunun parçalanmasında ilk basamak bu moleküldeki **meten köprüsünün** kırılmasıdır. Bunun sonucu olarak yeşil ve lineer bir tetrapiol pigment olan *biliverdin* ortaya çıkar. Biliverdinin merkezindeki meten köprüsü daha sonra *biliverdin redüktaz* ile indirgenerek **kırmızı** bir pigment olan **bilirubin** oluşur.



“Hem” parçalanması ürünleri olan ve vücudumuza aldığımız darbelerin belirleyicisi olan **biliverdin** ve **bilirubin**’in oluşumu. M, metil; V, vinil.

13 NÜKLEOTİD BİYOSENTEZİ

Birçok hayatsal fonksiyon için oldukça bol miktarlarda nükleotid sentezine ihtiyaç vardır. Ör. Komple genomun replikasyonunda kullanılmak için, genetik informasyonun RNA'ya transkripsiyonu için, evrensel enerji molekülü ATP'nin yapımı, bazı biyolojik proseselerde kullanılan GTP'nin yapımı, glikojen sentezinde kullanılan UDP-glukoz yapımı için, sinyal-iletim yollarında kullanıldıkları için (cAMP ve cGTP) nükleotid biyosentezine ihtiyaç vardır.

Bundan önceki dersimizde, azotun azot gazı gibi inorganik bir yapıdan amino asitlere NH_3 olarak nasıl verildiğini gördük. Bu amino asitlerden glisin ve aspartat nükleotid biyosentezinde oldukça önemli iki yapıdır. Çünkü, nükleotidlerin halkası önemli oranda bu iki amino asidin kullanılması ile oluşur. Ayrıca, yine aspartat ve başka bir amino asit olan glutaminin amino grupları nükleotidlerin yapısındaki amino gruplarını (veya azot molekülünü) sağlarlar.

Terapötik ajanların uygulanmasında nükleotidlerin biyosentez yolları bloke edilir. Böylece, yaygın olarak kullanılan bir çok kanser ilacı nükleotid biyosentezini bloke eden nükleotid analoglarıdır. Bu uygulamalarla, kanserli hücrelerde DNA replikasyonu gerçekleşmez ve hücre ölüme sürüklenir.

Nükleotid biyosentezi iki ana başlık altında incelenebilir:

1. *de Novo* (yani sıfırdan sentez)
2. Salvage (yani dışardan alınan besinlerle gelen (eksojen kaynaklı) bazların ya da endojen kaynaklı bazların yeniden kullanımı)

De novo yolla nükleotidler sıfırdan sentezlenirken, salvage (kazanım) yolu ile daha önce oluşmuş olan nükleotidler riboz şekere bağlanarak yeniden kullanılırlar.

Hem de novo ve hem de salvage (kazanım)yolu ile RNA'nın yapısına giren ribonükleotidler sentezlenir. Halbuki, DNA'nın yapısında deoksiribo-nükleotidler vardır. Bu durum, evrimsel açıdan, RNA'nın DNA'dan daha önce ortaya çıktığı görüşünü desteklemektedir. Deoksiribonükleotidler ribonükleotidlerden yapılırlar. Bunun için, deoksiriboz şekeri riboz şekerinin reduksiyonu ile oluşur. Ayrıca, timinde bulunan ve bu bazın urasilden farklı olmasını sağlayan metil grubu en son basamakta eklenir.

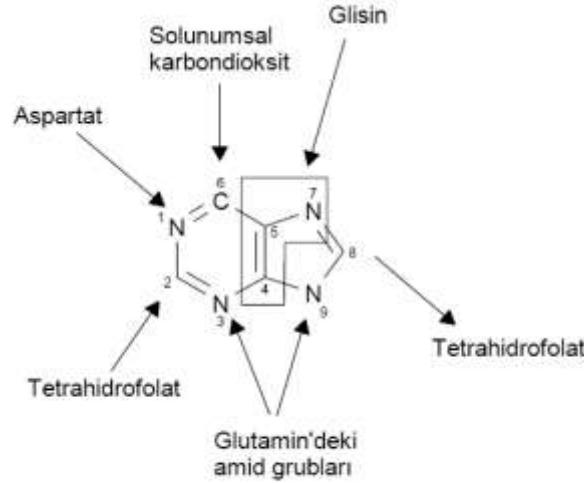
PÜRİN METABOLİZMASI

İnsan ve diğer memelilerde pürin nükleotidleri, nükleik asitlerin monomerik prekürsör gereksinimini karşılamak ve pürinlere ait diğer fonksiyonları için sentezlenirler. Bazı organizmalarda özellikle kuşlar, kurbağagiller ve sürüngenlerde pürin nükleotidlerinin sentezinin bir diğer fonksiyonu, azotlu atık ürünlerini ürik asit şeklinde atmak için bir kimyasal araç olmasıdır. Kuşlarda, sıçanlarda ve insanlarda, radyoaktif maddeler ile yapılan çalışmalarla, pürin bazında yer alan çeşitli atomların nereden köken aldıkları aşağıdaki şekilde gösterilmiştir. Pürin nükleotid çekirdeğinin N-1 atomu aspartatdaki α -amino grubundan, C-2 ve C-8 atomları formil-tetrahidrofolat'dan, N-3 ve N-9 atomları glutamindeki amid grubundan, C-4 ve C-5 ile N-7 atomları glisinin kendisinden gelirken, karbondioksitdeki karbon atomu C-6'yı oluşturmaktadır. Ayrıca nükleotid sentezi için de glukoz üzerinden sentezlenen riboz-5-fosfat ve enerji kaynağı olarak ATP gerekmektedir. *Pürin bazları* iki farklı mekanizma ile sentezlenebilirler.

Pürin bazları 1) *de novo* (sıfırdan) veya 2) salvage (kazanım) yolu ile sentezlenebilirler.

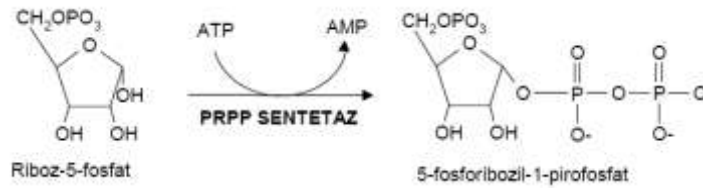
1) Pürinlerin sıfırdan (*de novo*) sentezi

Burada bazlar *de novo* olarak yani sıfırdan sentezlenirler. Pirimidinlerin tersine, pirimidin bazları riboz şekeri üzerinde parça parça eklenerek sentezlenirler. Pirimidinler gibi pürinlerin oluşumu da PRPP'ye ihtiyaç duyar. Ancak pürinler için PRPP, bazların onun üzerinde parça parça eklenerek oluşacağı bir kaide görevi yapar. Başlangıç ve aynı zamanda belirleyici basamak, pirofosfatın glutaminin yan zincirinden gelen amonyak ile yer değiştirmesidir.



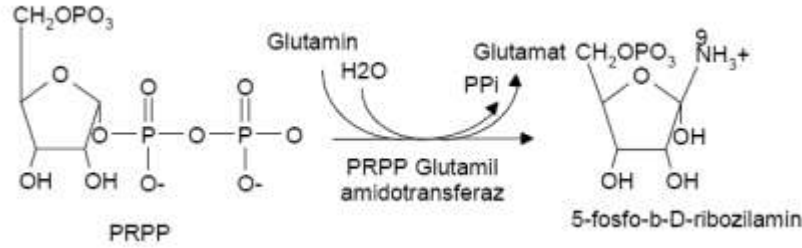
Şekil: Pürin moleküler iskeletinde yer alan atomların metabolik kaynakları.

Yeni baştan (*de novo*) pürin nükleotid sentezinde 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) oluşumu pürin nükleotidlerin sentezindeki ilk basamak olarak kabul edilir. Bu reaksiyon bir mol ATP'nin AMP'ye dönüştüğü fosforibozil pirofosfat sentetaz (PRPP sentetaz) tarafından katalizlenir. PRPP dönüşüm reaksiyonu, pürin nükleotidlerin *de novo* sentez reaksiyonlarının kontrolünde oldukça önemlidir. Aynı zamanda PRPP, pirimidin nükleotidlerin sentezinde de prekürsör olarak çalışır, ayrıca NAD ve NADP sentezi için de gereklidir. Bundan başka histidin ve triptofan biyosentezinde de PRPP kullanılır.



Şekil: Pürinlerin *de novo* sentezindeki 1. reaksiyon. 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) sentezi reaksiyonu.

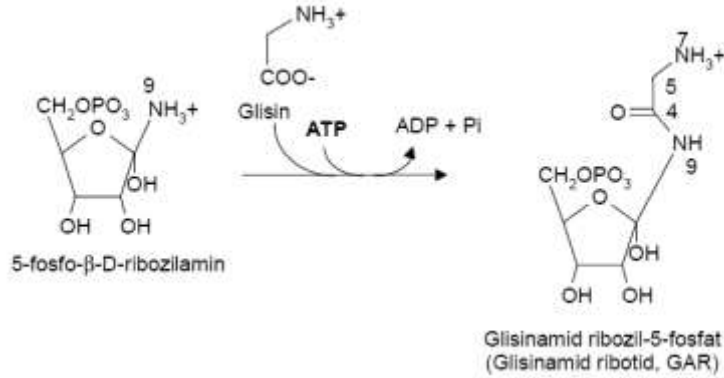
PRPP bundan sonra, “fosforibozil pirofosfat amidotransferaz” (PRPP-amidotransferaz) enzimi tarafından katalize edilen bir reaksiyonla *glutamin* ile reaksiyona girer ve pirofosfatı ayırarak 5-fosforibozil amin (PRA) ile birlikte *glutamik asidin* oluşumunu sağlar:



Şekil: Pürin sentezini oluşturan 2. reaksiyon. PRPP glutamil amidotransferaz tarafından katalize edilir.

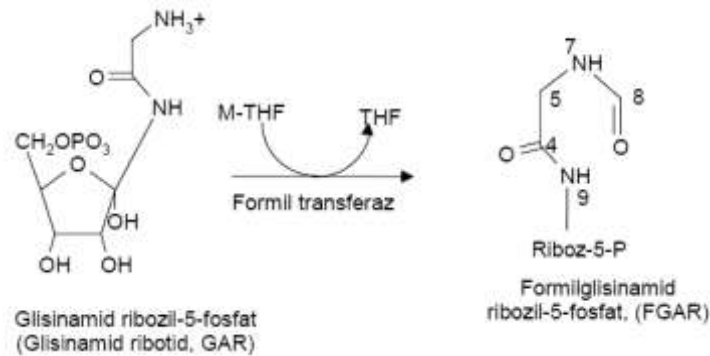
Bu basamaktan sonra, pürin halkasının oluşumu için 9 basamağa daha ihtiyaç vardır. Ancak, ilk 6 basamak analog reaksiyonlar olup, her basamak karbona bağlı oksijen atomunun ATP kullanılarak fosforilasyonu ve daha sonra oluşan fosforil grubunun amonyakla (veya bir aminle) yer değiştirmesine dayanır.

Oluşan “5-fosforibozilamin”, *glisin* ile reaksiyona girerek, *glisinamid ribozilfosfat* (*glisinamid ribotid*=GAR) oluşturur. *Glisin*, 4. ve 5. karbonları ve 7. pozisyonundaki azotu sağlarken, *glutaminin* amido grubu, sonuçta ortaya çıkan pürin halkasının 9 nolu azotunu verir. Reaksiyonu katalize eden enzim, ATP gerektirmesi ve bu reaksiyonda ADP ile fosfat ortaya çıkması nedeni ile **glisinamid kinosentetaz** (veya **GAR sentetaz** olarak tanımlanır:



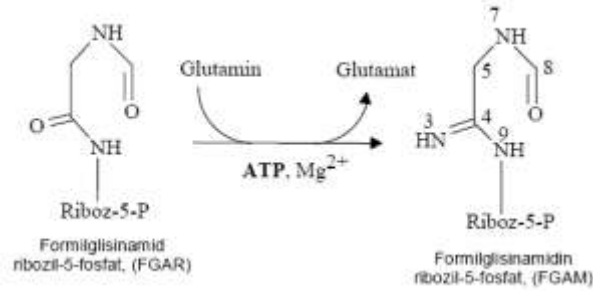
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 3. reaksiyon. Glisinamid ribozil-5-fosfat sentezi.

Glisinamid ribozilfosfatın N-7'si bundan sonra formile edilir. Bunun için *N5, N10-meteniltetrahydrofolat* ve **glisinamid ribozilfosfat formiltransferaz** enzimi gerekir. Reaksiyonda THF (tetrahydrofolat) tarafından formil grubu pürin halkasının C-8 pozisyonunu oluşturacaktır. Reaksiyon sonucunda *formil glisinamid ribozilfosfat* (FGAR) meydana gelir.



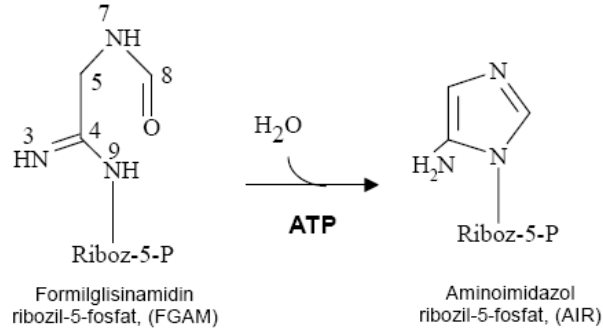
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 4. reaksiyon. Formil transferaz tarafından katalize edilen reaksiyon

“Amid” vericisi olarak yine *glutamin* kullanılarak, formil glisinamid ribozilfosfat.ın C4.ünde amidasyon meydana gelir ve *formilglisinamidin ribozilfosfat* oluşur (FGAM). Bu reaksiyon, glutamine ek olarak, ATP gerektiren **formil-glisinamidin ribozilfosfat sentetaz** tarafından katalize edilir. Amidin azotu pürinde 3. konumdaki atomu oluşturur:



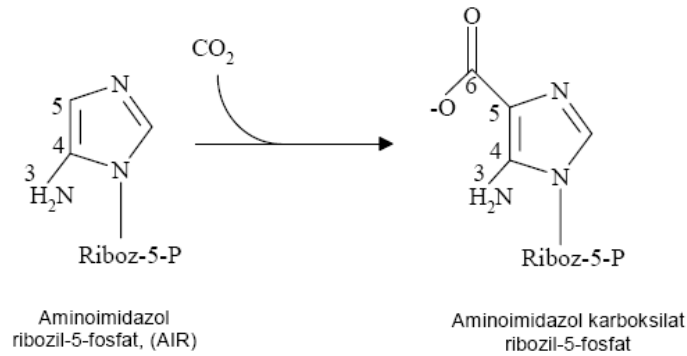
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 5. reaksiyon. ATP barçanan pürin sentez reaksiyonu.

İmidazol halkasının kapanması ile oluşan “5-aminoimidazol ribozilfosfat (AIR)” reaksiyonu, **aminoimidazol ribozilfosfat sentetaz** enzimi tarafından katalize edilir. Reaksiyonda bir ATP daha kullanılır:



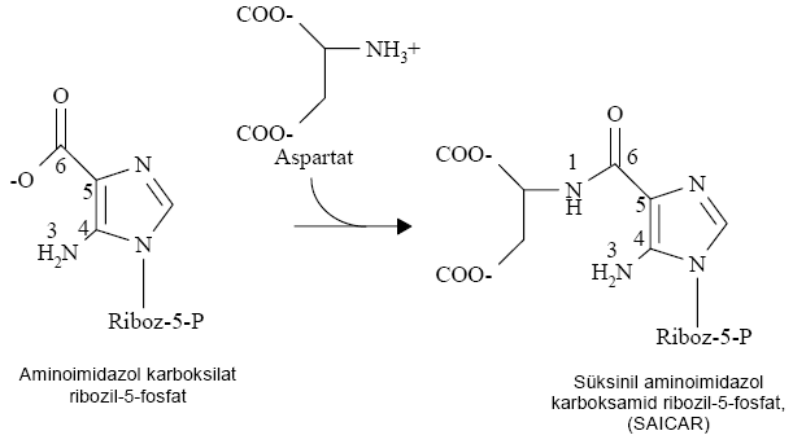
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 6. reaksiyon. ATP kullanılarak aminoimidazol ribozil-5-fosfat sentez reaksiyonu.

Sentez, öncü bileşiğe bir karbonil grubunun eklenmesi ile ve *aminoimidazol karboksilat ribozilfosfat* (5-amino-4-karboksi-aminoimidazol ribozilfosfat) oluşumu ile devam eder. Karbonil grubunun kaynağı solunumdan gelen CO₂'dir:



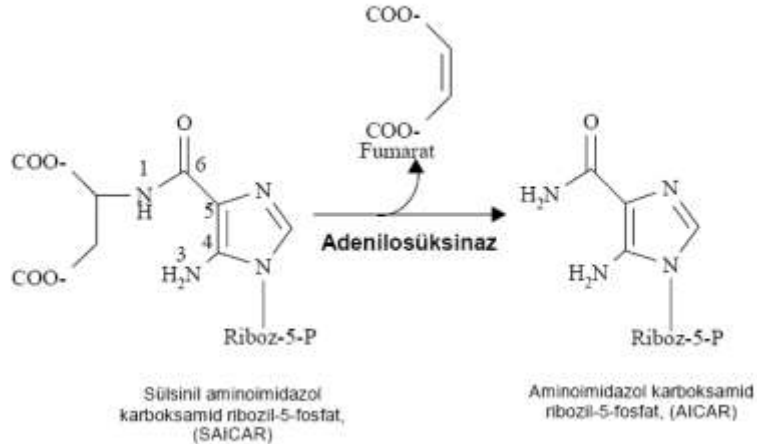
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 7. reaksiyon. Solunumdan gelen karbondioksitin yapıya katıldığı reaksiyon.

Pürin çekirdeğinin N-1 konumundaki azotun kaynağı, aspartatın α-amino grubudur. Aspartatın α-amino grubu yeni ilave edilmiş bulunan karboksilat grubu ile amid oluşturmak üzere bağlanır. Meydana gelen yapı SAICAR şeklinde kısaltılan, N-süksinilo-5-aminoimidazol-4-karboksamid ribozilfosfat'dır:



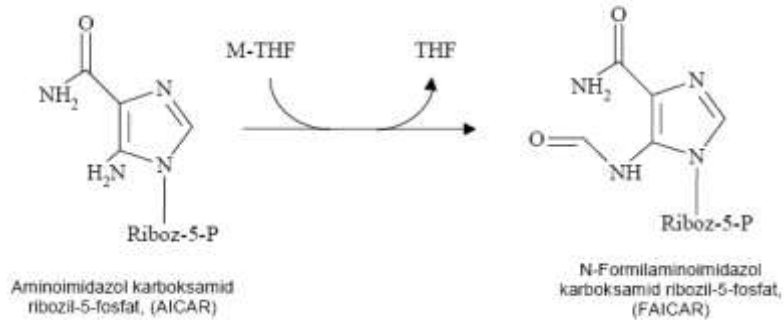
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 8. reaksiyon. Aspartatın yapıya katılması ile amino grubu nükleotid sentezinde 1 numaralı pozisyonundaki atomu oluşturmaktadır.

SAICAR'ın süksinil grubu, liyaz tipi bir enzim olan **adenilosüksinaz** tarafından katalizlenen nonhidrolitik bir koparma reaksiyonu ile fumarik asit şeklinde ayrılır ve 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribozilfosfat(AICAR) ortaya çıkar:



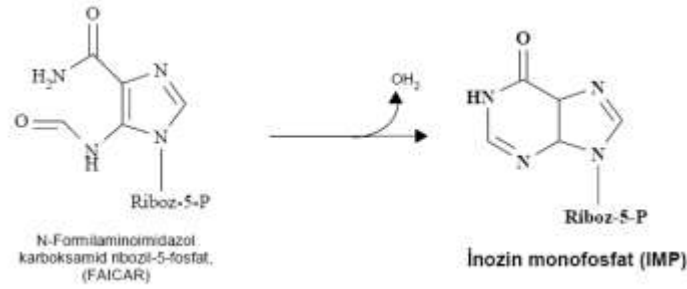
Şekil: Pürin sentezini oluşturan 9. reaksiyon. Aspartattaki amino grubu fumaratın ayrılması ile yapıya yerleşir.

Kalan aminoimidazol karboksamid ribozilfosfat (AICAR), bundan sonra **formiltransferaz** tarafından katalize edilen bir reaksiyon ile formiltetrahidrofolat tarafından formile edilerek N-formil aminoimidazol-4-karboksamid ribozilfosfat (FAICAR) oluşur. Yeni eklenen karbon, pürin çekirdeğinin C-2'sini oluşturur:

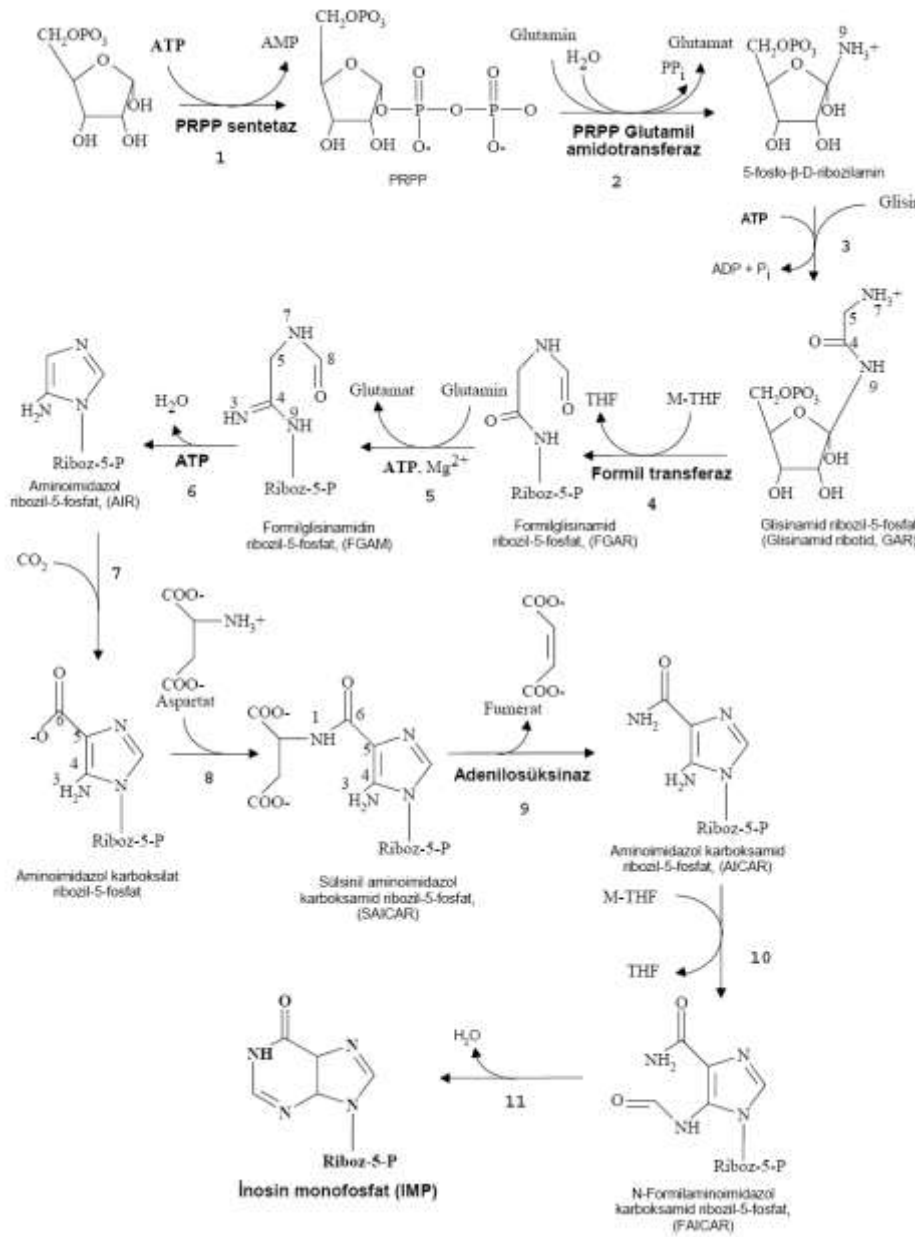


Şekil: Pürin sentezini oluşturan 10. reaksiyon. THF'in ikinci defa nükleotid sentezine tek karbonlu grub katılması reaksiyonu.

Halka kapanması, artık **IMP siklohidrolaz (İnozin monofosfat sentaz)** aracılığı ile oluşur ve ilk pürin nükleotidi, *inozinik asit (inozin monofosfat, IMP)* oluşur:



Şekil: Pürin sentezini oluşturan 11. reaksiyon. Pürin nükleotid sentezinde oluşan ilk nükleotid İnozin monofosfatdır.



Şekil: Pürin biyosentezinin tamamı.

Özet olarak de novo pürin biyosentezi aşağıdaki gibi gerçekleşir:

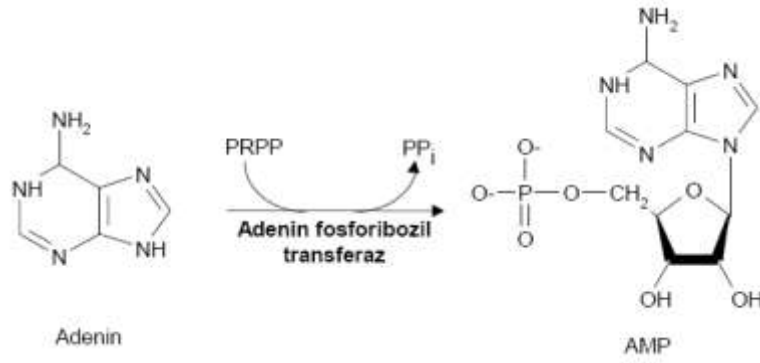
1. Glisinin karboksil grubu fosforilasyonla aktive olur ve fosforibozilaminin amino grubu ile birleşir.
2. Format aktive olur ve bu amino grubuna bağlanarak formilglisinamin ribonükleotid oluşur.
3. İçerdeki amid grubu aktive olur ve glutaminden gelen amino grubunun ilavesi ile bir amidine dönüşür.
4. Bu reaksiyonun ürünü olan formilglisinamid ribonükleotid ATP kullanılarak halkasal bir yapı kazanır ve pürinlerde bulunan 5 kenarlı bir imidazol halkasını verir.
5. Bikarbonat fosforilasyonla aktive olur ve bu, halkasal yapıdaki dış amino grubuna eklenir.
6. İmidazol karboksilat grubu yeniden fosforile olup aktive edilir ve fosfat grubu aspartattan gelen bir amino grubu ile yer değişir. Böylece ilk 6 analog basamakta glisin, format, amonyak, bikarbonat ve aspartat bağlanarak iki atom hariç bir pürin halkasındaki bütün atomları yerli yerine koyar.

Üç ilave basamakla pürin halkası bitirilir. Fumarat yapıdan uzaklaştırılarak aspartattan gelen azot atomunun imidazol halkasına yerleşimi sağlanır. Daha sonra N^{10} -formiltetrahidrofolattan bir formil grubu bu azota eklenir ve oluşan ürün su kaybederek inozinat (IMP) oluşur. Birkaç basamakta IMP'den AMP ve GMP oluşur. İnozinattan adenilat sentezi 6. C'daki karbonil oksijenin amino grubu ile yer değiştirmesi ile olur. Burada da yine, önce aspartat ilavesi, fumarat ayrılması sonucu bu amino grubu halka üzerine yerleştirilmiş olur. Guanilat (GMP) önce inozinatın ksantilata oksidasyonu ve onun da 2. C atomuna amino grubu ilavesi ile yapılır.

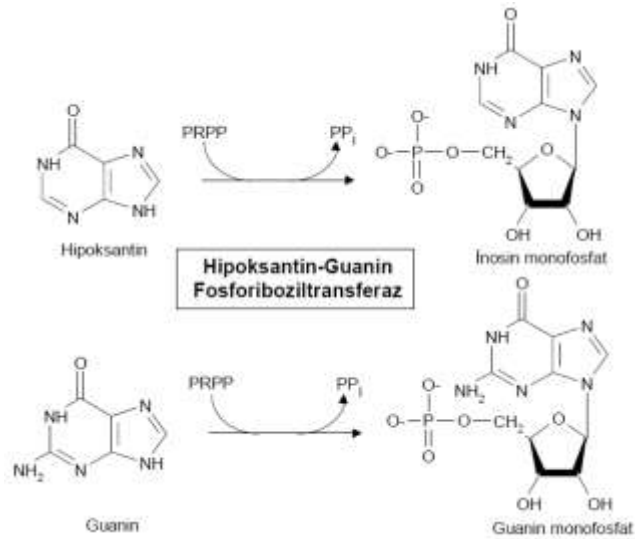
2) Pürinlerin yapımında salvage (kazanım) yolağı

Pürinlerin salvage (kazanım) yolu ile yeniden kullanıma sokulmaları sonucu hücre önemli oranda enerji kazancı sağlar. Burada bazlar nukleik asitlerin ve nükleotidlerin hidrolitik parçalanması ile açığa çıkan pirimidin halkalarının yeniden kullanılması (salvage) ile yapılabilirler.

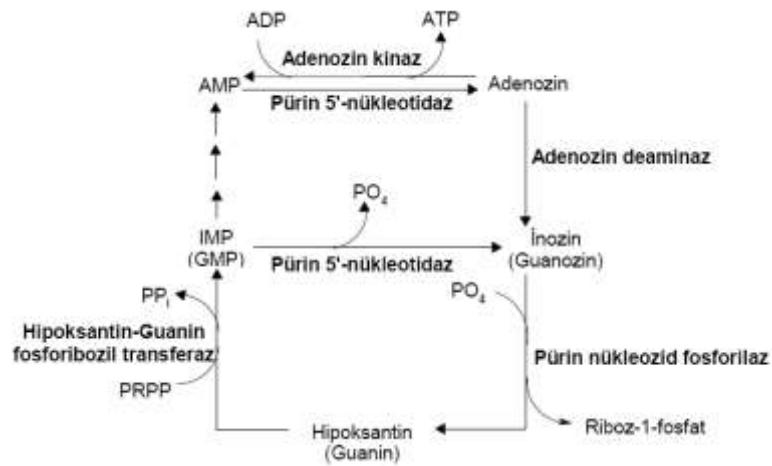
Nükleotidlerin turnover (geri dönüşüm)'ünden veya besinlerden sağlanan serbest pürinler *oritidilatın* oluşumuna benzer biçimde PRPP'ye eklenerek pürin nuklozid monofosfatları oluşturabilirler. Salvage (kazanım) yolunda iki enzim pürin bazlarının bu çeşit yeniden kullanımını mümkün kılarlar. Bunlar, *adenilatın* oluşumunu sağlayan “adenin fosforibozil transferaz” ve hem *guanilat* ve hem de *inozinatın* oluşumunu sağlayan “hipksantin-guanin fosforibozil transferaz”dır. *Inozinat* hem “adenilat” ve hem de “guanilat”a prekürsör olatak kullanılabilir.



Şekil: Adenosil fosforibozil transferaz tarafından katalizlenen reaksiyon ile adenin'in tekrar nükleotid oluşturma reaksiyonu.



Şekil: Hipoksantin guanin fosforiboziltransferaz aktivitesi ile tekrar nükleotid oluşturma reaksiyonu.



Şekil: Pürin nükleotidlere ait metabolik döngü.

Benzer salvage (kazanım) yolları pirimidinlerde de vardır. Pirimidin fosforibozil transferaz urasili PRPP'ye bağlarken, sitozini bağlayamaz.

Deoksiribonükleotidler ribonükleotidlerden bir radikal mekanizması ile yapılırlar. DNA'nın prekürsörleri olan deoksiribonükleotidler RNA'nın prekürsörü olan ribonükleotidlerin indirgenmesi ile yapılırlar. Burada, riboz şekerin 2'-hidroksil grubu bir hidrojen atomu ile yer değiştirir. Bunun için indirgeyici ajan NADPH'tır. Bütün 4 ribonükleotid (A, G, C, T) için de ribonükleotid reduktaz üzerinde oluşturulmuş bir tirozil radikal kullanılır.

Timidilat deoksiuridilatın metilasyonu ile oluşur

Pirimidin sentez yolu ile oluşan urasil DNA'nın yapısına girmez. Bu nedenle bunun yerine timinin oluşması gerekir. Timin, urasilin metilenmiş analogudur. Bu nedenle urasilden timinin oluşması için ekstradan bir basamağa daha ihtiyaç vardır ve bu basamak *timidilat sentaz tarafından katalizlenir*. Bu reaksiyonda metil vericisi s-adenozilmetiyonin olmayıp, N^5, N^{10} -metilentetrahidrofolattır. Bir kaç önemli antikanser ilaç timidin sentezini bloke eder.

Hızlı bölünen hücreler (ör. Kanser hücreleri) DNA sentezi için büyük miktarda timidilata ihtiyaç duyarlar. Bunun için timidilat sentaz ve dihidrofolat reduktaz hedef enzimlerdir. Önemli bir antikanser ilaç olan *fluorourasil* in vivo olarak *fluorodeoksiuridilata* (F-dUMP) dönüşür. Bu dUMP analogu irreversibl olarak timidilat sentazı inhibe eder (normal substratta C-5 atomundaki H⁺ iyonu uzaklaştırılabilirken, bu analogda bunun yerine F⁺ bulunur ve enzim tarafından uzaklaştırılmaz). TMP'nin sentezi ayrıca tetrahidrofolatın yeniden oluşumu bloke edlierek de başarılabilir. Burada, dihidrofolat reduktazın inhibitörleri ve dihidrofolatın analogu olan *aminopterin* ve *methotrexate* (amethopterin) kullanılır.

Methotrexate önemli bir antikanser ilaç olmasına rağmen, kan iliği hücreleri, sindirim sistemindeki epitel hücreleri ve saç kökü folikülleri gibi hızlı bölünen hücrelerdeki DNA sentezini de bloke eder. Dolayısı ile bu antikanser ilaçla tedavi görmüş hastalarda bağışıklık sistemi zayıflar, mide bulantısı olur ve saçları dökülür.

Nükleotid biyosentede bazı anahtar basamaklar amino asit biyosentezindeki gibi feedback inhibisyonla regüle olurlar. Ör., aspartat transkarbamoylaz (ATC) böyle bir enzimdir. Bu enzim ATP tarafından aktive olurken, pirimidin biyosentezinin son ürünü olan CTP tarafından inhibe olur. Karbamoyl fosfat sentetaz da hem ökaryot ve hem de prokaryotlarda feedback inhibisyonla regüle olan bir enzimdir.

Pürin nükleotidlerin biyosentezindeki birkaç basamak da bu çeşit inhibisyonla regüle olur.

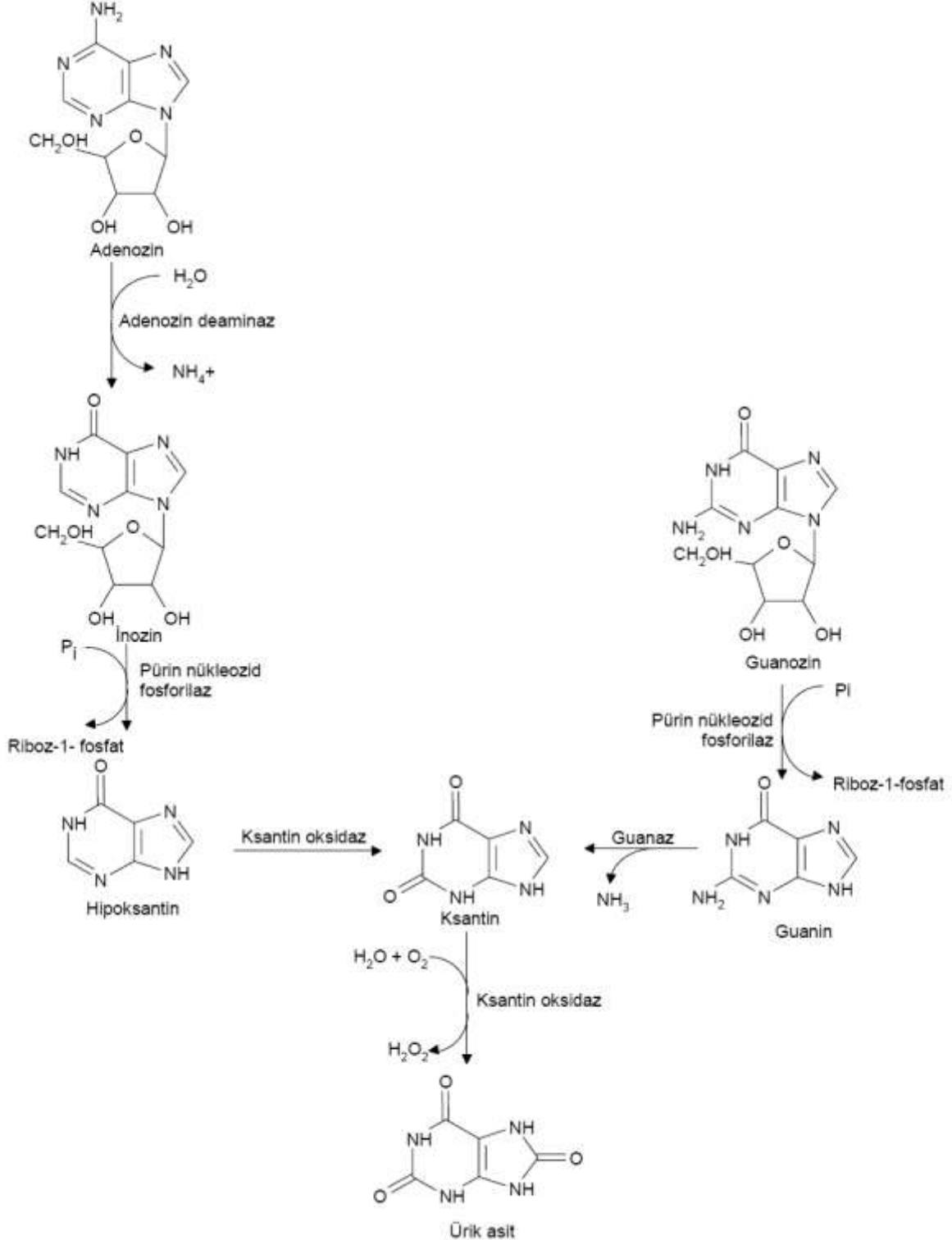
NAD⁺, FAD, ve Coenzim A (CoA) ATP'den oluşurlar

Nikotinat (niasin veya B₆ vitamini olarak da bilinir) triptofandan sentezlenir. Eksikliği, pellagra adı verilen ve deri döküntüsü, ishal ve zihinsel fonksiyon kaybı şeklindeki bir hastalıkla kendini belli eder. *Flavin adenin dinükleotid* (FAD) riboflavin ve iki molekül ATP'den yapılır. Coenzim A'nın AMP'si de ATP'den gelir. NAD⁺, FAD, ve CoA'nın ortak özellikleri ATP'den AMP'nin bir fosforlanmış ara ürüne transferidir.

İnsanlarda pürinler ürata (ürik asit) parçalanır

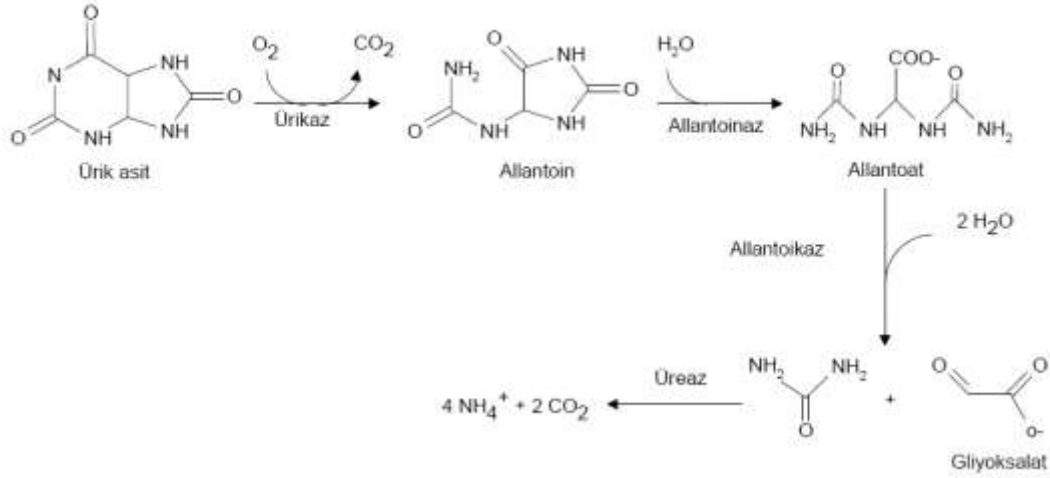
İnsanlarda pürinlerin son yıkım ürünü ürik asittir. Pürin nükleozid fosforilaz ürünleri olan *guanin* ve *hipoksantin*, sırasıyla **guanaz** ve **ksantin oksidaz** enzimleri tarafından katalize edilen reaksiyonlarla ksantin üzerinden dışarı atılmak için ürik asite çevrilir. Bu reaksiyonlarda ksantin oksidaz iki basamağı katalizler ve her ikisinde de moleküler oksijen kullanılır. Ancak, oluşan

ürünlerden biri de hidrojen peroksittir. H_2O_2 , katalazla H_2O ve O_2 'e parçalanır. Ksantin oksidaz, *karaciğer, ince barsaklar* ve *böbrekte* çok aktif olup, bulunmadığı zaman ürik asit oluşmaz. Barsak florasında yer alan bakteriler, besinlerdeki nükleik asitlerden bir miktar ürik asit üretirler. Emilen bu ürik asidin (ekzojen kaynaklı), idrar ürik asidine fazla bir katkısı yoktur. İdrardaki ürik asit endojen kaynaklıdır. Ürik asitin serumdaki yüksek seviyesi **gut hastalığı** ile ilişkilidir. Bu hastalıkta bu maddenin kristalleşmiş tuzunun sebep olduğu eklem ve böbrek hasarları oluşur. Bu durumdaki hastalar genel olarak ksantin oksidazın bir inhibitörü olan “allopürinol” ile tedavi edilirler.



Şekil: Pürin nükleozidlerinin yıkımlarındaki ortak molekül ürik asittir.

Aşağı primatlarda ve diğer memelilerde, ürik asit **ürrikaz** denilen bir enzim tarafından suda çözünen allantoin'e hidroliz edilir. Kurbağagiller, kuşlar ve sürüngenlerde ürikaz aktivitesi yoktur. Bu hayvanlar, gerek pürin metabolizmasının gerekse azot (protein) metabolizmasının son ürünü olarak ürik asit ve guanin atılımı yaparlar.



Şekil: Bazı organizmalarda ürik asit daha ileri oksidasyonlara uğramaktadır.

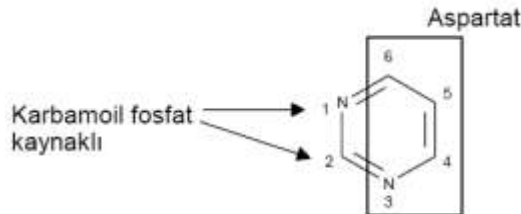
PİRİMİDİN METABOLİZMASI

Pirimidin bazları da pürin bazlar gibi 1) *de novo* (sıfırdan) ve 2) salvage (kazanım) yolu ile sentezlenebilirler.

1) Pirimidinlerin sıfırdan (*de novo*) sentezi

Pirimidinlerin (T, G, C) *de novo* sentezde önce pirimidin halkası oluşur ve daha sonra bu pirimidin halkası riboz şekere bağlanır. Halbuki, pürin (G ve A) biyosentezinde riboz şekerine karbon ve azotlar parça parça eklenerek bir pürin halkası oluşuyordu. Pirimidin nükleotidleri, pürin nükleotidlerinde olduğu gibi heterosiklik bir halka sistemi taşırlar ve benzer kimyasal ve fizyolojik özelliklere sahiptirler. Her ne kadar pirimidin çekirdeği daha basit ve sentez yolu daha kısa ise de bazı ortak öncü bileşikler (prekürsörleri) kullanılır. *Pirimidin nükleotidlerinin sentezi için PRPP, glutamin, CO_2 ve aspartat kullanılır.* Pürin nükleotid sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat, pirimidin metabolizmasında sadece Timidin nükleotid sentezi için kullanılmaktadır. Riboz-5-fosfat bağlanması ise pürin nükleotid sentezinden farklı olarak reaksiyonun ileri aşamalarında gerçekleşir.

Pirimidin halkası *de novo* olarak bikarbonat, aspartat ve glutaminden oluşur:



Şekil: Pirimidin bazların *de novo* sentezinde atomlar karbamoil fosfat ile aspartat'dan kaynaklanırlar.

Bikarbonat ve diğer oksijenli karbon bileşikler fosforilasyonla aktive hale getirilirler. Pirimidinlerin *de novo* sentezinde ilkin pirimidin halkası tamamen yapılır ve daha sonra riboz şekerine eklenir. Pirimidinlerin *de novo* sentezinde ilk basamak iki molekül ATP kullanılarak

birkaç basamakta bikarbonat ve amonyaktan karbamoyl fosfatın sentezi ile başlar (üre döngüsünü hatırlayınız). Bu rekasiyon karbamoyl fosfat sentetazla katalizlenir.

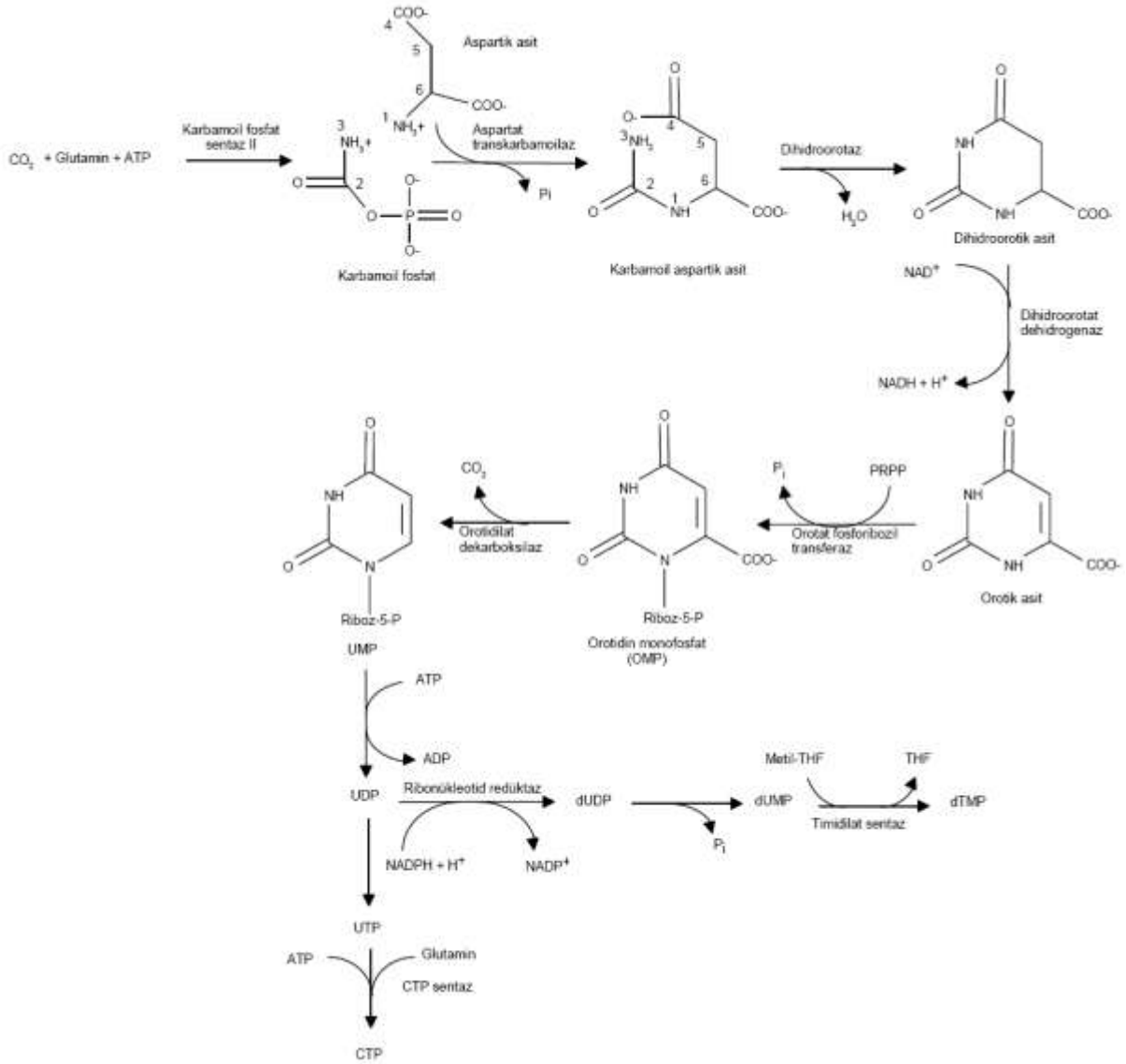
Bu sentez sırasında ilkin bikarbonat ATP ile fosforile olur ve karboksifosfat oluşur. Bu bileşik de amonyak rekasiyona girere ve karbamik asit oluşur. En son basamakta karbamoyl fosfat sentetaz ile bu bileşik fosforile edilir ve karbamoyl fosfat oluşur. Glutaminin yan zinciri amonyak oluşturmak üzere hidroliz olur. Karbamoyl fosfat sentetaz amonyak kaynağı olarak glutamin kullanır ve sonuçta glutamat ve amonyak ortaya çıkar. Orotat PRPP'den bir riboz halkası alarak pirimidin halkasına dönüşür.

Karbamoyl fosfat aspartat transkarbamoylaz enzimi yardımı ile aspartatla reaksiyona girerek karbamoyl aspartatı oluşturur. Bu bileşik daha sonra halkasal bir forma, dihidroorotata dönüşür. Bu da NAD⁺ ile oksitlenerek orotatı yapar. Bu basamakta orotat ATP kullanılarak riboz şekerine bağlanır ve ribozun aktive formu olan 5-fosforibozil-1-pirofosfat (PRPP) oluşur. Orotat PRPP ile rekasiyona girerek bir çeşit pirimidin nükleotid olan orotidilatı oluşturur. Bu bileşikte daha sonra uridilatı (U) oluşturmak üzere oritidilat dekarboksilaz ile dekarboksile olur. Oritidilat dekarboksilaz en etkin enzim sistemlerinden biridir. Bu enzimin yokluğunda bu rekasiyon oldukça yavaş olur. Böyle tek bir rekasiyonun 78 milyon yıl alabileceği hesaplanmıştır. Halbuki, enzimle bu reaksiyon bir saniyede gerçekleşir. Yani, enzim reaksiyon hızın 1017 kez arttırmaktadır.

Pirimidin halkasının sentezi, hücrenin *sitozölünde* bulunan **karbamoil fosfat sentaz** tarafından katalizlenen bir reaksiyonla, glutamin, ATP ve CO₂'den karbamoil fosfat oluşumu ile başlamaktadır. Burada kullanılan karbamoil fosfat sentaz **sitoplazmik** kökenlidir (daha önce görmüş olduğumuz üre sentezinde yer alan karbamoil fosfat sentaz, mitokondriyal kökenli bir izoenzimdir). Sadece pirimidin sentezinde kullanılan sitoplazmadaki bu reaksiyonu, karbamoil fosfat ile aspartatın kondensasyonu takip eder ve reaksiyon sonucunda “karbamoil aspartat” oluşur. Reaksiyon **aspartat transkarbamoilaz** tarafından katalizlenir.

Daha sonraki reaksiyon karbamoil aspartat'ın, **dihidroorotaz**'ın katalitik etkisiyle halka kapanması ve su kaybı ile “dihidroorotik asit” oluşumu takip eder. Halka içerisinden 2 hidrojen atomunun çıkarılması ile oluşan “orotik asit” ise, kofaktör olarak NAD kullanılan **dihidroorotat dehidrojenaz**'ın katalitik etkisiyle gerçekleşir. Bundan sonraki basamakta riboz-5-fosfat birimi eklenerek orotidilat (orotidin monofosfat, OMP) ortaya çıkar. Bu reaksiyon pürin metabolizmasında yer alan “hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz” ve “adenin fosforibozil transferaz” enzimlerine benzer bir enzim ile katalizlenir: **orotat fosforibozil transferaz**. İlk gerçek pirimidin nükleotidi üriditilat (üridin monofosfat), OMP'nin dekarboksilasyonu ile ortaya çıkar ve reaksiyon **orotidilat dekarboksilaz** tarafından katalizlenir.

Pirimidin nükleotidlerin de novo sentezinde yer alan bütün enzimler sitozolik olmasına rağmen “dihidroorotat dehidrojenaz” mitokondriyal bir enzimdir. Pirimidin nükleozid monofosfatları, pürin nükleozid monofosfatların daha ileri fosforilasyonu için kullanılan fosforilasyon basamaklarını kullanarak di- ve trifosfatlara dönüştürülür. UTP'deki amino grubu, glutamin tarafından sağlanır ve ATP gerektiren bir reaksiyonla CTP'ye aminlendirilir. Pirimidin nükleozid difosfatlarının, kendilerine uyan 2' -deoksi nükleozid difosfatlara indirgenmeleri de yine pürin nükleotidleri için kullanılan mekanizmalarla gerçekleşir.



Şekil: Pirimidinlerin de novo sentezi.

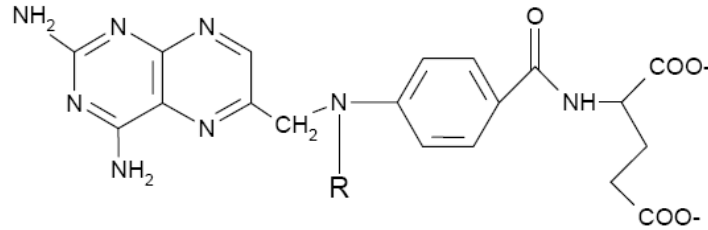
Pirimidin nükleotid biyosentezinde tetrahidrofolatın kullanıldığı tek reaksiyon “timidilat (timidin monofosfat)” oluşumudur. 2'-deoksi UMP, metil vericisi olarak N5,N10-metilen tetrahidrofolat kullanılan **timidilat sentetaz** tarafından metillendirilir. N5,N10-metilen tetrahidrofolat'ın dUMP'nin C5'ine bir metil grubu olarak eklenen metilen grubu redükte olmak zorundadır. Metilen, bir metil grubuna indirgenirken tetrahidrofolat taşıyıcısı dihidrofolata yükseltgenir ve reaksiyonun net redoks durumu böylelikle değişmemiş olur. dUMP'nin TMP'ye metilasyonu sonucunda, tetrahidrofolatın dihidrofolata oksidasyonu ile serinin hidroksimetil grubunda bir metil grubuna indirgenme olur. Folat taşıyıcısını kullanmaya devam etmek için hücrenin mutlaka dihidrofolatı tetrahidrofolata indirgemesi gerekir. Bu reaksiyonu, dihidrofolat redüktaz enzimi katalizler.

Diğer önemli pirimidin olan sitidin nasıl oluşmaktadır?

Bu pirimidin urasil bazından sentezlenir. Anacak, bunun için UMP'nin önce UTP'ye dönüşmesi gerekir. Difosfat ve trifosfatların nükleotidlerin aktif formları olduklarını biliyoruz. Nukleozid monofosfatlar nukleozit trifosfatlara birkaç basamakata dönüşürler. Nukleosid monofosfatlar önce spesifik nukleozit monofosfat kinazlarla difosfatlara dönüştürülürler. Nukleozit difosfatlar

spesifik nukleozit difosfat kinazlarla nukleozit trifosfatlara dönüştürülürler. CTP, UTP'nin aminasyonu ile oluşur Uridin trifosfat oluştuktan sonra, bunun üzerindeki karbonil grubunun yerine bir amino grubu transfer edilerek sitidin trifosfat oluşturulur. Bu reaksiyon karbamoyl fosfatın oluşumundaki gibi enerji kaynağı olarak ATP kullanır ve amino grubunu da glutamin sağlar.

Pirimidin biyosentezini inhibe eden ilaçların başında “5-fluorourasil” ve “metotreksat” gelir. Her iki ilaç da kanser tedavisinde aktif olarak kullanılmaktadır. Bunlardan 5-fluorourasil, pirimidin kurtarma (salvage) yollarından biriyle deoksiribonükleotid formu olan 5-fluorodeoksiüridilat'a dönüştürülmektedir. 5-Fluorodeoksiüridilat kuvvetli bir şekilde timidilat sentaza bağlanarak enzimi inhibe eder. Metotreksat da dihidrofolat redüktaz aktivitesini spesifik bir şekilde inhibe etmektedir. Metilen tetrahidrofolat sentezinin durmasına bağlı olarak dTMP sentezi de durmaktadır. Metotreksat bütün hücreler için toksik olmasından dolayı dikkatli kullanmak gerekir. Genelde uzun bir tedavi dozunda metilen THF'a dönüşebilen 5-formil THF'da beraberinde verilmektedir.



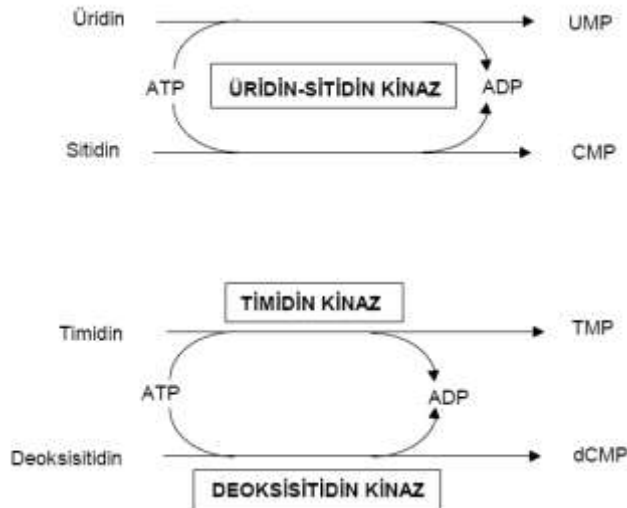
R = CH₃, Metotreksat, (Ametopterin)

R = H, Aminopterin

Şekil: Kanser tedavisinde oldukça etkin olarak kullanılan Metotreksat ve aminopteri'nin moleküler yapıları.

2) Pirimidinlerin yapımında salvage (kazanım) yolu

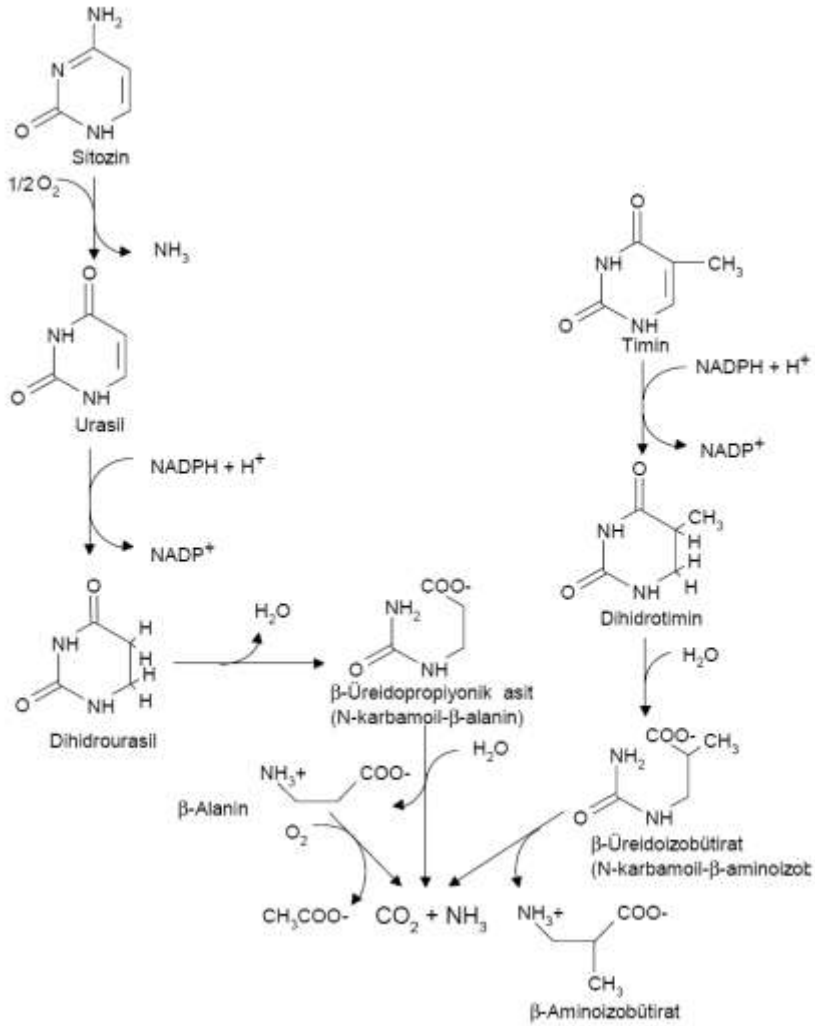
Pirimidin nükleozidleri olan üridin, sitidin ve timidin **üridin-sitidin kinaz** ve **timidin kinaz** yardımıyla uygun nükleotidlere dönüştürülerek yıkımdan korunurlar. De novo pirimidin sentezinde kullanılan orotat fosforibozil transferaz orotik asidi OMP'ye dönüştürerek onu yıkımdan korur. Ama orotik asit tam anlamıyla bir pirimidin nükleotidi sayılmaz. Ayrıca 2.-deoksisitidin aynı zamanda deoksiguanozini ve deoksiadenozini fosforlandırıran **deoksisitidin kinaz** tarafından gerçekleştirir. Bunların dışında pirimidinleri yıkımdan kurtaran aktif mekanizmalar pek bulunmaz.



Şekil: Pirimidin bazlarının kurtarma (salvage) yolları.

Pirimidin Katabolizması

Pirimidin katabolizması **karaciğerde** olur ve reaksiyonlar sonucunda suda çözünebilen ürünler ortaya çıkar. Bu olay pürin metabolizmasında oluşan ürik asit ve sodyum urat üretimine zıt bir olaydır. Reaksiyonlar sitozin ve urasilin katabolizmalarıyla başlamaktadır. Sitozin, timin ve urasil katabolizmaları sonucunda ortaya çıkan temel ürünler β -alanin ve β -aminoizobütirik asittir. Özellikle timin katabolizması sonucu β -aminoizobütirik asit meydana gelmektedir. β -aminoizobütirik asidin, X-ışınlarına maruz kalma ve lösemide atılım miktarı artar. Bu, hücrelerin ve DNA'larının yıkımlarındaki artışa bağlıdır.



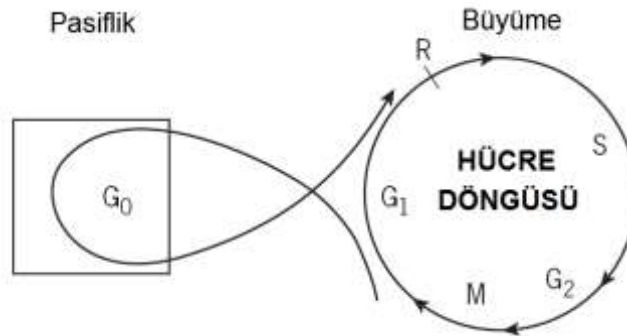
Şekil: Pirimidinlerin katabolizması.

14 HÜCRE DÖNGÜSÜ, ÖLÜMÜ VE KANSER BİYOKİMYASI

Eğer vücudumuzda hücre bölünmesi durdurulursa (ör. yüksek dozda X ışınları ile) birkaç gün içinde ölürüz. Her birimizin vücudunda yaklaşık 100 trilyon hücre vardır ve bu hücrelerin hepsinin en baştaki kaynağı bir hücre idi (dölenmiş yumurta). Gerekli mekanizmalar, madde ve zamanın kullanılarak bir hücreden iki hücre yapılmasına hücre çoğalması ve bu olayın bütününe “**hücre döngüsü**” denir. Her tamamlanmış döngü, iki yavru hücre meydana gelmesine neden olan, hücre bölünmesiyle sonlanır ki buna **mitoz** denir. Tipik bir insan hücresinin kültür ortamındaki bölünmesini 24 saat kabul edersek, bu sürenin 23 saatini **interfaz**, 1 saatini ise mitoz (M fazı) oluşturur. Yukarıda da tanımlandığı gibi bu olaya “**hücre döngüsü**” denir ve bir hücreden 2 hücre, 2 hücreden 4 hücre, 4 hücreden 8 hücre (2^n) olacak şekilde geometrik olarak bir çoğalma olur.

Hücre döngüsü, sadece hücre büyümesini değil aynı zamanda yaralanmalarda ortaya çıkan hücre kaybının ve bunların yerine yeni hücrelerin nasıl yapıldığını anlamak, yaşlanma ile gelen hücre ve fonksiyon kaybını ve kontrolden çıkmış hücre bölünmesini (kanser) de anlamak için önemlidir. Ayrıca, birçok dokudaki hücre barışçıl biçimde bölünmeden beklerler ve bu yönleri ile organizmanın bütünlüğüne katkıda bulunurlar. Bunlara “mitoz ötesi” (İng. Post-mitotic) hücreler denir. Örnek olarak, kalp kası hücreleri, sinir hücreleri ve bir çok karaciğer hücresi örnek verilebilir. Ancak; kemik iliği, sindirim sisteminin iç epitel hücreleri gibi hücreler sürekli olarak bölünürler. Dolayısı ile bölünsün veya bölünmesin her hücre bir “hayat döngüsüne” sahiptir. Bu döngüde hücre doğar, büyür, bölünür ve sonunda aldığı yıpranma ve aşınmalar sonucu programlı bir şekilde ortadan kaldırılır ki buna “programlı hücre ölümü” veya diğer bir deyimle “**apoptosis**” denir. Kaybolan hücrenin yerini komşu hücrelerin bölünmesinden gelen yeni hücre alır ve böylece ergin insanda “apoptosis” ile “hücre çoğalması” arasında bir denge vardır. Kanserli dokularda bu denge “hücre çoğalması” lehine bozulmuştur.

Hücre çoğalması ile ilgili ilk çalışmalarda, mitoz sırasında meydana gelen yapısal değişiklikler, ışık mikroskobunda bile kolayca saptanmıştır. Bir birini izleyen mitoz bölünmeler arasındaki döneme **interfaz** denir. İnterfaz evresi önceleri, hücrenin fazla bir aktivite göstermediği bir dinlenme dönemi olarak kabul edilirdi. Ancak, çok hızlı bölünen hücrelerde bile, mitozla ayrılan zaman, interfaza ayrılan zamandan daha azdır. Günümüzde, hücrenin interfaz sırasında çok önemli aktiviteleri yerine getirdiği bilinmektedir. Bunların en önemlisi, hücrenin kendisini bir sonraki mitozla hazırlamasıdır.



Şekil: Hücre döngüsünün şematizasyonu.

Bir hücrenin bölünmesi için içermiş olduğu sayısız molekülün iki katına çıkması gerekir. Bu moleküller arasında özellikle DNA'nın sentezi (replikasyon) net biçimde gözlenir. Buna hücre döngüsünün sentez fazı veya S fazı denir ve bu faz hücre döngüsünün yaklaşık yarısını (12 saat) kapsar. S fazından sonra kromozomların ayrılması ve hücre bölünmesinin gerçekleştiği ve çok daha

kısa (memelilerde yaklaşık 1 saat) olan mitoz (M fazı) gerçekleşir. Ancak, hem mitozla S fazı ve hem de S fazı ile mitoz arasında “**ara fazlar** (İng. **Gap**)” vardır. Mitozla (M) S fazı arasındaki ara faza G₁, S fazı ile M arasındaki faza ise G₂ denir. G₁ fazında hücre DNA sentezi (yani S fazı için) hazırlık yaparken, G₂ fazında mitoz için hazırlık yapılır. Dolayısı ile hem G₁ ve hem de G₂ fazları hücre döngüsünün aşağıda bahsedeceğimiz “kontrol noktalarını” oluşturur. G fazları ve S fazı interfazı oluştururken, M (mitoz) fazında hücre bölünmesi gerçekleşir. Diğer bir deyimle, “**hücre Döngüsü**” mitoz (M) ve interfaz evrelerini kapsar. Hücre döngüsünün süresi, hücre tipine ve organizmanın gelişim dönemine göre değişir. Örneğin; döllenmiş yumurtada (zigot) hücre döngüsü çok kısadır. Döllenmiş kurbağa hücresinde hücre döngüsü yaklaşık 30 dakika sürer. Gelişimin erken evrelerinde amaç, kısa sürede olabildiğince çok sayıda hücre yapmaktır. Hızlı bölünen hücrelerin büyüme fırsatı olmaz, nispeten küçük kalırlar. Bir hücrede, iki mitoz arasındaki dönemde (interfaz) çok önemli olaylar olur. Ancak, bu değişiklikler çok az belirgin olarak görülürler. Diğer bir deyimle, interfazın evrelerinde (G₁, S ve G₂) olan değişiklikler, mitozun evrelerinde (profaz, metafaz, anafaz ve telofaz) olan değişiklikler kadar belirgin görülmezler.

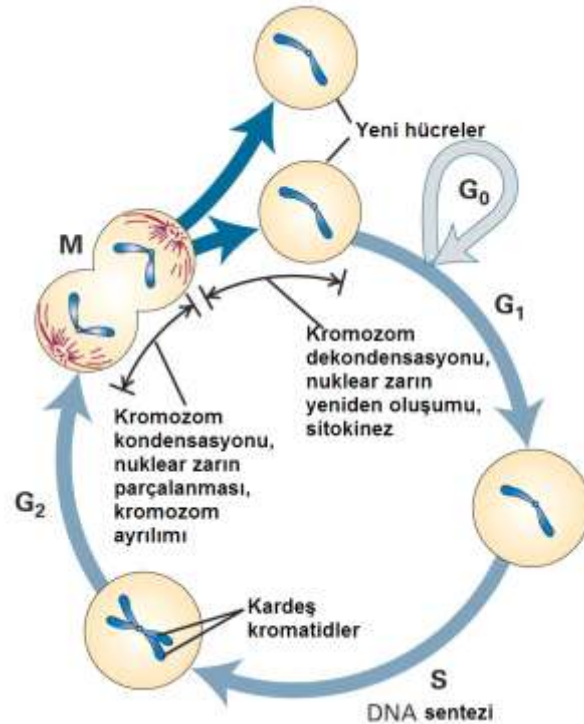
Normal hayvan hücrelerinin çoğu “pasif” bir fazda bulunur. Buna G₀ fazı denir. Bu hücreler, “hücre döngüsünü” G₁ fazında terk etmiş hücrelerdir. Dolayısı ile DNA’ları henüz replikasyona uğramış değildir. Ancak, diğer birçok özellikleri ile G₀ hücreleri G₁ fazı hücrelerinden önemli farklılıklar gösterirler. Bunlardan en başta geleni de G₀ fazındaki hücrelerin birçok “büyüme faktörü”nden yoksun olmalarıdır. Dolayısı ile kansere götüren “moleküler faktörler”in G₁ fazında bulundukları ve kanserleşmelerde “pasifliğe” karşı “büyüme ve çoğalmanın” ön planda çalıştığı sanılmaktadır.

G₀ fazındaki hücreler çoğalmak için büyüme faktörü proteinlerle (ör. EGF, IGF=insulin-like growth factor) uyarıldıklarında tekrar G₁ fazına giriş yaparlar. Büyüme ve diğer besi faktörleri için bir organizmanın (organizmanın kendisi veya aynı türdeki başka bir organizma) kanından sağlanırlar. Hücreleri hayvan vücudunun dışında çoğaltmak için (yani, hücre veya doku kültürü yapmak için), hücreleri “büyüme faktörleri”nin içinde bulunduğu bir besi ortamına koymamız gerekir. Büyüme faktörleri genellikle “kan serumu”ndan sağlanır. Böylece hücreler döngülerini tamamlar ve ortamdaki büyüme faktörleri bitince tekrar G₀ fazına geçerler. Birçok biyokimyasal sentez olayı G₁ fazında gerçekleşir. G₁ mitozun telofaz evresini izler. G₁ genellikle en uzun evredir ve bu süre hücre tipine göre değişiklik gösterir. Hücrelerin G₁ fazında geçirdikleri süre oldukça farklılıklar gösterir. Diğer fazlar genellikle üniform sürelerle sahip oldukları halde, G₁ fazı 6-24 saat arasında değişir. Hızla bölünen hücrelerde (embriyonik ve neoplastik (kanseri) hücreler) bu evre kısadır ve hemen bir sonraki evreye geçilir. Bu evrede, bir seri moleküler olay hücreyi S evresine girmesi için hazırlar. Bu evrede DNA sentezi olmaz. RNA ve protein sentezi olur ve böylece oluşan hücreler hızla büyüyerek ana hücrenin büyüklüğüne erişirler. Bu biyokimyasal olaylar olmazsa, hücre RNA replikasyonu yapamaz ve G₁ evresinde kalır. Bu durumda hücre, hücre bölünmesi için gerekli moleküllere sahip olmayan proteinler üretir ve G₁ evresi oldukça uzar. Uzun G₁ evresine, G₀ evresi denir ve bu evre hücre döngüsünün özel bir durumudur. Oldukça farklılaşmış hücreler (ör. nöronlar ve kalp kası hücreleri), hücre döngüsünün dışına çıkabilir ve G₀ fazına girebilirler. Yeniden döngüye giremeyen hücrelere (ör, kas ve sinir hücreleri) “ileri derecede farklılaşmış” veya “mitoz ötesi” (İng. post-mitotic) hücreler denir. G₀ evresindeki diğer hücreler (ör, hepatosit ve fibroblastlar), bir yaralanma sonrası döngüye yeniden girebilirler.

G₁ fazının “büyüme faktörleri”ne bağımlılığı “kısıtlama noktasında” (R) sona erer. Kısıtlama noktası DNA sentezinin başlangıcını (yani S fazının başlangıcını) teşkil eder. S fazının başlangıç noktasında DNA replikasyonundan sorumlu enzimlerin sentezi gerçekleşir ve bu enzimler nukleusa gelerek DNA replikasyonunu gerçekleştirirler. Bir sonraki 6-8 saat içinde 23 çift kromozomu yapan DNA ve sentriol dublikasyonu olur. S fazının bitiminden sonra mitozun

gerçekleşmesi için enzimatik sistemlerin sağlanacağı ikinci bir ara faza (G2) ihtiyaç vardır. G2 fazının molekülleri fazla bilinmemektedir. Bu fazın en iyi bilinen yönü “olgunlaşmayı veya mitozo ilerleten faktörü” (İng. maturation (mitosis) promoting factor, MPF) sağlamasıdır. Bu evrede hücre bölünmesi için gerekli son hazırlıklar yapılır. Bunlar, hasarlı DNA’nın tamiri, mitoz sırasında harcanacak enerji için ATP depolanması ve mitoz mekiği için tubulin sentezidir. Mitoz sırasında çok az sentez olur. Mitoz 1 saatten daha kısa bir süre içinde gerçekleşir ve 4 ana basamağa ayrılarak anlaşılmaya çalışılır. Bu fazda, iki katına çıkmış kromozomlar yoğunlaşır, eşleşir ve genellikle *mikrotübül* proteinlerden oluşan mitotik bir sistemle kromozomlar iki yavru hücre arasında eşit dağıtılır. M fazının bitiminde mitotik sistemi yapan proteinler parçalanır, oluşan ikii yeni hücre birbirinden ayrılır ve her biri bağımsız bir hücre olarak kendi “hücre döngüsü”nü yeniden başlatır.

Artık, hem mitoz ve hem de interfaz, hücre döngüsünün kompleks ve önemli bir komponenti olarak görülmektedir. Her iki evre de kesintisiz devam eder. Bu kompleks olay sırasında görülen yapısal değişiklikler, birbirini izleyen 4 evreye ayrılır: Profaz, metafaz, anafaz ve telofaz. **a. Profaz:** Kromatin kıvrımları yoğunlaşarak kromozomları oluşturur. Çekirdekçik dağılır ve kaybolmaya başlar. Çekirdek membranı olduğu gibi kalır. 2 çift sentriolden her biri, hücrenin karşı kutbuna doğru göç eder ve sentriol çiftleri arasında mitoz mekiği görülmeye başlar. **b. Metafaz:** Çekirdekçik kaybolur. Laminlerin fosforilasyonu çekirdek membranının kaybolmasını başlatır. Kromozomlar, sentriol çiftleri arasındaki hücre ekvatorunda dizilirler ve bir çift **kardeş kromatid** yapmak üzere boyuna yarırlılar. Her kromozomda, mitoz mekiği mikrotubullerinin bağlandığı bir **sentromer (kinetokor)** vardır. **c. Anafaz:** Kinetokor DNA’sının replike olmasıyla, kardeş kromatidler birbirlerinden ayrılırlar ve artık bir elips şeklini almış olan hücrenin karşı kutuplarına doğru, mitoz mekiği boyunca hareket ederler. Bu hareket sırasında kromatin; sentromeri önde, kromozom kolları arkada V şeklindedir. Kromatid hareketinin mekanizması tam bilinmemekle beraber mekik mikrotubullerindeki motor moleküllerin rol oynadığı düşünülmektedir. **d. Telofaz:** Kromozomlar, çözünmeye başlarlar. Çekirdekçik ve çekirdek membranı, hücrenin karşı uçlarında yeniden oluşmaya başlayan iki yeni hücrenin birer komponenti olarak görülmeye başlarlar. Ekvator bölgesinde, plâzma membranının hemen altında bulunan mikrofilamentlerin oluşturduğu bir bant kontraksiyonlara başlar. Bu kontraksiyonlar sonucu bu bölgede kuşak şeklinde bir büzülme olur, sitoplâzma ve organeller her iki oğul hücreye dağılırlar.



Hücre döngüsü kontrolü ile çalışmaların önemli kısmı hücre döngüsü ile ilgili genlerinde mutasyon taşıyan mutant mayaların kullanılması ile olmuştur. Tüm ökaryotik hücrelerde, hücre döngüsünü kontrol eden mekanizmalar aşağı yukarı birbirinin aynıdır. Böyle mutasyonlardan etkilenen genlere “hücre bölünmesi döngü genleri” veya kısaca “**cdc** genleri” (İng. cell-division-cycle genes) denmiştir. Hücre döngüsü, ayrıca bir çok hayvanın döllenmiş büyük yumurtasında da rahatlıkla gözlenir. Örneğin, kurbağanın (*Xenopus*) yumurtası 1 mm çapında olup normal bir insan hücresinin 100,000 katı daha fazla sitoplâzmaya sahiptir. Bu büyük yumurtanın döllenmesi büyüme olmaksızın yumurtada oldukça yüksek oranda bir hücre bölünmesi başlar ve dolayısı ile orijinal yumurta büyüklüğünde olan fakat binlerce küçük hücreden oluşan bir embriyo gelişir. Bu olay sırasında sentezlenen yegâne makromolekül bu binlerce hücrede nükleus gereksinimini karşılayan DNA’dır. Buna karşılık çok az miktarda protein sentezi gerçekleşir.

Normal bir insan dokusundan gelen hücrelerin standart ortamlarada kültürleri yapıldığında sınırlı bir bölünme sayısından sonra bölünmeleri durur. Örneğin, insan fibroblast hücreleri böyle şartlar altında 25-40 bölünmeden sonra bölünmeleri durur (Hayflick indeksi). Bu tür bir olaya “*replikatif hücre senesens*” denir.

Hücre döngüsü kontrolünün merkezinde **sayklin-bağımlı kinazlar** (İng. cyclin-dependent kinases, **Cdk**’ler) olarak adlandırılan bir seri protein kinaz vardır. Hücre döngüsü boyunca bu proteinlerin aktivitesi artar ve azalır. Mitoz bölünmenin başlarında bu proteinlerin aktivitesinde bir artış, kromozom kondensasyonu (yoğunlaşmasından), nükleus membranının parçalanması ve iç iplikçiklerinin oluşumundan sorumlu proteinlerin fosforilasyonu ile ilişkilidir. Cdk’lar, diğer proteinler üzerindeki serin ve treonin amino asitlerini fosforlayan enzimlerdir (kinazlar). Fosforilasyon (protenlere fosfor eklenmesi), siklusun ilerlemesindeki aktivitelerin başlatılması ya da bloke edilmesinde kritik bir rol oynarlar.

Cdk’lerdeki döngüsel değişimler bir seri kompleks enzim ve diğer proteinlerle sağlanır. Bu Cdk regülatörlerinin en önemlileri **sayklin** olarak adlandırılan proteinlerdir. Cdk’lerin isimlerinden de anlaşılacağı üzere, bu proteinlerin aktivite için sayklinlere ihtiyaç vardır. Cdk’ler sayklinler tarafından bağlanmadıkça protein kinaz (yani fosforlama) aktivitesi göstermezler. Cdk’lar, ancak “*Cdk-sayklin kompleksi*” oluşturmak üzere belli *sayklin*lere (ör. A, B, C, D ve E) bağlandıklarında aktif olurlar. Kesintisiz bir döngü sırasında hücre içindeki Cdk konsantrasyonu sabit kalma eğiliminde iken, çeşitli sayklinlerin konsantrasyonları döngünün evrelerine göre değişiklik gösterir. Sayklinler (döngüsel proteinler) isimlerini, hücre bölünmesinin değişik fazlarında yapıma, yıkılma ve tekrar yapımlarından alırlar. Bunun tersine Cdk düzeyleri hücre döngüsü boyunca genellikle sabit kalır. Sayklinlerin parçalanması ile Cdk aktivitesi ortadan kalakır. Hücre çevresindeki “büyüme faktörleri”, hücre içindeki sayklin ve Cdk sentezini stimüle edebilir. Bunun sonucunda, hücre G₀ evresinden aktif döngüye geçebilir (yaralanma sonrası fibroblastlarda olduğu gibi). “*Sayklin-bağımlı kinaz inhibitörleri*” (CKI), protein gruplarıdır ve bu grupların üyeleri Cdk-sayklin komplekslerine bağlanarak, bu komplekslerin aktivitelerini inhibe etme yeteneğindedirler.

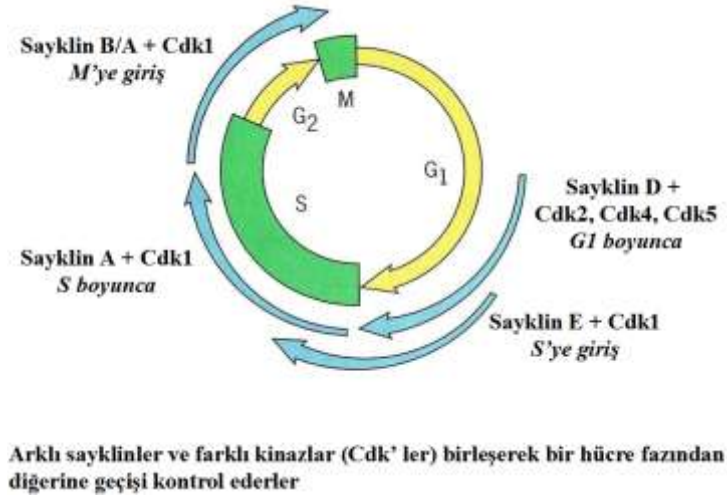


Şekil: Hücre döngüsünün farklı fazlarında sayklin sentezi.

Hücre döngüsünde belli fazda ortaya çıkıp Cdk'lere bağlanan sayklinler 4 ana sınıfa ayrılırlar. Bunlardan üçü tüm ökaryot hücrelerde gereklidir:

1. **G1/S-sayklinler** G1 fazının sonunda Cdk'lere bağlanır ve hücreyi DNA replikasyonuna sürükler.
2. **S-sayklinler** S fazı sırasında Cdk'lere bağlanır ve DNA replikasyonunun başlaması için gerekirler.
3. **M-sayklinler** mitoz bölünmeye götüren mekanizmaları sağlar.

Bunların dışında **G1-sayklinler** denen 4. grup sayklinler hücre döngüsündeki G1 fazının son safhalarında bulunan ve bölünmeyi kısıtlayıcı nokta olarak bilinen noktadan kurtulmayı sağlar.



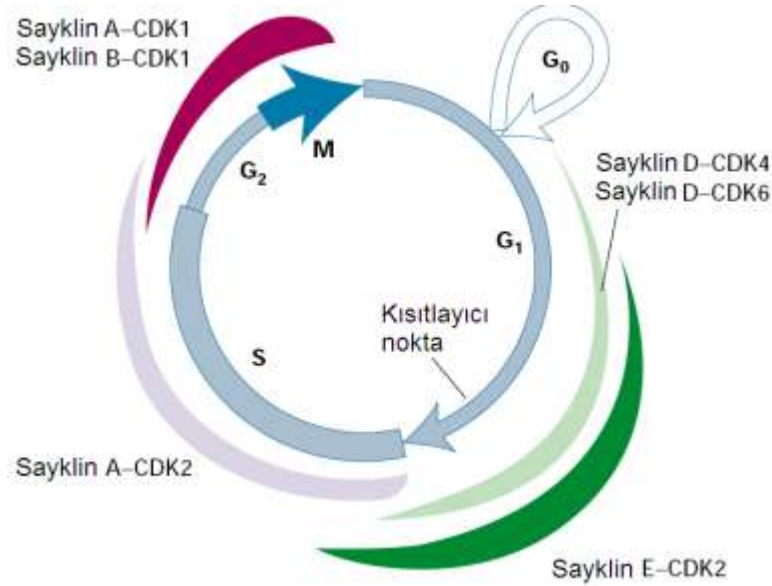
Sayklin-Cdk komplekslerin inaktivasyonu hücre döngüsünün belli basamaklarında sayklinlerin proteolizi ile olur. Bu şekildeki sayklin parçalanması bir çok hücre içi proteinin de parçalanmasında rol alan *ubiquitin-bağımlı* mekanizmalarla olur. Aktive olmuş **ubiquitin ligaz** kompleksi sayklinler üzerindeki belli amino asit dizileri tanır ve onlara bir seri ubiquitin bağlar. Bu şekilde ubiquitin ile etiketlenmiş sayklinler daha sonra proteazomlara getirilerek orada parçalanmaya sunulurlar. Sayklinlerin ve diğer hücre döngüsü proteinlerinin parçalanmaya sunulmasında önemli olan ubiquitin ligazlar oran belirleyici basamağı oluştururlar. M fazında *anafaz-indükleleyici kompleks* (APC) adı verilen ubiquitin ligaz, M-sayklinlerin ve diğer mitoz regüle edici proteinlerin ubiquitilasyonundan ve proteolizinden sorumludur.

Birçok hücrede sayklin seviyesi sadece bu proteinlerin parçalanması ile değil, aynı zamanda bu proteinleri yapan genlerin transkripsiyonu ve transalasyonunun kontrolü ile olur.

APC için uygun hedef **sekürin** proteinidir. Anafazdan önce bu protein **separaz (ayırıcı)** adındaki bir proteaza bağlanır ve onun aktivitesini inhibe eder. Securinin metafazın sonuna doğru parçalanması separazın salınımını sağlar. Böylece separaz **kohezin kompleksini** (kardeş kromatidlerin bir arada tutulmasını sağlayan kompleks) parçalamak için serbest kalmış olur. Bunun sonucu olarak kohezin kompleksi kromozomlardan ayrılmış olur ve kardeş kromatidler biri birinden ayrılır.

Hücre döngüsünün kontrol noktaları: Hücre döngüsünde, belli “kontrol noktaları” Cdk-sayklin kompleksinin kontrolüne karşı duyarlıdır. Döngünün ilerleyebilmesi için bu kontrol noktalarının geçilmesi gerekir. Bunun için de, ortamda inhibisyonun üstesinden gelebilecek miktarda Cdk-sayklin kompleksi bulunmalıdır. Aksi durumlarda, peryot uzasa bile döngü duraklar.

Kimi durumlarda da, döngüdeki bir önceki evre, sonraki evre için bir geri-besleme etkisi yapar. Yani, sonraki evreye geçilebilmesi için, önceki evrenin tümüyle tamamlanmış olması gerekir. Örneğin, DNA replikasyonu tamamlanmadan mitoz evresine girilirse, yeni hücreler için bu bir felaket olur. Dolayısıyla, memeli hücre döngüsünde iki temel kontrol noktası vardır. Birincisi, G_1 'de dir ve DNA sentezinin başlamasını (S evresini) kontrol eder. İkincisi ise G_2 'de dir ve mitozun başlamasını kontrol eder. Bu kontrol noktalarının her biri farklı sayklin gruplarına (ör. G_1 sayklinleri, mitotik sayklinler) gereksinim duyarlar. Farklı kompleksler farklı hedef proteinleri fosforilize ederler. G_1 fazında çalışan kontroller D-tipi sayklinler (D1, D2 ve D3) ile sayklin E tarafından olur. Bu sayklinler kendilerine özgü Cdk'lere bağlanarak onları aktive ederler. Aktifleşmiş bu kompleksler de başka proteinleri (ör. retinoblastoma proteini (Rb) gibi) fosforilayarak onları inaktive eder. Aktif (fosforlanmamış) Rb proteinlere bağlanarak G_1 'den S'ye geçişi inhibe ederken, fosforlanmış (inaktif) Rb bloke ettiği düzenleyici proteinlere bağlanamaz ve bu proteinler serbest kalır (aktifleşir). Böylece G_1 'den S'ye geçiş gerçekleşir.

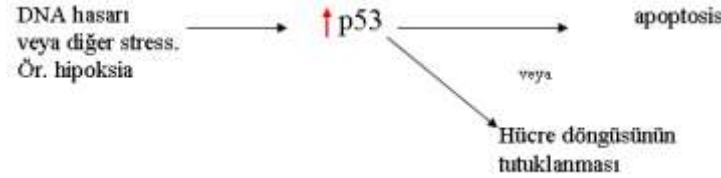


Şekil: Büyüme faktörleri içeren bir besi ortamına alınan G₀ fazındaki memeli hücrelerinin sayklin-Cdk aktivite profili.

Bu kontrol noktasını denetleyen bir başka mekanizma, DNA hasarlı olduğunda hücrede birikim gösteren **p53** proteinidir. p53 yeterli konsantrasyona ulaştığında hücre döngüsünü G_1 evresinde durdurur. Böylece, hasarlı DNA'nın tamiri için zaman sağlanır. Hasar tamir edilemeyecek derecede ciddiye, hücre apoptoza girebilir. p53 mutasyonu, kansere neden olan mutasyonlar arasında en sık görülenidir. p53 proteini normal üretilemezse, DNA'sı hasarlı ya da mutasyona uğramış hücreler çoğalmaya devam ederler. G_1 fazı kontrollerine göre, G_2 kontrol mekanizmaları daha iyi bilinmektedir. Hücrenin mitoz (M) girmesi için "**mitoz-ilerleten faktör, MPF**"ye gerek vardır. MPF G_2 evresinde birikir. Bölünmeyen hücrelere verildiğinde, MPF bu hücrelerin mitoz girmesine neden olur. MPF iki temel alt-üniteden oluşur; bir Cdk (**Cdc2**) ve bir mitotik sayklin (**sayklin B**). Sayklin B temel mitotik sayklindir ve miktarı G_2 evresinde artar ve Cdc2'ye bağlanarak MPF'yi yapar. Ortamda yeterli miktarda sayklin B yoksa ve DNA replikasyonu tamamlanmamışsa, aktif MPF oluşmaz. Tamamlanmamış DNA replikasyonu, MPF yapımını inhibe eder. Bu mekanizma, olgunlaşmadan mitoz girilmesini engeller. MPF'nin aktivasyonu, fosforilasyon ve defosforilasyon reaksiyonlarıyla başlatılır. Aktif MPF'nin gerçekleştirdiği anahtar mitotik aktivitelerin arasında, çekirdek membranının çözülmesi için gerekli olan lamin proteinlerin fosforlanması vardır. Mitoz bittiğinde hücre mitoz evresinden çıkar. Bunu sağlayan, **ubikuitin** adlı enzimin sayklini parçalamasıdır. Bunun sonucunda, MPF inaktive olur.

Birçok hücre tipinde iğ iplikçiği bağlanmasının olduğu bölgelerde kardeş kromatidler biri birinden ayrılmadan önce kromozomların uygun şekilde bağlanmalarını sağlayan mekanizmalar çalışır. Bu mekanizmada kromozomların iğ iplikçiklerini yapan mikrotübüllere bağlanan ve *kinetokor* adı verilen bölgeleri monitör edilir.

Eğer hücrede bir nedenle (radyasyon, UV, antikanser ilaçlar..vs) şiddetli bir DNA hasarı gerçekleşirse, hücre p53 aktivasyonuna bağlı olarak apoptozise gider. Apoptozise gitme nedeni, p53'ün hücrede pro-apoptotik bir protein olan Bax'ın ekspresyonunu ya da bir hücre yüzey ölüm reseptörü olan, dolayısıyla apoptozisi indükleyen bir protein olan, Fas'ı artırmasıdır.



Gelişmekte olan veya ergin bir hayvandaki apoptozis miktarı inanılmaz seviyededir. Bir omurgalı hayvanın gelişmekte olan sinir sisteminde ortaya çıkan sinir hücrelerinin yarısından fazlası hemen ölür. Nöronların çok sayıda ölmesi ancak sinapsların tam olarak oluşmadığı dönemden önce olur. Bu dönemde, doğumda aşırı sayıda olan nöronların sayısı uygun sinaptik ağına bağlanabilmesi için azalır. Optimum sayıda nöronun optimum sayıda sinaptik bağlantı içinde olabilmesi için bu nöron kayıpları gereklidir. Bahsedilen bu hücre ölümleri **apoptozisle** gerçekleşir.

Hücre çoğalması, yenilenme ve büyüme için gerekli olan fizyolojik bir olaydır. **Apoptoz** ya da programlı hücre ölümü hücre fonksiyonları ve sağlık için küçümsenmeyecek bir öneme sahip olan bir olaydır.

Timustan kaynaklanan T lenfositlerin çoğu, dolaşıma girdiklerinde, vücut komponentlerine saldırıp onları yok edecek yeteneğe sahiptir. Timus içinde T lenfositler, kromozomlarında kodlanmış olan apoptotik programı aktive edecek sinyaller alırlar. T lenfositler timusu terk etmeden önce apoptoza uğrarlar. Yabancı moleküller için aktive edilmiş reseptörlere sahip T lenfositler timustan dışarıya verilir.

Vücuttaki birçok hücre, DNA'larında büyük değişiklik olduğu zaman (ör. bir tümör görülmesinden önce) kendi apoptotik programını aktive edebilir. Bu yolla apoptoz, DNA sında mutasyonların birikmesi sonucu ilerde malin aktivite gösterecek hücrelerin oluşmasını engeller. Bu tip hücrelerin tümör oluşturabilmesi için apoptotik olayı kontrol eden genleri deaktive etmeleri gerekir.

Apoptoz ilk defa gelişmekte olan embriyoda görülmüştür. Gelişmekte olan embriyonun şekillenmesi için (morfogenez) apoptoz temel bir olaydır. Ancak, daha sonra yapılan araştırmalar, apoptozisin hayat boyu devam eden bir olay olduğunu göstermiştir.

Apoptozda hücre ve çekirdeği kompaktlaşır ve küçülür. Bu evrede çekirdek koyu boyanır (piknotik çekirdek) ve ışık mikroskopunda kolaylıkla ayırt edilebilir. Sonra kromatin, DNA endonukleaz tarafından parçalara kesilir. Apoptoz sırasında sitoplazmada büyük veziküller görülmeye başlar ve bu veziküller hücreden ayrılır. Ayrılan parçalar hücre membranı ile çevrilidir ve bu durumları makrofajlar tarafından fagosite edilene kadar korunur. Fagosite edilen bu parçalar, diğer immünodefansif hücreleri uyarmak için sinyal sentezlemede kullanılmaz.

Raslantısal hücre ölümü patolojik bir olaydır ve buna **nekroz** denir. Nekrozun nedeni, mikroorganizmalar, virüsler, kimyasallar ve diğer zararlı ajanlar olabilir. Nekrotik hücre şişer, organellerinin hacmi artar. Sonuçta patlayarak, içeriklerini ekstrasellüler aralığa (hücre dışına)

boşaltırlar. Makrofajlar nekrotik hücre artıklarını fagosite ederler ve diğer immünodefensif hücreleri uyarmak için sinyal sentezlerler. Diğer bir deyimle, Akut bir darbeye maruz kalmış hücre genel olarak şişer ve parçalanır. Bu parçalanma sırasında hücrenin içeriği çevreye hücrelere yayılır ve onları da olumsuz etkiler (enflamasyon). Bu şekildeki hücre ölümüne “**hücre nekrozu**” denir. Buna karşın **apoptosis** ile ölen hücre komşu hücreleri rahatsız etmeden büzülerek ve yoğunlaşarak sessizce ölür. Apoptosis sırasında hücrenin iskeleti (sitoplazmik iskelet) bozulur, nuklear zar ortadan kalkar ve DNA küçük parçalara ayrılır. Daha da önemlisi apoptotik bir hücrenin yüzey karakteristikleri öyle değişir ki, bu sayede komşu hücre veya fagositler tarafından tanınır ve hızlı bir şekilde fagositozla yutulur. Böylece, apoptotik hücrenin içeriği ortama salınmadan bir bütün halinde vücudun bağışıklık sistemini yapan hücreler tarafından yutulmuş olur. Bu nedenle apoptotik hücre ölümü, nekrotik hücre ölümüne göre vücut için daha barışçıl bir hücre ölümüdür.

Apoptoz, genetik olarak regüle olan bir hücre ölümü olup, bir seri hücresel sinyal yolları ile ve bunları etkileyen farklı uyarılarla olur. Apoptozun morfolojik özellikleri arasında nuklear ve sitoplazmik kondanzasyon nukleozomlar arası DNA kırıkları ve hücrenin apoptik cisimciklere paketlenmesi sayılabilir. Bu apoptik cisimcikler fagositler tarafından yutularak hücresel içeriklerinin çevreye dağılması önlenir. Her ne kadar çeşitli mekanizmalarla yürüse de apoptoz daima kaspazların proteolitik aktivitesiyle olur.

Apoptozun tersine nekroz girişimsel olarak programlanmış bir hücre ölümü değildir. Bunun yerine nekrotik hücre ölümü hücreler arası stres şartlarına uğruş kaldıklarında gerçekleşir. Morfolojik olarak nekroz sitoplazmanın aşırı vakuolizasyonu, mitokondrial şişme ve endoplazmik retikulumun erimesi ve plazma membranının parçalanmasıyla oluşur. Hücre vezikül oluşmadan erir. Bunun sonucu hücresel içerik hücreler arası boşluğa geçer ve komşu hücreleri etkileyerek bir enflamasyon oluşumuna sebep olur. Her ne kadar moleküler mekanizması tam olarak bilinmese de nöronlardaki nekrozun hücre içi kalsiyum seviyelerinin artmasıyla olduğu ve kaspazlardan bağımsız olduğunu göstermektedir. Bunun yerine sitozolik kalpainler ve lizozomal katepsinler nekrotik hücre ölümündeki esas aktörlerdir.

Bir sistein proteaz ailesi içinde yer alan kaspazlar proteinleri aspartik asitten sonraki bölgeden keserler. Apoptik hücre ölümünün esas aktörleridir. Kaspazlar başlatıcı ve efektör kaspazlar olmak üzere ikiye ayrılmış olup insanlarda 14 çeşidi saptanmıştır. Bu proteolitik enzimler inaktif zimojenler olarak yapılırlar ve apoptoz sırasında aktive olurlar. Başlatıcı kaspazlar genel olarak mitokondrideki Sikokrom C'ye bağlanırlar. Efektör kaspazlar ise hücre ölümüyle sonuçlanan bir seri hücresel hedefe bağlanarak onları parçalarlar. Hücre içi kalsiyum seviyesinin yükselmesiyle mitokondride hasar oluşur ve Sitokrom C salınarak kaspaz aktivasyonu meydana gelir.

Hücre parçalanmasında nöronal lizozomal sistem anahtar bir rol oynar. Nörodejenerasyonda iki çeşit lizozomal proteolitik enzim rol oynar. Bunlar aspartil ve sistein proteazlardır. Aspartil proteazlar katepsin 1 sistein proteazlar ise Katepsin B,H,L dir. Katepsin proteazlar hem hücre içi proteoliz ve hem de hücre dışı matriks değişiminde önemli rol oynarlar. Lizozomal katepsinlerin hem apoptoz ve hem de nekrozda fonksiyonu vardır.

Hücreyi parçalamak için proteazlara hangi sinyaller verilir?

Kalpainlerin aktivasyonu hücre içi kalsiyum konsantrasyonunun yükselmesiyle olur. Hücre içinde kalsiyum artması nörodejenerasyonun en yaygın şekli olduğundan kalpain aktivasyonu hem apoptik hem de nöronal ölümden kritik bir basamağı teşkil eder. Hücre içine yüksek kalsiyum akışı kalpainleri aktive eder ve bunun sonucunda hücresel dejenerasyon başlar. Hücre içi yüksek kalsiyum yüksek miktarda glutamat,asidoziz veya reaktif oksijen nitrojen türleriyle stimüle olur. Hücrenin apoptoz veya nekrozla öleceği bu kalsiyum oranına ve kalpain aktivasyonuna bağlıdır. Normal kalsiyum artışı apoptoza sebep olurken yüksek kalpain aktivasyonu katostfik bir yapısal ve düzenleyici protein parçalanması sonucu nekrozu indükler. Aynı şey katepsinler için de geçerlidir. Katepsinler hücre içi ve hücre dışı proteolizi düzenleyerek sinir sisteminin fonksiyonu

ve gelişmesinde önemli rol oynarlar. Ancak katepsinlerin aşırı aktivasyonu hücrenin canlılığı için bir tehdit teşkil eder. Kaspazlar ve kalpainler sitoplazmik iskelet ve regülatör proteinler gibi birçok ortak subsratı parçalarlar.

Sağlıklı bir insanın kemik iliğinde ve ince bağırsak sisteminde her saat milyarlarca hücre ölür. Birçoğu sağlıklı olan bu hücrelerin ölümü vücut için gereksiz bir israf gibi görünmektedir. Ancak, en azından bazı durumlar için cevap kesindir. Örneğin, hamilelik sırasında parmaklar arasını kapatan doku bu çeşit bir mekanizma ile ortadan kalkar ve parmaklar birbirinden ayrılır. Bir kurbağa tadpolunun kuyruğunun ortadan kalkarak ergin kurbağa görünümüne kavuşması da böyle bir hücre ölümü mekanizması ile olur. Ergin dokularında hücre ölümü ile hücre bölünmesi bir denge halinde bulunur. Eğer bu olmasaydı, doku ya küçülecek ya da büyüyecekti. Ergin bir farenin karaciğerinin bir kısmı kesilip alındığında, o bölgede hücre çoğalmasının arttığı ve karaciğer tekrar eski büyüklüğüne ulaşmaya kadar bu bölgedeki hücre çoğalmasının diğer bölgelere göre daha hızlı gerçekleştiği saptanmıştır. Bunun tersine eğer bir fareyi, karaciğer hücre bölünmesini stimüle eden bir ilaçla muamele edersek (ör. fenobarbitol), karaciğerin büyüdüğünü ve ilacın kesilmesi durumunda karaciğerin tekrar eski boyutuna ulaşması için hızlı şekilde hücre ölümü olduğunu ve bir hafta gibi bir sürede eski boyutuna eriştiğini görürüz.

Ökaryotik organizmadaki hücreler doğarlar, belirli bir süre yaşarlar ve sonra ölürlər. Yaşam süresi hücre tipine göre değişmektedir. Örneğin, barsak hücreleri 3-5 günlük bir yaşam süresini takiben ölürlərken, derinin epidermal hücreleri 20-25 günlük bir süre sonunda ölmektedirler. Fakat, kalp kası hücreleri veya nöronlar ömür boyu yaşarlar. Zamanı gelince ölen bu hücreler daha önceden *programlanmış* bir şekilde ölürlər. Buna **programlanmış hücre ölümü** (İng. programmed cell death)denir. Tüm bu ölümler fizyolojik şartlarda meydana geldiği için bu ölüm şekli **fizyolojik hücre ölümü** olarak da adlandırılır. Ayrıca, bir şekilde DNA'sı hasarlanmış (virüs etkisi veya çevresel nedenlerle) hücreler organizmanın zarar görmemesi için kendilerini öldürürler ki buna **hücre intiharı** (İng. cell suicide) denir ve bunu organizmanın yararı için yaparlar. Doku homeostazisi için (örneğin yara iyileşmesi veya barsak hücrelerinin “turnover”ında olduğu gibi) hücreler ortamdan ölerək kaybolur. İşte, tüm bu kavramlar (programlanmış hücre ölümü, fizyolojik hücre ölümü, hücre intiharı) *apoptosis* ile eş anlamlı olarak kullanılabilen ve literatürde yer alan ifadelerdir.

Apoptotik hücreler organizmanın bazı dokularında ve hücrelerinde sürekli olarak oluşmaktadır ve bu oluşum ömür boyu devam etmektedir. Böylece ölüm (apoptosis) ve yeniden yapım (mitozis) bu dokularda doku homeostazisini oluşturmak üzere dinamik bir denge halinde süregelir. Normal apoptotik hücre ölümü ve yerine yeni hücre yapımının günde yaklaşık 1×10^{11} hücreyi bulduğu hesaplanmaktadır. Bu hızda bir hücre ölümü ve yeniden yapımı yetişkin bir insanın vücut ağırlığının her 18-24 ayda bir yeniden yapım ve yıkımı anlamına gelmektedir.

Apoptosis ile hücrenin keni kendini intiharı 3 farklı mekanizma ile tetiklenebilir:

1. Hücre içinde oluşturulan sinyallerle
2. Hücre yüzeyine bağlı ölüm reseptörleri ile (ör., TNF- α ve Fas ligandı (FasL))
3. Reaktif oksijen türleri ile

Apoptosis genellikle hücrenin maruz kaldığı olumsuz durumlar veya ölüm reseptörlerinin aktivasyonu sonucu oluşur. Her iki durumda da hücre sinayal akışı ve kaspaz bağımlı olaylarla hücre ölüme sürüklenir.

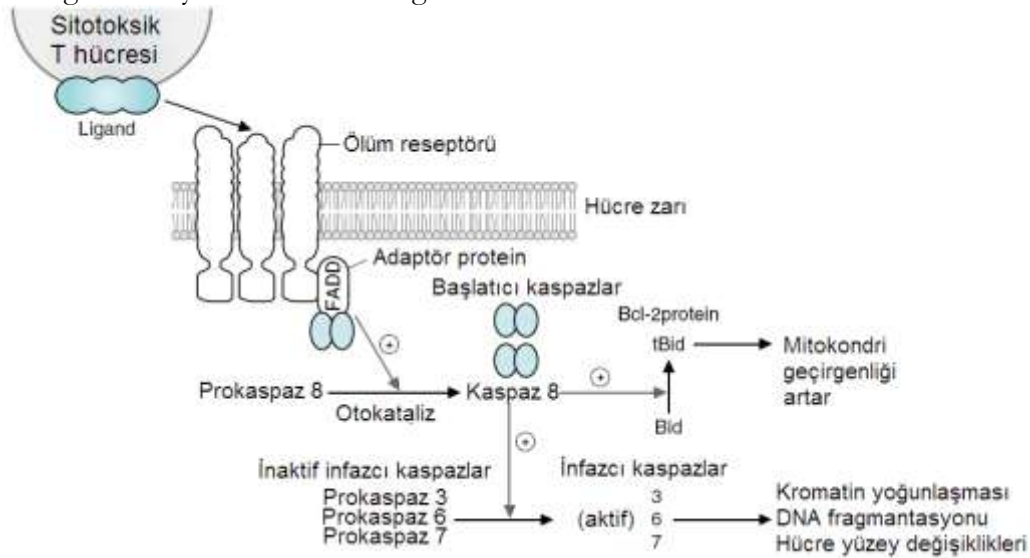
Apoptosisle ilgili bir kaç farklı protein ailesi bulunur; ölüm reseptörleri, kaspazlar ve Bcl-2 proteinleri. Ayrıca, bir seri sinyal yollarında görev yapan farklı grup proteinler (ör. MAP kinaz, NF- κ B, ve Akt akış şemaları) apoptik genlerin ve proteinlerinin ekspresyonunda önemlidir.

1. İç sinyallerle tetiklenen apoptosis: hücre içi veya mitokondriyal yol

Sağlıklı hücrelerde mitokondrinin dış membranının yüzeyinde Bcl-2 grup proteinler bulunur. Bcl-2 burada **Apaf-1** (İng. apoptotic protease activating factor-1) proteinine bağlıdır. Hücre içinde meydana gelecek bir hasar bu proteinin Bcl-2'den ayrılmasına sebep olur ve Bax adı verilen başka bir protein mitokondrial iç membranlara girerek *sitokrom c*'nin ayrılmasına neden olur. Salınmış olan *sitokrom c* ve Apaf-1 kaspaz-9 proteinine bağlanır. Oluşan bu komplekse (*sitokrom c*, Apaf-1, kaspaz-9 ve ATP) **apoptozom** olarak bilinir. Bcl-2 ve Bcl-xL en önemli anti-apoptotik proteinlerdir. Bunların fonksiyonları Bcl-2 ailesinin diğer üyeleri olan fakat pro-apoptotik olan (hücre ölümünü teşvik eden) Bad ve Bax ile etkileşimleri ile olur.

2. Dış sinyallerle tetiklenen apoptosis: hücre dışı veya ölüm reseptör yolu

Ölüm reseptörleri arasında tümör nekrosis faktor reseptörü (TNFR), Fas, Tuzak Reseptörleri ve Ölüm res. Eptörleri sayılabilir. Ligandın bağlanması ile bu ölüm reseptörleri bir seri ölüm adaptör proteinlerle temas kurarak kaspazları ve çeşitli sinyal yollarını aktive eder. TNFR gibi ölüm reseptörlerinin uyarılması JNK/MAP kinaz yolunu aktive eder ve bu da birçok apoptik proteinin sentezini ve fosforilasyon durumunu düzenler. Ölüm reseptörü adaptör proteinleri JNK yolunun aktivasyonu ile ilişkilidir ve bu da sonuçta apoptosis için bir transkripsiyon faktörü olan c-Jun proteininin aktivasyonuna sağlar. **Fas ve TNF reseptörü integral membran proteinleri olup, reseptör kısımları hücrenin dış yüzüne bakar ve ölüm aktivatörlerini (FasL ve TNF) bağlayarak** uygun sinyalleri sitoplazmaya göndererek kaspaz-8'in aktivasyonunu sağlar. Kaspaz-9'da olduğu gibi kaspaz-8 de bir akış yaratarak diğer kaspazların aktivasyonunu sağlar ve bu da son olarak hücrenin fagositozla yutulmasına kadar gider.



Şekil: Ölüm reseptörleri ile olan apoptosis. Genellikle başka bir hücrenin yüzeyinde bulunan bir protein (ligand) bir ölüm reseptörüne bağlanarak otokatalitik bir mekanizma ile kaspaz 8 aktive hale getirilir. Aktif hale gelmiş kaspaz 8 direkt olarak infazcı kaspazları keserek onları aktif hale geçirir. Ayrıca, bu sırada bir Bcl-2 ailesi proteini olan Bid de aktive olur ve mitokondri membran bütünlüğünü bozar. **Kaynak:** Marks' Basic Medical Biochemistry-A Clinical Approach 2nd Edition.

Apoptozis çok sayıda ve çeşitte mediatör (düzenleyici) ile düzenlenir. Bunlar arasında, bazı iyonlar (kalsiyum), moleküller (seramid), genler (*c-myc*), proteinler (p53) ve hatta organeller (mitokondri) bulunmaktadır. Apoptotik süreç boyunca hücre içine sürekli kalsiyum girişi olur. Kalsiyum

iyonları endonükleaz aktivasyonunda, doku transglutaminaz aktivasyonunda, gen regulasyonunda, proteazların aktivasyonunda ve hücre iskeleti organizasyonunda rol alırlar. Seramid, membrana bağlı asid sfingomyelinaz aktivasyonunun bir ürünüdür. Plasma membran hasarına karşı bir sinyal olduğu düşünülmektedir. p53, hücrede bir şekilde (radyasyon, kemoterapi etkisiyle) DNA hasarı oluştuğunda, eğer hasar onarılabilecek düzeyde ise hücre döngüsünü G1 fazında durdurur ve hücreye DNA'sını tamir edebilmesi için zaman kazandırır. Eğer DNA hasarı tamir edilemeyecek kadar büyükse bu durumda p53 apoptozisi indükler. p53'ün apoptozisi indüklemesi aşağıda tanımlanan Bax'ın ekspresyonunu artırması böylece Bcl-2/Bax oranını değiştirmesi yoluyla gerçekleşir.

Bazı virüsler ya p53'ü inaktive ederek ya da Bax'a bağlanarak apoptozisi bloke ederler, böylece bu hücrelerin enfekte ettikleri hücreler doğal hücre ölüm mekanizmasından kurtulduklarından virüsle-indüklenen karsinogeneze bu yolla katkıda bulunurlar. p53 ayrıca bir transkripsiyon faktörü olan Mdm2 (murine double minute 2) tarafından da ya transkripsiyonu azaltılarak ya da kendisine bağlanılarak hem aktivitesi inhibe edilir hem de yıkımı hızlandırılır. Fakat, DNA'nın hasarlanması halinde p53'ün fosforilasyonu artar ve buna bağlı olarak da Mdm2'den ayrılır, böylece yarılanma ömrü uzadığı için de aktivitesi artar. *Sitokrom c*, mitokondri iç membranında bulunan elektron transport zincirinin bir proteinidir. Son yıllarda anlaşılan önemiyle apoptozis sürecinde merkezi bir konuma oturmuştur. Bu yüzden de *sitokrom c*'nin mitokondriden sitoplazmaya saliverilmesi apoptosis yoluna girmiş bir hücrede irreversibl bir döneme girildiğini işaret eder.

Apoptosisden sorumlu hücre içi mekanizmaların tüm hayvan hücrelerinde benzerlik gösterdiği saptanmıştır. Bu mekanizmada rol alan bir seri proteazların aktif merkezlerinde bir sistein amino asiti bulunmakta ve hedef proteinleri özel aspartik asit amino asitlerinden yapmaktadırlar. Diğer bir deyimle, kaspazlar *sistein proteazlardır* ve aspartik asitten sonraki peptid bağını kırarlar. Dolayısı ile bu proteazlara **kaspazlar** (İng., caspases) denir. Günümüze kadar memelilerde 14 adet farklı kaspaz keşfedilmiştir. Bu proteinler hücrede inaktif zimojenler (*procaspases*) olarak sentezlenirler. Aktif hale gelmeleri yine başka bir kaspazın ilgili prokaspazı aspartik asitin bulunduğu özel bölgeden kesmesi ile olur. Aktive olmaları ile, bu aktif kaspazlar başka prokaspazları keser ve onaları da aktive ederler. Bu şekilde peş peşe gerçekleşen aktivasyona *proteolitik akış* denir. Aktive olmuş kaspazların bazıları hücredeki diğer anahtar proteinleri keserler. Örneğin, bazıları nuklear laminleri keserek nuklear laminayı geri dönüşümsüz olarak parçalarlar. Bazı kaspazlar ise normalde DNA'yı parçalayan bir enzimi (DNAaz) aktif hale getiren bir enzime bağlanarak onu inaktif halde tutarlar ve böylece DNAaz enzimi aktif hale gelip nukleus içinde bulunan DNA'yı parçalamaz.

Prokaspazların aktivasyonu hücre yüzeyinde bulunan ölüm reseptörlerinin hücre dışından aktivasyonu ile tetiklenebilir. Örneğin katil lenfositler (sitotoksik T hücreleri) **Fas ligand'**ı adı verilen ve bu ölüm reseptörlerine bağlanan bir protein üreterek apoptososi indükleyebilirler. Fas proteinleri daha sonra prokaspazları (ör. prokaspaz-8) aktive eden hücre içi adaptör proteinleri bağlar. Aktive olan bir prokaspaz diğer bir prokaspazı aktive ederek bu şekilde bir proteolitik akış yaratılır. Hücreler hasar gördükleri zaman veya strese sürüklendikleri zaman da prokaspaz aktivasyon mekanizmaları çalışmaya başlar ve hücre kendini intihara sürükler. Bu tür bir mekanizmaya en iyi örnek mitokondri orojinli olan apoptotik yoldur. Burada, mitokondriler uyarılarak ETZ sisteminde elektron taşıyıcı bir protein olan *sitokrom c*'nin sitoplazmaya salınması gerçekleşir. Burada *sitokrom c* bir adaptor proteine (**Apaf-1**) bağlanır ve onu aktive eder. Bu mekanizma apoptotik hücre ölümünün en yaygın şeklidir. DNA hasarı apoptosisi tetikleyebilir. Bunun için genellikle antionkojenik bir protein olan p53'e gereksinim duyar. p53 *sitokrom c*'nin sitoplazmaya salınmasını sağlayan proteinleri yapan genleri aktive eden bir regulator protein olarak görev yapar. Bu proteinler Bcl-2 ailesine ait proteinleridir. Bcl-2 ailesi birbirine zıt etkileri olan iki

grupdan oluşur. Bu gruplardan biri (Bax, Bad, Bid, Bcl-Xs) pro-apoptotik, yani apoptosisi indükleyici, etkiye sahiptir. Diğeri ise anti-apoptotik (Bcl-2, Bcl-XL), yani apoptosisi baskılayıcı, etkiye sahiptir. Bu ailenin üyeleri kendi aralarında homo veya hetero-dimerler oluştururlar. Hücrenin *yaşayabilirlik* durumu (İng. survival) bu ailenin pro-apoptotik ve anti-apoptotik üyelerinin oranına bağlıdır. Oranın artması ya da azalması apoptosisin inhibisyonu veya aktivasyonu ile sonuçlanır. Bcl-2 ailesi proteinleri özellikle mitokondri dış membranında bulunmakta ve iyon transportunu düzenlemektedirler. Pro-apoptotik olanlar, *sitokrom c*'nin mitokondriden sitoplazmaya salıverilmesini indüklerler. Anti-apoptotikler ise *sitokrom c* salıverilmesini baskırlarlar. Bax sitozolde bulunur ve apoptotik uyarı alınması halinde mitokondri membranına bağlanır, burada küçük delikçikler “pore” oluşumunu indükler, böylece selektif iyon permeabilitesi kaybolur, sonuçta sitokrom c ve apoptozis-indükleyici faktör olarak bilinen AIF’in mitokondriden sitozole çıkmasını sağlar. Bcl-2’nin ayrıca mitokondri ile olan ilişkisinden dolayı antioksidan bir etkiye sahip olduğu ve böylece oksidan stresin neden olduğu apoptozisi baskılayabildiği bulunmuştur.

Apoptosisin önemli hücre içi regulatorlerinden biri de **apoptosis inhibisyon proteini** (IAP) dir. Bu proteinlerin apoptosisi iki şekilde inhibe ettikleri düşünülmektedir: bazı prokaspazlara bağlanarak onları aktive olmaların önlemek veya aktif kaspazlara bağlanarak onları deaktive etmek.

Döllenmiş bir fare yumurtası ile döllenmiş bir insan yumurtası büyüklük olarak benzer iken bu yumurtalardan oluşan canlılar (fare ve insan) oldukça farklı büyüklüğe sahiptir. Bu durum her iki canlının her bir dokusu ve organı için de geçerlidir.

Bir dokunun, organın veya canlının büyüklüğü içerdiği toplam hücre kütlesi ile ilgilidir. Bu da hem hücrelerin sayısına ve büyüklüğü ile ilişkilidir. Hücre sayısı hücre bölünme sayısı ile ilgili olup bu da hücre bölünmesi ve ölümü ile ilişkilidir. Dolayısı ile organ veya vucut büyüklüğü üç temele dayalıdır: hücre büyümesi, hücre bölünmesi ve hücre ölümü.

Organ veya organizmanın büyümesi ile ilgili faktörler 3 ana sınıfta incelenbilir:

1. *Mitojenler*: Hücre döngüsünü negatif yönde etkileyen kontrolleri kılarak hücre bölünmesini stimüle ederler.
2. *Büyüme faktörleri*: Protein ve diğer makromoleküllerin sentezini arttırıp yıkımlarını azaltarak hücre büyümesini stimüle ederler (hücre kütlesinde artış).
3. *Hayatta kalma faktörleri*: Hücrenin yaşamasını indüklerken apoptosisi baskırlarlar.

Tek hücreli organizmalar mümkün olduğunca hızlı büyüme ve çoğalma eğiliminde olup, bunun için ortamdaki besin miktarı sınırlayıcı rol oynar. Hâlbuki çok hücreli organizmalarda besin büyüme ve çoğalma için yegâne şart değildir. Hücreler yapısına girdikleri doku ve organın büyümeye ihtiyacı varsa çoğalmaya başlarlar. Bu nedenle hayvan hücrelerinin çoğalmaları mitojen formunda komşu hücrelerin ve çevrelerinin bir seri ekstra-hücrel sinyal moleküllerine ihtiyaç duyar.

Günümüzde keşfedilmiş ve büyüme faktörü olarak fonksiyon yapan birçok mitojen keşfedilmiştir (ör. EGF, PDGF, TGF). Mitojenlerin keşfi, kültürü yapılan fibroblastların *serum* varlığında büyüüp çoğaldıkları fakat *plazma* ile çoğalmadıklarının belirlenmesi ile olmuştur. Plazma pıhtılaşma olmaksızın kandaki hücrelerin çöktürülmesinden geriye kalan sıvıdır. Serum ise pıhtılaşmış kanın pıhtıdan arıdırılmış sıvı kısmına verilen addır. Kan pıhtılaştığı zaman pıhtı hücrelerinin veziküllerinde toplanmış olan moleküller (ör. mitojenler) ortama salınır.

Mitojenik moleküllerin yokluğunda hücre çoğalması durur ve G1 fazında CdK inhibisyonu oluşur. Böylece hücre döngüsü bu fazda tutuklanır. Bazı durumlarda, hücreler kendi hücre döngülerinin kontrolünden çıkıp özel hücre bölünmesinin olmadığı *tamamen farklılaşmış* özel bir faza (Go) geirirler. Vücudumuzdaki hücrelerin çoğu Go'da bulunurlar. Sinir hücreleri (nöronlar) ve iskelet kası hücreleri *tamamen farklılaşmış* Go durumunda blunurlar. Bu durumda hücre kendi hücre döngüsü kontrol şemalarını tanımaz ve Cdk ve sayklinleri sentezleyen genler kalıcı olarak kapalı durumdadır, dolayısı ile hücre bölünmesi asla oluşmaz.

Bazı diğer hücre tipleri (örneğin, bazı karaciğer hücreleri ve bazı lenfositler) bu safyaha (Go) geçici olarak girip, uygun uyarı alındığında normal hücre döngüsüne tekrar katılabilirler. Örneğin, karaciğer hücrelerinin çoğu Go'da bulunurlar. Fakat karaciğer hasar gördüğünde bu hücreler uyarılır ve normal hücre döngüsü kontrol elemanlarını kullanarak bölünmeye başlarlar. Hayvan hücrelerinin çoğu için mitojenlerin hücre bölünmesini kontrolleri hücre döngüsünün G1 fazında gerçekleşir. Mitojenler Cdk aktivitesini önleyen kontrolleri gevşeterek S fazının başlamasını mümkün kılarlar. Bu olay mitojenlerin hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak bir seri hücre içi sinyal yaratılmasına ve bu sinyallerin sitoplazma ve nukleusa penetrasyonu ile olur. Sonuç olarak G1-Cdk ve G1/S-Cdk kompleksleri aktive olur ve S fazına geçişi sağlayan bariyerler kırılmış olur.

Mitojen sinyal mekanizmasının ilk basamaklarında küçük bir GTPaz olan **Ras** proteininin aktivasyonu gelir. Ras proteini *MAP kinaz akışının* gerçekleşmesini sağlar. Henüz bilinmeyen mekanizmalarla bu da bir gen regülör proteini olan **Myc** seviyesinin artışına neden olur. Myc hücre döngüsüne girişi birkaç üst üste çakışan mekanizma ile indükler. Myc G1 sayklinleri (D sayklinler) yapan genlerin transkripsiyonunu artırır ve böylece G1-Cdk (sayklinin D-Cdk4) aktivitesi artar.

Hücre bölünmesin kontrolü sadece hücre dışı mitojenlerle değil aynı zamanda hücre içi mekanizmalarla da olur. Bir çok prekürsör hücre belirli sayıda bölünme geçirdikten sonra tamamen farklılaşmış bir formda tutuklanır. Yukarıda bahsedilen replikatif senesensin **telomerlerin** yapısındaki değişikliklerle ilgili olduğu sanılmaktadır. Bir hücre bölünürken, telomerik DNA dizilerinin replikasyonu genomun replikasyonu gibi gerçekleşmez. Bunun yerine telomerik diziler **telomeraz** denen bir enzimle sentezlenirler. Bilinmeyen mekanizmalarla bu enzim aynı zamanda kromozomların uçlarına şapka gibi takılan proteinlerin ortaya çıkmasını da indükler. Bir çok somatik hücre gibi, fibroblastlar da telomeraz enzimine sahip olmadıklarından, hücrenin her bölünmesinde telomer dizileri bir miktar daha kısalır, bu dizileri koruyan şapka proteinlerin koruyucu etkisi ortadan kalkar ve bu diziler belli kritik seviyeye kısalınca artık hücreler bölünemezler. Sonuç olarak kromozomların uçlarındaki DNA'da hasar oluşur. Bu hasar p53-bağımlı hücre döngüsü tutuklanmasına neden olur.

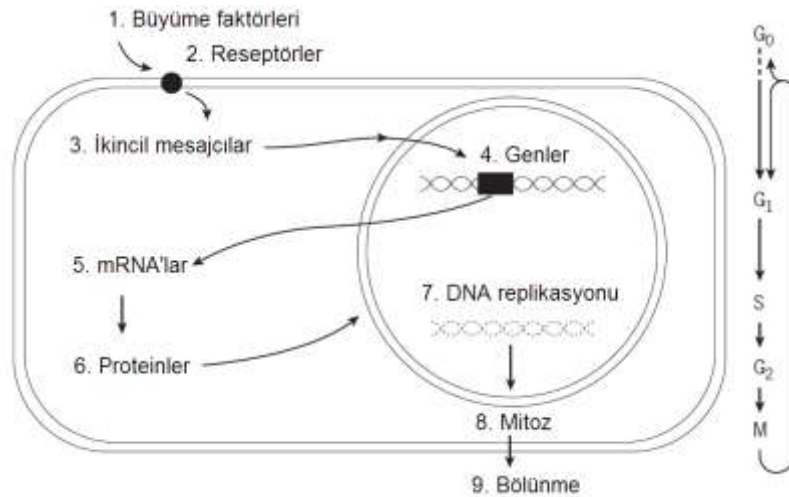
Birçok kanser tipi telomeraz aktivitesine sahiptir. Böylece, kanser hücreleri “senescence (yaşlanmayı)”i atlarlar ve ölümsüzlük “immortalite (ölümsüzlük)” kazanırlar. Telomeraz inhibisyonu kanser tedavisinde gelecek vaadeden ve araştırılan yeni bir yöntemdir.

Somatik hücrelerin çoğunda telomeraz enziminin bulunmaması, kanser gibi kontrolsüz hücre çoğalması gösteren hastalıkların tedavi edilebilmesi yönünde yeni araştırmaların yapılmasını sağlamıştır. Kanser hücreleri normalde telomeraz enzimi taşırlar ve dolayısı ile bu hücreler bölündükçe telomer fonksiyonunda bir bozukluk veya azalma olmaz. Bunun sonucu olarak kanser hücreleri *replikatif senesens* göstermezler. Telomeraz geninin normal fibroblast hücrelerine klonlanıp ekspresyonunun yapılması kanserli hücrelerdeki gibi bir durumla kendini göstermiştir. İnsan somatik hücrelerinin tersine, normal kemirici (rodent) hücreleri telomeraz aktivitesine sahip olup replikatif senesens göstermezler. Ancak, bu hücrelerin de bölünmesi değişik mekanizmalarla

belli sayıdan sonra durur. Bu kontrol noktalarını inaktive eden mutasyonlar oluşturulduğunda hücreler ölümsüz (İng. İmmortal) yapılabilir.

Hücre dışı **büyüme faktörleri** hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak hücre içi sinyal yollarını aktive eder ve böylece hücrenin büyümesini stimüle ederler. Bu sinyallerle proteinler ve diğer makromoleküller birikir. Aynı zamanda bu sinayllerle hücre içi protein ve diğer makromeoleküllerin parçalanası da baskılanır. Bunun sonucu olarak hücre büyür ve belli bir büyüklük ve kütleye ulaşınca bölünür. *Drosophila*'da bu konu ile ilgili bir gen inaktive edildiğinde oluşan sineklerin normal sineklere göre aynı sayıda hücre içermelerine rağmen onlara göre oldukça küçük oldukları saptanmıştır. Bunu nedeni, mutant sineklerde hücre boyutlarının normal sineğinkine göre oldukça küçük olduğudur.

Büyüme faktörlerinin stimülasyonu aynı zamanda bir regülator protein olan Myc'in yüksek oranda sentezi ile sonuçlanır. Myc mitojen kaynaklı sinyal mekanizmasında önemli bir proteindir. Myc aynı zamanda hücre metabolizmasından ve makromoleküllerin sentezinden sorumlu bir seri genin transkripsiyonunu da artırır. Bu yönü le Myc hem hücre metabolizmasını ve hem de hücre büyümesini stimüle eder. Bazı hücre dışı sinyal proteinleri (ör., PDGF) hem hücre büyümesini ve hem de hücre döngüsünü mümkün kılan bir büyüme faktörü ve hem de bir mitojen olarak davranabilir. Örneğin, bir sinyal proteini olan Ras hem büyüme faktörleri ile ve hem de mitojenlerle aktive olur.



Şekil: Hücre çoğalmasına giden yol. Hücre büyüme faktörleri hücre yüzeyindeki ilgili reseptörlere bağlanarak hücre içinde bir seri sinyal iletim sisteminin oluşmasını sağlayarak hücreyi sağda verilen döngüye sokar.

Hücre döngüsü tamamen tutuklanmış bir nöronun büyüklüğü hedef hücreler tarafından yapılan *sinir büyüme faktörünün* (NGF) miktarı ile ilgilidir. Kullanılan NGF miktarı arttıkça nöronun büyüklüğü de artar.

Hayvan hücreleri büyüme ve çoğalmanın dışında **hayatta kalabilmek** için de diğer hücrelerden gelen sinyallere ihtiyaç duyarlar. Eğer hücre bu *hayatta kalma faktörlerinden* maruz bırakılırsa diğer iki faktör (mitojenler ve büyüme faktörleri) olsa bile yaşamlarını devam ettiremezler ve hücre içi ölüm proğralarını evereye sokarak apoptosise girereler. Bu mekanizma ile hücre nerede ve ne kadar yaşayacağını belirler. Örneğin, sinir hücrelerinin yarısından fazlası ortaya çıkar çıkmaz ölürler. Bu hücreler ortamda hedef hücreler tarafından yapılan belli miktardaki *hayatta kalma faktörleri* için yarışır. Ancak, bu *hayatta kalma faktörlerine* yeterince sahip olanlar yaşama fırsatına kavuşurlar, değerleri apoptosise ile yaşamlarını sonlandırırlar. *Hayatta kalma faktörleri* de mitojenler ve büyüme faktörleri gibi genellikle hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak etkilerini

gösterirler. Bu bağlanma ile Bcl-2 grubu proteinler regüle edilir ve hücreyi ölüme götüren mekanizmalar baskılanır.

Memeli hücrelerinin çoğu serum içeren bir kültür ortamına konuldukları zaman kültür kabının dibine yapışarak bölünmeye başlar ve tek hücre kalınlığında bir hücre tabakası veya filmi oluşur. Yani her hücre adet bir köke sahipmiş gibi kültür kabına yapışarak bölünürken hücreler üst üste yığılarak çoğalmazlar. Hücrelerin bu çeşit çoğalmalarına eskiden *kontak inhibisyonu* denirken son zamanlarda bu mekanizmaya *yoğunluk-bağımlı hücre bölünmesi inhibisyonu* denmektedir. Normal fibroblast hücreleri yapışacak bir yüzey bulamadıkları bir sıvı besi ortamında süspanse edildikleri zaman asla bölünmezler. Bu olaya *bağlanma bağımlı hücre bölünmesi* denmektedir. Ancak, hücreler yapışabilecekleri bir yüzeye tutunmak için çökmeye bırakıldıkları zaman, bu yüzeylere *fokal yapışmalar* yaparlar ve büyüyüp çoğalmaya başlarlar.

Hücrenin bir yüzeye yapışmasını takiben büyüme ve çoğalma sinyalleri nasıl oluşmaktadır? *Fokal yapışkanlık* **laminin** veya **fibronektin** gibi hücre dışı matriks molekülleri ile sitoplazmik iskeletteki **aktinlere** bağlı olan ile ve **integrin** adı verilen hücre yüzeyi matrik reseptörlerinin birleştiği bölgelerde olur.

Hücre dışı matriks moleküllerinin integrinlere bağlanması *fokal yapıştırma kinazlar* da dahil olmak üzere çeşitli lokal protein kinazların aktivasyonuna neden olur. Bu da hücrenin yaşam, büyüme ve bölünme özelliklerini indükleyen bir seri hücre içi sinyal mekanizmasını harekete geçirir.

Hücre bölünmesini kontrol eden diğer mekanizmalar gibi, hücrenin yüzeye bağlanma kontrolleri de G1 fazında gerçekleşir. Hücrenin bir yüzeye bağlanma gereksinimi onun G1 fazından S fazına geçişi için önemlidir. Hücreler M fazı boyunca genellikle bağlı oldukları yüzeylerden gevşeyerek küresel bir şekle dönüşürler. Hücrelerin yüzeylere veya diğer hücrelere bu şekilde bağlanması ve gevşeyip ayrılmalrının onların dokulardaki diğer hücrelerle ve hücre dışı matriksle temaslarının yeniden düzenlenmesini sağlar. Böylece dokular hücre bölünmesinden gelen yeni hücrelerin tekrar bölünmelerini engellenerek yapılarına sokabilirler.

Kanser ve Biyokimyası

Kanserler meydana geldikleri doku veya hücre tipine göre sınıflandırılırlar. Epitelyum hücrelerinden köken alan kanserler *karsinoma*, bağ dokusu veya kas hücrelerindeki *sarkoma* denir. Bu iki geniş gruba girmeyen kanserlerden lösemi kan hücreleri ile ilişkilidir. İnsan kanserlerinin yaklaşık % 90 kadarını *karsinomalar* oluşturur. Bunun muhtemel nedenlerinin başında vücutta hücre çoğalmasının çoğunun bu dokularda olması ve ayrıca doku ve organların yüzeyinde bulundukları için daha çok fiziksel ve kimyasal tehlikelere maruz kalırlar.

Her kanser geldiği kökene göre karakteristik bir özelliğe sahiptir. Örneğin, derideki keratinosit (deri hücresi) kök hücrelerinden gelen epidermal bazal-lamina karsinoma hücreleri genellikle *sitokeratin ara filamentlerini* salgılamaya devam ederlerken, derideki bir pigment hücresinden (melanosit) oluşan melanoma hücreleri pigment granüllerine yapmaya devam ederler.

Kromozomal düzensizlikler ve yanlış kaynaşmalar birçok kanser çeşidinde ortak özelliklerdir. Miyelojen lösemili hastaların hemen hepsinin ortak özelliği lösemik beyaz kan hücrelerinin normallere göre kromozomal bir anormallik taşımalarıdır. Fiedelfiya kromozomu denen bu özel durumda 9 ve 22. kromozomların uzun kolları arasında bir değiş-tokuş gerçekleşir. Bir kanserin anlaşılmasında karşımıza çıkan ilk problem, onun DNA baz dizisinde meydana gelmiş kalıtılabilir bir genetik değişimden mi yoksa böyle bir değişim olmaksızın genin ifadesinde dramatik bir değişiklikten (epigenetik) mi olduğudur.

Son yıllarda bazı kanserlerin bu şekilde, yani epigenetik faktörlerle ilgili oldukları ve DNA’da bir hasar olmadığı halde ortaya çıktıkları belirlenmiştir. Ancak, kanserlerin çoğunun DNA dizisinde meydana gelen değişimler sonucu ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Kansere sebep olan birçok kimyasal ve fiziksel maddenin (kanserojen) aynı zamanda genetik değişmelere de (DNA’da mutasyonlara) neden olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle kanserojen maddelerle mutajen maddeler arasında önemli ilişki vardır. Dolayısı ile, kanser genetik bir hastalıktır ve somatik hücrelerde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkarlar.

Hatta mutajenlerden arındırılmış bir ortamda bile spontan mutasyonların ortaya çıktığı belirlenmiştir. Örneğin, DNA replikasyonu ve tamirindeki kısmi hatalardan dolayı her gen için hücre bölünmesi başına milyonda bir mutasyon (10^{-6}) ihtimali vardır. Bu nedenle bir insanda hayat boyu, her gen 10^{10} kez mutasyona uğrayabilir. Açıkça görülmektedir ki, eğer her mutasyonla genin fonksiyonu değişseydi bizim yaşayan canlılar olarak devam etmemiz mümkün olmayacaktı.

İnsan kanserlerinin önemli kısmı dramatik şekilde artmış bir mutasyon oranına sahiptir. Yani, bu hücreler genetik olarak oldukça kararsızdırlar. Bu durum bu hücrelerin lokal DNA hasarların düzeltme yeteneklerindeki azalmada ve kromozom bütünlüklerini kromadaki gevşekliklerinden kaynaklanır.

İlk zamanlar normal bir hücre ile malignan bir hücre arasındaki temel biyokimyasal farklar onların enzimatik aktivitelerdeki farklarının keşfi olmuştur. Warburg tarafından 1920’lerde birçok hayvan ve insan tümörleri üzerinde yapılan çalışmalarda, tümör hücrelerinin normal hücrelere göre daha yüksek bir glikoliz aktivitesine sahip oldukları belirlenmiştir. Warburg normal doku parçalarının oksijensiz bir ortamda glukoz içeren bir besiy ortamına konulduklarında yüksek oranda laktik asit oluşumunu (anaerobik glikoliz) olduğunu, ancak ortama oksijen verildiğinde laktik asit oluşumunun tamamen durduğunu gözlemlemiştir. Tümör hücrelerinde ise, normal hücrelere göre oksijensiz ortamda daha yüksek laktik asit üretimi gözlenirken (aerobik glikoliz), oksijenli ortamda laktik asitin üretiminin tamamen durmadığını görmüştür. Kanser tümörlerinin tam orta kısmında anaerobik metabolizmanın daha fazla olduğu hipoksik (düşük oksijenli) bölgeler vardır. Bu durum bazı klinik uygulamalar için önemlidir. Çünkü, bu hipoksik hücreler çeşitli antikanser ilaçlara ve radyasyon terapisine cevap vermezler.

Kanserli hücrelerin normal hücrelerden diğer önemli farkları telomeraz enzimine sahip olmaları sayesinde kromozomlarının telomerlerinin bütünlüğünün korunması ve böylece uygun ortam bulunduğu sürece çoğalabilmeleri yani ölümsüz (*Ing. immortal*) olmaları; yoğunluk-bağımlı hücre bölünmesi inhibisyonu göstermemeleri; büyüme faktörlerine daha az gereksinim göstermeleri; çoğalmak için bir yüzey veya kaideye ihtiyaç duymamaları; hücre döngüsü kontrol sinyallerine duyarsız ve apoptosise dirençli olmaları; hücre yüzey karakteristiklerindeki önemli farklar sayılabilir. Hızlanmış lipoliz, hızlanmış yağ asidi oksidasyonu, ketonemia ve ketonüri, hipertrigliseridemi, bozulmuş glikoz intoleransı, hızlanmış aerobik glikoliz, hızlanmış protein yıkımı ve hızlanmış Glukoneogenez kanserde görülen biyokimyasal değişikliklerdendir.

15 BAĞIŞIKLIĞIN BİYOKİMYASI (İMMÜNO-BİYOKİMYA)

Bağışıklık sistemi enfeksiyonlara karşı koyan, dokuları hasarını tamir eden ve dolayısı ilşe vücudun sağlıklı bütünlüğünü sağlayan bir seri hücre ve kimyasallardan meydana gelir. Bağışıklık sistemimiz yediğimiz besinlerden genetik yapıma kadar birçok faktörden etkilenir. Yabancı maddelere karşı vücudun verdiği immün cevap, bağışıklık sistemimizdeki bir seri özelleşmiş hücreler sayesinde olur. İmmün cevabın ortaya çıkmasını sağlayan hücreler kanda ve vücadeumuzun her tarafına yayılmış olan özel **lenf dokusunda** bulunurlar. İnsanda bağışıklık doğuştan sahip olduğumuz, yani genetik yapımızın belirlediği **doğal bağışıklık** (İng. Innate Immunity) ve vücudun yaşam boyu maruz kaldığı yabancı maddelere karşı öğrenerek geliştirdiği **kazanılmış bağışıklık** (İng. Acquired Immunity) şeklinde iki ana sınıfa ayrılabilir. Her iki bağışıklıkta da bazı bağışıklık hücreleri veya kimyasalları ortak kullanılır. Dolayısı ile ne tür hücrelerin bağışıklıkta ne tür rol aldıklarını bilmek önemlidir.

Bağışıklıkta rol alan hücreler beyaz kan hücreleri olup **lökositler** olarak bilinirler. Bağışıklık sisteminde olgunlaşmış hücreler görev yapar. Ancak, bağışıklık sisteminin bu olgunlaşmış hücreleri sınırlı bir ömre sahiptir ve devamlı olarak **kemik iliğindeki** prekürsör hücrelerden yapılmalı gerekir. Ancak, bu prekürsör (öncül) hücrelerin kendileri de diğer öncül hücrelerden yapılır ki bunlara **projenitör hücreler** denir. Projenitör hücreler de kemik iliğindeki **pluripotent (hemopoetik kök hücreleri)** hücrelerden orijin alırlar. Bu hücreler kendi kendilerini yenileyebilir ve değişik projenitör hücrelere dönüşebilirler. Yani, bu şekildeki kan hücreleri üretimi (hematopoesis) plazmada eriyen çeşitli faktörlerin (sitokin ve lenfokinler) ve hormonların yardımı ile hücre çoğalması, farklılaşması ve olgunlaşmasını içeren bir seri olaylar sonucu olur. Birer petid olan **sitokinler** yapıldıkları hücrelerde veya yakın çevresinde etki gösterdiklerinden, bunlara “hücrel hormonlar” adı da verilir.

DOĞAL BAĞIŞIKLIKTA ROL ALAN HÜCRELER

POLİMORFONUKLEAR LÖKOSİTLER

Polimorfonuklear lökositler (PMN) nükleusları bir çok farklı şekilde bulunan ve sitoplazmalarında özel granüller içeren hücrelerdir. Bu granüllerden dolayı bazen **granülositler** olarak da adlandırılırlar. PMN hücreleri kemik iliğindeki miyeloid pregenitör hücrelerden köken alırlar. Miyeloid pregenitör hücreler sitokinlerin yardımı ile bir seri replikasyon ve farklılaşma olayından sonra PMN hücrelerini yaparlar.

NÖTROFİLLER

Normalde beyaz kan hücrelerinin % 60–70 kadarı granülosittir. Granülositlerin ise % 90'ı nötrofil hücreleridir. Bu hücreler çeşitli non-viral (mikroorganizma) enfeksiyonlara karşı en önemli hücrelerdir. Esas fonksiyonlar fagositoz ile çeşitli patojen mikroorganizmaları ortadan kaldırmaktır. Oldukça büyük (10–20 µm çapında) hücreler olup ömürleri nisbeten kısadır (2-3 gün).

EOSİNOFİLLER

Nötrofiller gibi kemik iliğinde üretilen eozinofiller beyaz kan hücrelerinin % 4 kadarını oluştururlar. İki hafta kadar ömrü olan bu hücreler 8 µm çapındadırlar. Bu hücrelerin kemik iliğindeki prekürsörleri interlökin-3 (IL-3) ve koloni stimüle edici faktör (CSF) yardımı ile farklılaşır ve olgun hücrelere dönüştürülür. Anti-parazitik aktivitelerinin yanında, eozinofiller alerji gibi çeşitli diğer immünolojik reaksiyonlarda da görev yaparlar. Bu hücreler aynı zamanda çeşitli sitokinlerin (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10 ve interferon gamma (IFNγ)) üretiminde rol alırlar. Ayrıca, eozinofiller hücre membranında bulunan lipidlerden iltihap ve kızarıklıklara karşı rolü olan prostaglandin ve lökotrin sentezini de yaparlar.

BAZOFİLLER VE MAST HÜCRELERİ

Her iki hücre çeşidi de kemik iliğindeki hematopoetik kök hücrelerden yapılırlar. Her ikisi de özellikle IL-3'ün etkisi ile farklı yollarla yapılırlar. Bazofiller farklılaşmalarını IL-3 ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) yardımı ile kemik iliğinde tamamlarlar ve kana salınırlar. Beyaz kan hücrelerinin % 0.5 kadarı bazofildir. Mast hücreleri ise değişik doku ve organlarda farklılaşmalarını tamamlarlar. Her iki hücre çeşidi çeşitli alerjik reaksiyon, iltihap, canlıların parazit ve kanser hücrelerine karşı verdikleri tepkide ve damar oluşumunda (anjyogenezis) rol alırlar. Bazofil ve mast hücrelerinin aktivasyonu IgE antikorlarının bu hücrelerin membranındaki IgE reseptörlerine bağlanması ve diğer enflamasyon (iltihap ve kızarıklıkla ilgili) molekülleri ile olur. Bir kere aktive hale geldikten sonra her iki hücre çeşidi diğer hücreleri de etkileyen enflamasyonu artırıcı molekülleri (histamin, proteoglikanlar, proteazlar, arakidonik asit metabolitleri, sitokin ve kemokinler) ortama salarlar.

ANTİJEN SUNAN HÜCRELER VE BÜYÜK GRANÜLER LENFOSİTLER

Antijen sunan hücrelerin başlıcaları monosit (makrofaj) ve dendritik hücrelerdir. Monositler kemik iliğinde miyeloid progenitör hücrelerden köken alırlar. Birkaç gün dolaşımında kalan monositler dokulara gelir ve orada **makrofajlara** farklılaşırlar. Nötrofiller gibi monosit ve makrofajlar da fagositoz yapma kabiliyetinde olup, alınan mikroorganizmaları lizozomlarında bulundurdıkları asit hidrolaz ve peroksidazlarla öldürürler. Her ne kadar küçük sitoplazmik granüller (lizozomlar) içerseler de bu hücreler granülosit olarak kabul edilmezler. Mikroorganizmaları fagositik yolla almaları ve yok etmelerinin yanında bu hücreler enflamasyonda ve kan pıhtılaşmasında rol alan kimyasallar da salgırlar. Ayrıca, özel moleküllere karşı immün cevabı güçlendirdiklerinden, antijen sunma özellikleri de vardır. Dendritik hücreler membranlarında parmak gibi uzantılara sahip hücrelerdir. Dendritik hücreler özellikle vücudun daha önce hiç karşılaşmadığı yabancı maddeler karşı immün cevapta rol oynarlar. Bu hücreler lenfoid ve miyeloid olmak üzere iki genel sınıfa ayrılabilir.

BÜYÜK GRANÜLER LENFOSİTLER

Büyük granüler lenfositler spesifik bağışıklık ile doğal bağışıklık arasında rol alan bir seri hücreye popülasyonudur. Bu hücreler beyaz kan hücrelerinin % 4 kadarını oluştururlar. Hücre membranlarında dışarıya doğru bulunan proteinler bağlıdır ki kendilerine has bu proteinler sayesinde diğer hücrelerden ve birbirlerinden ayrılırlar. Bu çeşit hücrelerden olan **doğal katil hücreler** bazı tümörleri ve viral enfeksiyon kapmış hücreleri tanıyarak öldürürler. Bu tanıma hedef hücreler üzerinde bulunan bazı moleküllerin olması ile gerçekleşir. Bu moleküller ise **büyük doku uyumu kompleksi** (Major Histocompatibility Complex (MHC)) tarafından üretilirler.

ÖZEL İMMÜN CEVAPTA ROL ALAN HÜCRELER

Vücuda giren yabancı moleküllere karşı immün sistem harekete geçer. Vücut kendisinden olmayan bu çeşit yabancı maddelere (antijenlere) karşı genel olarak özelleşmiş veya adaptif bir immün yanıt verir. Bu çeşit bir yanıtta daha çok **lenfositler** sorumludur. Lenfositler periferel beyaz kan hücrelerinin yaklaşık % 20 kadarını oluştururlar ve kemik iliğinde ortak bir lenfoid progenitör hücreden köken alırlar. Lenfositlerin en önemli görevi diğer herhangi bir hücre tarafından yapılamayan vücuda giren yabancı (ör. mikroorganizmalar) molekülleri özellikle tanımadır. Böyle bir özel antijenle karşı karşıya gelen özel bir lenfosit antijeni yok etmeye varan fonksiyonlar yerine getirebilirken aynı zamanda hafıza hücrelere dönüşüp uzun yıllar vücutta kalabilir ve tekrar aynı antijenle karşılaştığında daha kuvvetli bir immün cevapla kendini gösterebilir.

Lenfosit hücreleri iki büyük popülasyon içinde toplanabilirler. Bunlar, A) **T** ve B) **B hücreleridir**. Her ne kadar her ikisi de kemik iliğindeki ortak bir progenitör hücreden köken alsalar da daha

sonra farklı dokularda bunlar özelleşir ve oldukça farklı fonksiyonel aktiviteler kazanırlar. T hücreleri dolaşımla Timusa gelip orada olgunlaşırken, B hücreleri kemik iliğinde (**B**one marrow) olgunlaşırlar. Her iki hücre çeşidi membranlarında yerleşik bulunan ve salgıladıkları moleküllerin çeşidi ile biri birinden ayrılırlar. T ve diğer bazı hücreler lenfokinleri salgılamak, sadece B hücreleri antikor üretirler. Antikorlar immünoglobulin denen protein molekülleri olup antijen denen vücutta yabancı molekül veya molekül gruplarını tanıyıp bağlarlar. Membran yüzeylerinde bulunan özel yapı ve reseptörlerine göre bu iki hücre topluluğu kendi içinde de çeşitli türlere sınıflanabilirler. Bu reseptörler yaygın olarak *küme belirteci* (CD, cluster determinant) sistemi ile gösterilirler (ör. CD1, CD2 gibi).

A) **T HÜCRELERİ** (*T-lenfositler*)

T-lenfositler iki büyük lenfosit grubundan biridir. Diğeri ise B-lenfositlerdir. T hücreleri hemotopoetik dokudaki prekürsörlerinden yapılırlar ve timus bezinde farklılaşırlar. Dolayısı ile isimleri de buradan gelir. Ekspresyon yaptıkları yüzeylerinde bulunan reseptörlerin özelliklerine göre T-hücreleri iki alt sınıfa ayrılabilirler. T hücrelerinin büyük kısmı α ve β zincirlerinden oluşan antijen bağlayıcı reseptörlere sahiptir (T hücrelerinin ikinci alt sınıfını γ ve δ zincirlerinden oluşan reseptörlere sahip T hücreleridir). Birinci türe örnek olarak *yardımcı T hücreleri* olarak da bilinen **CD4+ T hücreleri** ve *sitotoksik T hücreleri* olarak bilinen **CD8+ T hücreleri** verilebilir. Bu iki hücre tipi antijeni tanıma ve immün yanıt özellikleri ile biri birinden ayrılırlar. CD4 hücreleri bağışıklık sisteminin en önemli *yardımcı* hücreleridir. CD4+ hücreleri antijenle temasa geldiklerinde sitokin (ör. interlekinler) üreten hücelere dönüşürler. Böylece B hücrelerinin antikor üreten hücelere dönüşmesinde ve makrofajların mikrobiyal aktivitelerinin artmasına yardımcı olurlar. CD8 hücreleri, sitotoksik T hücrelerine değişebilirler ve yüzeylerinde ilgili antijeni taşıyan hücreleri etkili bir şekilde eritebilirler. Sitotoksik aktivite, bu hücrelerin (CD8) yüzeylerinde peptidlerden oluşan özel bir antijene sahip hedef hücelere karşı gösterilir. Hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan bu antijenler sınıf I MHC molekülüne bağlı bulunurlar. CD4 hücreleri de sitotoksik aktivite gösterebilirler. Ancak, bu hücreler farklı olarak sınıf II MHC'ye bağlı bulunan eksojen kaynaklı antijenleri tanıyıp bağlanır ve böylece hedef hücreleri eritirler.

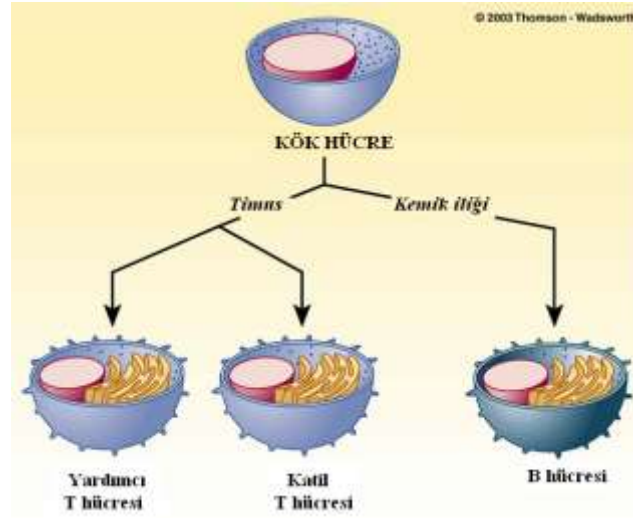
Bağışıklık sisteminde rol oynayan birçok hücrenin fonksiyonu **sitokin** denen küçük proteinlerin üretimi ile ilişkilidir. Bu proteinler birkaç sınıfta toplanabilirler. Tip I sitokinler (hematopoietinler) birçok interlekin içerirken, tip II sitokinlere interferonlar, tümör nekrosis faktör (TNF) ve ilgili moleküller, lenfotoksin, Fas ligandı ve kemokinleri içerir. Sitokinlerin çoğu T-hücreleri tarafından üretilir.

Sitotoksiklenin iki esas mekanizması vardır. Bir tanesi *perforin* üreterek onu hedef hücrelerin membranına sokarak hedef hücreyi eritmeye dayalıdır. Bu türe eritmede *garnizimler* denen bir seri enzim rol oynar. Ayrıca, bir çok sitotoksik T hücreleri yüzeylerinde bol miktarda Fas ligandı salgılar. Bu ligandların hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan Fas reseptörlerine bağlanması ile hedef hücreler apoptosise (programlı hücre ölümü) sürüklenir.

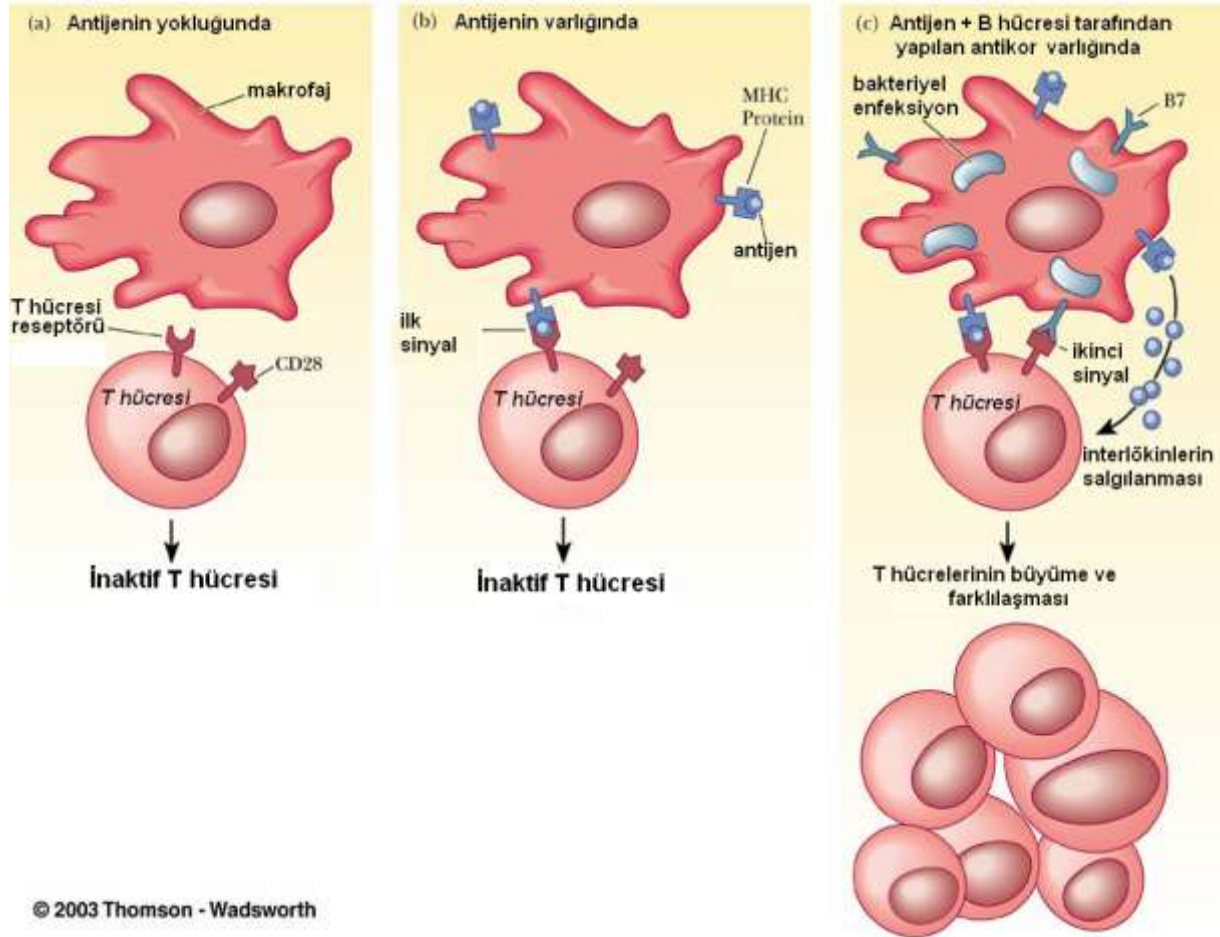
B) **B HÜCRELERİ**

B hücreleri sitoplazmalarında antikor (immünoglobulin) yapımını sağlayan protein zincirlerini bulundurlar. Dolaşımdaki lenfositlerin % 5-15 kadarını B hücreleri oluşturur. Antijenle karşılaşan B hücreleri ya *plazma hücrelerine* farklılaşırlar ya da bekleme moduna geçip vücut tekrar aynı antijenle karşılaştığında aktive olurlar (hafızaya sahip hücreler). Plazma hücreleri aynı antijen özgünlüğüne sahip antikorlar yapıp ortama salgırlar. Dolayısı ile bu hücrelerde antikorlar (Ig'ler) membrana bağlı kalmazlar. B hücrelerinin iki alt popülasyonu B-1 ve B-2 olarak adlandırılır. B-1 hücreleri CD5 molekülü (CD5+) sentezleyip zayıf spesifiteye sahiptirler ve dolayısı ile birden fazla antijenik determinant (belirteç)'i bağlayabilirler. Bu hücelere B-2 hücrelerinin tersine *yardımcı T hücrelerine*

ihtiyaç duymazlar. B-2 hücreleri toplam B hücrelerinin % 65-90 kadarını içerip fonksiyonları *yardımcı T hücrelerine* bağlıdır.



Şekil: Lenfositlerin olgunlaşması

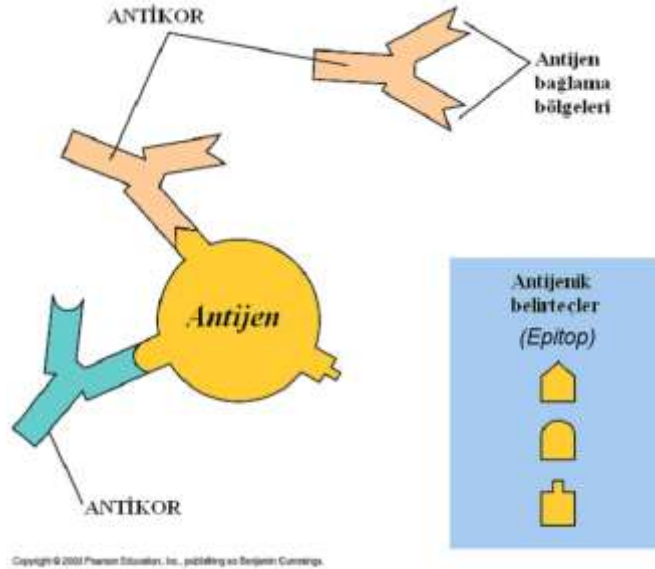


Şekil: T hücrelerinin büyüme ve farklılaşması

B ve T hücrelerinin yanında *Makrofajlar* ve *dendritik hücreler* gibi **antigen-sunan hücreler** kazanılmış bağışıkta rol üçüncü tip hücre popülasyonunu oluştururlar. Her ne kadar bu hücreler lenfositler (B ve T hücreleri) gibi antijeni bağlayan reseptörler taşımaları da bu hücreler antijeni işleyip onu lenfositlere sunma gibi önemli fonksiyonlara sahiptir. Bu antigen-sunan hücreler bu sunum için

membranlarında iki çeşit özel molekül (**MHC class I** ve **MHC class II moleküller**) içerirler. Bu sınıf genler tarafından yapılan moleküller aynı zamanda doku ve organ naklinde doku ve organ uyumsuzluğu ile ilgili olduklarından bu gen setlerine **büyük doku uyum kompleksi** (major histocompatibility complex (MHC)) adı verilmiştir. İşlenmiş antijen kovalant olmayan bir şekilde MHC class I veya MHC class II iki moleküllerine bağlanır ve bu şekilde oluşan kompleks T hücreleri üzerinde antijene spesifik reseptörlere bağlanırlar. MHC class I üzerinde sunulan antijenler **sitotoksik T hücrelerine** sunulup onları aktive ederken, MHC class II üzerinde sunulan antijenler **yardımcı T hücrelerine** sunulup onları aktive ederler. Ayrıca **nötrofil** ve **mast hücreleri** gibi diğer hücreler de bu tür bir olayda görev yaparlar. Bu her iki hücre çeşidi hem kazanılmış ve hem de doğal bağışıklıkta rol alırlar. T hücrelerinin tersine bu hücrelere spesifik antijen bağlama özelliği taşımazlar. Ancak, **sitokin** denen maddelerin ortama salınması ile aktive olurlar. Sitokinler antijene özgün lenfositler (B ve T hücreleri) başta olmak üzere çeşitli diğer hücreler tarafından yapılırlar.

Kazanılmış bağışıkta iki ana mekanizma ile antijen ortadan kaldırılır. Bunlardan birincisine **humoral bağışık** denir ki esas olarak B hücreleri ve dolaşımdaki antikorlar tarafından gerçekleştirilir. Diğer ise T hücreleri tarafından gerçekleştirilir ki bu tür bağışıklığa **hücrese bağışıklık** denir. Humoral bağışık B hücreleri tarafından yapıp kan dolaşımına verilen serum antikorları ile oluşturulur. Antijenler ilkin B hücreleri üzerinde membrana bağlı bulunan kendilerine **B hücresi reseptörleri** denen özel immünoglobulin (Ig) moleküllerine bağlanırlar. Her B hücresinin kendi membranı üzerinde o B hücresi tarafından yapılan yaklaşık 100 bin kadar biri birinin aynısı (özgün) Ig reseptörü taşıdığı bilinmektedir. Dolayısı ile her B hücresi membranında kendine özgü reseptörler gömülü durumdadır. Bu reseptörlere özgün antijen bağlandığında, B hücrelerinin nukleusuna uygun sinyal gider ve yeni (aynı tipte) Ig molekülleri yapılarak kana verilerek yine dolaşımda veya diğer vücut sıvılarında bulunan antijene bağlanarak onu ortadan kaldırılmasında rol alırlar.



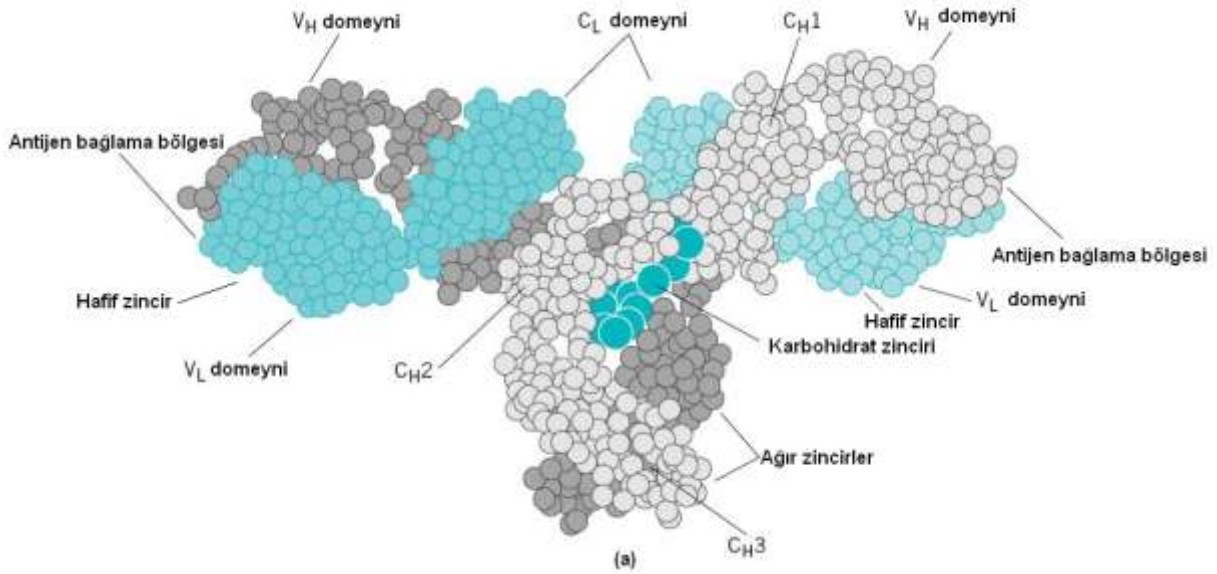
Antikor aktivitesi gösteren tüm serum proteinlerine **immunoglobulinler** (Ig) denir. Immunoglobulinlerin hepsi iki şeyi yapmaya özelleşmiş bir takım ortak yapısal özellikler gösterirler: (1) kendine özgü antijen üzerindeki özel bölgeler bağlanmak. Antijen üzerindeki bu bölgelere yaygın olarak **epitop** adı verilir. (2) antijen bağladıktan sonra biyolojik bir fonksiyon göstermeleri (ör. üzerinde bulundukları B hücresini aktive edip o antijene özgü yeni Ig moleküllerinin yapılımlarını ve ortama salınmalarını sağlamak). Tipik olarak her Ig molekülü iki benzer hafif zincir (L) ve iki benzer ağır zincir (H)'in biri birlerine disülfid köprüleri ile bağlanması ile oluşurlar. Ig molekülünün antijen bağlayan kısmı H ve L zincirlerinin amino-terminal kısmıdır. Dolayısı ile her Ig molekülü antijeni iki aynı epitoptan bağlayabileceği gibi (eğer antijen üzerinde

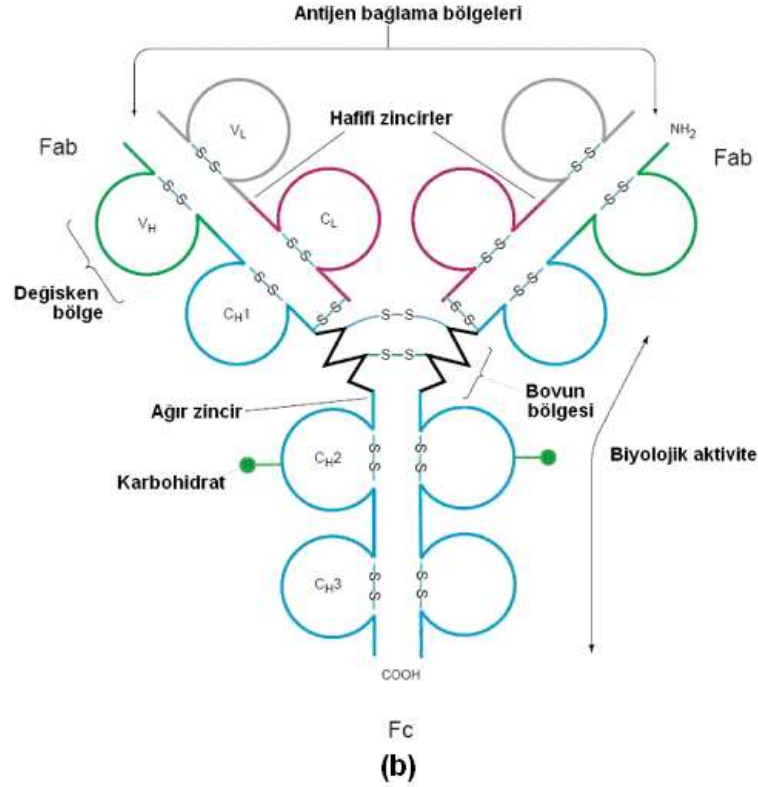
birden fazla epitop varsa) veya aynı özellikteki iki adet antijeni epitop bölgelerden bağlayabilir. Humoral bağışıklıkta rol alan diğer önemli bir element **komplement (tamamlayıcı) sistemdir**. Antijenle ve antikor arasındaki reaksiyonla aktive olunan bu sistemde bir seri serum enzimi görev alır ve hedef yapı (yani antijen) eritilir veya fagositik hücrelerin (ör. Makrofaj ve dendritik hücreler) fagositoz yapma etkinliği artırılır. Komplement sistem aynı zamanda doğal bağışıklıkta rol alan fagositik polimorfik nuklear hücreleri de aktive eder.

Kazanılmış bağışıkta ikinci ana mekanizma olan hücresel bağışıklıkta, humoral bağışıklığın tersine antikorlar yapıp ortama salınmaz. Bunun yerine bu hücreler (T hücreleri) ortama diğer hücreleri etkileyen *sitokinler* yapıp salarlar. B hücrelerinin kana verdiği eriyebilir antikorlarından farklı olarak T hücreleri antikor salgılamazlar. Bu hücreler yüzeylerinde sayısı 100 binleri bulan reseptörler taşırlar ve bunlarla antijenik determinantlara (yani epitoplara) bağlanırlar. Yani T hücre reseptörleri T hücresi ile antijen arasında bir köprü oluştururlar. T hücrelerinin fonksiyonları arasında B hücreleri ile etkileşime girip onların antikor salgılamalarını stimüle etmek (özellikle yardımcı T hücreleri), aktivasyonları sonucu çeşitli sitokinler salgılayarak monosit ve makrofajların enfeksiyon bölgesine gelmesini sağlamak, antijenle bir araya geldiklerinde sitotoksik katil hücrelere dönüşerek hedefi ortadan kaldırmak sayılabilir.

B hücrelerinin ürünleri: Antikorlar

İmmünoglobulinler bütün memelilerin serumunda ve diğer vücut sıvılarında bulunan glikoproteinlerdir. İmmünoglobulinler *ağır zincirlerine* göre 5 farklı sınıf altında toplanırlar: IgG (gamma), IgA (alfa), IgM (mü), IgD (delta) ve IgE (epsilon). Tüm Ig'lerde iki çeşit farklı *hafif zincir* bulunur: kapa ve lambda. İmmünoglobulinler yapı, büyüklük ve içerdikleri amino asit ve karbohidrat çeşidi bakımından biri birinden farklıdırlar.

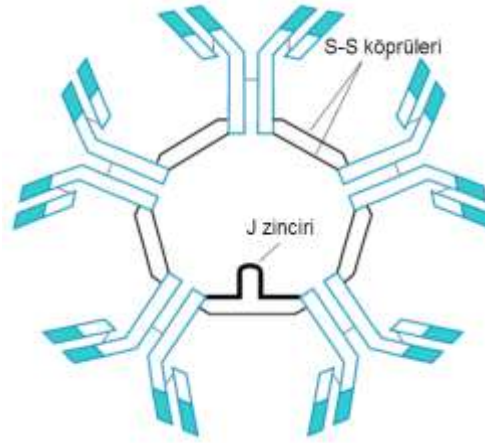




Şekil: Bir immunoglobulinin üç boyutlu (a) ve şematik (b) yapısı. Her molekül çifte fonksiyona sahiptir. Bir bölgesi antijeni bağlamak için özelleşmişken, diğer bölgesi dokulara veya diğer hücrelere bağlanmayı sağlayan efektör bir role sahiptir. Tüm immunoglobulinler glikoproteinlerdir. Ancak, karbohidrat içerikleri farklılıklar gösterir. Örneğin, IgG yaklaşık % 2 kadar karbohidrat içerirken, IgM, IgD ve IgE için bu oran % 15 kadardır.

IgG – Bu immunoglobulin en bol bulunanı olup insan serumunda toplam immunoglobulinlerin % 75 kadarını oluşturur. IgG bir monomer olup 4 zincirden oluşan (iki büyük iki küçük) ve molekül ağırlığı 146,000 olan bir yapıdır. Özellikle ikincil immün cevaptaki en önemli antikor IgG'dir. Bütün IgG alt türleri plasentadan çocuğa geçerek ona pasif bir bağışıklık kazandırır. Bu antikorlar mikroorganizmaların yüzeyini kaplayarak onların fagositik hücreler tarafından eliminasyonunu stimüle ederler.

IgM – İnsan serumunda toplam immunoglobulinlerin % 10 kadarını oluşturur. IgM birincil immün cevaptaki en önemli antikordur. Bu antikor aynı zamanda *complement sisteminin* en etkin aktivatörüdür. IgM en büyük antikor olup beş alt üniteden (pentamer) yapılmıştır:



Şekil: Tipik bir IgM pentameri.

IgA – İnsan serumunda toplam immünoglobülinlerin % 15-20 kadarını oluşturur. In humans more than 80% of IgA occurs as a monomer of the four-chain unit, but in most mammals the IgA in serum is mainly polymeric, occurring mostly as a dimer. Although there are significant levels of IgA in human serum it is generally accepted that the secretory form of the protein is, in a functional sense, the most important. Secretory IgA is assembled during an active transport process as locally produced dimeric IgA passes across mucosal epithelium.

IgD – Accounts for less than 1% of the total plasma immunoglobulin but is a major component of the surface membrane of many B cells. The precise biological function of this class of immunoglobulin remains unclear although it may play a role in antigen-triggered lymphocyte differentiation. Bu antikor daha yaygın olarak B hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve onların aktivasyonunu sağlar.

IgE – Bu antikor daha çok alerjik reaksiyonlarla ilişkili bir immunoglobulindir. Daha çok *bazofil* ve *mast hücrelerinin* yüzeyine bir reseptör yardımı ile bağlanan bu antikorlar serumda pek fazla bulunmazlar.

Dendritik hücreler

Dendritik hücreler beyaz kan hücreleri içinde fonksiyonu en az bilinen ancak immün sistem için oldukça önemli hücreler arasındadırlar. Yapıları sinir hücrelerinin dendritlerine benzediğinden, bu hücrelere dendritik hücreler adı verilmiştir. Beyaz kan hücrelerinin sadece % 0.2'sini oluşturduklarından, bu hücrelerin fonksiyonu hatta varlıkları bilim dünyasının gözünden kaçmasına sebep olmuştur. Ancak, bugün bilinmektedir ki, dendritik hücreler tüm immün sistem üzerinde başlatıcı ve kontrol edici rollere sahiptir. Örneğin, tüm aşılarda temelini oluşturan “immünolojik hafıza” bu hücrelerin yardımı ile sağlanır. Dendritik hücrelerin kullanım potansiyellerinden biri de bu hücrelerin kanser hücreleri için dışardan programlanabilmeleridir. Ör. Bir kişinin kanser hücrelerinden küçük parçalar alınıp dendritik hücrelerle bir araya konabilir ve bu dendritik hücrelere o bireye tekrar verildiklerinde bu hücreler o kansere karşı bir aşı gibi çalışıp bireyin immün sistemini kendi kanserine karşı harekete geçirirler.

Dendritik hücreler özellikle deri ve mukoz membranlar olmak üzere bir çok dokuda bulunurlar. Yabancı madde, patojen (ör. bakteri) ve makromolekülleri parçalayıp onları antijenik forma dönüştürürler ve antijenleri MHC kompleks moleküllerinin yardımı ile yüzeylerine bağlayarak diğer immün sistem hücrelerine sunabilirler. Antijen bağlayan dendritik hücreler lenf nodlarına veya dalağa taşınıp immün sistemin diğer hücreleri ile (antikor üreten B hücreleri ve enfekte oluş hücrelere veya mikroorganizmalara karşı görev yapan yardımcı T hücreleri) interaksiyona girerler.

Henüz olgunlaşmamış bir yardımcı T hücresi sadece dentritik bir hücre tarafından öğretilir ve böylece bu yardımcı T hücresi antijenik yapıyı vucuda yabancı bir madde olarak algılayabilir. Dendritik hücre ile yardımcı T hücresi arasındaki bağlantı T hücreleri üzerinde bulunan ve dendritik hücrelere özgün respetörlerle sağlanır. Bu şekilde eğitilmiş yardımcı T hücreleri B hücrelerini uyararak onların antijene bağlanma ve onu inaktive eden antikor yapmalarını uyarırlar. Dendritik ve yardımcı T hücreleri aynı zamanda mikroplarla enfekte olmuş hücreleri ortadan kaldıran *katil T hücrelerini* de aktive ederler. Dendritik hücreler tarafından eğitilmiş “*hafızalı hücreler*” denen bazı hücreler vucutta yıllarca kalıp uygun antijen vucuda girdiğinde harekete geçerler. Kısaca dendritik hücreler yardımcı T hücrelerine, katil T hücrelerine ve muhtemelen B hücrelerine bağlanırlar. Bu bağlanma sonucu yardımcı T hücreleri **sitokinler** denen maddeler (ör. *interlökinler*) salgılar ki, bu maddeler katil hücreleri uyarırlar ve B hücreleri tarafından antikor üretilip salgılanmasını sağlarlar. Monositler hem dendritik hücrelerin hem de makrofajların prekürsörü olabilirler. Dendritik hücreler yukarıda değindiğimiz gibi tüm immün sistemi harekete geçirirken, vücut boyunca sürünerek hareket eden makrofajlar ölü hücreleri ve mikropları fagositoz yolu ile ortadan kaldırırlar. Bazı olgunlaşmamış dendritik hücrelere vucuda giren virüslara karşı interferon-alfa (bir nevi hormon) denen bir madde salgılayarak harekete geçip onları ortadan kaldırırlar.

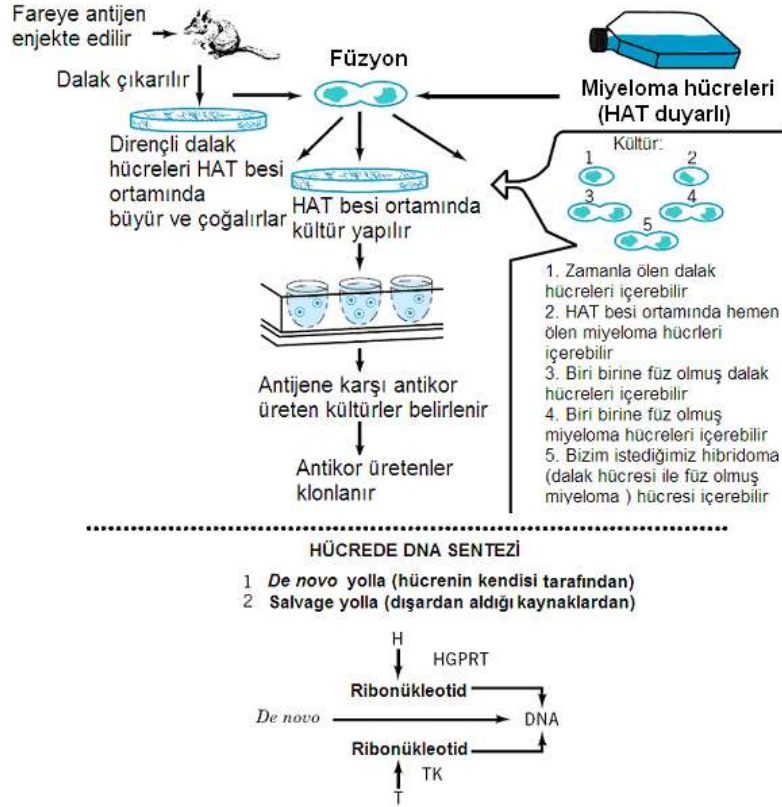
MONOKLONAL ANTİKORLAR

Monoklonal antikorlar aynı tipteki tek bir B hücresi tarafından yapılırlar ve tek bir antijene özgündürler. Monoklonal antikorlar yaygın olarak hibridoma denen memeli hücreleri tarafından üretilirler. Diğer bir deyimle monoklonal antikorlar, ölümsüz B hücrelerinin tek bir idiyotipi tarafından üretilirler. Son yıllarda “**faj görüntüleme**” tekniği denen bir yolla monoclonal antikorların fare kullanılmadan üretimi önemli ilgi alanı olmuştur.

Ney yazık ki normal antikor üreten B hücreleri farklılaşmalarını tamamladıklarından kültürleri yapılamaz. Ancak, **miyeloma hücreleri** ölümsüzdür. Fakat miyeloma hücreleri tarafında üretilen immünoglobulinler (antikorlar) direk olarak kullanılamazlar. Bunun nedeni, bunların spesifitelerinin bilinmemesi ve özel istediğimiz bir antikoru sentezleyen bir miyeloma hücresi elde edememizdir. Bu problemleri aşmak için özel bir antikor üreten B hücresi bir miyeloma hücresi ile füzyon yapılmış ve bunu sonucu ortaya çıkan hücrelerin klonuna **hibrid miyeloma** veya kısaca **hibridoma** adı verilmiştir. Dolayısı ile hibridoma hücreleri lenfositlerin (B hücresi) antikor üretme yeteneğini ve miyeloma hücresinin ölümsüzlük özelliğini bir arada taşırlar:

Fareler istenen antijenle immünize edilir ve bu farelerin dalakları çıkarılarak dalak hücreleri antikor üretmeyen miyeloma hücreleri ile aynı ortamda karıştırılır. Böylece antikor üretimi sadece fareden gelen B hücrelerinin bir özelliği olmuş olur. Bu hibrid hücrelerin ölümsüzlük özellikleri ise miyeloma hücrelerinden kaynaklanır. Şekilde de belirtildiği gibi böyle bir karışımdan (B hücreleri + miyeloma hücreleri) 5 çeşit hücre ortaya çıkabilir ve bizim bunların içinden sadece hibridoma hücrelerini seçmemiz gerekir. Bu seçim hipksantin-aminopterin-timidin (HAT) besi ortamında gerçekleştirilir. Aminopterin bir folik asit analogu olup DNA’nın yapısına giren pürin ve pirimidinlerin de novo sentezini bloke eder. Miyeloma hücreleri hipoksantin-guanin fosforibozil transferaz enzimini atırmazlar. Bu nedenle bu hücreler HAT ortamında bulunan hipksantininden purinlerin sentezini salvage yolu ile başaramazlar. Aminopterin ayrıca pürin ve pirimiinlerin endojen üretimini de bloke eder. HAT besi ortamında miyeloma hücreleri, iki miyeloma hücresinin biri birine füzyonundan meydana gelen miyeloma-miyeloma hücreleri büyüyüp çoğalamazlar ve en fazla bir hafta içinde ölürlar. Her ne kadar dalak hücreleri ve iki dalak hücresinden oluşan füzyonlar böyle bir ortamda büyüyüp çoğalırlarsa da (HGPRT enzim ürettiklerinden), bu hücreler de sınırlı bir büyüme ve çoğalma gösterirler ve ikinci haftanın sonunda ölürlar. HGPRT pozitif dalak hücreleri ile füze olmuş miyeloma hücreleri HAT ortamında oldukça direçli olup büyüyüp çoğalabilirler. Böyle bir yöntemle her fare dalağı başına

yaklaşık 500 hibrid oluşur ki bunlardan 20-30 tanesi istemiş olduğumuz spesifik antikoru üretir. Bu 20-30 doğru antikor üreten hücreler eblirilir, izole edilir ve sonsuz çoğaltılabilirler.



Şekil: Monoklonal antikorların eldesi için kullanılan standart protokol. Hipoksantin (H) ve timidin (T) salvage yolu için gerekli maddelerdir. Aminopterin (A) de novo DNA sentezini bloke eder ve böylece HGPRT enzimini yapamayan miyeloma hücreleri HAT besi ortamında büyüyemezler. Ancak, B hücresi ile kaynaşmış (füz olmuş) miyeloma hücreleri ki bunlara hibrid hücreler (hibridoma) denir, HGPRT enzimi yapabilirler ve böylece HAT besi ortamında büyüyebilirler. Çünkü bu hibrid hücreler DNA sentezi için salvage yolunu kullanabilirler. TK, timidin kinaz.

Komplement sistemi biri biri ile reaksiyona giren bir seri plazma proteininden oluşmuştur. Bu şekildeki bir etkileşim sonucu patojenler daha da kolay opsinize edilebilir (yani patojenler fagositoza ortadan kaldırılmaya daha meyilli hale sokulurlar) ve bir seri enflamasyonla enfeksiyona karşı bir cevap oluşumunu sağlar. Komplement proteinlerinin bazıları protez olup aktif halleri proteolitik kesilimlerle zimojenlerinden yapılırlar. Komplement sistem bir seri uyarılmış enzim basamağı ile aktive duruma geçer. Burada bir enzimin zimojen formu işenerek aktif hale geçer ve bu aktif form başka bir proteinin zimojen formunu substrat olarak kabul eder ve onu işleyerek aktif hale geçirir.

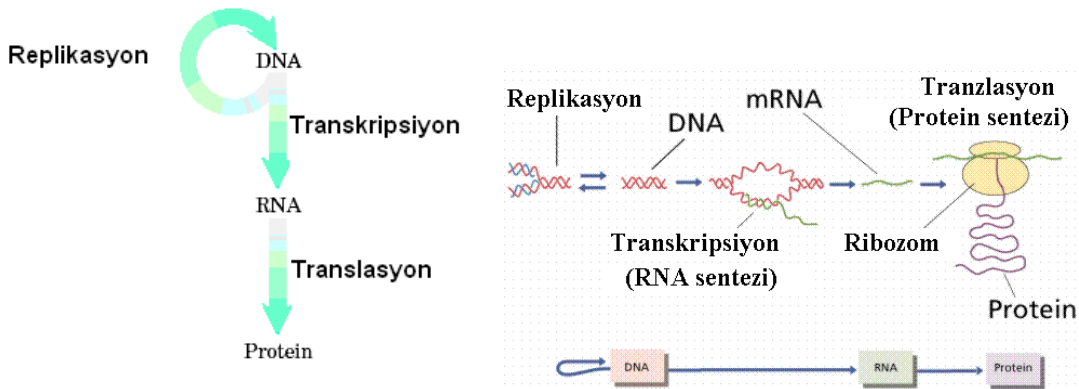
Faj görüntüleme (display) ve kullanımı

Antijen ve çeşitli hedef molekülleri izlemede en yaygın kullanılan araçlar antikorlardır. Ancak, geleneksel metotlarla antikor üretimi hem zaman alıcı ve hem de daha zordur. Bunun sonucu olarak bilim adamları, antikorların bu çeşit molekülleri tanıma ve bağlanma özelliklerini daha etkinleştirmek için çalışmalar yapmaktadırlar. Bu bağlamda, en yeni metot **faj display** metodudur. Bu metotla çok değişik formdaki antikorlardan kullanışlı olanları hızlıca belirlenir ve tek o tipteki antikor üretimi daha etkili bir şekilde gerçekleştirilir. Bu metotta tamamen doğal antikorların kalitesinde ve tanıma özelliklerine sahip sentetik antikorlar bakteri ve onların fajları kullanılarak üretilirler. Bu sentetik antikorlar sisteminde esasen memeli sistemdeki doğal antikorları kodlayan genlerin aynısı kullanılır. Burada, genetik mühendislik teknikleri kullanılarak, özel bir antikoru kodlayan gen fajın genomu içine kopyalanır ve dolayısı ile bir **füzyon protein** sentezi yapılır. Bu füzyon proteininin faja ait kısmı faj kılıf proteinini olduğundan ve kılıf yapıya katılıp fajı paketlemede kullanılır. Ancak, bu sırada kaynaşmış olduğu antikor proteinini de beraberinde taşımış olur. Bu şekildeki bir sistemde dolayısı ile fajın genomunda olan bir özellik onun fenotipinde görüntülenmiş olur ki bu olaya “**faj display metodolojisi**” denir. Antikorlarla sıvanmış halde bulunan fajlara **faj kütüphaneleri** adı verilir. Faj kütüphaneleri tipik olarak milyarlarca farklı antikor içerir (bizlerin immün sisteminde olduğu gibi). İstenen bir antiokoru içeren bir fajı bu geniş kütüphaneden seçmek için, bütün kütüphane o antikora has ligandı taşıyan matrikseten geçirilir. Hedef molekül (ligand) tanıyacak olan bizim istediğimiz antiokor matrikse bağlanacak, diğerleri serbestçe geçeceklerdir. Bu şekilde saflaştırılacak ve bizim istediğimiz antikoru kodlayan geni taşıyan faj genomu çoğaltılabilir ve o antikordan daha çok üretilir.

16 GEN, GENOM VE KROMOZOMLAR

Dersimizin son kısmı hücrede bilgi aktarımından (kalıtım) sorumlu yapıları ve mekanizmaları anlamaya ayrılmıştır. Bu bölümde genetik materyalin moleküler yapısının nasıl olduğunu, genetik bilginin nasıl taşındığını, genetik materyalde meydana gelen küçük değişikliklerin nasıl evrimleşme için bir gereksinim olduğunu ve son olarak genetik materyaldeki bilginin nasıl amino asit dizileri şeklinde sayısız proteine ifade (deşifre) olabileceğini göreceğiz. Canlı sistemlerde bilgi aktarımının temel ünitesi **gen**'dir. Biyokimya terimleri ile bir gen, fonksiyonel biyolojik bir ürün ortaya çıkaran bir DNA segmentidir. Bazı RNA virüsleri için bu bir RNA segmentidir. Burada ürün genellikle bir protein olmakla beraber birkaç çeşit RNA'dan biri de (ör. tRNA, rRNA'lar) olabilir.

Hücrelerde bilginin nasıl saklandığı ve taşındığı hücre yapı ve fonksiyonunun anlaşılmasında temel teşkil etmiştir. Bu konudaki bilgilerimizi genetik, fizik ve kimya alanlarına borçluyuz. Genteik bize kodlama yapan genleri, fizik bu genlerin ürünü olan proteinlerin X-ışını analizlerini ve kimya ise genetik materyalin kimyasal yapısını anlamamızı sağladı. DNA'nın kimyasal yapısının aydınlatılması ve çift sarmal yapısı bize bu molekülün kendi kendini nasıl kopya ettiği hakkında fikir verdi. Bu molekülün kendini proteinlere nasıl deşifre ettiği ise genetik kodun, mRNA ve tRNA'nın keşfi ile anlaşıldı. Bütün bunlar ve benzeri çalışmalar sonuçta 3 basamaktan oluşan ve genetik bilginin nasıl aktarıldığı konusunda açıklamalar getiren moleküler biyolojinin "**santral dogma**" hipotezinin ortaya çıkmasına neden oldu. İlk basamakta DNA'nın kendisini kopyalaması (**replikasyon**), ikincisinde bu DNA moleküllerinden RNA yapılması (**transkripsiyon**) ve son olarak da bu RNA moleküllerinde gizli olan şifrenin ribozomlar yardımı ile proteinlere deşifre edilmesi (**translasyon**) vardı. Bu dogmanın, daha sonra oldukça iyi bir prensip olduğu kanıtlanmıştır.



İnsan haploid 23 kromozomu yapan 3×10^9 baz çiftinden oluşan DNA'da oluşur. Tüm genom ortalama boyda 1.5 milyon geni içerecek büyüklükte olmasına rağmen, bir insan hücresindeki protein çeşidinin 100 binden az olduğu tahmin edilmektedir. Hatta, protein kodlayan gen sayısının 25,000 kadar olduğu, bazı genlerin birden fazla proteini kodlayacak bir yapıda (alternatif ifade) oldukları bilinmektedir. Dolayısı ile tüm genomun ancak % 1 kadarı protein kodlayan eksonlardan oluşmaktadır. Ancak, genomun önemli bir kısmı protein kodlamayan regülatör RNA'lar gibi RNA kodlayan bölgelere sahiptir. Bu RNA'lar (örneğin; mRNA, siRNA gibi) gelişme, farklılaşma ve çevreye uyumda rol alan çeşitli genlerin ifadesinde düzenleyici roller oynarlar. Genomun yaklaşık % 25'i eksonlar arası bölgeleri yapan intronlardan oluşur. Proteine ifade edilen olgun mRNA'larda bu intronlar kesilerek atılır ve eksonlar birleştirilir. Ancak, genom daha büyük oranda henüz fonksiyonu belirlenmemiş "tekrarlı dizilerden" oluşmaktadır. Ökaryotik bir genomun DNA'sı farklı dizi sınıflarına sokulabilir: **bircik diziler** ve **tekrarlanan**

diziler. Biricik diziler genomunda bir kopya ile ifade edilirken, tekrarlı dizilerin genomundaki sayıları 2'den 10^7 kopyaya kadar çıkabilir.

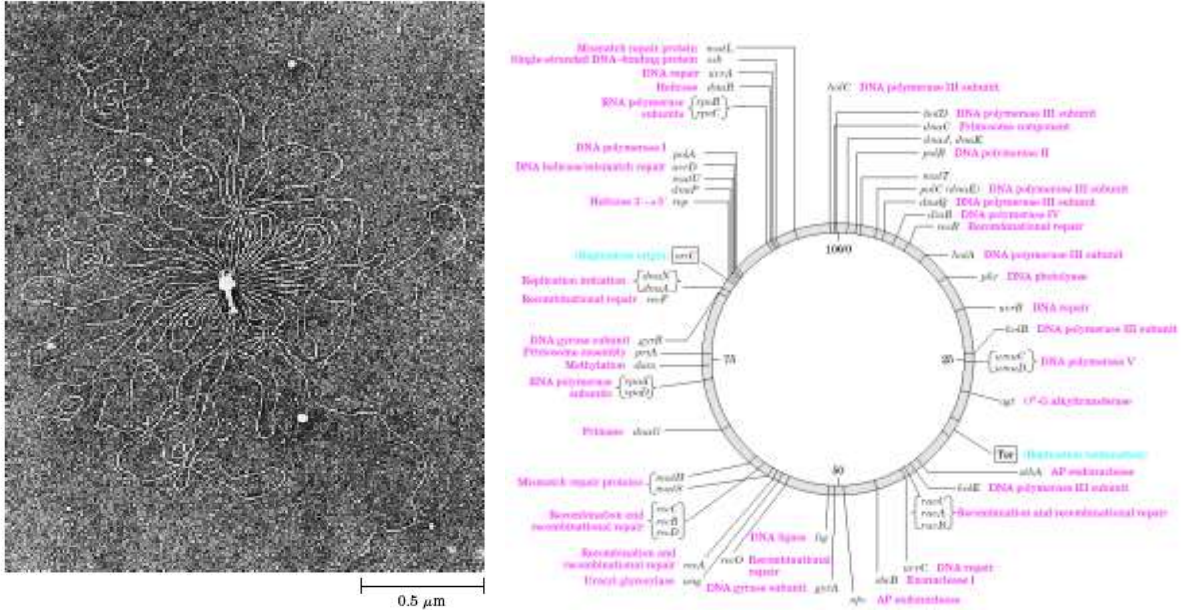
Ökaryotik organizmalarda DNA'nın yarısı biricik veya diğer bir deyimle tekrarlanmayan dizilerden oluşurken, genomun en az % 30 kadar tekrarlanan dizilerden oluşur. Tekrarlı DNA dizileri *orta derecede* ve *yüksek derecede tekrarlı* diziler olarak sınıflanabilir. Yüksek derecede tekrarlanan diziler 5-500 baz çifti uzunluklarda olabilirler ve peş peşe (tandem) birçok kez tekrarlanırlar. Bunların haploid genomdaki sayıları 1-10 milyon arasında olabilir ve daha çok sentromer ve telomerlerde yoğunlaşmışlardır. Bu dizilerde transkripsiyon (mRNA sentezi) gerçekleşmez ve kromozomlarda yapısal bir rol üstünlükleri düşünülmektedir. Orta derecede tekrarlanan dizilerin haploid genomdaki sayıları 10^6 'nın altında olup, tandem düzende değil fakat biricik diziler arasında serpiştirilmiş olarak bulunurlar. Birçok durumda bu serpiştirilmiş diziler RNA polimeraz II tarafından transkribe edilir ve mRNA üzerinde bulunan 5' şapkalarından ayırt edilemeyen şapkalar içerirler.

Uzunluklarına bağlı olarak *orta derecede tekrarlanan diziler* **uzun serpiştirilmiş derecede tekrarlar** (LINE) ve **kısa serpiştirilmiş tekrarlar** (SINE) olarak sınıflandırılırlar. Her iki tip tekrar da **retropozonlardır**. Retrotranspozonlar bir yerden başka bir yere hareket eden (transpozisyon) ve bunu RNA'dan bir DNA kalıbı yapan revers transkriptonla başarırlar. Tekrar elementlerin sayısı türe özgü bir özellik taşır. SINE'lar ise daha kısa (70-300 bç) olup, genom başına 100,000 kopyanın üzerinde bulunabilirler. İnsan genomunda **Alu ailesi** olarak bilinen SINE dizisi haploit genom başına 500,000 kopya bulunur ve insan genomunun yaklaşık % 6'sını oluşturur. İnsandaki *Alu* ailesi ve onların diğer hayvanlardaki analogları olan hnRNA'nın ve diğer özel RNA'ların (örneğin; 4.5 S RNA ve 7 S RNA) bir parçası olarak ifade edildikleri bilinmektedir. Bu diziler memeliler arasında oldukça korunmuşlardır. Bunlar aynı zamanda hareketli elementler (transpozonlar) olarak da bulunurlar. Bir Alu elementinin bir genin içine girmesi öldürücü olabilir (örneğin; nörofibromatosis hastalığı).

Tekrarlanan dizilerin bir kategorisi hem serpiştirilmiş ve hem de arka arkaya (tandem) dizili biçimde bulunur. Bunlar 50 kez kadar tekrar eden 2-6 bç uzunluğunda diziler içerirler. Bunlara "**mikrosatellit diziler**" veya "**mikrosatellit markırlar**" da denir. PCR tekniği ile canlılar mikrosatellit polimorfizmi bakımından tanınabilirler. İki homolog kromozom üzerinde bile bu dizilerin sayısı farklı olabilir ve heterozigotluğu belirlemede önemli belirteçler olarak kullanılabilirler.

Hücredeki DNA'nın % 1 kadarı mitokondride bulunur. Mitokondri proteinlerinin çoğu (54/67) nüklear genler tarafından genler tarafından kodlanır. Gerye kalan 13 protein mitokondrinin kendi genomu tarafında kodlanır. Bu proteinler solunum zincirinde kilit rol oynarlar. İnsan mitokondriyal DNA'sının ilginç bir özelliği anasal kalıtımla geçmesidir. Çünkü tüm mitokondriler annemizin yumurtasından gelirler. Bu nedenle mitokondriyal hastalıklar bir annenin tüm çocuklarına geçer. Ancak sadece o annenin kız çocukları hastalığı sonraki nesillere aktarırlar. Böyle hastalıklar arasında miyopatiler, bazı nörolojik hastalıklar ve şeker hastalığının bazı çeşitleri sayılabilir.

Hemen bütün hücreler kendine has bir genetik materyale sahiptir. Biz buna **genom** diyoruz. Ör. Bir insan hücresinde 23 çift kromozom ve bunlar üzerindeki genlerle oldukça zengin bir enformasyon taşınmaktadır. Kromozomlar hücrenin en büyük molekülleri olup her biri binlerle ifade edilen gen taşıyabilir. Ancak, bir mayanın (*Saccharomyces cerevisiae*) 16 kromozom, bir bakteri ise sadece bir kromozoma sahiptir. Maya kromozomları 230,000-1,532,000 baz çiftine sahip DNA moleküllerinden yapılmışken, insanlarda bu rakam yaklaşık 300 milyon baz çiftine kadar çıkabilir. Kromozomları oluşturan DNA'nın içinde bulundukları hücrelerden 1000 kat daha uzun olmaları, bu molekülün oldukça ince ve topografik bir yapıda olması ile mümkün kılınmıştır.



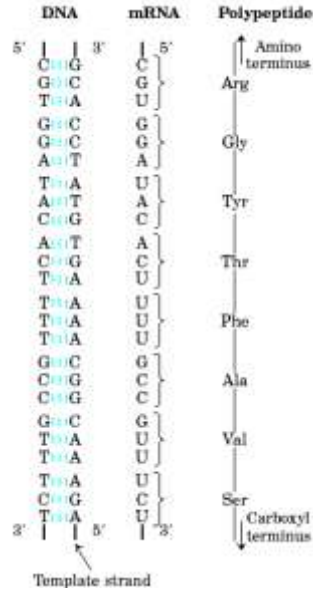
Şekil: Bir bakteriyofaj DNA'sı (sol) ve *E. coli*'nin genetik haritası (sağ).

Hücresel DNA her ikisi de hücrenin hayati fonksiyonları için önemli olan gene ve intergen bölgeleri içerir. Kompleks genomlar (ör. Ökaryot genomları) yüksek seviyede kromozomal organizasyon gösterirler. Genler polipeptid zincirlerin veya özel RNA'ları (tRNA, rRNA) kodlayan DNA segmentleridir. Kromozom üzerinde bulunan ve tek bir fenotopik (görsel) karakteri kodlayan (ör. Göz rengi) bölge genin klasik tanımıdır. George Beadle ve Edward Tatum proposed genin moleküler tanımını 1940 yılında yapmışlardır. Bir fungusun (*Neurospora crassa*) sporları DNA'da hasar meydana getiren x ışınına veya diğer ajanlara maruz bırakıldıklarında bunlardan meydana gelen mutantların özel bir protein veya enzimin yapısını değiştirdiği, ve bu değişimin çoğu kez bütün bir metabolik yolun işleyişini bloke ettiği saptanmıştır. Bu nedenle Beadle ve Tatum bir geni genetik materyalin bir enzim kodlayan veya belirleyen segmenti olarak ifade etmişlerdir (bir gen-bir enzim hipotezi).

Daha sonraları bu kavram daha geniş bir anlama kavuşturuldu ve bir gen-bir polipeptid olarak ifade edildi. Çünkü, bir çok gen enzim olmayan proteinleri kodladığı gibi, birkaç alt ünitelerden meydana gelmiş proteinin polipeptid zincirlerini de kodlamaktadır. Genin modern biyokimyasal tanımı ise daha ayrıntılı ve kusursuzdur. Buna göre bir gen bir polipeptid veya bir RNA ürünü oluşturan DNA segmentidir. Bu segmentin dışında, DNA öyle segmentlere sahiptir ki bunlar tamamen **regülatör** (düzenleyici) özelliklere sahiptir. Regülatör diziler veya segmentler genin nereden başlayıp nerede biteceği konusunda sinyaller taşırlar ki bu sinyaller aynı zamanda o genin ifadesi (eksprasyonu) ve DNA'nın replikasyonu için de mesajlar taşırlar.

Genler polipeptid zincirleri ve mRNA için şifre görevi gören DNA segmentleridir.

Her hangi bir protein veya enzimin kodlanması için gerekli DNA segment uzunluğunu hesaplayabiliriz. Protein zincirindeki her amino asit DNA üzerinde peş peşe gelen üç nükleotid (codon) denk gelir. Örneğin 350 amino asitten oluşan bir proteinin kodlanması 1050 nükleotid tarafından gerçekleştirilir. Ancak, ökaryotlarda genlerin çoğu "intron" denen ve protein kodlamayan ara diziler vardır. Bu nedenle, hesaplanmış olan 1050 nükleotidlik uzunluk bu DNA segmentinin gerçek uzunluğunu göstermez. Gerçek uzunluk bundan çok daha büyük olacaktır. Bu uzun segment önce aynı uzunluktaki bir RNA'ya dönüşür (transkripsiyon) ve bu uzun mRNA transkripti (öncül mRNA) de daha da kısalarak (RNA işlenmesi) olgun mRNA oluşur.



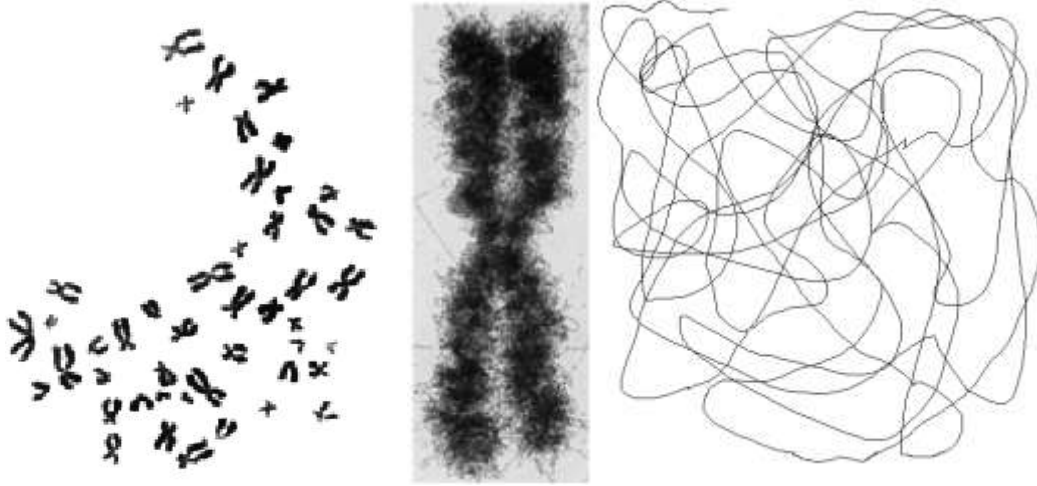
İşte bu olgun mRNA'nın yapısal kısmı 1050 nükleotid uzunluğunda olup 350 amino asitten oluşan protein zincirini kodlar (translasyon). Bir kromozomdaki gen sayısı kromozomun kendisi ve canlıdan canlıya farklılık gösterir. Ör. İnsanda 1. kromozom en büyük kromozom olup üzerinde yaklaşık 2,500 gen bulundururken, en küçük kromozom olan Y geni 500 kadar gen taşır. İnsan kromozomları (46 adet) toplam yaklaşık 6.4 milyar baz çiftinden oluşurken, tipik bir bakteri olan *Escherichia coli*'de bu sayı tam olarak 4,639,221 olup yaklaşık 4,300 gen protein ve 115 gen kararlı RNA moleküllerini kodlar. İnsan haploid genomu ise (yani 24 farklı kromozom veya 3.2 milyar baz çifti) 30,000-35,000 gen mevcuttur.

DNA molekülleri içinde bulundukları hücrelerden veya virüs kapsüllerinden binlerce kata daha uzundurlar.

Bazı bakteri virüslerinin ve DNA'larının uzunluğu

Virüs	Viral DNA (baz çifti)	DNA uzunluğu (nm)	Virüsün uzunluğu (nm)
φX174	5,386	1,939	25
T7	39,936	14,377	78
λ (lambda)	48,502	17,460	190
T4	168,889	60,800	210

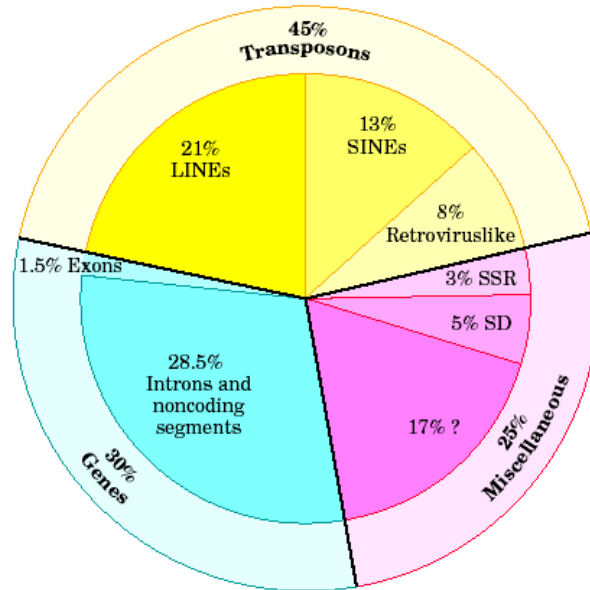
Virüsler serbest yaşayan organizmalar değildir. Enfektif olan bu organizmalar çoğalmak ve enfeksiyon oluşturmak için konakçı hücrenin rezervelerini kullanırlar. Hemen tüm bitki virüsleri, bazı bakteri virüsleri (bakteriyofajlar) ve bazı hayvan virüsleri RNA genomlara sahiptir. RNA veya DNA genomu proteinden yapılmış bir kılıfla kaplıdır. Tipik bir bakteri bakteriyofajdan yaklaşık 100 kat daha fazla DNA içerir. Ör. E. coli'nin genomu 1.7 mm olan 4,639,221 baz çiftine sahip DNA'ya sahipken, bakterinin kendisi yaklaşık 2 mikronmetre (μm , $1 \mu\text{m} = 1 \times 10^{-6} \text{ m}$) uzunluğundadır. Yani hücredeki DNA hücrenin kendisinden 850 kat daha uzundur. Basit bir ökaryot olan maya hücresi E.coli'den yaklaşık 3 kat daha fazla DNA'ya sahiptir. Meyve sineği ise (*Drosophila*) bir bakteriden 35 kat daha fazla DNA'ya sahiptir. İnsan hücrelerindeki DNA miktarı ise bir bakteri hücresininkinin yaklaşık 1000 katıdır. Ergin bir insanda yaklaşık 10^{14} (100 trilyon) hücre olup, bu hücreleredki DNA'nın toplam uzunluğu $2 \times 10^{11} \text{ km}$ yapar. Bu kadar bir uzunlukla çevresinden 40,000 km olan dünyamızı 5 milyon kez çevreleyebilir veya Dünyadan 150 milyon km olan güneşe 1000 kez kadar gidip gelebilir.



Ökaryotik gen ve kromozomlar prokaryotik organizmalara göre çok daha kompleksir. Ör. Bakteriler her hücrede genellikle sadece bir kromozom ve her kromozom üzerinde de özel bir genin sadece bir kopyasını bulundurlarken, ökaryotların çoğunda her hücrede birden fazla kromozom ve bir genin birkaç kopyası bulunur. Diğer önemli bir fark, prokaryot genomları hemen tamamen regülör bölgeler ve genlerden meydana gelirken, ökaryotlarda önemli ölçüde protein kodlama yapmayan diziler (intronlar) vardır. Genomlarda kodlama yapan bölgelere **ekson**, iki ekson arasında bulunan ve protein kodlamada ifade bulmayan dizilere ise **intronlar** denir. Prokaryotlarda hemen hiç intron diziler bulunmazlar. Yüksek ökaryotlarda intron sayısı eksonlardan çok daha fazladır.

	Toplam DNA (baz çifti)	Kromozom sayısı	Yaklaşık gen sayısı
Bacterium (<i>Escherichia coli</i>)	4,639,221	1	4,405
Yeast (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)	12,068,000	16 [†]	6,200
Nematode (<i>Caenorhabditis elegans</i>)	97,000,000	12 [†]	19,000
Plant (<i>Arabidopsis thaliana</i>)	125,000,000	10	25,500
Fruit fly (<i>Drosophila melanogaster</i>)	180,000,000	18	13,600
Plant (<i>Oryza sativa</i> ; rice)	480,000,000	24	57,000
Mouse (<i>Mus musculus</i>)	2,500,000,000	40	30,000-35,000
Human (<i>Homo sapiens</i>)	3,200,000,000	46	30,000-35,000

Son yıllarda ökaryotik kromozom yapılarının çalışılması ve İnsan genom Projesi çok ilginç sonuçlar ortaya koymuştur. Ör. İnsan genomunun hemen hemen yarısı **transpozon**lardan (hareket eden DNA segmentleri) kaynaklanan tekrarlanan dizilerden meydana gelmekte ve kodlama yapan diziler (ekson) toplam DNA'nın sadece % 1.5 kadarıdır. Bu transpozonların bazıları hala aktif olmalarına rağmen, çoğu evrimsel olarak biriktirdikleri mutasyonlardan dolayı inaktif hale geçmişlerdir. Her ne kadar bu transpozon dizileri protein kodlamasında kullanılmasında, evrimsel süreç boyunca bu dizilerin önemli rol aldıkları kabul edilmektedir. Bunların farklı konumlara harlet etmeleri sonucu yeni genomların ortaya çıktıkları sanılmaktadır.

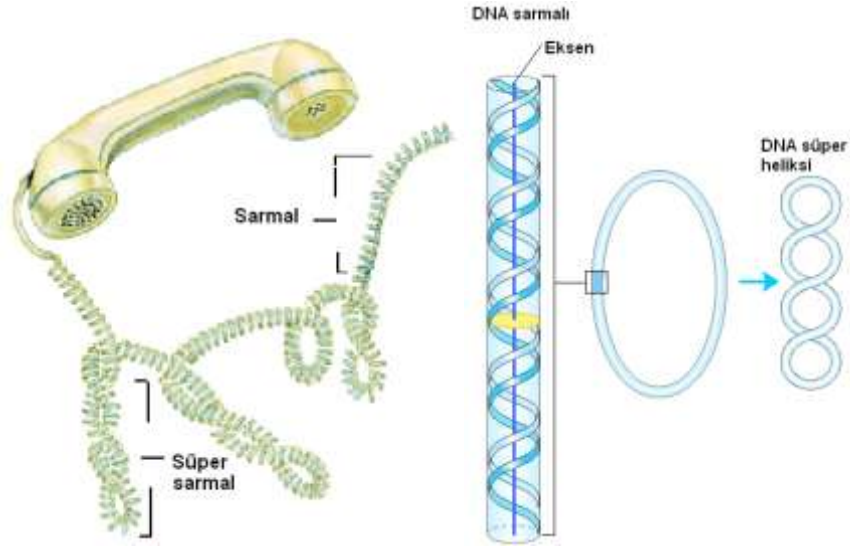


İnsan Genom Projesinin bize sürprizleri: genomun % 45'i transpozon ve transpozon benzeri diziler (LINEs, long interspersed elements-uzun aray giren diziler; SINEs, short interspersed elements-kısa raya giren diziler ve Retrovirüs benzeri elementler), % 35' genler (bunların da % 1.5'i kodlama yapan exon iken % 28.5'i kodlama yapmayan intronlardan oluşur) ve % 25 diğer (SSR, Simple sequence repeats-basit tekrarlanan diziler veya bunlara satellit(uydu) DNA da denir; SD, Segmental duplications-segmental duplikasyonlar). SSR'lerin olağan dışı bazı dizileri toplam DNA'nın santrifügasyonu sırasında diğer DNA'dan farklı olarak bir arada (bantlar şeklinde) hareket etmesini neden olur. Bu diziler transpozonlardan farklı olarak kromozomların iki belgrin yapısı olan **sentromer** ve **telomer**lere katkısı büyüktür.

Sentromer, hücre bölünmesi sırasında proteinlere bağlanma noktasını oluşturan ve mitotik iğ iplikçiklerinin bağlanmasını sağlayan DNA dizilerinden meydana gelir. Yavru hücrelere kromozomların eşit sayılarda dağılımı için bu bir gerekliliktir. SSR'ların sentromerdeki primer fonksiyonları ise tam olarak bilinmemektedir. Telomerler, kromozom uçlarında bulunan ve kromozomları kararlı hale sokan tekrarlanmış DNA dizilerinden oluşmuş yapılardır. Telomerlerdeki DNA tekrar dizilerinin sayısı tek hücreli ökaryotlarda 20-100 arasında iken, öökölilerde bu sayı 1,500'ü bulur. Hücresel replikasyonla lineer DNA'nın uçları kendi kendini kopyalayamaz (belki de bu nedenledir ki bakterilerde DNA halkasal formda olup serbest uçlar içermez). Bu uçlara telomerik dizilerin eklenmesi **telomeraz** enzimi yardımı ile olur. Ökaryotik kromozomların yapısal fonksiyonlarını anlamak için **yapay kromozomlar** oluşturulmuştur. Uygun ve kararlı bir yapay kromozomun oluşturulması için üç elemente ihtiyaç olduğu saptanmıştır: bir sentromer, her iki uca telomerler ve DNA replikasyonunu sağlayacak diziler (replikasyon orijinleri). Bu bağlamda, maya yapay kromozomları (**YACs**) biyoteknolojide önemli uygulama bulmuşlardır. Bakteri yapay kromozomları (**BACs**) da benzer uygulamalarda kullanılabilmektedir. Benzer şekilde insan yapay kromozomlarının (**HACs**) oluşturulması çalışmaları devam etmektedir. HACs'ların kullanımında **somatik gen terapisi** ile çeşitli genetik hastalıkların tedavisi hedeflenmektedir.

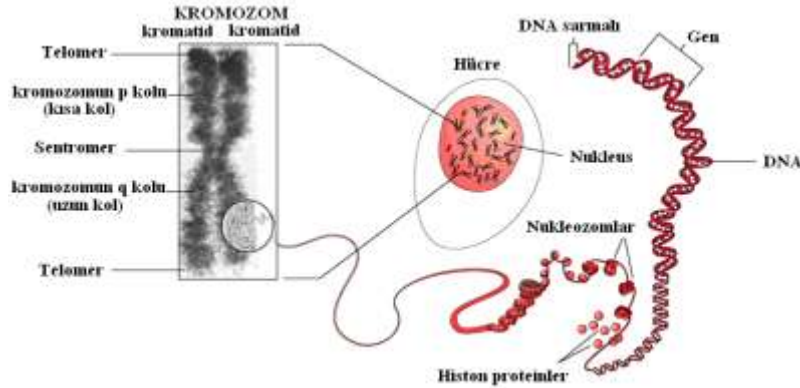
DNA'nın süper sarmal oluşturmaları

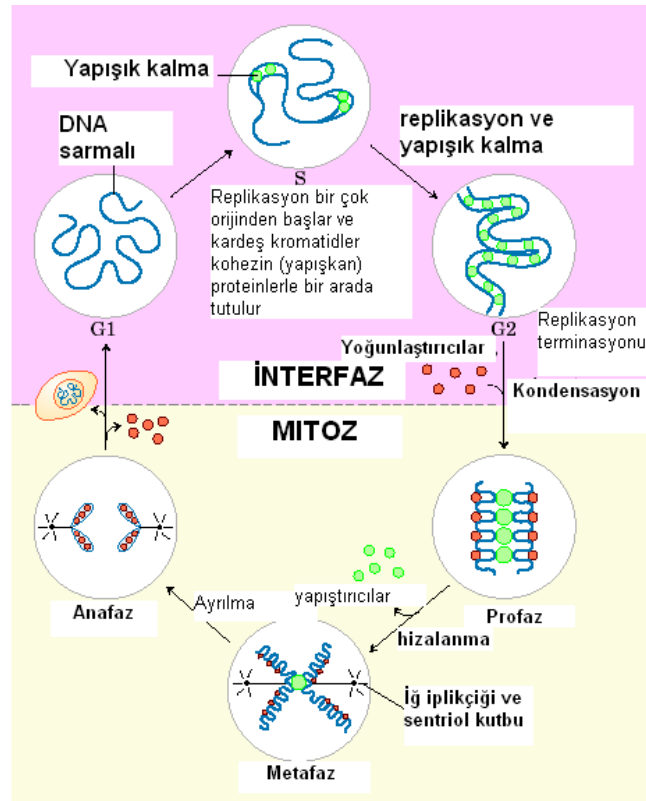
Daha önce gördüğümüz gibi DNA molekölü hücredeki en büyük moleköl olup, bu molekölün uzunluğu hücrenin boyutlarının 1000 katı kadar olabilir. Dolayısı ile böyle moleköllerin bir çoğunun veya bakteri hücresinde bir tanesinin hücreye sığması gerekir. DNA bunu ince bir ene (DNA'nın eni 2 nm) ve kendisi üzerine süper kıvrımlar ve katlanmalar meydana getirmesi ile sağlar. Ökaryotlarda bu çeşit DNA organizasyonunu kromozomlar sağlar ve bazı proteinlerde (topoizomerazlar, histon proteinler) buna katkıda bulunur.



Kromozomların Yapısı

Kromozom terimi bir virüs, bakteri, ökaryotik veya organeldeki genetik enformasyonu üzerinde taşıyan nükleik asit molekölünün tanımlamak için kullanılır. Ökaryotlarda hücre döngüsü sırasında bu yapıda önemli değışimler meydana gelir. Kromozomları oluşturan **kromatin** yapı DNA ve proteinlerden oluşur. Bölünme safhasında olamayan (Go) veya interfaz (G1, S ve G2) safhasında olan ökaryotik hücrelerde kromozom materyali kromatin çekirdek bölgesinde (nükleus) amorf bir yapıda dağılmış halde bulunur. İnterfazın S fazında bu amorf yapıdaki DNA kendini replike eder ve replikasyondan sonra biri birine bağlı kalan iki kardeş kromozom oluşur (kardeş kromatidler). Mitoz'un profaz evresinde bu kromozomlar dakada kondanase (yoğun) olur ve kardeş kromatidler belirginleşir. Kromatinin DNA'sı **histon** denen bazik proteinlerle bir arda bulunurki bu yapılara **nukleozomlar** denir. Kromatinlerde ayrıca kromozom yapısı ve bazı özel genlerin ekspresyonundan sorumlu birçok çeşitte **histon olmayan proteinler** de bulunur.

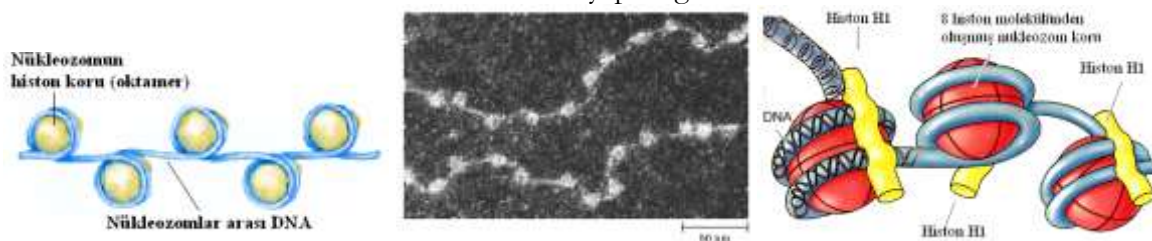




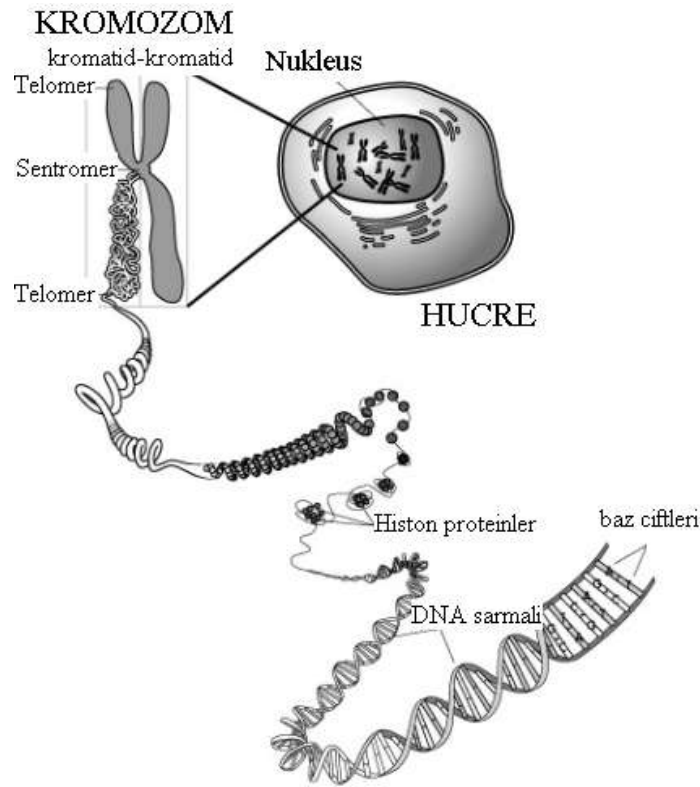
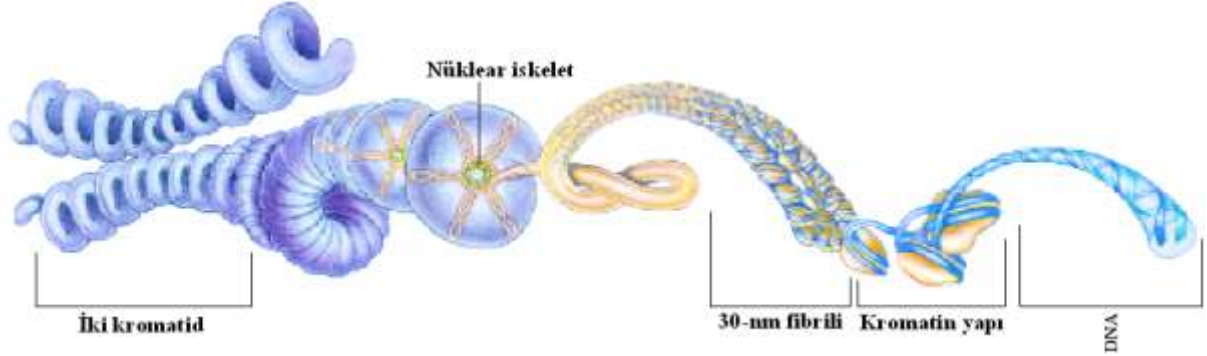
Histonlar küçük, bazık proteinlerdir. Kromatin yapıda bulunan bu proteinlerin molekül büyüklükleri 11,000 ve 21,000 arasındadır (normalde proteinlerin çoğu 20,000-100,000 arasındadır). Histonların içeriği arjinin, histidin ve lizin bakımından zengin olduğundan, bu proteinler bazık yapıda proteinlerdir. Çünkü, bu her üç amino asit bazık amino asitlerdir. Tüm ökaryotik hücreler 5 çeşit ana histon proteinine sahiptir ve bunların amino asit dizileri arasında da canlıdan canlıya oldukça yüksek benzerlik vardır.

Histon protein çeşitleri ve özellikleri				
Histon	Mol. Ağır.	Amino asit sayısı	Amino asit içeriği (%)	
			Lys	Arg
H1*	21,130	223	29.5	11.3
H2A*	13,960	129	10.9	19.3
H2B*	13,774	125	16.0	16.4
H3	15,273	135	19.6	13.3
H4	11,236	102	10.8	13.7

Yani, bu proteinler evrimsel olarak oldukça iyi korunmuş protein çeşitlerindendir. Histon proteinlerden H2A, H2B, H3 ve H4'ün her birinden iki tanesi bir araya gelerek 8'li bir yapı (**oktamer**) oluşur. DNA sarmalı bu oktamer üzerinde yaklaşık iki kere sarılarak H1 histonuna ve oradan da ikinci bir oktomere sarılarak devam eder. Yani iki oktomer arasında H1 histonu bulunur. Histon ve DNA'dan meydana gelen bu yapıya **nükleozom** denir ve DNA iplikçığı elektron mikroskopunda bir tesbihe benzer bir yapıda görünür.



DNA'nın nükleozom etrafında sarılması DNA iplikçığının yaklaşık 7 kat kompaktlaşmasını sağlar. Ancak, kromozomal yapıda DNA yaklaşık 10,000 kat kadar kompakt yapıda bulunur. O halde daha ileri organizasyon mekanizmalarının kromozom yapısına katılması kaçınılmazdır. Yapılan çalışmalar nokleozom korlarının daha ileri dereced düzenlenerek **30-nm fibrillerini** oluşturduğunu ortaya koymuştur. Bunun için her kor başına 1 adet histon H1 Molekülünün olmasına ihtiyaç vardır. Ancak 30-nm fibriller tüm kromozom boyunca değil, histon olmayan özel proteinlere bağlı DNA bölgelerinde son bulurlar. Bu yapı aynı zamanda aktif gen bölgeleri ile de ilişkilidir. Aktif olarak transkribe olan bölgeler hemen hemen hiç H1 proteini taşımazlar ve daha organize olmayan bir yapıda bulunurlar. 30-nm fibrilleri ile DNA yaklaşık 100 kat kompakt hale sokulmuş olur. Daha ileri seviyede kompaktlaşma konusunda ise bilgilerimiz henüz tam değildir.

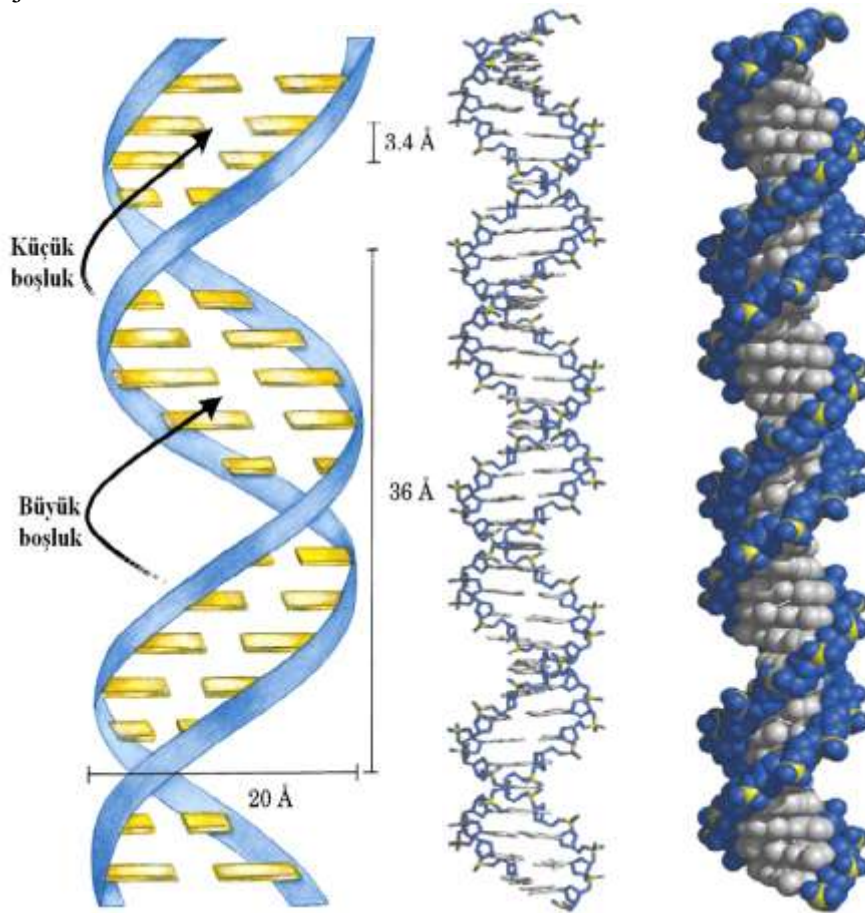


17 DNA SENTEZİ (DNA REPLİKASYONU)

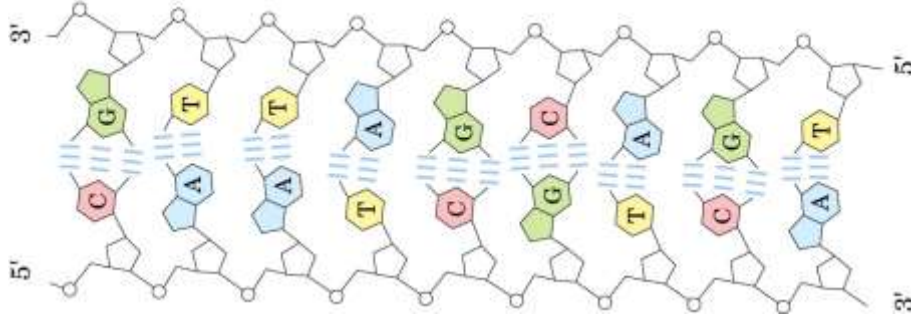
Sarmal haldeki DNA'nın kendini benzerini yapmasına **replikasyon** adı verilir. Bir çok enzim ve protein yardımıyla DNA kendisini eşler. Çok karmaşık süreçler içeren bu olayın temelinde çift zincir DNA'nın zincirlerinin birbirinden ayrılması ve kalıp görevi gören bu zincirlerin karşılıklı nükleotidlerin getirilmesi vardır. Meselson ve Stahl adlı bilim adamları 1957 yıllarında her hücre bölünmesi sırasında DNA'nın bir sarmalının atasal DNA'dan geldiğini ve ikinci sarmalın ise yeniden sentezlendiği deneyle ispatlamışlardır. Bu tip replikasyona semikonservatif DNA (yarı korunumlu) replikasyonu adı verilir. DNA'da replikasyona başlayabilmek için önce bir replikasyon merkezi ana noktası olması gerekir. Bakteri kromozomunda daireseldir ve tek bir replikasyon noktasına sahiptir oysa ökaryotik canlıların hücrelerinde yüzlerce hatta binlerce replikasyon ana başlama noktası vardır. Replikasyon bir çok noktada başlayınca kabarcıklar oluşur sonra bunlar kaynaşarak uzun bir DNA molekülünün eşlenmesi tamamlanmış olur. Ökaryotlarda bir kromozom üzerinde birçok yerde başlama noktası oluşarak daha kısa zamanda replikasyonun tamamlanması tek bir noktadan replikasyona göre daha ekonomiktir.

DNA'nın sentezi (replikasyonu) *Meselson-Stahl Semikonservatif replikasyon* modunda olur. Radyo izotop tekniği kullanılarak kanıtlanan bu modele göre, DNA çift sarmalı kendisini eşleyeceği veya diğer bir deyimle replike edeceği zaman, çeşitli protein faktörlerle iki zincir birbirinden ayrılır ve her zincir yeni bir zinciri yapacak şekilde reorganize olur. DNA doğal olarak sadece azot-14'ü (N^{14}) kullanır. Ancak, DNA replikasyonu yapan sistemlere sadece azot-15 (ağır azot) (N^{15}) verildiği zaman, yapılmış olan ilk jenerasyonda DNA zincirlerinin yarısının N^{14} yarısının ise N^{15} içerdiği saptanmıştır. İkinci jenerasyonda ise zincirlerin $3/4$ 'ünün N^{15} içerdiği saptanmıştır.

DNA yapısı için önerilen Watson ve Crick'in modeli:



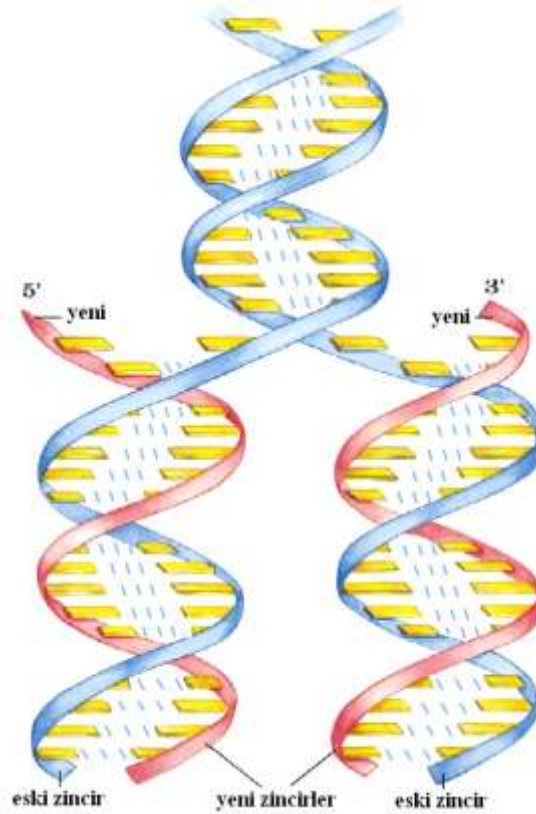
DNA çift sarmalında zincirler birbirlerinin tamamlayıcısıdır.

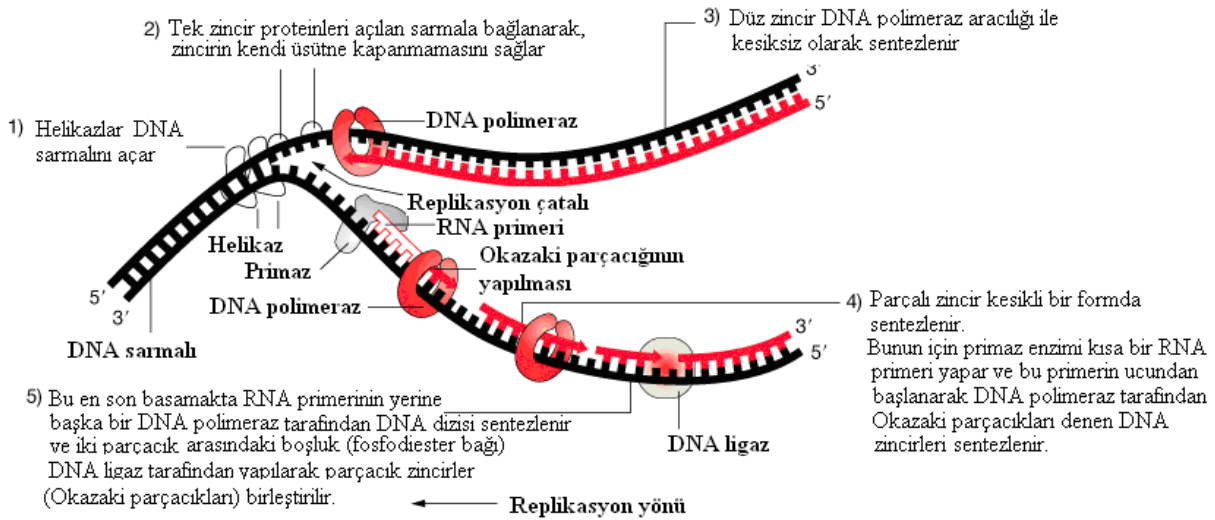


Replikasyonda nükleotid polimerleşmesi yönü her iki zincirde antiparallel olarak 5'- 3' yönünde; düz (leading) ve parçalı (lagging, Okazaki fragmanları) zincirler olarak gerçekleşir bu sırada DNA üzerinde bir replikasyon çatallı oluşur.

Okazaki fragmanlarının 5' ucunda ribonükleotidlerden (yani, RNA) yapılmış kısa zincirler bulunur ki bunlara **primer** denir. **Primaz** enzimi kompleksi tarafından serbest ribonükleotidlerden yapılan bu primerler, replike olacak DNA'nın kısmen tek zincirli kısımlarına komplementer baz eşleşmesi ile bağlanırlar ve en uçtaki ribonükleotidin şekerinin 3'-OH grubuna (aynı riboz şekerdeki 3. karbon atomuna bağlı OH grubuna) 5'-fosfat grubu ile deoksinnükleotid bağlanır ve sentez buradan itibaren 5'→ 3' yönünde olur. Daha sonra RNA primeri enzimatik sindirimle kaldırılır ve iki DNA fragmanı arasındaki boşluk DNA polimerazla doldurulur.

DNA replikasyonu





Replikasyon olayında bir çok protein görev alır. Bunlardan en yaygın bilinenleri DNA polimerazlar ve ligazlardır.

DNA'nın replikasyonu sırasında nükleotid polimerizasyonunu sağlayan ilk enzim olan *DNA polimeraz I* (Pol I olarak da bilinir) *E. coli*'de Arthur Kornberg tarafından keşfedildi. Bu enzim DNA zincirine serbest nükleotidleri $5' \rightarrow 3'$ yönünde ekler. Bu ekleme yapılırken nükleotid trifosfatta alfa ve beta fosfat arasındaki bağ kırılır ve inorganik fosfat grubu (PP_i) ortama salınır. Bu bağ kırılması sırasında açığa çıkan serbest enerji yeni nükleotidin zincire eklenmesinde kullanılır. Pol I ayrıca hem $5' \rightarrow 3'$ ve hem de $3' \rightarrow 5'$ ekzonükleaz aktivitesine de sahiptir. Yani, yanlış baz eşleşmesi durumunda bu enzim yanlış bazı her iki uçta da bulunsu kaldırabilir. Bu olaya "yazım denetimi" (editing veya proof reading) denir. Dolayısı ile DNA Pol I hem Okazaki fragmanlarındaki RNA primerlerini ortadan kaldırır ve onların yerine DNA dizisi sentezleyerek boşluğu doldurur. Bu enzimin bu üç çeşit aktivitesi enzimin farklı alt üniteleri yardımı ile olur. Nükleaz (yani primeri kaldırma) görevi küçük alt ünite ile olurken, polimerizasyon Klenow fragmanı denen büyük alt ünite ile olur.

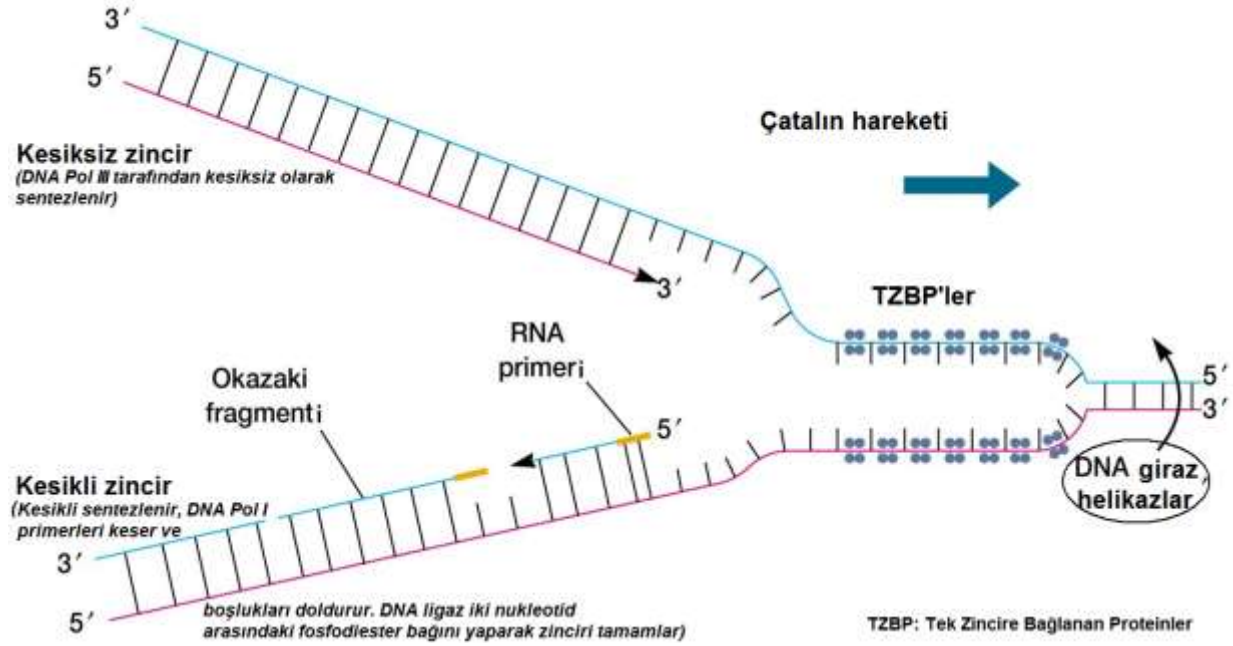
Kornberg'in ilk keşfettiği DNA Pol I'in yegâne polimeraz olmadığı ve *E. coli*'de en azından iki adet daha DNA polimeraz bulunduğu daha sonraki yıllarda saptandı. Çalışmalar gösterdi ki, esas polimerizasyon enzimi *DNA polimeraz III* (Pol III)'dür. Pol II ve III, Pol I'den $5' \rightarrow 3'$ ekzonükleaz aktivitelere sahip olmamaları ile ayrılırlar. Ayrıca, Pol III Pol I'den 15 kat, Pol II'den ise 300 kat daha fazla bir polimerizasyon aktivitesine sahiptir. Pol III'ün yokluğu halinde *E. coli* hücreleri çoğalamadıkları halde, Pol I veya Pol II'nin yokluğunda hücrelerin normal çoğalabildikleri gösterilmiştir. Ayrıca, Pol III içerdiği 10 farklı alt ünitesi ile hem Pol I ve hem de Pol II'den daha komplekstir. Pol III'ün polimerizasyon aktivitesi α alt ünitesi, hataları denetleme aktivitesi ise ϵ (epsilon) alt ünitesi ile olur.

RNA primeri kaldırılıp yerine Pol I tarafından deoksiribonükleotidler yerleştirildikten sonra DNA fragmanlarının arasındaki bağlanma DNA ligaz'la gerçekleşir. *E. coli*'de bu enzim enerji kaynağı olarak NAD kullanarak bu bağlanmayı gerçekleştirir.

E. coli DNA'sı gibi uçları kapalı DNA molekülleri genellikle süperkatlanmalar yaparlar. Histon proteinlerin olmadığı bu hücrelerde, bu durum oldukça önemlidir. Süperkatlanmalar (süper heliks) ve süper heliks gevşemeleri topoizomeraz denen enzimler sayesinde olur. Topoizomerazlar DNA

metabolizmasında da önemli enzimler olup, DNA moleküllerini kırıp yapıştırma aktivitelerine sahiptirler. Topoizomerazlar tip I ve tip II olarak iki grup altında bulunurlar. Tip I DNA heliksinde tek zincir üzerinde kesim meydana getirirken, Tip II topoizomerazlar heliksi her iki zincirden keserler.

DNA Giraz bir tip II topoizomeraz olup sadece prokaryotlarda bulunur. Bu enzimin özelliği DNA'yı yüksek enerjili negatif süperhelikse (daha kompakt) dönüştürmesidir. Bunu ATP kullanarak gerçekleştirir.



DNA çift heliksinde replikasyonun devam etmesi için, heliksin replikasyon çatallından açılarak tek zincirlere ayrılması ve bu tek zincirlerin de yeni sentezlenecek DNA zincirlerine kalıp olarak görev yapmaları gerekir. Bu çeşit bir açılmayı gerçekleştiren enzimler **helikaz** olarak bilinirler. Replikasyon çatallından DNA açıldıkça ön kısımdaki heliksler daha da yoğunlaşır (pozitif süper heliks) ve bir stress yaratılır. Bu stresin gevşemesinde de yine topoizomerazlar ve bu çeşit bir enzim olan giraz enzimi rol alır.

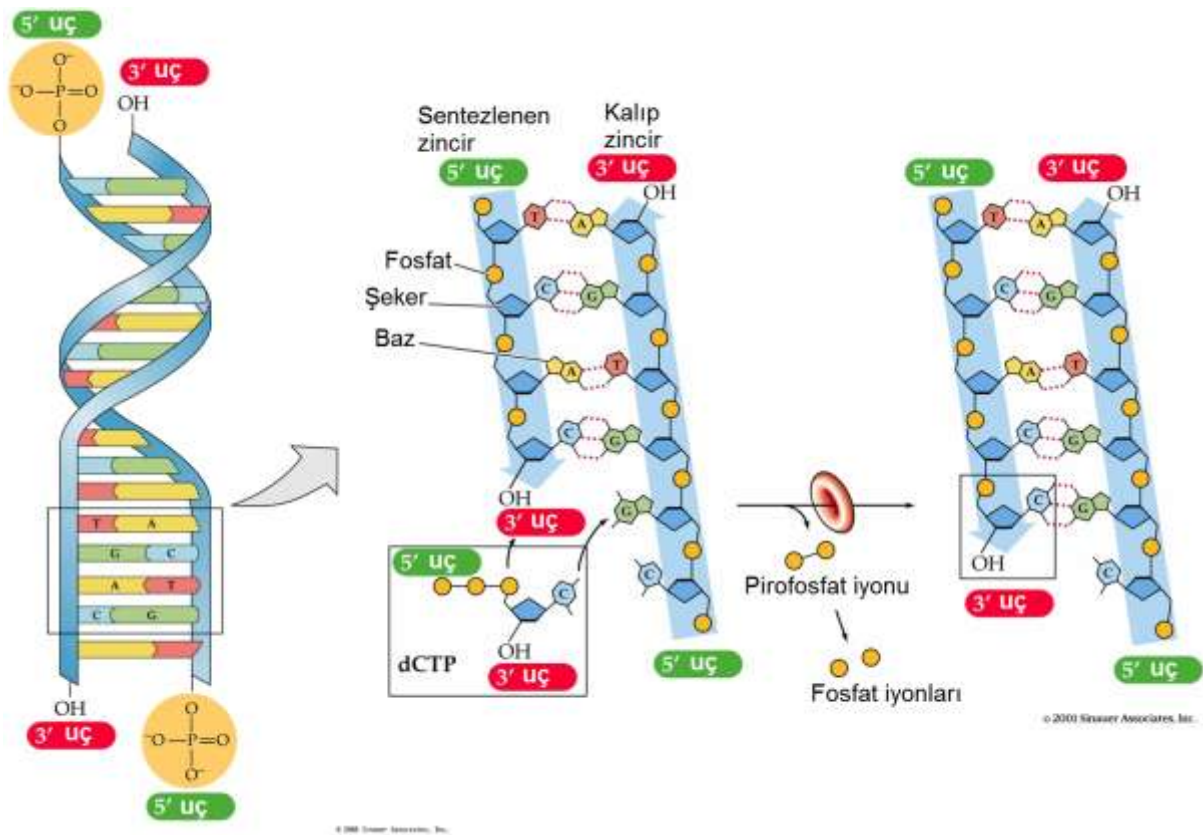
Tek Zincir Bağlanması Yapan Proteinler, replikasyon çatalı açıldığında bu çatallın tekrara kendi üzerine kapınmamasını sağlayıp replikasyonun devamını mümkün kılarlar. Sonuç olarak DNA replikasyonu sadece DNA polimerazlarla değil 20'nin üstünde farklı protein ve enzimin yardımı ile oluşur. Tüm bu protein, enzim ve faktörlerin DNA replikasyonunda oluşturduğu sisteme **DNA replikaz sistemi** veya **replizom** denir.

E. coli de (ve diğer bakterilerde) kromozom replikasyonu tek bir **replikasyon orijininden** başlayarak olurken, ökaryotlarda replikasyon kromozom üzerinde bir çok bölgece oluşan replikasyon çatalları ile gerçekleşir. Ökaryotlar da prokaryotlar gibi birkaç DNA polimeraz ile DNA replikasyonunu gerçekleştirirler. Ancak, ökaryotlarda bu polimerazlar, alfa (α), beta (β), delta (δ) ve epsilon (ϵ) sembolleri olarak adlandırılırlar.

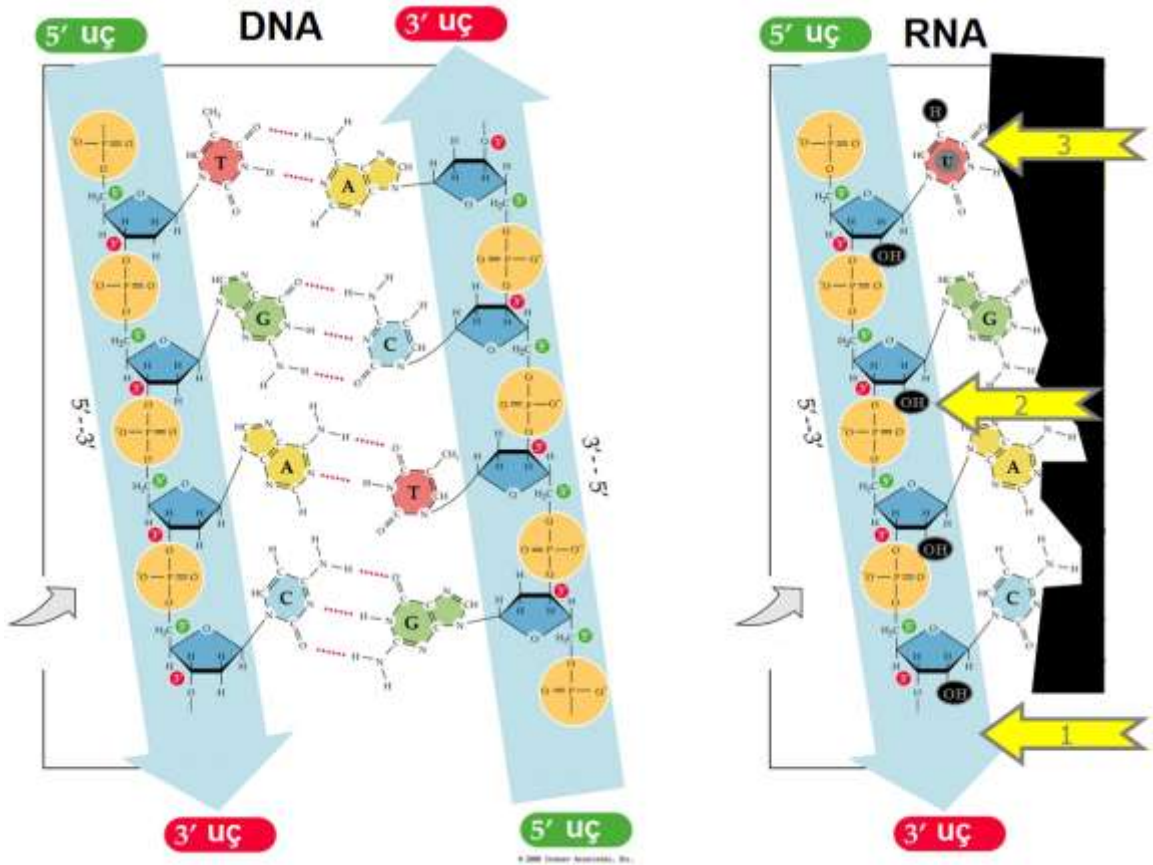
Ökaryot ve prokaryot replikasyonu arasındaki diğer bir fark, ökaryotlarda replikasyonun daha yavaş (nükleozomlardan dolayı) ve okazaki fragmanlarının daha kısa (100-300 nükleotid) olmalarıdır. Prokaryotlarda Okazaki fragmanları 1000-2000 nükleotid uzunluğundadır.

Yine bu iki canlı grubu arasındaki diğer bir fark, ökaryotlarda kromozomların lineer ve açık uçlu, prokaryotlarda ise uçları kapalı çember şeklinde bulunmaları ve ökaryotların kromozomlarının uçlarında kısa tekrarlar içeren **telomer**lerin bulunmasıdır. Telomerleri yapan telomerazlar, aynı zamanda bu bölgelerde kromozom replikasyonunun gerçekleşmesini mümkün kılarlar.

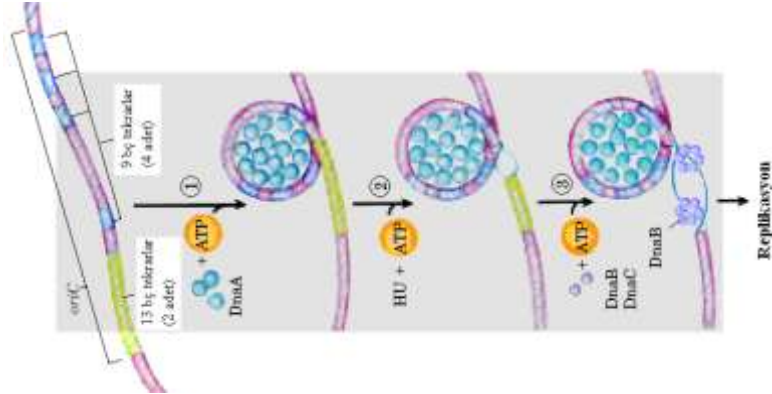
<i>E. coli</i> 'nin replikasyon çatalındaki proteinler			
Protein	M_r	Alt ünite sayısı	Fonksiyonu
SSB	75,600	4	Tek zincirlere bağlanma
DnaB protein (helicase)	300,000	6	DNA sarmalını açma; primazomun yapısına girer
Primase (DnaG protein)	60,000	1	RNA primeri sentezleme; primazomun yapısına girer
DNA polimerase III	791,500	17	Yeni zincirin uzatılması
DNA polimerase I	103,000	1	Primerlerin kesilmesi; Boşluk doldurulması
DNA ligase	74,000	1	Bağlama (fosfodiester bağı yapma)
DNA gyrase (DNA topoisomerase II)	400,000	4	Süper sarmal oluşturma



Escherichia coli'de DNA replikasyonu peş peşe üç safhada incelenebilir: *replikasyonun başlaması* (initiation), *zincirin uzaması* (elongation) ve *sonlanma* (termination). Replikasyonun başlaması replikasyon orijinlerinden olur. Replikasyon orijini (*oriC*) 245 baz çifti uzunluğunda bir bölge olup tüm bakteri kromozomlarında korunmuş bir baz dizisi gösterir. Bu yapının en göze batan özelliği 2 adet 13 bazdan oluşan ve 4 adet 9 bazdan oluşan tekrarın bulunmasıdır. Replikasyonun bu fazında en az 9 adet protein veya enzim görev yapar. Bu proteinler sayesinde DNA sarmalı orijinden açılır ve replikasyon için hazırlanır. Bu proteinlerden en önemlisi **DnaA** olarak bilinen ve 4 adet 9 baz çifti tekrar bölgelerine bağlanan proteindir. Bu sayede 13 baz çiftinden oluşan iki tekrarlı ve A=T'ce zengin bölgede ATP ve bakterilerde bulunan ve histon proteinlere benzeyen **HU** proteini yardımı ile denaturasyon meydana gelir. Bu esnada **DnaC** proteini yardımı ile **DnaB** proteini açılmış olan zincirlere yüklenir. DnaB proteini bir helikaz olup orijini iki yönlü olarak açar ki bu yapıya *replikasyon çatalı* denir.



Bu aşamada *in vitro* olarak ortama tek zincire bağlanan proteinler ve DNA giraz (topoizomeraz II) eklenirse, DnaB proteininin hızlı bir şekilde orijinden iki taraflı olarak uzaklaşan bir açılma meydan getirdiği görülmüştür. Tek zincire bağlanan proteinler zincirin kendi üzerine kapanmasını (renaturasyon) engel olurken, DNA giraz DnaB ile yapılan açılma sırasında replikasyon çatallarının önünde meydana gelen topolojik stresi gevşetirler.

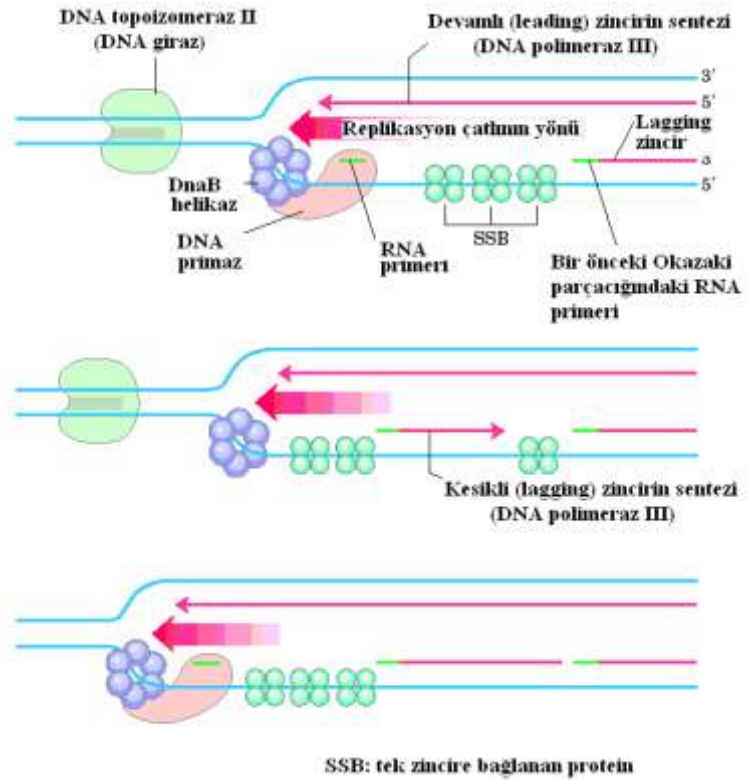


DNA replikasyonunun uzama safhasında (elongation) biri biri ile ilişkili ancak farklı iki olay cereyan eder: Devamlı (leading) ve kesikli (lagging) zincirin sentezi.

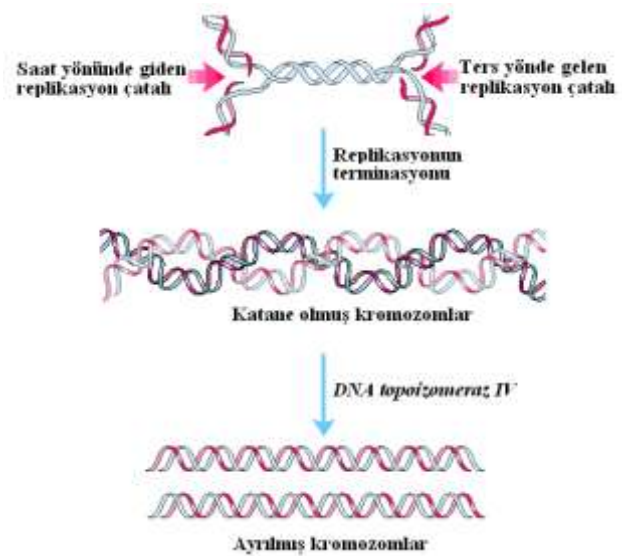
Her iki zincirinde sentezlenmesi için bir kaç enzime ihtiyaç vardır. Bunlar arasında sarmalın açılmasını sağlayan helikazlar ve bu açılma sırasında çatallın önünde biriken stresi gevşeten topoizomerazlar ve açılmış zincirleri bu konumda tutan tek zincir bağlama proteinleri (SSB) sayılabilir. Bu safhadaki leading (devamlı) ve lagging (kesikli) zincirin sentezi ise oldukça farklı formda olur. Leading zincir daha basit bir mekanizma ile sentezlenir. Bu zincirin sentezi replikasyon orijininde bir primaz (DnaG proteini) 60 nukleotid uzunluğundaki bir RNA primerinin sentezlenmesi ile başlar ve DNA polimeraz III bu primere 5'-3' yönünde serbest

deoksiribonukleotidleri ekleyerek zincirin tamamını kesintiye uğratmadan sentezler. Lagging zincir ise daha önce kısaca bahsettiğimiz gibi Okazaki parçacıkları şeklinde kesikli olarak yapılır ve daha sonra bu parçacıklar birleştirilir. Bunun için, leading zincirde olduğu gibi bir primazla önce bir RNA primeri sentezlenir ve DNA polimeraz III ile deoksiribonukleotidler bu primere eklenir. Ancak, lagging zincirde Okazaki parçacıklarının sentezi leading zincire göre farklı olarak DnaB helikaz ve DnaG primazın birbirine bağlanıp oluşturdukları **primozom** ile olur. Bu kompleks yardımı ile ara ara Okazaki parçalarının sentezi için gerekli RNA primerleri yapılır. DNA polimerazın 10 alt

ünitesinden bazıları lagging zinciri yaparken diğerleri leading zincirin sentezinde kullanılır. Leading ve lagging zincirin eş zamanlı ve eşit oranda sentezini sağlayan bütün bir sisteme ise **replizom** denir. RNA primerleri ucuna DNA polimeraz III ile sentezlenen Okazaki parçacıkları bitirildikleri zaman replikasyon durur ve DNA polimeraz I 3'-5' ekzonukleotik aktivite ile RNA primerini yıkar ve yerine deoksiribonukleotidlerden oluşan DNA parçacığını yapar. Bitmiş iki Okazaki parçacığı arasında 5'fosfat ve 3'-hidroksil grupları arasında bağın (fosfodiester bağı) oluşumu **DNA ligaz** tarafından katalizlenir. Ökaryot hücrelerde DNA ligaz bu iş için ATP'ye ihtiyaç duyarken, prokaryotlarda fosfat grubunun NAD^+ bağımlı bir adenilasyonla gerçekleştirilir. Replizomla her iki zincir boyunca saniyede yaklaşık 1000 deoksiribonukleotid zincire eklenir (polimerizasyon).



Replikasyon en sonunda bir çok 20 bç içeren tekrarlardan oluşan ve terminus (*Ter*) denen yerde biter. Bu bölgeler kromozom üzerinde replikasyon çatallının varıp çıkamadığı bölgelerdir. Bu *Ter* bölgesi **Tus** (uç kullanan maddeler) denen proteinler tarafından tanınır ve *Ter*-*Tus* kompleksi replikasyon çatallının daha ileri gitmesine engel olur. İki *ter*-*tus* kompleksi arasındaki bir kaç yüz nükleotidlik uzunluk ise henüz tam olarak bilinmeyen bir mekanizma ile replike edilir (**katenanlar**). Bu katenan yapılar daha sonra topoizomerez IV (bir çeşit topoizomerez II) birbirinden ayrılıp bağımsız birer kromozom şeklinde yavru hücrelere dağılırlar.



DNA HASARI ve TAMİRİ

DNA'daki genetik bilgi replikasyonla ya tam olarak kopyalanır veya crossing over, rekombinasyon, transpozisyon ve konversiyon gibi değiş-tokuş mekanizmaları ile bir miktar değişime uğrayarak diğer nesillere geçer. Bu çeşit değişiklik organizmaların çeşitlenmesinde ve yeni çevrelerine uyum sağlamasında hayati önem taşır. Ancak, bu değişimler aşırı bir düzeyde olursa organizmanın hayatına da mal olabilir veya bir seri hastalıklara sebep olabilirler. DNA replikasyonu, değişimi ve tamirinde birçok enzim görev alır. Mutasyonlar DNA baz dizisindeki değişimlerden kaynaklanırlar ve bu durum DNA'nın replikasyonundaki veya tamirindeki aksaklıklardan ortaya çıkabilir. Bu çeşit mutasyonlar her 10^6 hücre bölünmesinde bir tane oranında ortaya çıkabilir veya her 10^6 baz çiftinden bir tanesi bu şekilde mutasyona uğramış olabilir. Gen ürünlerindeki (proteinler) anormallikler yapısal veya regülatör gen bölgesinde meydana gelen mutasyonların bir sonucu olabilir. Virüsler, kimyasal ajanlar, UV, iyonize radyasyon gibi bir seri faktör mutasyonların oranını daha da artırır.

Kromatin yapı DNA, histon, histon olmayan proteinler ve bir miktar RNA'da oluşan kromozomal bir yapıdır. Histon proteinler kromatinlerde en bol bulunan proteinlerdir. Benzer yapıları olan bu küçük bazik proteinler uzun DNA zincirlerinin paketlenmesinde bir makara görevi görürler. Beş çeşit histondan H2A, H2B, H3 ve H4'ün her birinden iki molekül bir araya gelerek 8 moleküllü bir *histon oktomeri* oluşturur. *Kor histonlar* da denen bu yapı etrafında DNA yaklaşık iki defa sarılarak diğer daha zayıf bağlanan histon H1 üzerinden geçerek başka bir histon oktomerine gelir. Histon oktomeri (kor) ve DNA'dan oluşan yapıya **nükleozom** denir. Bu yapı elektron mikroskopunda ipe dizili boncuklar gibi görünür. Histon proteinlerin amino asit dizilerinin bütün ökaryotlarda oldukça korunmuş olmaları bu proteinlerin evrimsel kökenini göstermektedir. Kor histonlar altı esas kovalent modifikasyona uğrayabilirler: asetilasyon, metilasyon, fosforilasyon, ADP-ribozilasyon, monoübikuitilasyon ve sumoilasyon. Bu çeşit histon modifikasyonları kromatin yapı ve fonksiyonunda önemli roller üstlenirler. Histonların asetilasyonu genlerin ifadesini aktive veya deaktive edebilir. H1'in fosforilasyonu replikasyon sırasında kromozomun yoğunlaşmasında görev alır. ADP-ribozilasyonunun DNA tamirinde görevi varken, histonların metilasyonu gen ifadesini aktive edebilir ve baskılayabilir. Monoübikuitilasyonun gen aktivasyonu, baskılanması ve heterokromatik gen susturulması ile ilişkisi vardır. Histonların sumoilasyonu ise (sumo: small ubiquitin related modifier) transkripsiyonu baskılar.

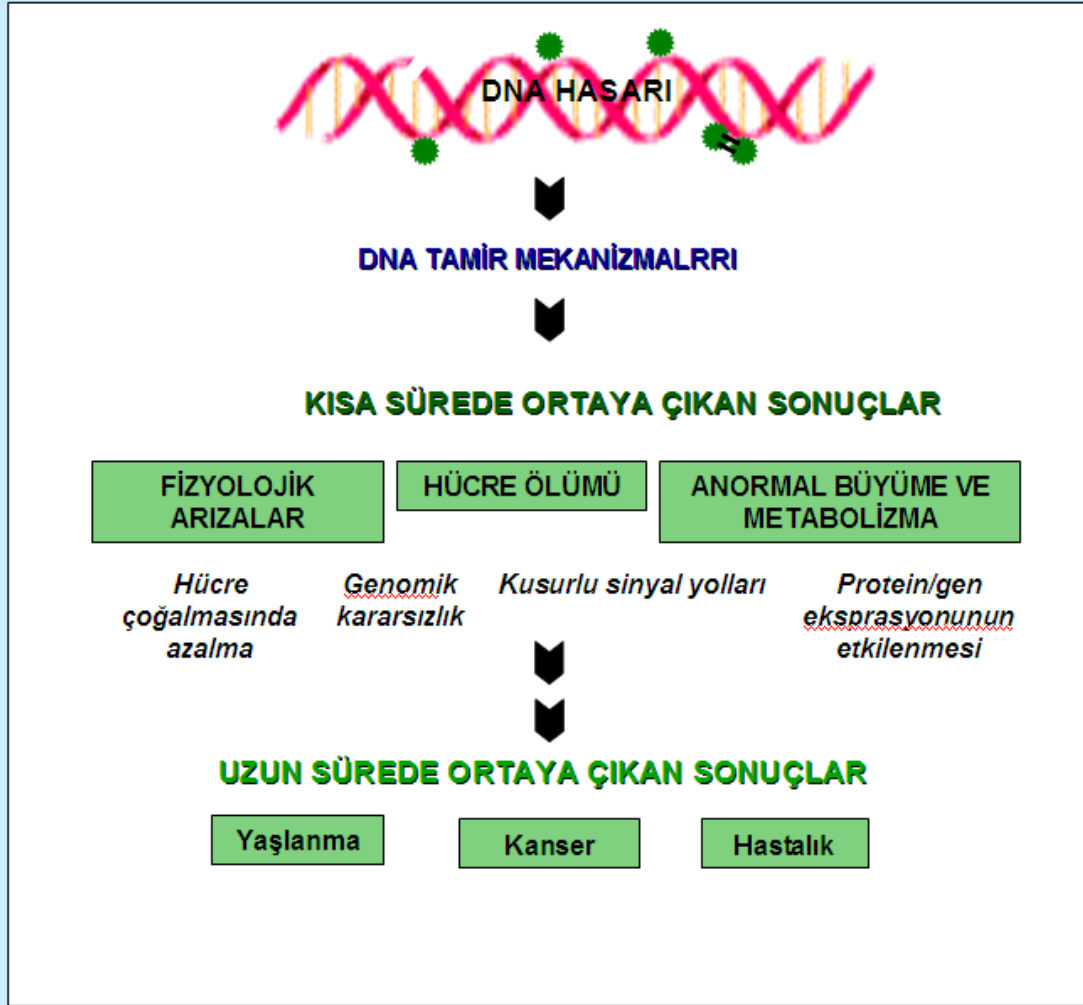
Elektron mikroskopunda nükleozom dışında kromatin yüksek düzeyde iki yapı ile kendisini belli eder: 10 nm fibriller ve 30 nm kromatin fibrilleri. 10 nm'lik fibrillerden 6 tanesi süper sarmal bir yapı (solenoid) ile 30 nm kromatin fibrillerini oluşturur. Bu 30 nm fibriller H1 ile daha da kararlı hale sokulurlar. Mitotik bir kromozomun oluşması için 30 nm fibrillerin 100 kat daha yoğunlaşmaları gerekir. İnterfaz kromozomlarında kromatin fibrilleri nükleusta 30,000-100,000 baz çifti içeren yapılar (loop) şeklinde bir destek materyaline (scaffold) bağlı domeynler oluştururlar. Tüm hücrelerde aynı kromozomlar bulunduğu göre farklı doku veya farklı organları yapan hücrelerin farklı olması ancak bu hücrelerde farklı genlerin aktif olması ile açıklanabilir. Değişik hücrelerde kromatinin farklı bölgeleri DNAaz I sindirimine duyarlı iken, diğer bölgeler dirençlidir. Transkripsiyon bakımından inaktif kromatin interfaz sırasında bile yoğun bir paketlenme gösterir. Bu durum elektron mikroskopunda kolayca gözlenir. Bu yapıya **heterokromatin** denir. Transkripsiyonel olarak aktif kromatin ise daha açık boyanır ve buna **ökaromatin** denir. İki çeşit heterokromatine rastlanır: daima yoğun ve inaktif olan **konstitütif heterokromatin** kromozomların sentromer bölgelerini ve telomerlerini yaparken, **fakültatif heterokromatin** bazen yoğun paketlenmiş halde iken diğer durumlarda transkripsiyonel olarak aktif halde bulunur. Memelilerin dişilerindeki iki X kromozomundan biri daima transkripsiyonel olarak inaktif yani heterokromatiktir. Ancak, gametogenez sırasında bu heterokromatik X kromozomu açılır ve erken embriyogenez sırasında transkripsiyonel olarak aktive olur (yani, fakültatif heterokromatin).

Metafazda memeli kromozomları kromozomun tipine göre kardeş kromatidleri bir arada tutan **sentromerin** farklı konumda bulunduğu ikili bir simetriye sahiptir. Sentromer A-T zengini bir bölge olup büyüklükleri 100 baz çiftinden (fırıncı mayası), 10^6 baz çiftine kadar (memeliler) olabilir. Sentromer bazı proteinleri yüksek afinite ile bağlar. Böyle oluşmuş DNA-protein bileşimlerine **kinetokor** denir. Kinetokor mitotik iğ iplikçiklerinin bağlanması ve böylece mitoz sırasında kromozomların dağılmasında önemli rol üstlenir. Her kromozomun ucu **telomer** denen DNA tekrar dizileri ile kaplanır. Kısa ve tekrarlanan T G zengini bu diziler insanlarda 5'-TTAGGG-3' hekzameri şeklinde birkaç kilobaz uzunluğunda bulunabilir. RNA içeren ve birçok alt ünitelerden oluşan ve revers trnaskriptaz benzeri bir enzim olan *telomera*zla telomerler uzatılır ve kararlı kılınırlar. Telomer kısalmasının hem kanser ve hem de yaşlanma ile ilişkisinin olduğunun anlaşılması ile son yıllarda bu enzim kanser kemoterapi çalışmalarında ve ilaç geliştirmek için iyi bir hedef olarak seçilmiştir.

Nükleoproteinlerin kromatidler içinde paketlenmesi gelişigüzel olmayıp quinacrine veya Giemsa gibi spesifik boyalarla ortaya çıkan bantlaşma motifleri oldukça tekrarlanabilir ve bu bantların kromozomun belli bölgelerinde yoğunlaştığı gösterilmiştir. Tür içi bu boyama motifleri oldukça benzer iken, türler arasında önemli farklılıklar gösterir. Dolayısı ile nükleoproteinlerin kromozomlarda paketlenme şeklini belirleyen en önemli faktör her DNA'nın özel dizisidir.

Bir Hücre genellikle ya tek (ör. bakteriler, eşey hücreleri, vb.) ya da çift sayıda (ökaryot hücrelerin çoğu) çift sayıda genoma sahiptir. Hasar görmüş protein ve RNA moleküllerinin yerine yeni ve hatasız protein ve RNA'lar yapılabilirken, hata DNA'da meydana gelirse, bu hata geriye dönüşümsüz bir hata olur ve dolayısı ile nesilden nesile geçer. Meydana gelen bu çeşit hatalar **mutasyon** denir.

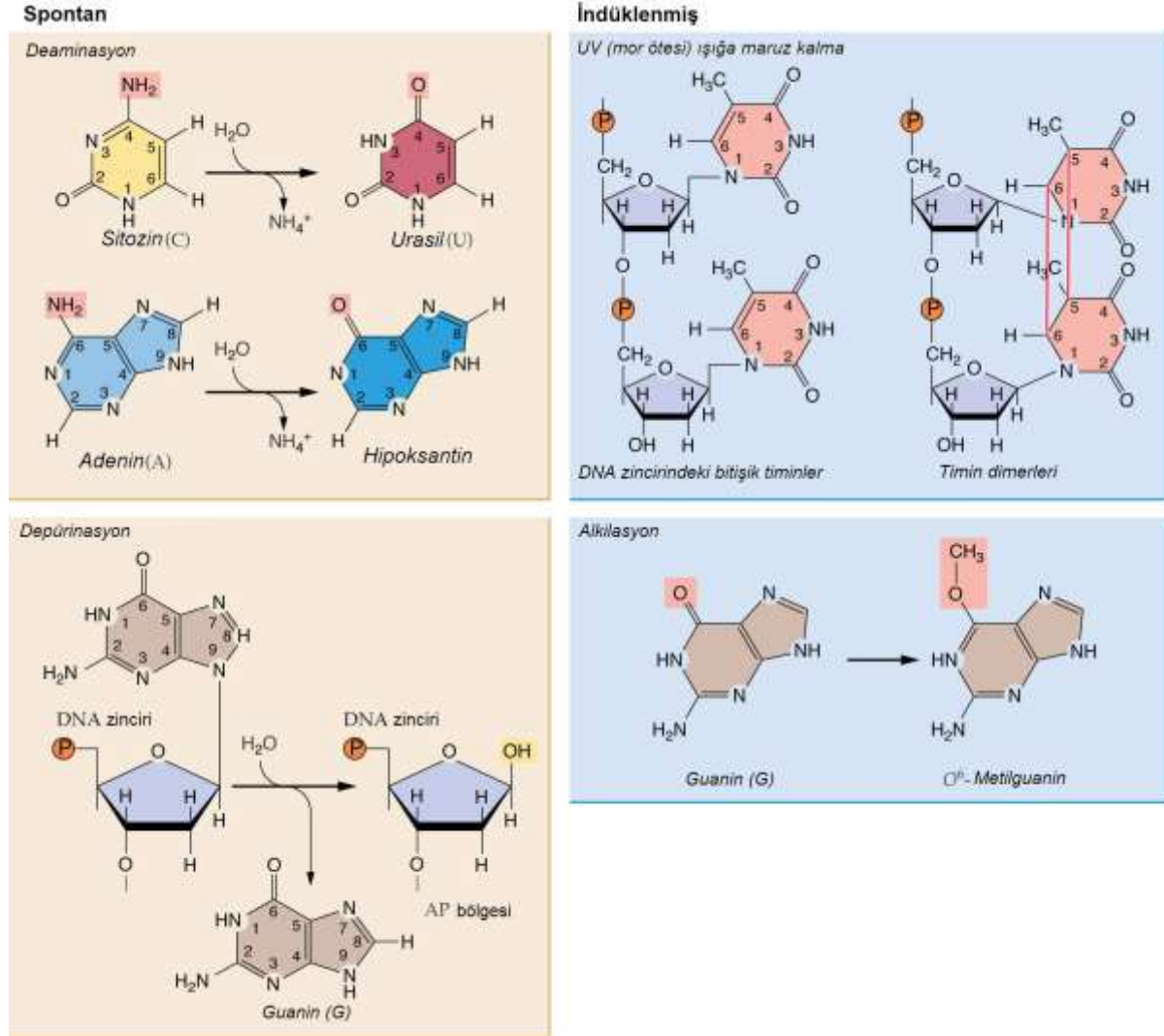
DNA Hasarının Sonuçları



Diğer bir deyimle mutasyon, DNA'da kalıcı değişiklik olarak tanımlanmaktadır. Mutasyonlar, hem somatik hem de germline (eşey) hücrelerde ortaya çıkar. Germline mutasyonlar bir kuşaktan diğerine devam ederek geçer ve bunlar kalıtsal hastalıklardan sorumludur. Bu nedenle DNA'nın genetik bütünlüğünün sağlanması hayati önem taşır ve kendiliğinden (spontan) veya çevresel faktörlerle (ör. iyonize edici radyasyon ve çeşitli kimyasal ajanlar) DNA'da meydana gelen hasarın düzeltilmesi gerekir. Buna DNA'da **hasar tamiri** denir ve çeşitli protein ve enzim sistemleri ile sağlanır. Mutasyonlar bir baz çiftinin yerine başka bir baz çiftinin geçmesi şekline olabileceği gibi, bir baz çiftinin kaybolması (delesyon) veya eklenmesi (insersiyon) şeklinde de olabilir. Eğer bir mutasyon DNA'nın esansiyel olmayan bir kısmında olursa veya mutasyon genin fonksiyonu üzerinde ihmal edilebilir küçük bir değişime neden olursa bu çeşit mutasyonlara **sessiz** (silent) **mutasyonlar** denir. Tersine, sessiz olmayan (non-silent) mutasyonların çoğu öldürücüdür ve

genlerde fonksiyon bozuklukları ile sonuçlanır. Memelilerde bu çeşit mutasyonlarla **kanser** arasında önemli bağlantı olduğu saptanmıştır.

DNA dizisindeki tek nükleotid değişimi, üçlü bazdaki kodları değiştirerek, gen ürünündeki amino asidi değiştirir. Bu değişimlere "**missense mutasyon**" da denir. **Nonsense mutasyonlarda** ise translasyon olayının stop kodonla durmasıyla sonuçlanır. Nükleotid değişiklikleri sonucunda bir pürin bazından, diğer bir pürin bazına (veya bir pirimidin bazından başka bir pirimidin bazına) olursa buna **transizyon**, bir pürin bazı pirimidin bazına veya tersi olursa **transversyon** denir.

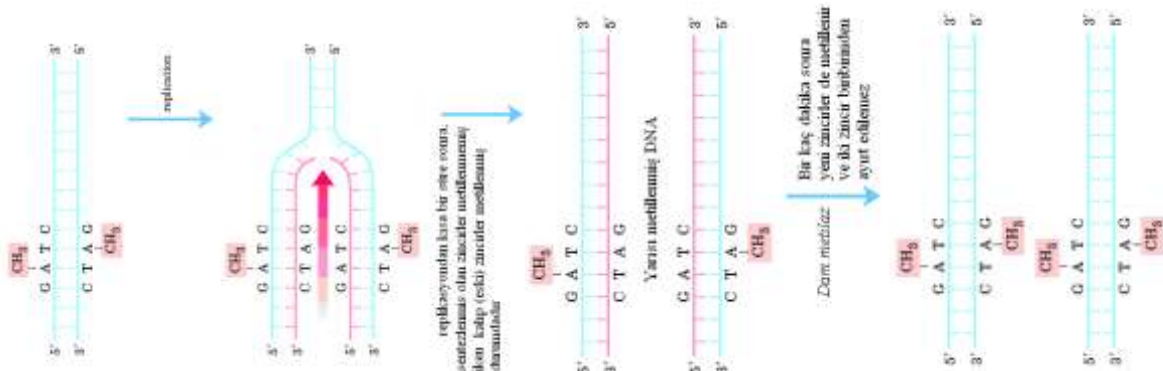


Bruce Ames tarafından tanımlanan ve **Ames testi** olarak bilinen basit bir testle özel bir bakteri (Salmonella) suşu kullanılarak hangi kimyasal maddelerin DNA üzerinde kolayca belirlenen mutasyonlara sebep olacak **mutajenler** olabileceği saptanabilmektedir. Hayvanlarda karsinojenik (kansere sebep olan) kimyasal maddelerin % 90'ının aynı zamanda mutajenik (mutasyonlar oluşturan) kimyasallar oluşturdıkları belirlenmiştir. 24 saatlik bir zaman periyodu içinde hücredeki bir genom binlerce mutasyona maruz kalır. Ancak, bunların binde bir gibi oranı kalıcı olurken geriye kalanı çeşitli tamir mekanizmaları ile onarılır. Bu onarım sistemleri olmasaydı, hücrenin dolayısı ile canlı organizmanın yaşaması çok kısa bir süre içinde sona erecekti. Aşağıdaki tabloda, E. coli'de keşfedilmiş olan bazı mutasyon çeşitleri ve bu mutasyonların tamirinde kullanılan bazı enzim ve protein sistemleri verilmiştir.

E. coli' de DNA tamir sistemleri	
Tamir sistemi (Proteinler-Enzimler)	Hasarın şekli
Yanlış eş (mismatch) tamiri	
Dam methylase	Yanlış eşleşme
MutH, MutL, MutS proteins	
DNA helicase II	
SSB	
DNA polymerase III	
Exonuclease I	
Exonuclease VII	
RecJ nuclease	
Exonuclease X	
DNA ligase	
Baz-kesme tamiri	
DNA glycosylases	Anormal bazlar (ürasil, hipoksantin, ksantin); alkilenmiş bazlar; pirimidin dimerleri
AP endonucleases	
DNA polymerase I	
DNA ligase	
Nukleotid kesim tamiri	
ABC excinuclease	DNA'da büyük değişimler meydana getiren lezyonlar (Ör. pirimidin dimerleri)
DNA polymerase I	
DNA ligase	
Direkt tamir	
DNA photolyases	Pirimidin dimerleri; metilguanin; metilsitozin
O ⁶ -Methylguanine-DNA methyltransferase	
AlkB protein	

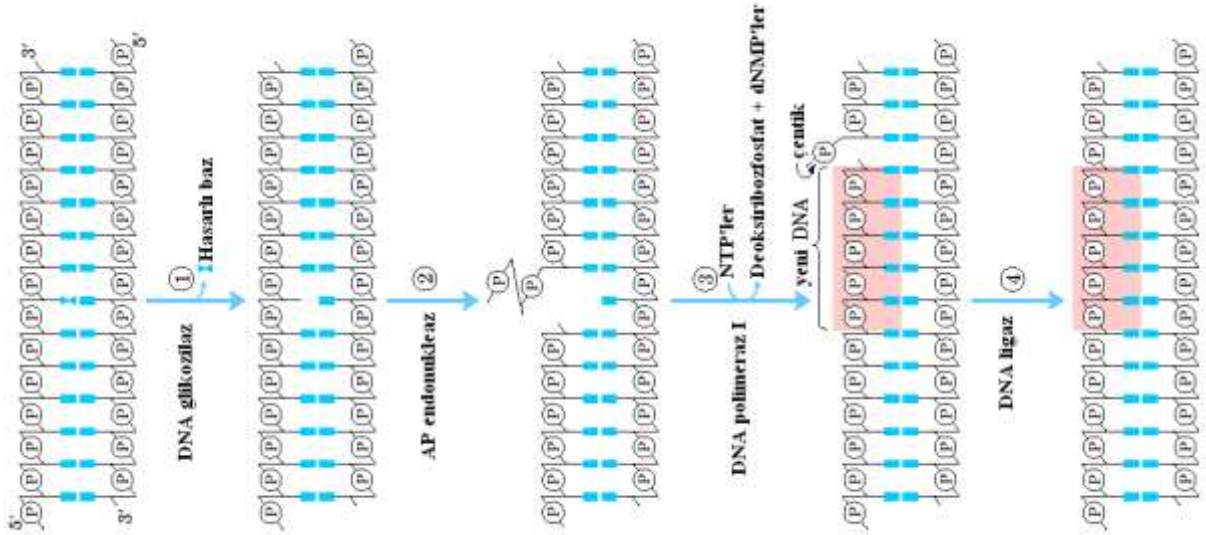
Mismatch (Yanlış eş) tamiri

Bu çeşit bir hata tamiri mekanizmasında en az 12 adet protein ve enzim sistemi devreye girerek (özellikle Dam metilaz) eski ve hatası olmayan zincire karşı sentezlenmiş ve hatası bulunan yeni zincirdeki hatanın yerini belirlemeye ve eski zincire göre bu hatayı onarmaya dayanır. Bu çeşit bir tamir sistemi ile DNA'da kalıcı hasar meydana gelme olasılığı 100 ila 1000 kat azalmış olur.



Baz-kesim tamiri

Her hücre **DNA glikozilazlar** denen ve bir seri DNA lezyonlarını tanıyan enzim setlerine sahiptir. Bu lezyonlardan özellikle adenin ve sitozinin deaminasyon ürünleri başta gelenleridir. Bu tamir mekanizmasında N-glikozil bağı kırılır ve etkilenmiş olan baz kesilir. Dolayısı ile bu şekilde bir tamir ile DNA üzerinde purinsiz (eğer adenin etkilenmiş ise) ve pirimidinsiz (eğer sitozin etkilenmiş ise) bölgeler oluşur ki bunlara sırası ile **AP bölgeleri** veya **abasik bölgeler** denir. Bu bölgelerin tanınması ve tamiri basitçe buraya yeni bazın yerleştirilip N-glokozil bağı oluşturulması şeklinde gerçekleşmez. Bunu yerine, geriye kalmış deoksiriboz-5-fosfat oradan çıkarılır ve yeni nukleotid DNA polimeraz I ile yerleştirilir ve DNA ligaz ise posfodiester bağına kuarar. Değişik lezyonlar için değişik glikozidazlar vardır. Ör. bir çok hücrede bulunan *urasil glikozilaz* DNA'da sitozinin spontan deaminasyonu ile meydana gelen urasili çıkarır. Bu enzim RNA'daki urasile ve DNA'daki timine herhangi bir etkiye bulunmaz. Timinin urasilden bu enzim sistemi ile bu şekilde tanınması DNA'da neden timinin kullanıldığı hakkında da fikir verir. Bakterilerde genellikle bir çeşit *urasil glikozilaz* bulunurken, insan hücrelerinde 4 çeşidine rastlanmıştır. Bu da, DNA'ya yanlışlıkla giren bir urasilin zincirden uzaklaştırılıp timinin yerleştirilmesinin önemini göstermektedir.



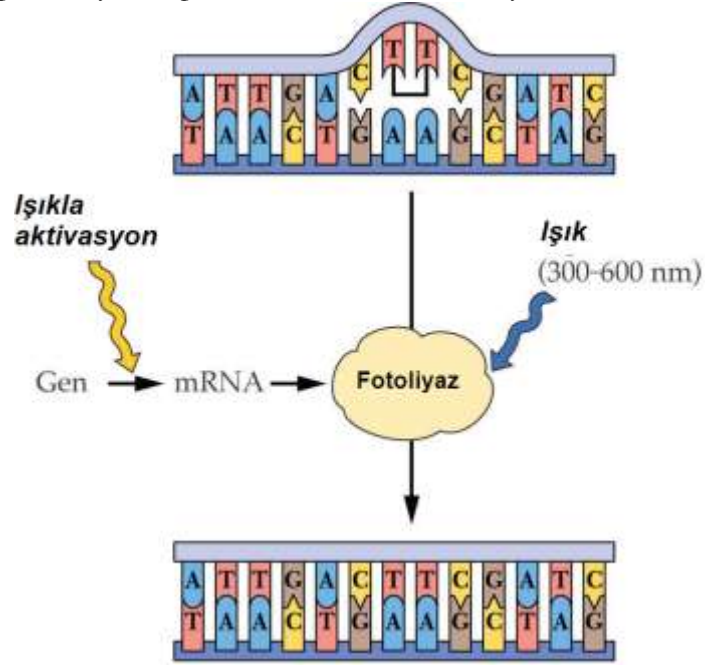
Nukleotid-kesim tamiri

DNA'nın sarmal yapısında önemli değişmelere sebep olan lezyonlar genellikle bu çeşit tamir mekanizması ile tamir edilir. Dolayısı ile bu tamir mekanizması canlının yaşamı için hayati önem taşır. Bu tamir şeklinde, sarmalın bozuk görünmesine sebep olan bölgenin önünde ve sonunda fosfodiester bağı bir **enzim kompleksi** ile hidroliz edilir. Bu çifte kesim sonucu ortaya çıkan boşluk *E. coli*'de DNA polimeraz I insanlarda ise DNA polimeraz ϵ tarafından doldurulur ve posfodiester bağları DNA ligazla yapılır. *E. coli*'de enzim kompleksi üç alt ünitenden (UvrA, UvrB ve UvrC) meydana gelirken, insanlarda ise analog enzim 16 alt ünitenden meydana gelmiştir.

Doğrudan (Direkt) tamir

Bir kaç çeşit hasarın tamirinde nukleotid veya bazın zincirden çıkarılmasına gerek yoktur. Bunlardan en bilineni siklobutan pirimidin dimerlerinin **DNA fotoliyazlarla** yeniden aktivasyonudur. Pirimidin dimerleri genellikle mor ötesi ışınlarla maruz kalma sonucu ortaya çıkar. DNA fotoliyazlar yine güneş enerjisini kullanarak bu hasarı geriye çevirirler. Fotoliyazlar genellikle iki kofaktör içeren ve ışık absorbe eden (soğuran) bir yapıya sahiptir ki bu kofaktörlere

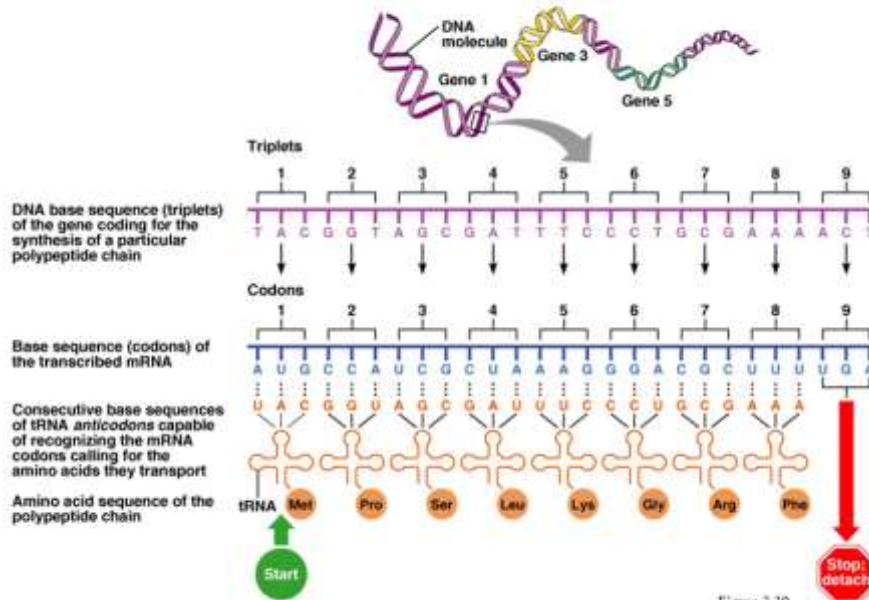
kromoforlar da denir. Kromoforlardan biri daima FADH^- iken *E. coli* ve mayalarda diğer kromofor folat (folik asit)'tir. Reaksiyon mekanizması serbest radical üretmeye dayanır. İnsanlarda ve diğer plasentaya sahip memelilerde DNA fotolizaz bulunmaz.



18 RNA SENTEZİ (TRANSKRİPSİYON)

Bir gende şifrelenmiş (kodlanmış) enformasyonun proteinlere deşifre edilmesinde ara basamak transkripsiyondur. Bunun için, DNA üzerinde gende kodlanmış olan bilginin RNA'ya dönüştürülmesi gerekir ki bu olaya transkripsiyon denir (bazen yazılım da denir). İlk bakışta sentezlenmiş (transkribe) olmuş RNA gelmiş olduğu DNA'ya komplementer bir benzerlik gösterir. Sadece, RNA'daki bazların 2. karbon atomunda sentez sırasında OH grubu ve DNA'daki *Timin* yerine *Urasil*'in geçmiş olduğu gözlenir. Ayrıca, sentezden sonra DNA zincirleri kendi üzerine kapanıp çift sarmal oluştururken, sentezlenmiş olan RNA bu sarmaldan (tripleks) ayrılır ve tek zincir olarak kalır ve bu sayede DNA'nın tersine bir çok değişik fonksiyon için gerekli katlanma ve kıvrılmalar gösterebilir. Bildiğiniz gibi DNA sarmalları Watson-Crick modelinde (B-DNA) mükemmel ve tek tip sarmal oluşturur. Son yıllarda bazı RNA'ları enzimler gibi katalitik özelliklere sahip olduklarının keşfedilmesi (ribozimler) ile, gezegenimiz üzerinde hayatın ortaya çıkmasında bu moleküllerin öncü rol alabilmiş olabileceklerini akla getirmektedir. Ayrıca, bu keşifle biyokatalitik özelliğe sahip yegane moleküllerin birer protein olan enzimler olmadıkları da anlaşılmıştır

Information Transfer from DNA to RNA



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings

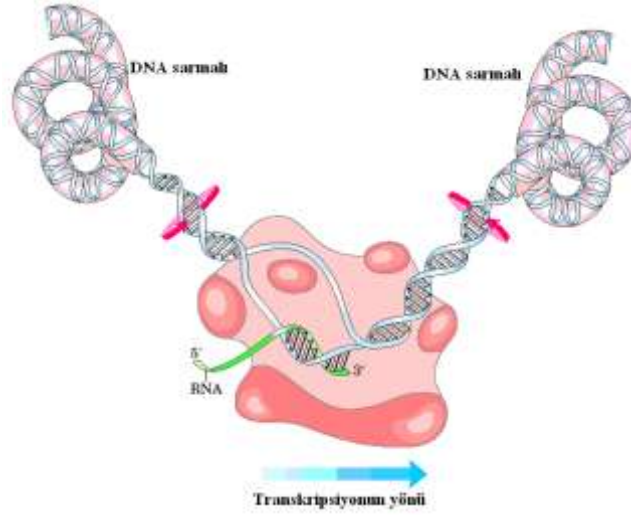
Figure 3.39

Bazı virüslerin genomu olan RNA'lar hariç, RNA'ların hepsi DNA tarafından kodlanır. Bu kodlama (transkripsiyon) sırasında enzim sistemleri yardımı ile DNA'nın bir zincirindeki şifre RNA zincirine çevrilir. Bu olayda üç çeşit RNA üretilir. Bunlar, daha sonra proteinlere çevrilecek (translasyon) **mRNA**, ribozom gibi yapılara katılacak **rRNA** ve protein sentezi sırasında amino asitleri ribozomlara taşıyacak **tRNA**'lardır. Daha önceki dersimizde görmüş olduğumuz DNA sentezi (replikasyon) kromozomun bir başından diğer başına kadar devam ederken, transkripsiyonda herhangi bir zamanda sadece bazı genler RNA'ya çevrilir. Bazı genler ise hiçbir zaman transkripsiyon olmayabilir.

RNA sentezi RNA polimerazlarla gerçekleştirilir ve *promotolarda* başlatılır

RNA sentezinin kromozomun herhangi bir yerinden başlaması oldukça ısrarlı bir şey olacaktı. Bunun yerine RNA polimeraz DNA üzerinde **promotor** denen ve kendine özgü korunmuş

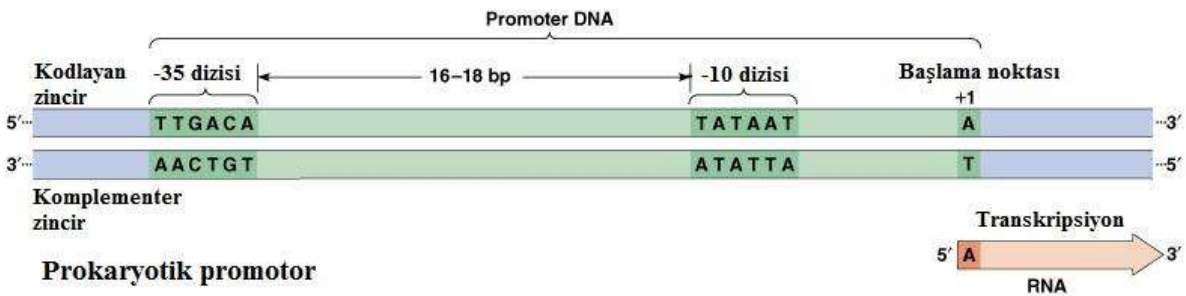
dizilere sahip bölgelere bağlanarak transkripsiyonu başlatırlar. *E. coli*'de RNA polimerazın bağlandığı bölge transkripsiyonun başlama noktasının 70 baz önu ve 30 baz arkasını kapsar.



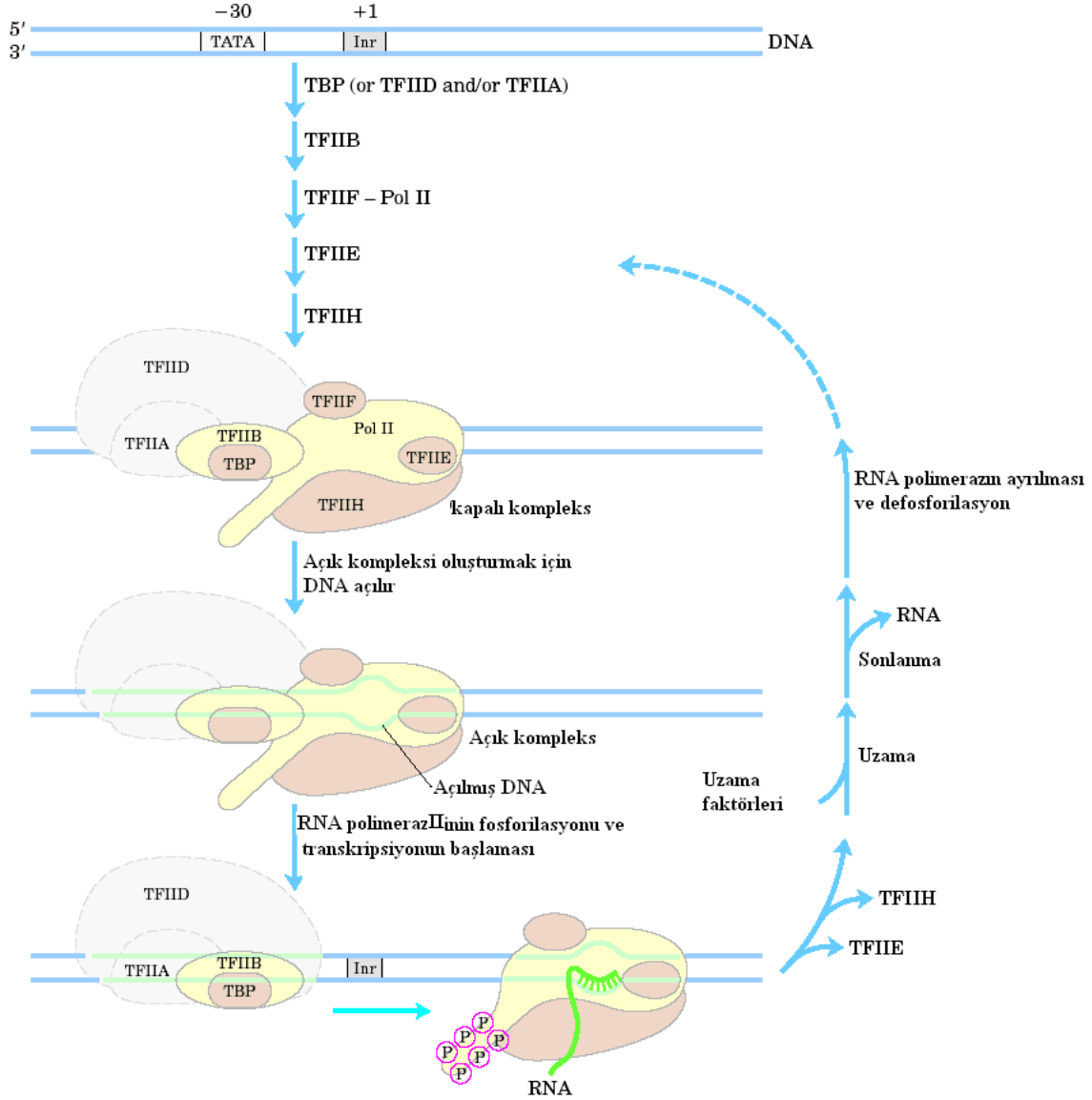
Transkripsiyonun başladığı DNA kısmı +1 olarak belirtildiğinden (RNA'ya dönüşen ilk DNA nükleotidi), RNA polimeraz -70 ve +30 baz çiftlik yani toplam yaklaşık 100 nükleotidlik bölgeye bağlanır. Üzerinde araştırma yapılan bazı bakteri promotorlarının -35 ve -10 nükleotid bölgelerinden itibaren σ^{70} içeren holoenzim RNA polimeraz tarafından tanınan kısa ve korunmuş dizileri olduğunu ortaya koymuştur.

	-35 bölge	ara bölge	-10 bölge	ara bölge	RNA sentezi başlama bölgesi
triptofan promotoru	TTGACA	N ₁₇	TTAACT	N ₇	+1 A
laktoz promotoru	TTTACA	N ₁₇	TATGTT	N ₆	A
recA promotoru	TTGATA	N ₁₆	TATAAT	N ₇	A
arabinoz promotoru	CTGACG	N ₁₈	TACTGT	N ₆	A

Diğer birçok promotorun RNA polimerazlar tarafından tanınması farklı sigma alt üniteleri ile gerçekleştirilir. Ör. ısı şoku (heat shock) proteinleri genlerinin promotorlarını tanıyan RNA polimerazlarda sigma-70'in yerini sigma-32 alır. Transkripsiyon oldukça regüle olan bir prosestir. Transkripsiyonun regülasyonu herhangi bir basamakta (başlama, uzama ve bitme) olabilirse de daha çok RNA polimerazın promotora bağlanması ve transkripsiyonu başlatma safhalarında meydana gelir. *E. coli*'de transkripsiyonu arttıran bir protein **cAMP reseptör proteini** olup, bu proteinle ortamda glukoz olmadığı zaman, diğer karbohidratların katabolizmasında kullanılacak enzimlerin promotorları pozitif biçimde etkilenir. **Represörler** özel genlerde RNA transkripsiyonunu bloke eden proteinlerdir. Ör. laktoz operonundaki laktoz metabolizmasından sorumlu genler ortamda laktoz bulunmadığı zaman bu şekilde bloke edilirler.



Ökaryot hücreler üç çeşit RNA polimeraza sahiptir (RNA polimeraz I, II ve III). RNA polimeraz I sadece bir çeşit RNA yapar: öncü rRNA. Bu öncü rRNA 18S, 5.8S, ve 28S rRNA'ların prekürsörüdür. RNA polimeraz II'nin ana fonksiyonu ise mRNA'ları ve bazı özel RNA'ları yapmaktır. Bu enzim binlerce farklı genin promotorunu tanıyabilir. RNA polimeraz III ise tRNA'ları, 5S rRNA ve bazı özel RNA'ları kodlar. RNA polimeraz aktivite için bir seri diğer elementlere de ihtiyaç duyar ki bunlara **transkripsiyon faktörleri** (TF'ler) denir.

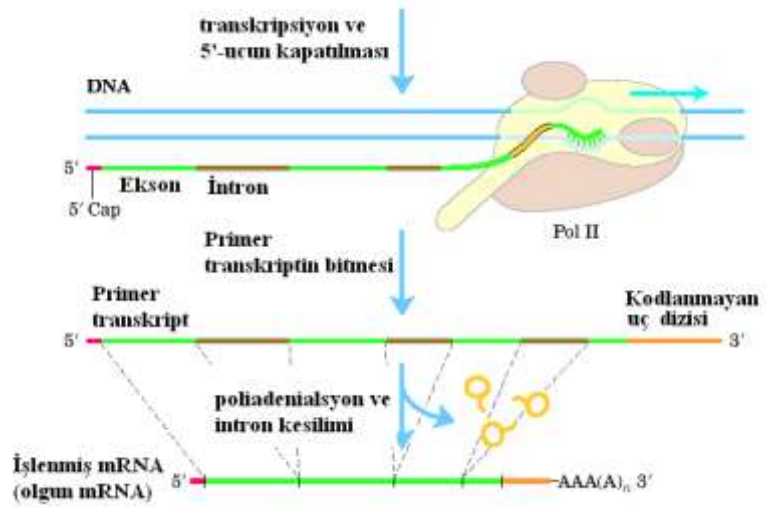


RNA'nın işlenmesi

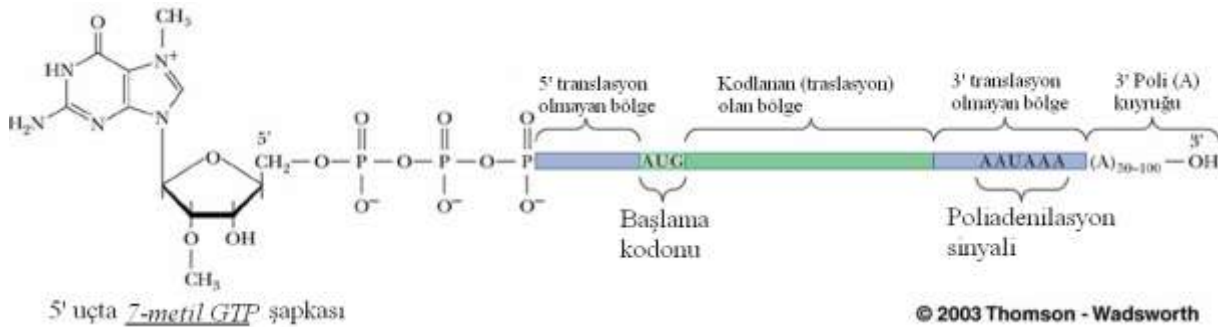
Bakterilerin bazı RNA'ları ve ökaryot hücrelerin hemen tüm RNA'ları sentez sonrası işlemlere tabi tutularak olgun veya fonksiyonel RNA'lar meydana gelir ki, bu olaya **RNA'nın işlenmesi** (**RNA processing**) denir. Bu olayda ilginç bir durum ise, işlenme için bazı safhalarda enzim değil de **ribozim** denen ve katalitik özelliğe sahip RNA'ların kullanılmasıdır. Ribozimlerin (katalitik RNA) 1980'lerde keşfi RNA'nın fonksiyonu ve hayatın orijini hakkındaki fikirlerimizin önemli ölçüde revizyona uğramasına neden oldu. Özellikle ökaryot genlerinin transkripsiyonu sonucu açığa çıkan ve genle aynı uzunluğa sahip RNA'lara **öncü RNA**'lar (primer transkript) denir. Ancak, bu öncü RNA'larda proteinlere deşifre olmayan **inton** dediğimiz ve DNA'dan gelen sekanslar hala mevcuttur. Bu RNA'lar nükleusta işlenme sırasında bu intronlar kesilir (splicing),

eksonlar birleştirilir ve böylece işlenmiş RNA sitoplazmaya gelerek ribozomlar yardımı ile bunlar üzerindeki genetik kod proteine çevrilir (translasyon).

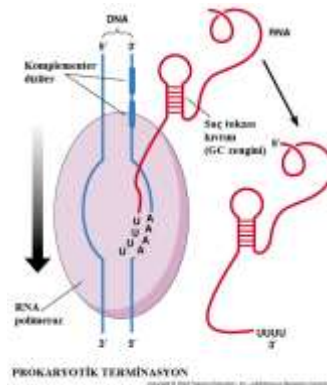
Ökaryot hücrelerde mRNA'nın 5' ucuna transkripsiyon sonrasında koruyucu bir **şapka** takılır. Burada mRNA'nın en son nukleotidine 5'-5' trifosfat bağlanması ile 7 adet **metilguanizinden** oluşan bir dizi takılır. Bu şapka mRNA'ları **ribonükleazlardan** (RNA yıkan enzimler) korur. Bu şapkanın ayrıca ribozomal proteinlerde belli protein bölgelerine bağlanarak translasyonun başlamasına katkıda bulunduğu bilinmektedir.



Ökaryot mRNA'ların diğer bir özelliği yine post-transkripsiyon (transkripsiyon sonrası) 3' uçlarına eklenen 80 ila 250 adenin arasındaki bir dizi olan **poli A kuyruğu**dur. 5' ucundaki şapkaya benzer olarak bu poli A kuyruğunun da mRNA ları enzimatik parçalanmaya karşı koruduğu sanılmaktadır. Prokaryotlarda da bir çok mRNA'da bu kuyruk bulunmasına rağmen bu organizmalarda bu kuyruğa sahip mRNA'lar tam tersine enzimatik parçalanmaya daha meyillidirler. Ribozomal RNA (rRNA)'lar ve tRNA'lar da post-transkripsiyon işlemlere tabi tutulurlar.

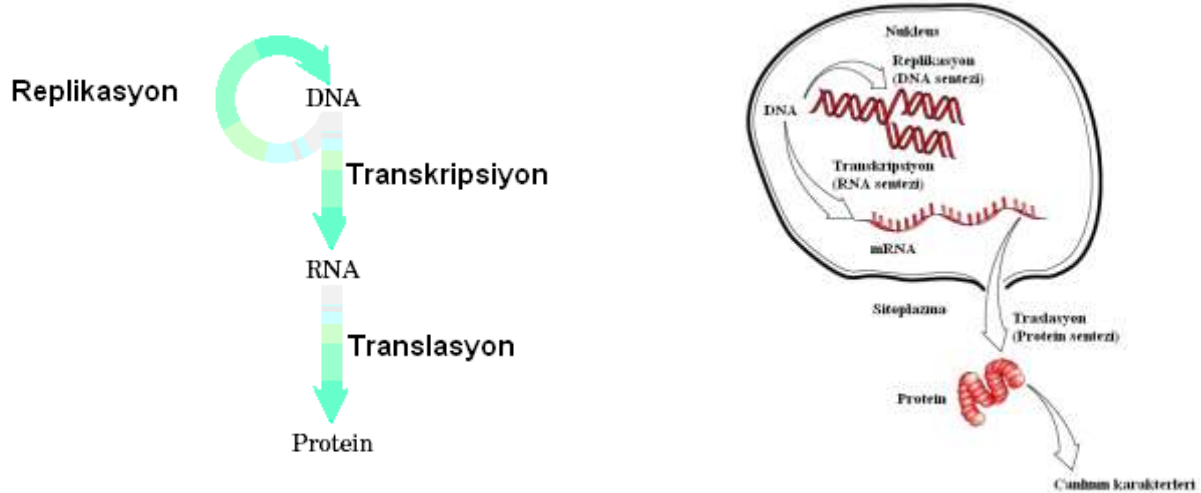


Şekil. Ökaryotik mRNA'nın yapısı.



19 PROTEİN BİYOSENTEZİ (TRANSLASYON)

Proteinlerin sentezlenebilmesi için, *Sentral dogma* denen ve DNA'dan proteine doğru bilgi akışı anlamına gelen şu üç basamağın sırasıyla takip edilmesi gerekmektedir. *Replikasyon* (DNA sentezi) ve *transkripsiyon* (RNA sentezi) olayları çekirdekte meydana gelir iken *translasyon* (protein sentezi). *Replikasyon* DNA'nın kendini eşlemesi suretiyle üzerindeki genetik şifreyi yeni nesillere aktarması olayıdır. Bu sayede her hücre kendine ait spesifik bilgileri diğer nesillere aktarabilmektedir. *Transkripsiyon* DNA'nın belirli bölgelerindeki genetik bilgilerin RNA'lara aktarılmasıdır. *Translasyon* ise proteinlerin meydana getiriliş basamağıdır. Bu basamakta “nükleotit alfabesi amino asit alfabesine çevrilir”. Diğer bir deyişle translasyon, mRNA'daki DNA'dan gelen nükleotit dizelerindeki şifrelerin amino asit diline geçirilmesidir.



Proteinler birçok enformasyon yolunun son ürünüdür. Tipik bir hücrede binlerce farklı protein vardır. Bu proteinler hücrenin ihtiyaçlarına göre sentezlenir ve uygun hücrel hedeflere yönlendirilirler. Protein biyosentezi en kompleks biyosentetik işlemdir. Ökaryotik protein sentezinin *başlaması*, *devamı* ve *sonlanması* (İng. *Initiation, elongation, termination*) için 70'in üzerinde ribozomal protein, 20 aktive olmuş amino asit, bir düzineden fazla yardımcı enzim ve faktör gereklidir.

Ayrıca, farklı proteinlerin sentez sonrası (İng. Post-translasyon) işlenmesi için ek olarak 100 kadar enzim gereklidir. Sonuç olarak, 300'den fazla sayıda farklı molekül protein sentezinde görev alır. *Hücredeki tüm biyosentetik reaksiyonlarda kullanılan enerjinin % 90'ı protein biyosentezi için kullanılır.* Tipik bir bakteri hücresinde 20,000 ribozom, 100,000 ilişkili protein faktörü ve enzim, 200,000 tRNA hücrenin kuru ağırlığının % 35'inden fazlasını oluşturur. Olayın kompleksitesine rağmen proteinler oldukça hızlı sentez edilirler. Bir *E. coli* hücresinde 100 amino asitlik bir polipeptid yaklaşık 5 saniyede sentez edilir.

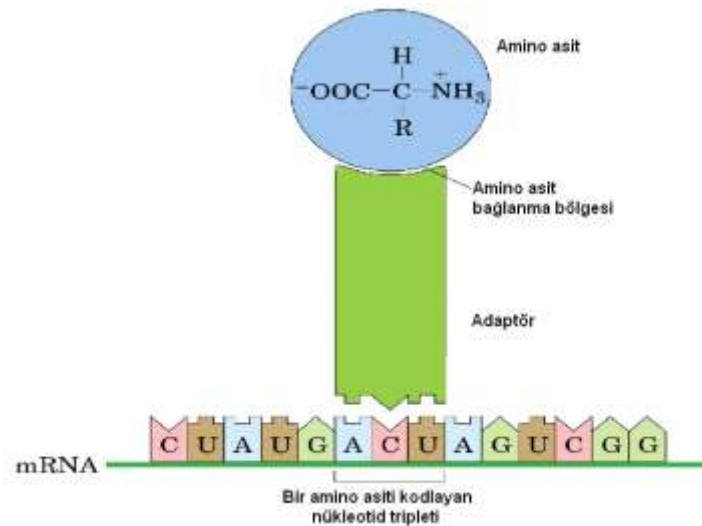
Genetik Kod

Amino asitler, kendilerine özgü amino açıl-tRNA sentetaz enzimleri yardımı ile aktif amino asit-tRNA bileşenleri (aminoaçıl-tRNA'lar) oluştururlar. Francis Crick'in *adaptör molekülü hipotezinde*, adaptör molekül (tRNA) bir uca ilgili amino asiti bağlarken diğer uca amino asit ile ilişkili mRNA dizisi (kodon) ile bağlantı kurar. Bilgi böylece DNA ve RNA'nın 4 bazlı nükleik asit dizelerinden 20 amino asitli proteinlere çevrilir (Translasyon).

Amino asit sembolü (İngilizce)	Amino asit	mRNA kodonu	DNA'daki karşılığı
Ala	Alanin	GCU, GCC, GCA, GCG	CGA, CGG, CGT, CGC
Arg	Arjinin	CGU, CGC, CGA, CGG, AGA, AGG	GCA, GCG, GCT, GCC, TCT, TCC
Asn	Asparajin	AAU, AAC	TTA, TTG
Asp	Aspartik asit	GAU, GAC	CTA, CTG
Cys	Sistein	UGU, UGC	ACA, ACG
Gln	Glutamin	CAA, CAG	GTT, GTC
Glu	Glutamik asit	GAA, GAG	CTT, CTC
Gly	Glisin	GGU, GGC, GGA, GGG	CCA, CCG, CCT, CCC
His	Histidin	CAU, CAC	GTA, GTG
Ile	İzölösin	AUU, AUC, AUA	TAA, TAG, TAT
Leu	Lösin	UUA, UUG, CUU, CUC, CUA, CUG	AAT, AAC, GAA, GAG, GAT, GAC
Lys	Lizin	AAA, AAG	TTT, TTC
Met	Metiyonin	AUG	TAC
Phe	Fenilalanin	UUU, UUC	AAA, AAG
Pro	Prolin	CCU, CCC, CCA, CCG	GGA, GGG, GGT, GGC
Ser	Serin	UCU, UCC, UCA, UCG, AGU, AGC	AGA, AGG, AGT, AGC, TCA, TCG
Thr	Treonin	ACU, ACC, ACA, ACG	TGA, TGG, TGT, TGC
Trp	Triptofan	UGG	ACC
Tyr	Tirozin	UAU, UAC	ATA, ATG
Val	Valin	GUU, GUC, GUA, GUG	CAA, CAG, CAT, CAC
Stop kodonları		UAA, UAG, UGA	ATT, ATC, ACT

Crick'in adaptör hipotezi

Amino asitler kovalent olarak tRNA'nın 3' ucuna bağlanır. tRNA'daki üçlü baz (antikodon), mRNA'daki bazlar (kodon) ile komplementer olup hidrojen bağı ile bağlanırlar.



Genetik kod sentetik mRNA'lar kullanılarak çözülmüştür. Dört nükleotidin ikili olarak değişik şekillerde bir araya gelme olasılığı $4^2=16$, dört nükleotidin üçlü olarak değişik şekillerde bir araya gelme olasılığı $4^3=64$ kodon. Kodon: Spesifik bir amino asidi kodlayan üç nükleotid'ten oluşan dizelerdir. İnitiasyon (başlam) kodonu (AUG), tüm hücrelerde bir polipeptidi başlatan sinyal kodonu (Bir polipeptidin içinde sinyal ayrıca Met'i kodlar). Terminasyon kodonları (UAA, UAG ve UGA), hiçbir amino asidi kodlamazlar. Bu kodonlar polipeptid sentezinin bittiğinin sinyalini verirler (Stop veya nonsense kodonlar). Genetik kod dejeneredir, yani, bir amino asit birden fazla kodon ile kodlanabilir.

		Kodon'un ikinci harfi							
		U		C		A		G	
Kodon'un birinci harfi (5' ucu)	U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys
		UUC	Phe	UCC	Ser	UAC	Tyr	UGC	Cys
		UUA	Leu	UCA	Ser	UAA	Stop	UGA	Stop
		UUG	Leu	UCG	Ser	UAG	Stop	UGG	Trp
C		CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg
		CUC	Leu	CCC	Pro	CAC	His	CGC	Arg
		CUA	Leu	CCA	Pro	CAA	Gln	CGA	Arg
		CUG	Leu	CCG	Pro	CAG	Gln	CGG	Arg
A		AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser
		AUC	Ile	ACC	Thr	AAC	Asn	AGC	Ser
		AUA	Ile	ACA	Thr	AAA	Lys	AGA	Arg
		AUG	Met	ACG	Thr	AAG	Lys	AGG	Arg
G		GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly
		GUC	Val	GCC	Ala	GAC	Asp	GGC	Gly
		GUA	Val	GCA	Ala	GAA	Glu	GGA	Gly
		GUG	Val	GCG	Ala	GAG	Glu	GGG	Gly

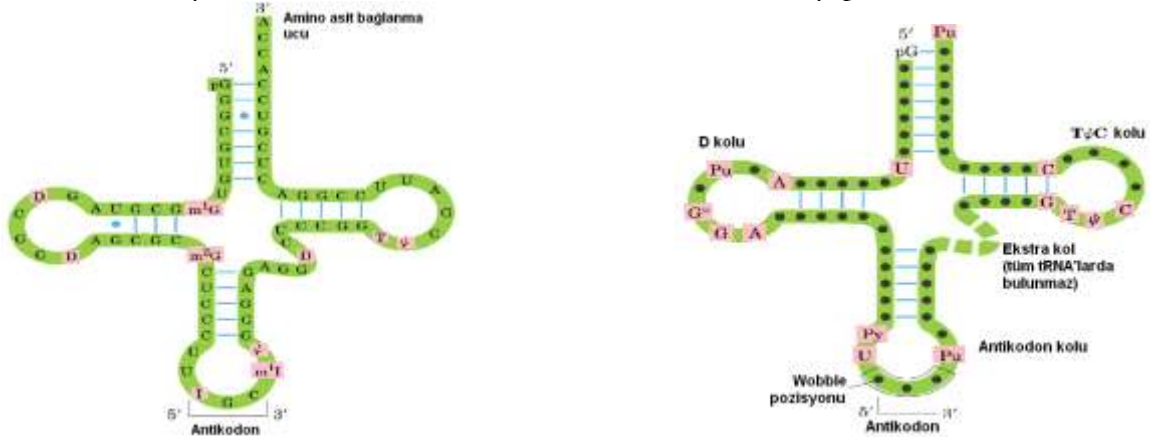
Genetik Kod'un Dejenere Yapısı	
Amino asit	Kodon sayısı
Ala	4
Arg	6
Asn	2
Asp	2
Cys	2
Gln	2
Glu	2
Gly	4
His	2
Ile	3
Leu	6
Lys	2
Met	1
Phe	2
Pro	4
Ser	6
Thr	4
Trp	1
Tyr	2
Val	4

Protein sentez araçları

- tRNA'lar
- mRNA'lar
- Ribozomlar (rRNA'lar + proteinler)

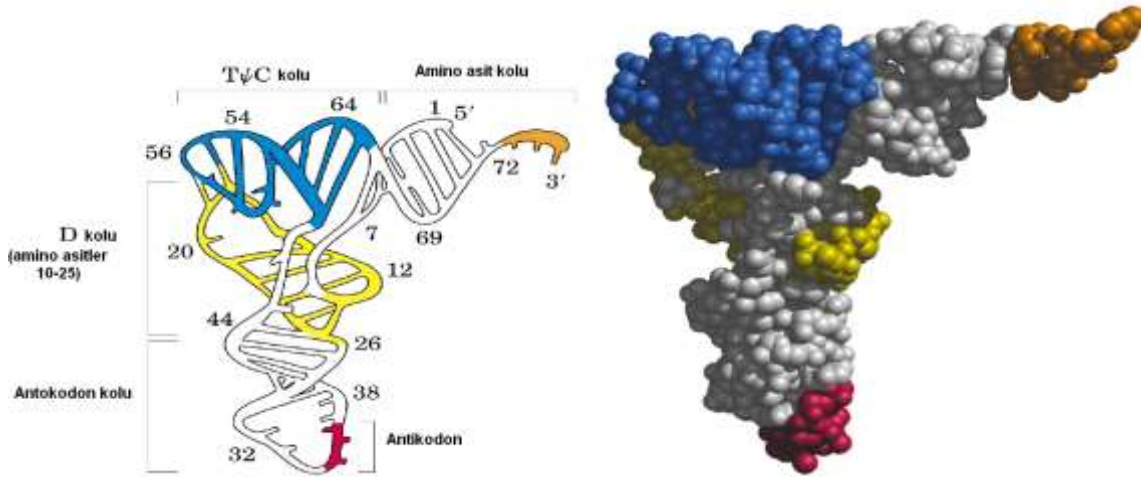
tRNA'lar

tRNA'lar yonca yaprağı şeklinde bir görünümü olan en küçük nükleik asit molekülleridir. Bu yapı farklı tRNA bölgelerinin hidrojen bağlarıyla birbirlerine bağlanmasından kaynaklanır. mRNA 'da olduğu gibi tRNA da çekirdekte sentezlenir ve sitoplazmaya taşınır. Yaklaşık 80 nükleotit uzunluğun tek zincir bir yapıdadır. Bu moleküllerin diğer bir özelliği ne mRNA ve ne de DNA'da bulunan modifiye olmuş nükleotidler ve kendine has karakteristik yapısal özellikler içermesidir.



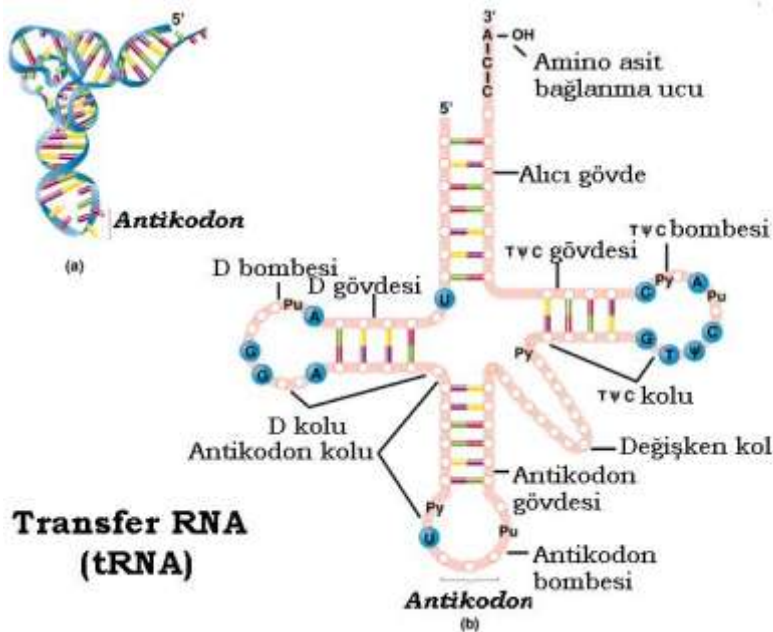
Birçok tRNA'nın 5' ucunda guanilat (pG) rezidüsü ve 3' ucunda, -CCA (3') sekansı vardır. tRNA'nın 3' ucu (-CCA) amino asitlerin bağlandığı bölgedir (kol). Bu amino asit kolu spesifik bir amino asidi taşır. Antikodon kolu, antikodon tripleti içerir. TψC kolu, ribotimidin (T), pseudouridin (ψ) içerir. D ve TψC kolları tRNA'nın katlanması için önemlidir. Antikodonlar 3' 5' yönündedir ve mRNA 'da ise kodonlar 5' 3' yönündedir. Örneğin antikodon an Örneğin antikodon baz sırası 3'-AAG-5' ise mRNA'daki kodon 5'-UUC-3' biçimindedir.

tRNA'nın üç boyutlu görünümü:



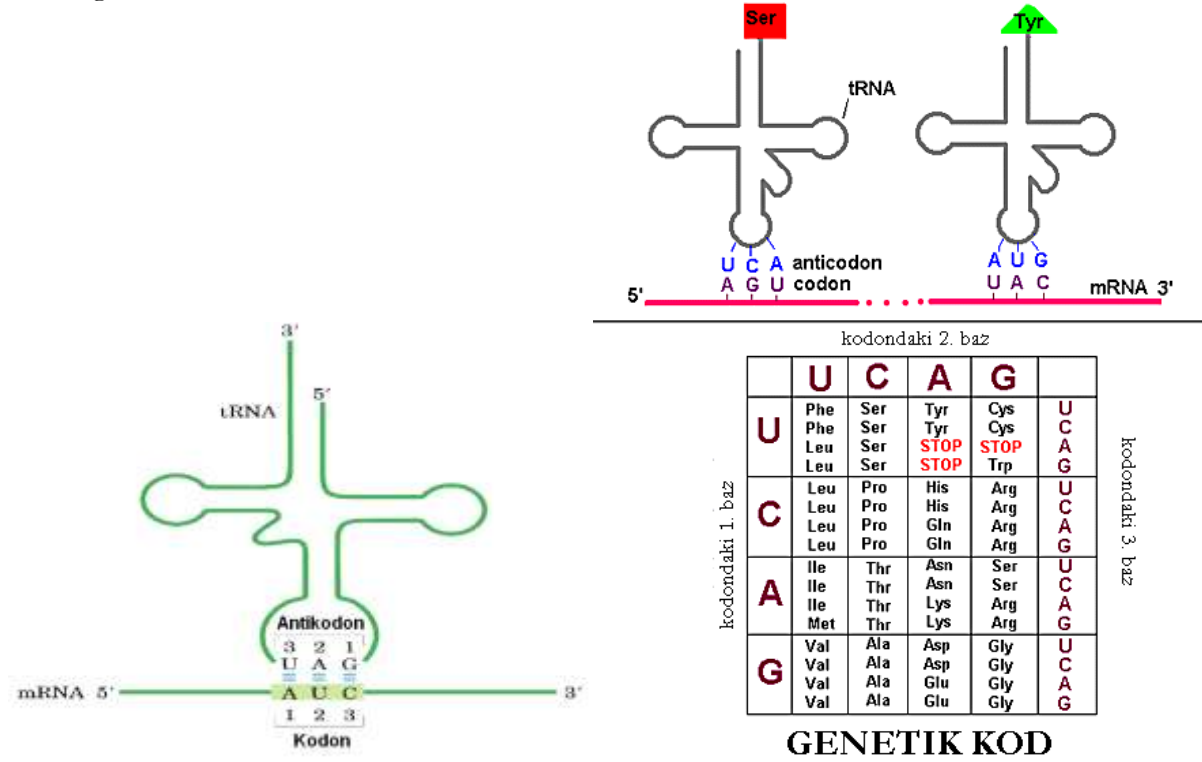
mRNA'daki her bir amino asit kodonuna özgü bir tRNA olsaydı 61 çeşit tRNA olması gerekirdi oysa tRNA çeşidi yaklaşık 45'tir. Sebebi aynı antikodon bölgesine sahip olarak hazırlanan tRNA'ların, verilen amino asitlere uyumlu olarak birden çok kodonu tanıma yeteneğinde olmalarıdır. Kodonların 3. pozisyonundaki baz ile onun antikodonundaki eşi olan 1. baz arasında standart olmayan baz eşleşmesi veya Wobble özelliği nedeniyle bir tRNA çok sayıda kodonu tanıyabilir. Bu konuda en değişken tRNA Wobble pozisyonunda inozin (I) bulunduran tRNA'lardır. İnozin bir guanin analogu olup 2. karbon atomunda amino grubu taşımaz.

Kodon-Antikodon eşleşmesinden önce tRNA'nın doğru amino asidi taşıması gerekmektedir. Her bir amino asiti tRNA'ya bağlayan 20 çeşit **aminoasıl-tRNA sentetaz** (kognat sentetaz) enzimi vardır. Bu enzimin aktif yüzeylerinden birine önce amino asitin bağlanması gerekir. Bunun için ATP harcanır ve aktive edilmiş amino asit özgün enzime bağlanır. Daha sonra bu enzime ve amino asite özgü tRNA enzime bağlanır ve amino asitle tRNA arasında bir bağ oluşur ve bu sırada amino asidin bağlanması için kullanılan ATP hidrolizinden geriye kalan AMP de açığa çıkar. tRNA ile birleşen amino asit enzimden serbest bırakılarak sitoplazmaya geçer.



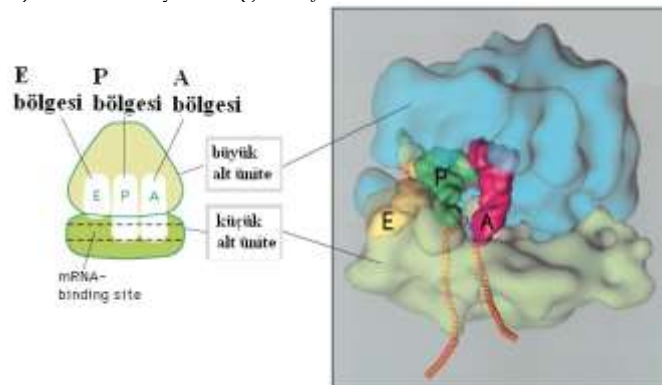
Kodon ve antikodon eşleşmesi: Wobble Hipotezi

Wobble bazı tRNA'ların birden fazla kodonu tanımlarını sağlar. Antikodon, tRNA'da mRNA'ya karşılık gelen üçlü (triplet) nükleotid olup ilk bazı (5' -3' yönünde) Wobble bazı olarak bilinir. Wobble Hipotezine göre, bir mRNA kodonundaki ilk iki bazı, tRNA'daki antikodon ile her zaman güçlü Watson-Crick baz eşleşmesi yapar ancak, antikodondaki ilk bazı (5' - 3' yönünde okunur) kodondaki 3. bazı olup dejener olan (yani farklı olabilen) bir bazdır (Wobble bazı) ve. tRNA tarafından tanınan kodonların sayısını belirler Tüm 61 kodonun translasyonu için minimum 32 tRNA gereklidir.



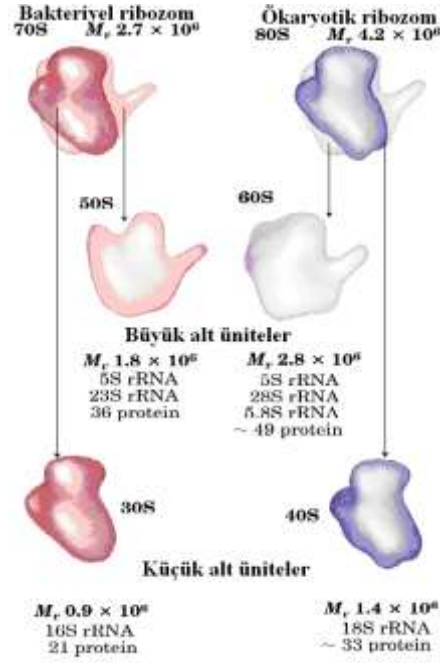
Ribozomlar

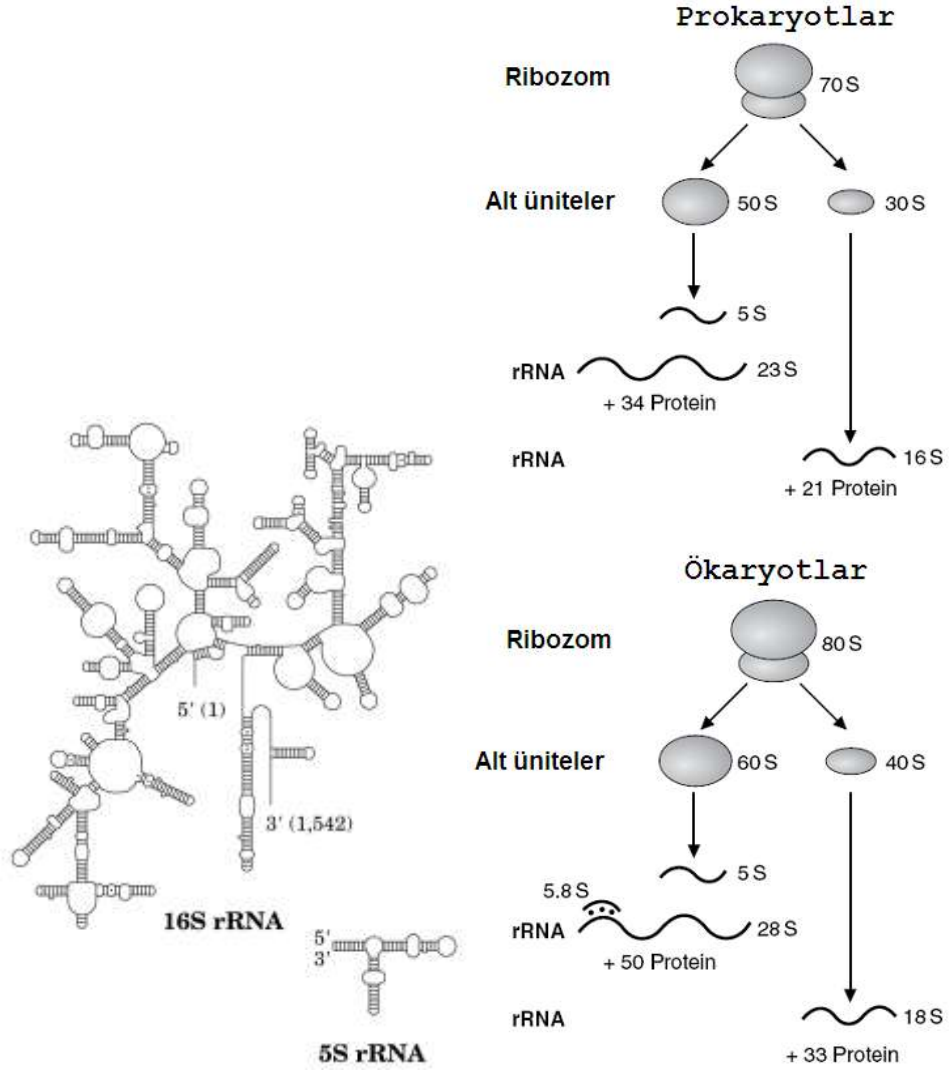
Ribozomlar protein sentezinin yapıldığı mRNA ile tRNA'lar arasındaki bağlantının kurulduğu yapılardır. Ribozomların organel olmadıklarını, bütün canlılarda bu yapıların bulunduğunu hatırlayınız. Büyük ve küçük alt birim olmak üzere sadece protein sentezinde birleşen iki kısımdan oluşur (ökaryotlarda ve prokaryotlarda bu alt ünitelerin büyüklüğü farklıdır). Protein ve ribosomalRNA (rRNA)'lardan meydana gelmiştir.



Ökaryotlarda alt birimler çekirdekçikte sentezlenir. Her bir ribozomda üç bağlanma bölgesi vardır. Polipeptide eklenmek için bekleyen aminoasit-tRNA A yüzeyinde beklerken sentezlenen

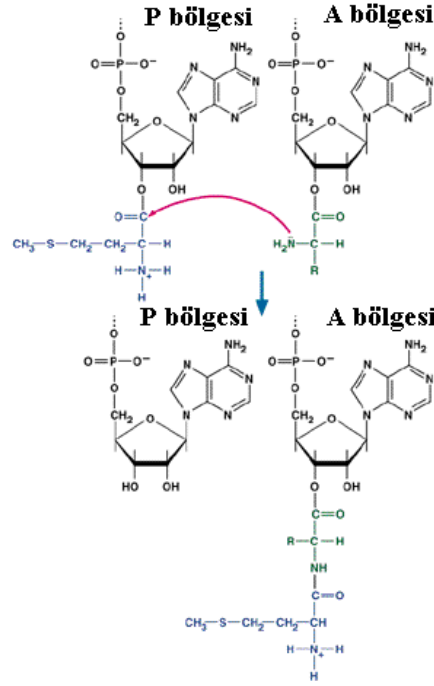
polipeptid P yüzeyinde durur.Yükünü boşaltan tRNA ise ribozomdan çıkmak için E yüzeyine geçer. Bu işlemlerin olabilmesi için mRNA'nın kodonları ile tRNA'ların antikodonları arasındaki eşleşmelerin gerçekleşmesi gerekir. Prokaryot ve ökaryot ribozomları arasında benzerliklerle birlikte bazı farklılıklarda vardır.





Şekil: 16 S rRNA, 5 S rRNA, prokaryot ve ökaryot ribozom yapısı.

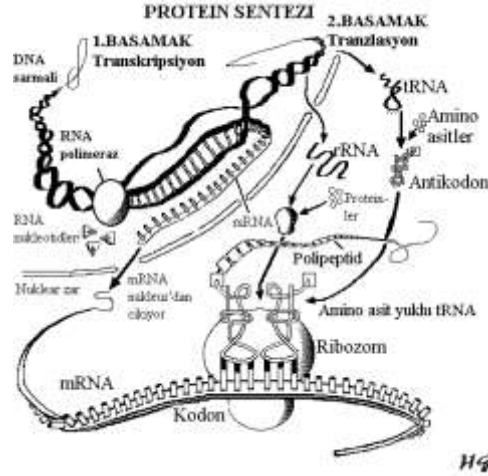
Prokaryot ribozomları antibiyotiklerden büyük ölçüde etkilenirler ve protein sentezi bu sayede durmuş olur.



Trudy McKee & James R. McKee, *Biochemistry: An Introduction*, 2/e.
1999 The McGraw-Hill Companies, Inc.

Şekil: Ribozomda A ve P bölgelerinde bulunan iki amino asit arasında peptid bağı oluşumu.

Protein Biyosentezi (Tranzlasyon)



Protein biyosentezi biri biri peşe sıra cereyan eden 5 başlık altında incelenebilir. Bunlar:

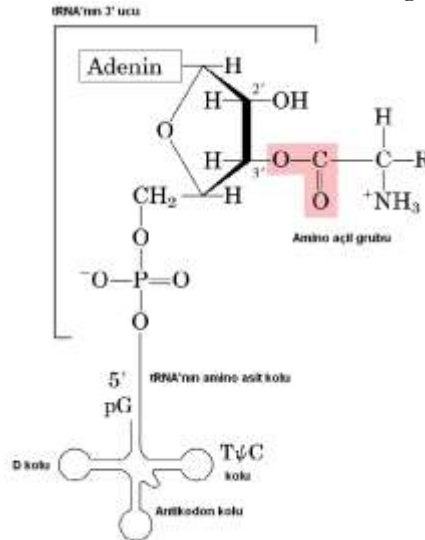
- 1.Amino asitlerin aktivasyonu
- 2.İnitiasyon (zincirin uzamaya başlaması için hazırlık)
- 3.Elongasyon (zincirin uzamaya başlaması)
- 4.Terminasyon ve salınım (zincirin bitişi)
- 5.Katlanma ve posttranslasyonel işlemler (bitiş sonrası değişimler)

Escherichia coli'de protein sentezinin 5 ana basamakta sentezi için gerekli elementler

Basamak	Gerekli elementler
1. Amino asitlerin aktivasyonu	20 amino acids 20 aminoacyl-tRNA synthetases 20 or more tRNAs ATP Mg^{2+}
2. Başlama	mRNA N-Formylmethionyl-tRNA Initiation codon in mRNA (AUG) 30S ribosomal subunit 50S ribosomal subunit Initiation factors (IF-1, IF-2, IF-3) GTP Mg^{2+}
3. Uzama	Functional 70S ribosome (initiation complex) Aminoacyl-tRNAs specified by codons Elongation factors (EF-Tu, EF-Ts, EF-G) GTP Mg^{2+}
4. Bitiş ve salınım	Termination codon in mRNA Polypeptide release factors (RF ₁ , RF ₂ , RF ₃) ATP
5. Katlanma ve posttranslasyonel işlemler	Specific enzymes, cofactors, and other components for removal of initiating residues and signal sequences, additional proteolytic processing, modification of terminal residues, and attachment of phosphate, methyl, carboxyl, carbohydrate, or prosthetic groups

1. Protein Sentezinde Amino asitlerin aktivasyonu

İki tip amino açıl tRNA sentetaz enzimi bulunur. Her amino asidin karbonil grubu peptid bağı oluşumunu kolaylaştırmak için aktive edilir. Her amino asit ile şifrelenen bilgi eşleştirilir. Bu enzimin hata düzeltme görevi de vardır. Amino açıl tRNA'ların genel yapısı:

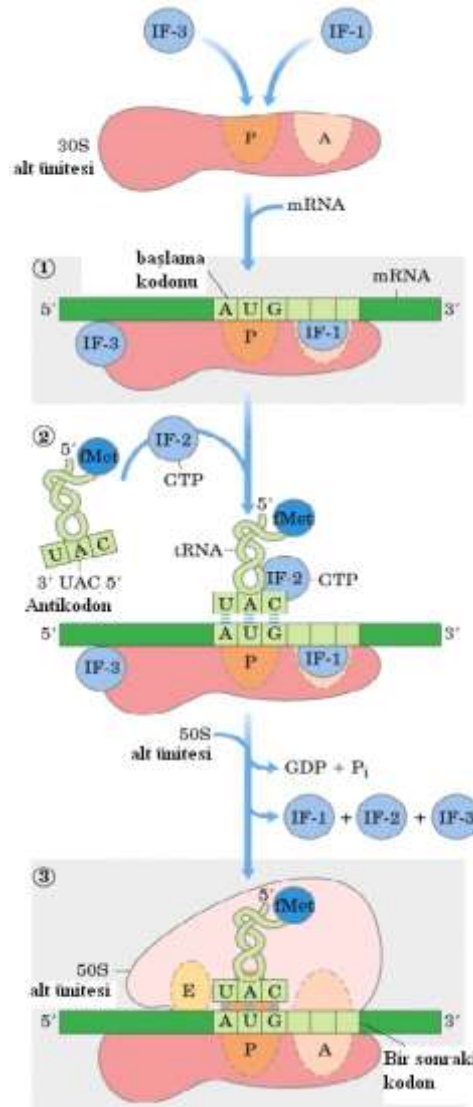


2. Sentezin başlaması (Initiation)

Polipeptit sentezinin başlaması protein sentezi için ilk basamak olup, ribozom, AUG başlangıç kodonu, mRNA, başlatıcı AA~tRNA, (prokaryotlar için formil metionin tRNA, ökaryotlar için metionin tRNA), Mg^{+2} ve initiation faktörleri IF1, IF2, ve IF3'ün bulunması gerekir. Protein sentezi boyunca 70S ribozomlar (prokaryotlar için) defalarca birleşip ayrılırlar. IF3 ortama salınıncaya

70S ribozom 30S ve 50S alt ünitelerine ayrılır ve IF3 30S ile birleşir. Bu sayede bu kompleksin mRNA ile bağlanma kapasitesi artar. mRNA bağlanmış 30S ribozomlarına IF2, IF3, GTP ve başlatıcı amino asit eklenerek başlangıç kompleksi oluşturulur. Daha sonra bu kompleks 50S ile birleşir. Tüm bu işlemlerde gerekli enerji GTP sayesinde karşılanır. Bundan sonraki işlem IF'lerin ribozomdan ayrılması ve 70S'lik ribozomun aktifleşmesidir.

Bakteriyel ribozomda amino açıl tRNA'ların bağlandığı üç bölge vardır: Amino açıl veya A bölgesi, P bölgesi, E (çıkış) bölgesi fMet-tRNA P bölgesine ilk olarak bağlanabilen tek tRNA'dır ve bu bağlanma IF2 ile sağlanır. Protein sentezi amino terminal uçtan başlar.



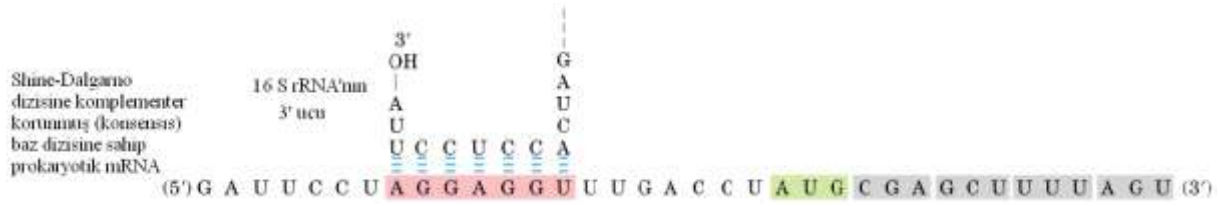
Shine-Dalgarno dizesi

(5') AUG ile initiasyon mRNA'da Shine-Dalgarno dizesi ile doğru pozisyonndan başlatılır.

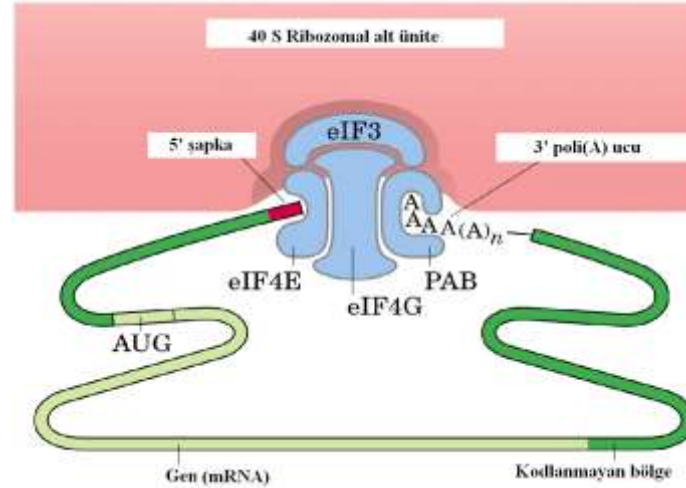
<i>E. coli trp A</i>	(5') A G C A C G A G G G G A A A U C U G A U G G A A C G C U A
<i>E. coli ara B</i>	U U U G G A U G G A G U G A A A C G A U G G C G A U U G C
<i>E. coli lac I</i>	C A A U U C A G G G U G G U G A A U G U G A A A C C A G U
ϕ X174 phage A protein	A A U C U U G G A G G C U U U U U A U G G U U C G U U C
λ phage cro	A U G U A C U A A G G A G G U U G U A U G G A A C A A C G

Shine-Dalgarno dizisi: ribozomdaki 16 S rRNA ile baz çifti oluşturur

Başlama kodonu: fMet-tRNA^{fMet} ile eşleşir



Ökaryotik initsiasyon kompleksinin oluşumundaki protein kompleksler



Protein sentezinin başlaması (Initiation) gerekli protein faktörler:

Bakteri ve ökaryotik hücrelerde protein sentezinin başlaması için gerekli faktörler

Bakteri

faktör	fonksiyonu
IF-1	Prevents premature binding of tRNAs to A site
IF-2	Facilitates binding of fMet-tRNA ^{fMet} to 30S ribosomal subunit
IF-3	Binds to 30S subunit; prevents premature association of 50S subunit; enhances specificity of P site for fMet-tRNA ^{fMet}

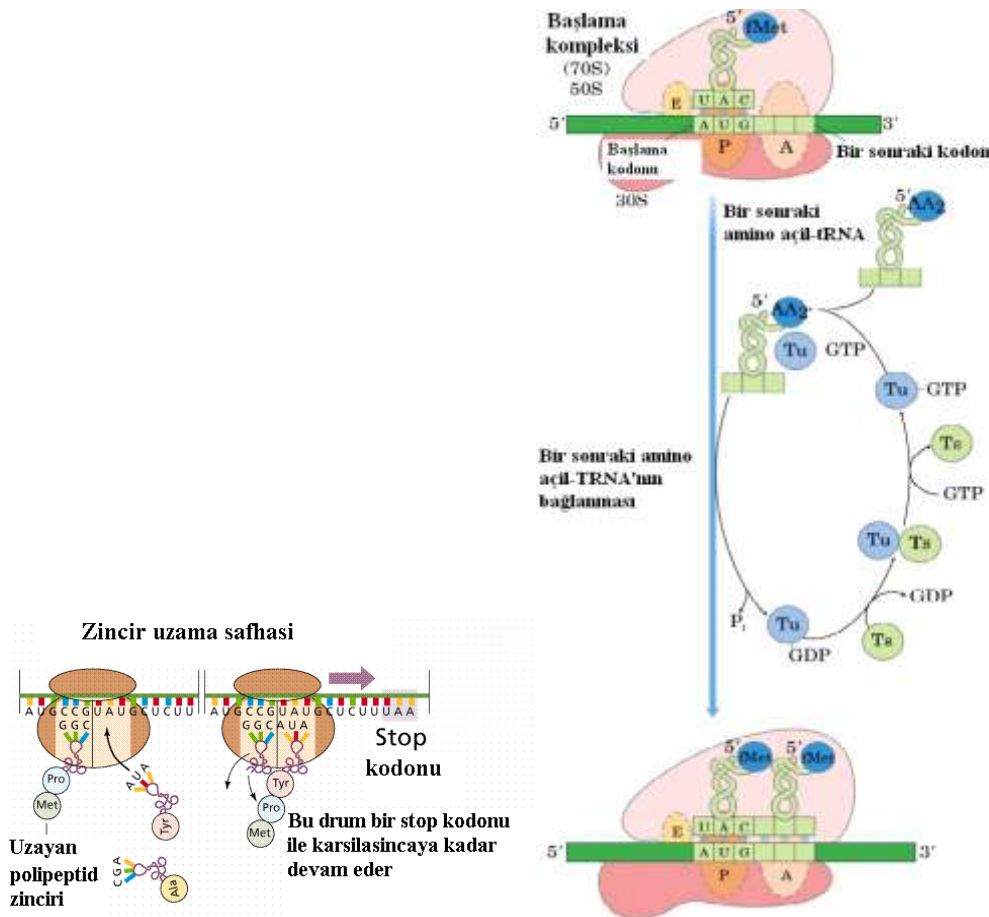
Ökaryotik

faktör	fonksiyonu
eIF2	Facilitates binding of initiating Met-tRNA ^{Met} to 40S ribosomal subunit
eIF2B, eIF3	First factors to bind 40S subunit; facilitate subsequent steps
eIF4A	RNA helicase activity removes secondary structure in the mRNA to permit binding to 40S subunit; part of the eIF4F complex
eIF4B	Binds to mRNA; facilitates scanning of mRNA to locate the first AUG
eIF4E	Binds to the 5' cap of mRNA; part of the eIF4F complex
eIF4G	Binds to eIF4E and to poly(A) binding protein (PAB); part of the eIF4F complex
eIF5	Promotes dissociation of several other initiation factors from 40S subunit as a prelude to association of 60S subunit to form 80S initiation complex
eIF6	Facilitates dissociation of inactive 80S ribosome into 40S and 60S subunits

3. Protein sentezinde zincir uzaması (Elongasyon)

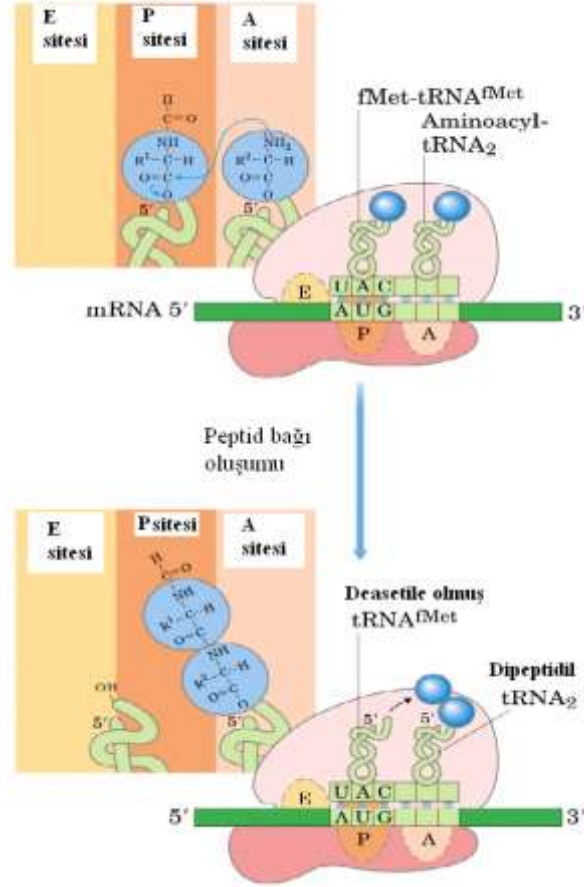
Fonksiyonel ribozomlara tRNA'lar vasıtasıyla getirilen amino asit'ler mRNA'lardan alınan genetik şifreye göre birbirine peptit bağlarıyla bağlanırlar. Bu bağlanma esnasında fonksiyonel ribozomlarda "A" ve "P" kısımları aktif olarak rol oynamaktadır. Ribozomun "A" kısmı, amino asitlerin bağlandığı yerdir. "P" kısmı ise uzayan peptit zincirinin geçici bir süre kaldığı kısımdır.

Bu safhanın ilk basamağında (ikinci amino açıl tRNA'nın bağlanması) elongasyon (uzatma, EF) faktörlerinden EF-Tu yardımı ile amino asit bağlanmış yeni tRNA'lar ribozomun A bölgesine gelir ve daha sonra EF-Ts devreye girerek EF-Tu yerine GTP aktarılır. "P" kısmındaki peptidil transferaz (peptit bağının oluşmasını sağlayan enzim) yardımı ile amino asitler arasında peptit bağı oluşur (ilk gelen formil metionin-tRNA NH₂ grubuyla ile ikinci tRNA'nın getirdiği herhangi bir amino asitin COOH (karboksil) grubu arasında). EF-G ise translokasyonda görev yapar. Bu olay bağ oluşturmuş amino asitlerin yer değiştirmesidir; "P" kısmındaki tRNA'dan alınan amino asit "A" kısmında bulunan tRNA'ya aktarılır. Bu arada "P" kısmındaki boş kalan tRNA da ribozomdan ayrılır. Daha sonra "P" kısmındaki tRNA'nın boşalttığı yere A kısmındaki tRNA aktarılır.



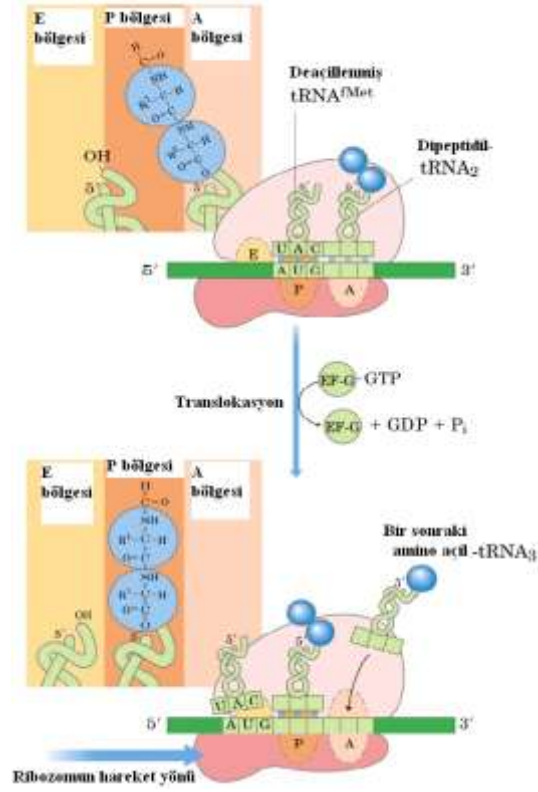
Elongasyonda ikinci basamak: Peptid bağı oluşumu Peptidil transferaz aktivitesi

Formil methionin kendi tRNA'sından A bölgesindeki ikinci amino asite transfer edilir. Bu iki amino asit arasındaki peptid bağı 23 S *ribozom RNA* (katalitik RNA) ile katalizlenir. Bu olay sonucunda P bölgesinde amino asit taşımayan (yüksüz) bir tRNA ve A bölgesinde bir dipeptidil tRNA bulunur:



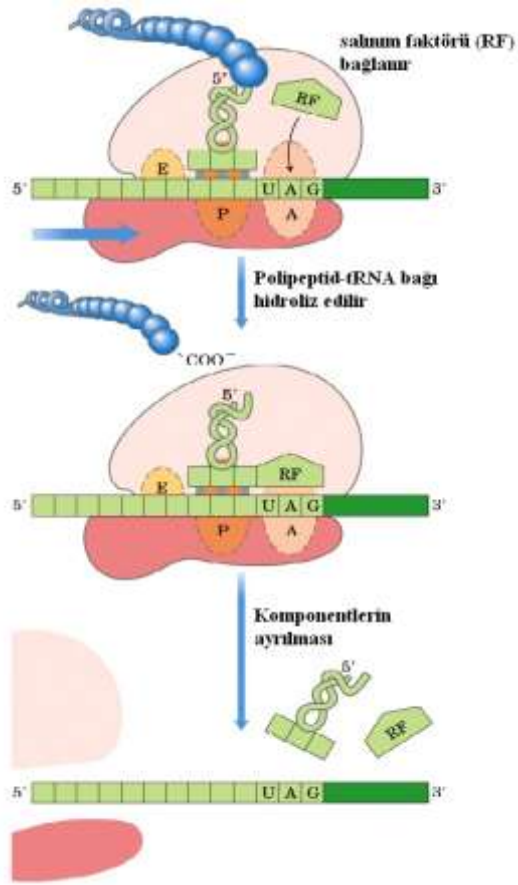
Elongasyonda üçüncü basamak: translokasyon

Bu basamakta ribozom mRNA'nın 3' ucuna doğru bir kodon ilerler. Bu hareket için EF-G ve GTP'ye ihtiyaç duyulur. İkinci basamaktaki yüksüz tRNA P bölgesinden E bölgesine gelir ve oradan salınırken, dipeptidil tRNA A bölgesinden P bölgesine gelir ve böylece A bölgesi yeni bir amino as,t getirecek tRNA (amino açıl-tRNA) için boşalmış olur.

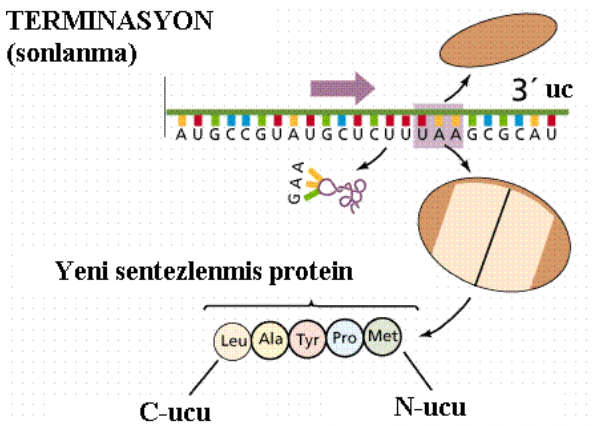


Bakterilerde protein sentezinin terminasyonu

Bu basamkata salınım faktörleri (release factors, RF) oluşan polipeptid zincirinin ribozomdan salınımında görev yapar. RF-1 UAA ve UAG stop kodonları için salınım sinyali iken, RF-2 UAA ve UGA kodonları için salım sinyali gibi davranır. RF-3 ise bir GTPaz aktivitesine sahip olup, polipeptidin salınımını indükler.

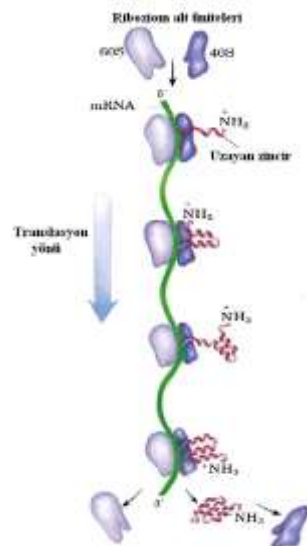


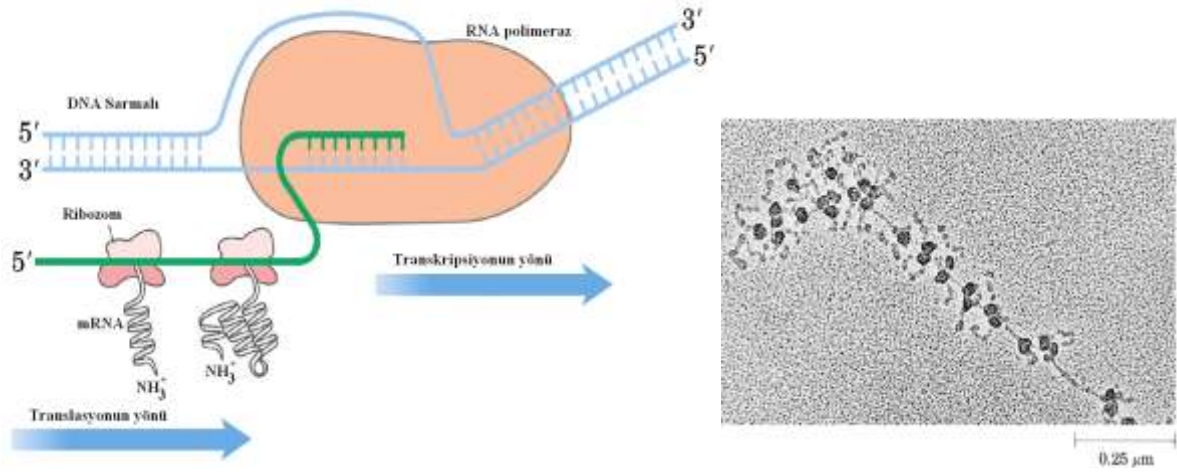
TERMINASYON (sonlanma)



Polizom

Hem ökaryotik, hem de prokaryotik hücrelerde protein sentezinde 10 ile 100 ribozom aynı anda aktiftir. Bunlara polizom denir:





Şekil: Bakteride transkripsiyon ve translasyonun eşleşmesi

Post-translasyonel modifikasyonlar

Amino terminal ve karboksil terminal uçta modifikasyonlar: Tüm polipeptidler bakterilerde N-formilmetionin, ökaryotlarda ise metionin ile başlar. Formil grubu, bu amino asitler final peptid'den uzaklaştırılır. Ökaryotik proteinlerin % 50'sinde amino terminal uçtaki amino grubu N-asetil'lenir.

Sinyal sekansının kayır: Amino terminal uçtaki 15-30 rezidüelık kısım proteinin hücre içi hedeflere yönlendirilmesinde önemli rol oynar. Daha sonra bu kısım çıkartılır.

Bazı amino asitlerin modifikasyonu: serin, treonin ve tirozin amino asitlerinin hidroksil gruplarının enzimatik olarak ATP ile fosforillenmesi. Bazı proteinlerde glutamik asite ekstra karbonil grubu eklenmesi.

Karbohidrat yan zincirinin eklenmesi: Polipeptid zincirinin sentezi sırasında veya sonra glikoproteinin karbohidrat yan zinciri eklenir. Bazı glikoproteinlerde karbohidrat yan zinciri enzimatik olarak asparagine bağlanır (N-bağılı oligosakkaridler), diğerlerinde serine ve treonin'e bağlanır (O-bağılı oligosakkaridler). Birçok protein ekstrasellüler olarak fonksiyon görür. Lubrike edici proteoglikanlar oligosakkarid yan zincirler içerirler.

İsoprenil gruplarının eklenmesi: Bir grup ökaryotik protein izopren'den türeyen grupların eklenmesi ile modifiye olur. İsooprenil grupları, kolesterol biyosentezinde pirofosforillenmiş ara ürünlerden oluşurlar. Bu şekilde modifiye olan proteinlere Ras proteinleri (ras onkogenlerinin ürünü), G proteinleri, nükleer matrikste bulunan lamin'ler örnek verilebilir. Ras proteininin isoprenilasyonu bloke edilince ras onkogen aktivitesi kaybolur. Bu mekanizma antikanser ilaç geliştirilmesinde kullanılır.

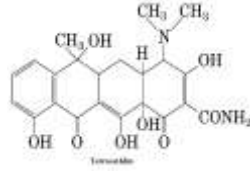
Prostetik grupların eklenmesi: Birçok protein aktivite için kovalant bağılı prostetik gruplara gereksinim duyarlar. Ör. Asetil-CoA karboksilaz'ın biyotin molekülü ve sitokrom c'nin hem grubu.

Proteolitik işlemler: Birçok protein sentez sonrası kısaltılır, Ör. İnsulin.

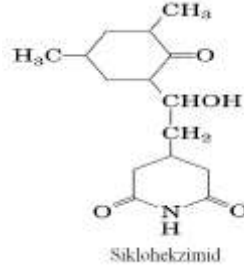
Disülfid çapraz bağlarının oluşumu: İki sistein arasında çapraz bağı oluşur. Bu proteini hücre içinde ve dışındaki çeşitli etkilere korur.

Protein sentezini inhibe eden ajanlar (antibiyotikler)

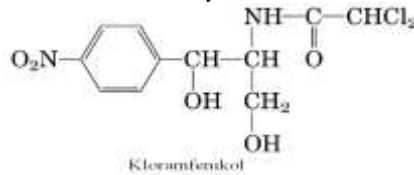
Tetrasiklin, bakterilerde protein sentezini ribozomun A bölgesini bloke ederek sağlar.



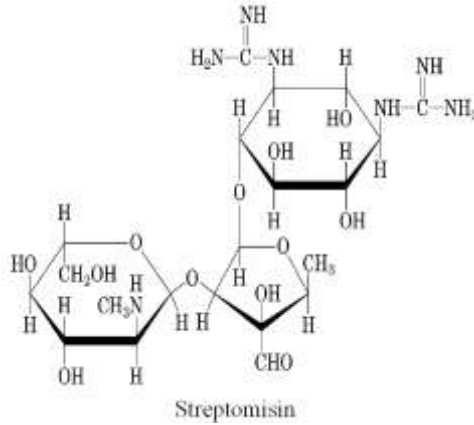
Sikloheksimid, 80 S ökaryotik ribozomlarda peptidil transferaz aktivitesini bloke eder fakat 70 S bakteriyel (ayrıca mitokondrial ve kloroplast ribozomları) üzerine etkisi yoktur.



Kloramfenikol, bakterilerde protein sentezini peptidil transferaz blokajı ile yapar. Bu antibiyotiğin sitozolik ökaryotik protein sentezi üzerine etkisi yoktur.

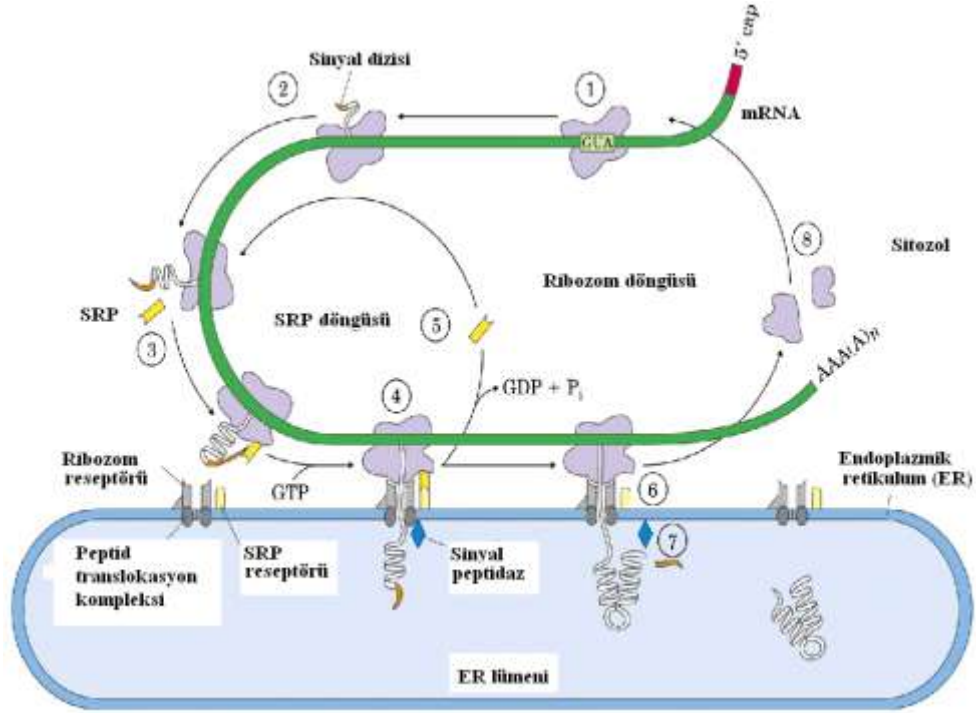


Streptomisin basit bir trisakkariddir. Düşük konsantrasyonlarda genetik kodun hatalı okunması, yüksek dozda ise initiasyonun inhibisyonuna sebep olur.

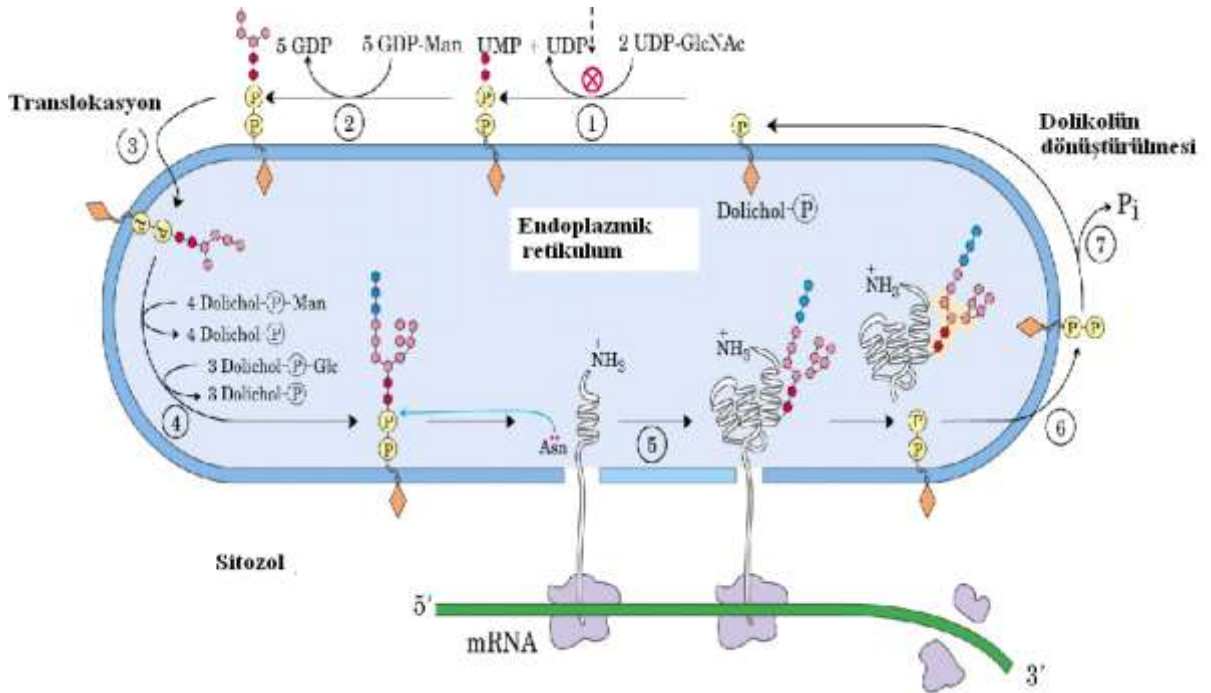


Toksinlerle protein sentez inhibisyonu

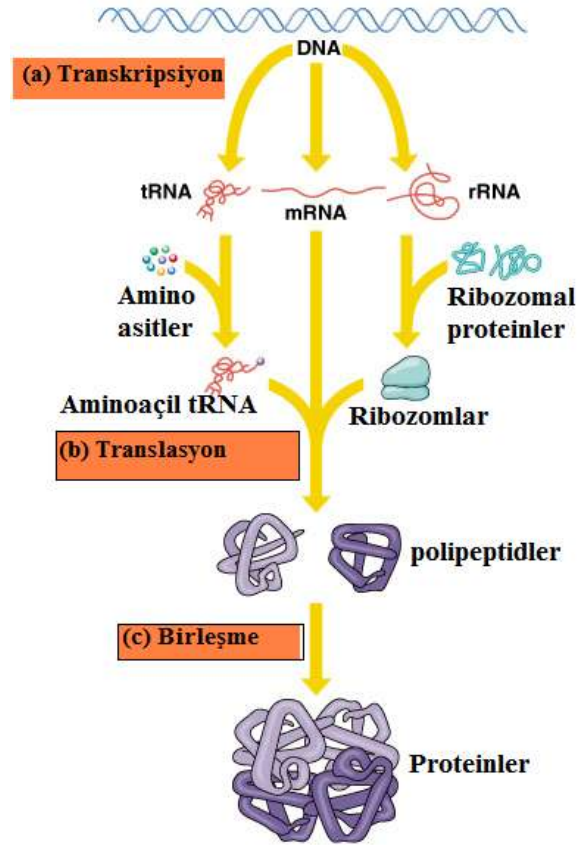
Difteri toksininin, ökaryotik elongasyon faktörü üzerine etkisi vardır. Risin, ökaryotik ribozomlarda 60 S alt üniteyi inaktive eder (23S rRNA'da spesifik bir adenozin'in depurinasyonu ile).



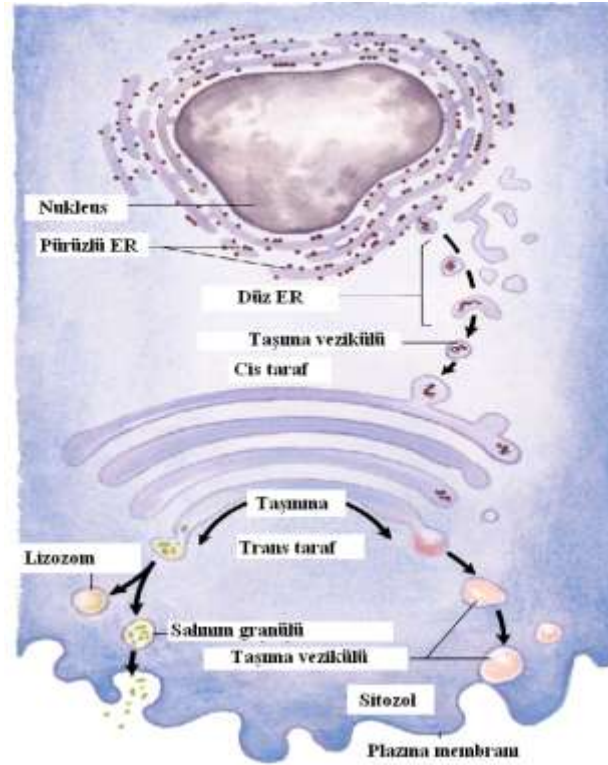
Şekil: Ökaryotik proteinlerin uygun sinyaller ile ER'ye yönlendirilmesi. SRP: sinyal tanıma partikülü



Şekil: Glikoprotein oligosakkarid kısmının sentezi



Şekil: Şematik olarak protein sentezi.



Şekil: Proteinlerin yönlendirilmesi. Hücrede protein taşınımının (İng. protein sorting and targeting) şematize edilmesi.

Protein Evrimi

1. Protein Kodlayan genler

Bazı virüslerde genetik materyal olarak bulunan tek zincirli DNA veya RNA'nın dışında tüm canlılarda genetik materyal çift zincir DNA'dır. Bu genetik materyalin bir takım fonksiyonlar kodlayan bölgelerine “gen” denir. Genler arasındaki bölgelere ise “intergen bölgeler” denir. *En yaygın tanımı ile gen, transkripsiyon veya translasyon olup olmadığına bakılmaksızın özel biyolojik bir fonksiyonu olan DNA veya RNA'nın herhangi bir genomik dizisidir.* Bu tanımlamaya göre gen denince transkribe olmayan regülatör genler, transkribe olan RNA genleri ve translasyonu olan protein kodlayan genlerden bahsediyoruz demektir.

Transkribe olmayan regülatör genlere örnek olarak DNA replikasyonunun başlama ve bitmesini belirleyen bölgeler, mitoz ve mayoz sırasında iğ iplikçiklerinin bağlandığı bölgelerde bulunan ve kromozomların segregasyonunda fonksiyonu olan DNA segmentleri gösterilebilir. Birçok durumda bu bölgeler transkribe olan bir genin bir parçası konumunda bulunurlarsa da, bazan bu bölgeler transkribe olan genlerin sınırları dışında bulunurlar. Ör. “etki artırıcı diziler” (İng. Enhancers) kendilerinden binlerce baz uzaktaki transkribe olan genleri aktive edebilirler. Bu şekildeki uzak kontrolde enhancerlara bağlanan regülatör proteinler bu bölgelerle kendisinden binlerce baz uzaktaki ve protein kodlayan bir gen arasındaki DNA'da bir kıvrım meydana getirerek iki uzak bölgeyi yakınlılaştırabilir ve genin transkripsiyonunu arttırabilirler.

Ancak, geleneksel olarak gen terimi dar anlamda transkribe olan yapısal genleri ifade etmek için kullanılmıştır. Bu bağlamda RNA genleri sadece transkribe olurlar. Yani proteine dönüşmeyen bu transkriptler ribozomal RNA (rRNA), transfer RNA (tRNA) ve küçük nüklear RNA (snRNA) ve küçük sitoplazmik RNA (scRNA) sentezlerler. Protein kodlayan genler ise önce RNA'ya transkribe olurlar ve bu RNA'lar (mRNA) da proteine deşifre edilirler (translasyon).

1.1 Protein Kodlayan Genler

Protein kodlayan ökaryotik bir genin şematik yapısı Şekil 1.1'de verilmiştir. Böyle genler transkribe olan ve transkribe olmayan bölgelerden oluşurlar. Transkribe olan bölgenin önünde (upstream) bulunan bölge (5' ucu sarkması) transkripsiyonun (ekspresyonun) başlaması için gerekli sinyalleri üzerinde taşır. Bu regülatör bölgeler çoğu zaman genin ekspresyonunu pozitif yönde etkilediklerinden bunlara promotor bölgeler denir. RNA polimeraz II'nin bağlandığı promotor bölge transkripsiyon başlama bölgesinin 5' kısmında bulunur ve genellikle “TATA kutusu (Hogness kutusu)” olarak bilinen ve transkripsiyon başlama bölgesinin 19-27 baz önünde bulunan bir korunmuş dizi içerir. “**CAAT kutusu**” bu bölgenin de önünde bulunur ve ayrıca bir kaç adet GGGCGG ve onun varyantlarını içeren içeren “**GC kutusu**” vardır. CAAT ve GC kutuları RNA polimerazın başlangıçtaki bağlanmasında rol oynarlarken, TATA kutusu transkripsiyonun başlangıç noktasında rol alır. CAAT ve GC kutularının pozisyonları promotordan promotora değişebilir.

Genin 3' kısmı transkripsiyonun **terminasyonu** ve **poly(A)** eklenmesi için için sinyaller taşır.

Tipik bir ökaryotik genin transkripsiyon olan geni **ekson** ve **intronlar** içerir. Intronlar **primer transkriptde** (pre mRNA) bulunan ancak daha sonra pre-mRNA'dan olgun mRNA (haberci mRNA) yapılırken kesilip atılan (İng. **splicing**) eksonlar arası segmentlerdir. Dolayısı ile translasyon olup olmadıklarına bakılmaksızın genomik DNA'nın olgun mRNA'yı yapan segmentleri eksonlardır. Bir kısmı veya bütünü translasyonda kullanılan eksonlara **protein kodlayan bölgeler** denir. Olgun mRNA'nın translasyona uğrayan bölgesinin solunda kalan bölgeye *akış-yukarı* (İng. upstream), translasyona uğrayan bölgenin sağında kalan bölgeye *akış-aşağı* (İng. downstream) bölge denir. Dolayısı ile mRNA'nın 3' ucu akış-aşağı, 5' ucu ise akış-yukarı bölgede bulunur. mRNA'nın bu her iki ucunda da proteine kodlanmayan (yani translasyona uğramayan) bölgeler vardır ki bunlara **3' ve 5' translasyon olmayan (okunmayan) bölgeler** denir.

Bakterilerin protein kodlayan genleri ökaryotlardan esas olarak intron içermemeleri ile ayrılırlar. Dolayısı ile bakteri genleri tek ve bir bütün olarak translasyona uğrarlar. Bakteri promotorları korunmuş **-10** ve **-35 dizilerine** sahiptir. Bu korunmuş dizilerin bu şekilde adlandırılmalarının nedeni, onların genin transkripsiyona başlama bölgesinin önünde yani *akış-yukarı bölgede* olmalarıdır. **Pribnow kutusu** olarak da bilinen -10 dizisi TATAAT korunmuş dizisi veya bunun varyantlarına sahipken, -35 dizisi TTGACA dizisi veya varyantlarına sahiptir. Ayrıca, prokaryotlarda protein kodlayan genlerin birkaç tanesi peş-peşe dizilmiş konumda tek bir ekspresyon (translasyon) ünitesi oluşturabilir ki, bu çeşit yapıya **operon** denir. Bu birlikte bulunan yapıdan önce tek bir mRNA transkripsiyonu gerçekleşir ve daha sonra bu mRNA farklı proteinlere translasyon olur. Böyle bir organizasyonda aynı operona dahil genlerin **koordineli ekspresyonu** sağlanmış olur.

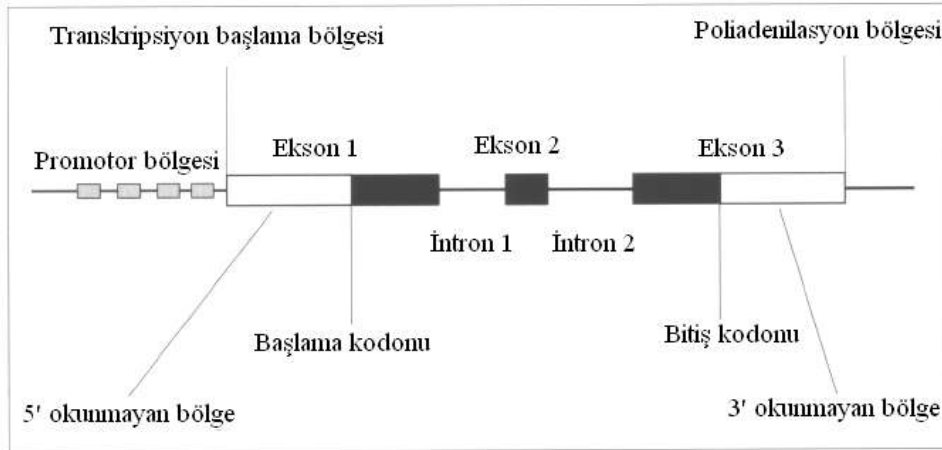


Fig. 1.1 Ökaryotik protein kodlayan bir genin şematik gösterimi. Geniş kutucuklar eksonları, küçük kutucuklar düzenleyici (regülatör) bölgeleri göstermektedir. Genin okunan (translasyon) bölgeleri siyahla gösterilmiştir. Eksonları biri birinden ayıran ince çizgiler intronları göstermektedir.

1.2 Transkripsiyon

Ökaryotlarda DNA'nın transkripsiyon olarak aktif ve inaktif bölgeleri kromatin yapı üzerinde kendilerini farklı şekillerde belli ederler. Transkripsiyon olarak inaktif kromatin daha yoğun bir konformasyonda bulunurken, transkripsiyon olarak aktif DNA 4 çeşit histon proteininin oldukça ileri düzeyde asetiasyonundan dolayı daha açık bir konformasyonda bulunur. İnterfaz sırasında kromatin mitozdaki kromozomlara göre çok daha gevşek bir paketlenme gösterir. Bu şekilde difüz (açık) boyanan kromatin bölgeleri transkripsiyon olarak aktif olup **ökromatin** olarak adlandırılır. Transkripsiyon olarak aktif ökromatin bölgeler transkribe olmayan bölgeler arasında serpiştirilmiş olarak bulunur. Kromatinin bazı bölgeleri oldukça yoğun paketlenmiş fibrillerden oluşur ki bunlar koyu boyanırlar ve **heterokromatin** bölgeler olarak adlandırılırlar. Heterokromatin bölgeler transkripsiyon olarak inaktif bölgelerdir. Fakültatif heterokromatin bölgeler memeli X kromozomo inaktivasyonunda olduğu gibi aktif veya inaktif olabilirler. Devamlı (İng. constitutive) heterokromatin bölgeler ise kromozomların sentromerlerinde bulunan tekrarlanan DNA dizilerinde olduğu gibi daima inaktif yapıda bulunurlar.

Genel hücre fonksiyonları için gerekli olan proteinleri kodlayan genler tüm hücrelerde eksprese olurlar. Bu tür genlere "**ev idarecisi**" (İng. housekeeping) genler denir. Diğer genlerin ekspresyonu bir hücre tipinden diğerine, özel fizyolojik bir duruma ve gelişme basamağına bağlı olabilir. Genlerin ekspresyonun regülasyonu, **regülatör proteinler** ve **kontrol elementleri** arasındaki ilişki ile sağlanır.

Protein kodlayan bir genin ekspresyonu onun nükleotid dizisinin komplementer RNA molekülüne transkripsiyonu ile başlar. Bunda görev yapan RNA ökaryotik RNA polimerazlar bu olayı yalnız kendi başlarına başaramazlar. Ökaryotik bir genin hemen yakınında bulunan kısa DNA dizileri **transkripsiyon faktörleri** için bağlanma bölgeleri olarak hareket ederler. Bu bölgelere transkripsiyon faktörlerinin bağlanması ile RNA polimerazın aktivasyonu ve promotora bağlanması etkinleşir. Örneğin, GC kutusu bir transkripsiyon faktörü olan Sp 1'i bağlarken, CAAT kutusu başka bir transkripsiyon faktörü olan CTF (CAAT-bağlama transkripsiyon faktörü)'yi bağlar. Benzer şekilde, bir ısı-şoku (İng. heat-shock) transkripsiyon faktörü olan HSTF ısı-şoku genlerinin promotorlarına yakın bulunan özel dizilere bağlanır. Böyle kısa kontrol elementleri genellikle genin akış-yukarı pozisyonunda yer alırlar. Böylece bir seri transkripsiyon faktörü promotor veya ona yakın bölgede DNA'ya bağlandıktan sonra, RNA polimeraz **transkripsiyon faktör kompleksine** bağlanır ve RNA sentezini başlatmak için aktive olur. Transkripsiyon faktörlerinin ve regülatör proteinlerinin çoğu promotor bölgeye bağlanırken diğer bazıları akış-yukarı, akış-aşağı ve hatta bir genin ortasındaki bir bölgeye bile bağlanabilirler. Bu çeşit kontrol elementlerinden olan "**etki arttırıcılar**" (İng. enhancers) genellikle transkripsiyon başlama noktasından oldukça uzak bir noktada bulunan özel DNA bölgeleri olup, bunlara bağlanan özel regülatör proteinlerle transkripsiyon daha etkin kılınabilir. Bunun mekanizmasına gelince, etki arttırıcı dizi ile promotor arasındaki DNA katlanır ve biri birine yakın pozisyona gelir ve etki arttırıcı bölgeye bağlı regülatör proteinlerle promotora bağlı bulunan transkripsiyon faktörleri ve RNA polimeraz arasında fiziksel bir temas kurulur. Bu temas sayesinde transkripsiyon daha etkin olarak gerçekleşir. Çeşitli regülatör proteinlerin DNA'ya bağlanması tam tersi bir etki ayatarak genin transkripsiyonunu negatif yönde de etkileyebilir. Bu çeşit proteinlerin bağlandığı kontrol dizilerine "**susturucular**" denir (İng. silencers).

Transkripsiyon bir genin promotor bölgesinde bulunan özel bir bölgede başlar. DNA 5'-3' yönünde nukleozit 5'tifosfatlar kullanılarak RNA'ya kopyalanır. Ökaryotik hücrelerde 5'-fosfat grubu bu pozisyona metilenmiş bir guanin bazı eklenir **5'-şapka yapıya** dönüştürülür. Bu midifikasyon ökaryotik mRNA'ların translasyonunda ve kararlılığında önemli rol oynar.

Transkripsiyon, **bitiş (terminasyon) sinyalleri** (İng. termination signals) ile karşılaşınca kadar devam eder. Özellikle ökaryotik terminasyon sinyalleri konusundaki bilgilerimiz oldukça azdır. Ortaya çıkan ilk (primer) transkriptin 3' ucu kesilir ve bir **poliadenialt (poli A) kuyruğu** eklenir. Poliadenilasyon için ilk basamak primer transkript üzerinde bulunan **poliadenialsyon sinyal dizisinin** özel bir endonükleazla tarafından tanınarak kesilmesidir. Genel olarak bu sinyal dizisi AAUAAA korunmuş dizisine sahiptir. Kesilme işlemi bu özel dizinin 15-30 nukleotid akış-aşağı bölgesinde gerçekleşir ve bir poli (A) polimeraz transkriptin 3' ucuna yaklaşık 250 kadar adenin (A) bazı ekler. her ne kadar bu poli (A) kuyruğu hakkında fazla bir bilgiye sahip değilseniz de, onun mRNA'nın nukleustan sitoplazmaya transferinde rol oynadığı, sitoplazmada mRNA'nın ömrünü etkilediği ve mRNA'nın ribozoma bağlanmasında görev aldığı sanılmaktadır. Ancak, başta histon proteinlerini kodlayan mRNA'lar olmak üzere bazı mRNA'larda bu poli (A) kuyruğunun bulunmadığını da unutmamalıyız.

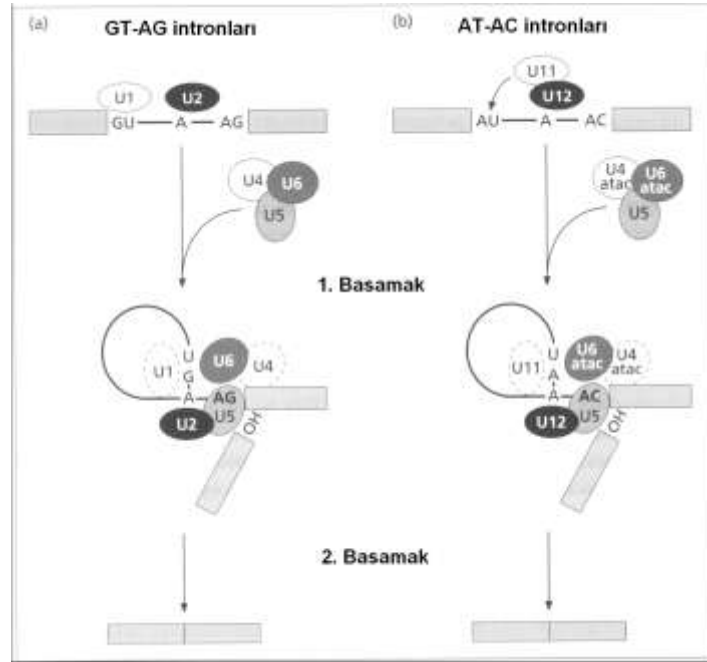
Ökaryotik hücrelerde protein kodlayan genlerin primer transkript (pre-mRNA)'dan intronların uzaklaştırılması için bir takım kesim ve işlenim söz konusudur (İng. splicing). Bu işlenim sonucunda pre-mRNA olgun mRNA'ya dönüştürülür ki, bu olgun mRNA ribozimlara gelir ve orada onun DNA'dan getirdiği bilgi proteinlere deşifre edilir. Birçok gen için bu olay intronları kesilip atılması ve geriye kalan eksonların birleştirilmesi ile gerçekleşir. Ancak, bazı durumlarda geriye kalan eksonların hepsi kullanılmaz ve dolayısı ile bazı eksonlar biri birine ekelnirken bazıları geride bırakılır. Dolayısı ile bu durumda "**alternatif eksprasyon**" dan bahsedilir. Yine bazı durumlarda primer-transkript (pre-mRNA) alternatif biçimlerde işlenebilir (İng. alternative splicing) ve farklı olgun mRNA'lar oluşturabilir. Eğer bu alternatif işlenim protein kodlayan bir gende olursa bir genden birden fazla çeşitte proteinin kodlanması söz konusu olur. Alternatif işlenimin bir şekli olan "**ekson atlama**" (İng. exon skipping) mekanizmasında eksonla intron arasındaki fark tam belirgin değildir.

Protein kodlayan genlerin intronları birkaç protein ve küçük RNA moleküllerinden oluşan kompleks **ribonukleoprotein partikülleri** tarafından pre-mRNA'dan kesilirler. Bu partiküllere **işleyiciler** (İng. spliceosomes) denir. Bu çeşit partiküllerle kesilen intronlara da **işlenen intronlar** denir ((İng. spliceosomal introns).

İntron işleme akış-yukarı eksonla intronun 5' ucu arasındaki fosfodiester bağının kırılması ile başlar (Fig. 1.2a). Bu reaksiyonda intronun 3' ucundan 20-50 akış-yukarı bulunan adenine (A) bazının 2'-OH grubu görev yapar. Dolayısı ile bu adenin ile intronun 5' terminal fosfatı arasında bir 2',5'-fosfodiester bağı kurulur. Bu adenin zincirde diğer iki nukleotide de normal 3',5'-fosfodiester bağları ile bağlı olduğundan bu bölgede bir çıkıntı (dal) oluşur. Bu oluşan yapıya **kement** (İng. lariat) **ara ürünü** denir. Bir sonraki işlenim reaksiyonunda akış-yukarı eksonunun 3'-OH grubu intronu akış-aşağı eksona bağlayan fosfodiester bağına bağlanır. Eksonlar biri birine bağlanırken kement şeklinde bulunan intron ayrılır.

Bu olay boyunca rekasiyona giren ve spesifik olarak 5' işlenme bölgesi (verici bölge), 3' işlenme bölgesi (alıcı bölge) ve mRNA'nın dallanmış kısmı tanıyıp bağlanan tüm katılımcılar splaysozoma (işleyiciye) bağlı kalırlar. Splaysozomun ribonükleik kısmı bir seri **küçük nüklear RNA (snRNA)**'lardan oluşur. Splaysozomun yapısında bu snRNA'lar spesifik peoteinlere bağlanarak **küçük nüklear ribonükleoproteinleri (snRNP)** oluştururlar. Bir snRNP olan U1 yapısını oluşturan bir snRNA üzerindeki özel bir baz dizisi sayesinde 5' işlenme bölgesini tanıyıp bağlanırken, başka bir snRNP olan U2 kement şeklin olduğu bölgeyi ve intronun 3' ucuna yakın bulunan bir pirimidin tekrar dizisini tanıyarak bağlanır. 3' işlenme bölgesi ayrıca U5 içeren bir snRNP partikülü ve U4 ve U6 snRNA'ları tarafından bağlanır.

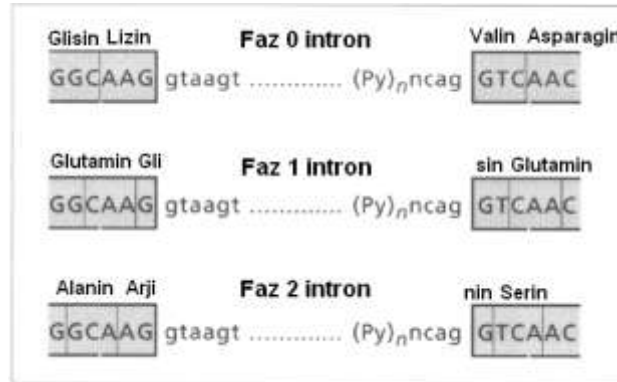
İntronlar boyunca işlenim için sadece 5' ve 3' işlenim bölgeleri, dallanma bölgesi ve polipirimidin tekerarının kritik önem taşıdığı bulunmuştur.



Şekil. Splaysozom oluşumu ve GT-AG ve AT-AC intronlarının işlenimi. Esas splaysozom (a) GT-AG intronlarının işleniminden sorumlu iken, daha az bulunan splaysozom (b) AT-AC intronlarını işler. Her iki tip splaysozomu biri birinden ayıran özellik her birinin kendine özgü snRNP bileşenlerini içermeleridir. Bu sayede her iki tip splaysozom bu iki çeşit intronun 5' ve 3' işlenim bölgelerini tanırlar.

Mayalardan memelilere kadar protein kodlayan nuklear genlerin çoğunda splaysozomal intronlar GT ile başlar AG ile sonlanır (**GT-AG kuralı**). Ancak, omurgalı intronlarının küçük bir kısmı AT ile başlayıp AC ile biter (**AT-AC intronları**). Nadir bulunan bu intronlar bir seri özel snRNA'lar içeren splaysozomlarla işlenirler. GT-AG splaysozomlarından farklı olarak, AT-AC splaysozomları U1, U2, U4, veya U6 snRNA'larını içermeyiz. Ancak her iki tip splaysozom da U5 snRNA'sına sahiptir. GT-AG yaygın intronlarındaki U1 ve U2'nin rolünü, nadir AT-AC intronlarında U11 ve U12 snRNA'ları yerine getirir. Benzer şekilde U4 ve U6'nın rolünü, nadir intronlarda U4atac and U6atac varyantları yerine getirir. Bu da her iki tip splaysozomun biri birine bağlı ve etkileşen komponentlerinin ortak evrimini göstermektedir.

İntronların sayısı ve büyüklükleri organizmadan organizmaya hatta genden gene değişir. Mayalarda intronlar kısa ve az sayıda, *Caenorhabditis elegans*'ta kısa, fakat, omurgalılarda protein kodlayan genlerin büyük bölümünü intronlar oluştururlar. Omurgalıların bazı intronları bir düzine intron içerir ve bunların bazıları binlerce nukleotid uzunluğundadır. Bazı genler (ör. oldukça eksprese olan histon genleri) intron içermezler. Genlerin protein kodlayan bölgelerine ilaveten intronlar 5' ve 3' proteine kodlanmayan bölgelerde de bulunabilirler. Protein kodlayan gen bölgelerindeki intronlar iki kodon arasında (faz 0 intronları), bir kodonun birinci ve ikinci nukleotidi arasında (faz 1 intronları) veya bir kodonun ikinci ve üçüncü nukleotidi arasında (faz 3 intronları) bulunabilirler.



Şekil Protein kodlayan gen bölgelerindeki intronlar iki kodon arasında (faz 0 intronları), bir kodonun birinci ve ikinci nukleotidi arasında (faz 1 intronları) veya bir kodonun ikinci ve üçüncü nukleotidi arasında (faz 3 intronları) bulunabilirler.

1.3 Translasyon (protein sentezi)

Ökaryotlardaki olgun mRNA nuklear porlardan geçerek nukleustan sitoplazmaya gelir ve buradadır ribozomal protein ve rRNA moleküllerinden oluşmuş olan ribozomlar üzerinde polipeptid zincirlerine translasyon olur. mRNA'nın nukleotid dizisi ribozom üzerinde kodon kodon 5'→3' yönünde okunur. Her kodon kendisine özgü olan ve yine özel bir tRNA tarafından oraya taşınan bir amino asiti kodlar. Dolayısı ile mRNA üzerindeki üçlü baz dizileri "kodon" olarak adlandırılırken, bağladıkları amino asitleri bu kodonlara taşıyan tRNA üzerindeki üçlü kodonlara ise "anti kodon" denir. Kodonlar ve antikodonlar biri birine komplementer olduklarından aralarında geçici hidrojen bağları kurulur. mRNA üzerindeki bir kodonun okunması üç farklı şekilde olabilir. Okumanın nasıl yapılacağı **başlama kodonunun** pozisyonu ile ilgilidir.

Translasyonun başlaması

Bir mRNA molekülünün translasyonuna başlanması için mRNA, ribozomun her iki alt birimi ve başlama faktörlerinden oluşan bir komplekse ihtiyaç vardır. Ribozom mRNA'nın 5' ucunda üzerinde translasyonun başlanması için bazı özel sinyaller bulunduran kısma bağlanır. Bir polipeptid zincirinin senteze başlanması metionil tRNA'ya (metionin bağlanmış tRNA) ihtiyaç duyar. Bu tRNA mRNA üzerinde **başlama kodonu** olan **AUG** ile karşılıklı gelerek komplementer baz çifti oluşturur. Prokaryotlarda da benzer durum söz konusudur ancak, bağlanmış metioninin amino grubu formillenmiş durumda bulunur. Prokaryotlarda başlama kodonu AUG, ribozomun mRNA üzerinde akış-yukarı korunmuş bir dizi olan **Shine-Dalgarno dizisini** tanıması ile belirlenir. Bu dizi ribozomun yapısında bulunan küçük rRNA'nın 3'-ucuna yakın bir yerdeki diziyi komplementerdir.

Ökaryotlarda mRNA'nın 5'-ucunun belirlenmesi ve tanınması AUG başlama kodonun belirlenmesinde önemlidir. Bu nedenle ökaryot mRNA'larının 5'-uçları özel bir modifikasyona uğrarlar. Bu modifikasyon sonucu metilenmiş bir guanilat (guanin bazı) ilk nukleotitteki 5'-5' pirofosat bağlantısına bağlanır. Böylece mRNA'nın 5'-ucu bir "şapka" veya "başlık" takılarak kapatılır (İng. 5'-capping). Ökaryot mRNA'larının translasyonu bu şapkanın ve bunu takiben AUG kodonu etrafındaki korunmuş dizilerin tanınması sonucu gerçekleşir. Başlam kodonu olarak algılanan AUG başlama kodonlarının % 90'ından fazlasının bu şapka veya başlık kısmından sonra gelen ilk AUG kodonu olması, bu başlık kısmının önemini ortaya koymaktadır.

Polipeptid uzaması

Başlangıç Met-tRNA ribozom üzerinde ve uzayan polipeptidi taşıyan P-bölgesi (peptidi-tRNA) içine denk gelen AUG başlama kodonuna bağlanır. Başka amino asitleri bağlayıp gelen tRNA'lar bundan sonra gelen kodonlara komplementer baz eşleşmesi yolu ile bağlanırlar. Bu kodonların hepsi A-bölgesinde (aminoasıl-tRNA) bulunur ve tek tek 3' ucuna doğru okunurlar. Başlangıç amino asiti yani metionin ikinci amino asitin amino grubuna transfer edilir ve dolayısı ile ilk peptid bağı oluşmuş olur. Yükünü boşaltmış olan tRNAMet P-bölgesinden ayrılır ve oluşmuş olan dipeptidil-tRNA bu bölgeyi doldurur. Ribozom mRNA üzerinde 3 nukleotid (bir kodon) sağa (yani 3'-ucuna) doğru kayar ve A-bölgesindeki kodona komplementer olan bir tRNA bağlanmış olduğu özel amino asiti bu bölgeye getirir. Translasyon bu şekilde kodon-kodon devam eder ve mRNA üzerinde herhangi bir amino asiti kodlayan kodonların hepsi okunmuş olur. Her basamakta peptidil-tRNA'yı taşıyan ribozom 3'-ucuna bir kodon daha yaklaşmış olur. Yüksek gen ekspresyonu durumlarında bu olay ortamdaki amino asit yüklü tRNA'larla orantılı yürür.

Terminasyon

Translasyon boyunca mRNA kodon-kodon okunur. Bu olay ta ki herhangi bir **sonlanma kodonuna** (UAA, UGA or UAG) ulaşıncaya kadar devam eder. Bu üç kodon özel salıverme proteinleri tarafından tanınırlar ve herhangi bir tRNA'ya özel değildirler. Ribozom mRNA üzerinden 3'-ucu yönünde kodon-kodon ilerleyip bu herhangi 3 kodondan birine geldiğinde salıverme proteinleri deveye girer ve polipeptid zincirinin en son tRNA'dan hidrolizini ayrılmasını sağlarlar. Bunun sonucu polipeptid zinciri ribozomdan ayrılır. Bunu tRNA'nın ayrılması ve daha sonra mRNA'nın ayrılması takip eder. Son olarak da, ribozomun alt birimleri biri birinden ayrılır.

Aminoasıl-tRNA sentetazlar ve tRNA'lar

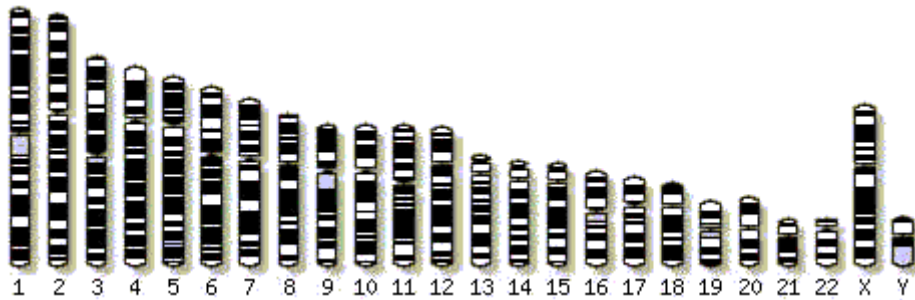
Her hücrede genellikle her amino asit için en az bir çeşit tRNA bulunur. Her tRNA'nın kendine özel amino asite bağlanması bunun için oldukça özgül çalışan özel **aminoasıl-tRNA sentetazlar**la başlar. Bu enzimler hem amino asit ve hem de o amino asiti bağladıkları tRNA için özgünlük gösterirler. Protein sentezinin kusursuz olmasında bu durum hayati derecede önemlidir. Çünkü, bundan sonra gelen tRNA üzerindeki antikodonun mRNA üzerindeki kodonla birleşmesi tamamen kodon-antikodon komplementerliği ile yürür. tRNA üzerindeki antikodonlar, onlarla komplementer olan mRNA üzerindeki kodonlara H-bağları ile bağlanarak normal baz çiftleri oluştururlar. İki nukleotid için baz eşleşmesi spesifik iken, üçüncü nukleotid için her zaman bir bu özgünlük görülmez ('wobble'). Buna **Wobble hipotezi** denir. Dolayısı ile bazı tRNA'lar üçüncü bazları biri birinden farklı olan kodonları da okuyabilirler. Diğer bir deyimle genetik kod "dejenere" bir yapı gösterir.

20 GENOMLARIN DEŞİFRE EDİLMESİ: İNSAN GENOM PROJESİ

İnsan genom projesinin amaçları insanın da içinde bulunduğu ökaryot canlılarda genetik bilgiyi taşıyan, aktaran DNA molekülü olağanüstü bir paketlenme sistemiyle kromozomları oluşturmaktadır. DNA molekülünde bulunan genler, kalıtsal bilgilerimizin depolandığı birimlerdir. Bir insan hücresinde 22 farklı ve iki adet eşey kromozomun içine paketlenmiş 3 milyar baz çifti içeren yaklaşık 2 metre uzunluğunda DNA bulunur. Bütün genetik bilgiyi içeren kromozom setinin tamamına genom denir. Genomdaki bilgiler canlıyı diğer türlerden ve kendi türündeki diğer canlılardan ayıran boy, göz rengi gibi özelliklerinden başka hastalıklara direnç ya da bazı hastalıklara yakalanmada kalıtsal risk gibi özellikleri de belirler. Bu projede ilk amaç, günümüzde tedavisi olmayan 3,000 den fazla genetik hastalığa yatkınlığı belirlemek, ilgili genlerin yerlerini, yapılarını aydınlatarak tanı ve tedaviyi olanaklı kılmak, gereken genetik düzeltmeleri yapmaktır. Proje ile bazı kanser türleri, hemofili, multiple skleroz, kistik fibrozis, Huntington hastalığı, Crohn hastalığı, tip I diabet, skleroderma, lupus, pernisiyöz anemi, tirodit, Graves hastalığı gibi birçok hastalığın tanı ve tedavisi ve ilaçların geliştirilmesi mümkün olacaktır. İnsan sağlığı dışında, elde edilecek bilgiler, biyoarkeoloji, antropoloji, insan göçleri ve evrim süreci ile ilgili verilere ulaşmada, bunları değerlendirmede kullanılacaktır. Ayrıca tarım, hayvancılıkta verimin arttırılması, çeşitli hastalıklara, olumsuz çevre koşullarına dirençli türlerin geliştirilmesi mümkün olabilecektir. İnsan Genom Projesi'nin (HUGO) sağladığı olanaklarla mikroorganizmaları daha iyi tanıyacağımız için hem insanda hastalık yapan özelliklerin saptanması kolaylaşacak, hem de bu bilgiler endüstride enerji üretiminde, zehirli atıkların azaltılmasında, yenilenebilir kaynakların geliştirilmesinde kullanılacaktır.

İNSAN GENOMU

İnsan genomu yaklaşık 3 milyar baz çiftinden oluşur. Bu kadar baz çifti 23 kromozom üzerinde bulunmaktadır. Bizler anne ve babamızdan 22'şer otozomal kromozom ve her birinden birer tane de eşey kromozomu (X veya Y) alırız. Bu kromozomlar 50 milyon ile 250 milyon arasında baz çifti içerirler (kromozomlar en büyükten en küçüğe doğru 1 ila 22 arasında sıralanırlar. Bunlara ayrıca X ve Y kromozomları da eklenir). Ergin bir bireyin çekirdeksiz kırmızı kan hücreleri hariç, bu kromozomlar 100 trilyon hücrenin hepsinin nukleusunda bulunurlar.



Her kromozom üzerinde hayatın fiziksel ve fonksiyonel üniteleri olan bir çok gen taşır. Bu genlerin üzerindeki enformasyonun sırası ile transkripsiyon ve translasyonla okunması sonucu ortaya çıkan proteinlerin bizim dış görünümümüzden ruhsal durumumuza kadar bir çok fonksiyonu etkilediği bilinmektedir. İnsan Genom Projesinin (HUGO) sonuçlarına göre, insane hücresindeki gen sayısı beklendiğinin çok altında çıkmıştır. Son verilere göre insane genomu üzerinde yaklaşık 32,000 gen mevcut olup, bug en sayısı bir toprak solucanı veya bir meyve sineğinkinden pek farklı olmayıp, bir bakterinininkinin ise ancak 10 katı kadardır. Yine son verilere göre, genomumuzun sadece % 2'lik bir kısmı protein kodlaması yapan anlamlı dizilerden (ekson) oluşurken, geriye kalanın kromozomal yapıyı sağlamlaştırma ve farklı organ ve dokulardaki

hücrelerde farklı proteinlerin yapılmasına katkıda bulundukları veya büyük bölümünün çöp DNA olduğu sanılmaktadır.

HUGO'nun verilerine göre diğer ilginç bir durum ise tüm insanlarda genom dizisinin % 99.8 birbirine benzemesidir. Bu da her bin baz çiftinde sadece iki değişiklik anlamına gelir. 1989 yılında başlatılan İnsan Genom Projesi (İng. International Human Genome Sequencing Consortium) ya da kamu projesi (İng. the public project) diye bilinen çalışma en büyük uluslararası girişimlerden biridir ve verilerine internet üzerinden de kolayca ulaşmak müm-kündür. Dünya üzerinde 20 laboratuvar ve yüzlerce insan bu proje için işbirliği içinde ve koordineli bir şekilde çalışarak hedefe ilerlemektedir.

İnsan Genom Projesi'nin amacı:

- İnsan genomu fiziki ve genetik haritası
- 3 milyar baz çifti (3 Giga bç)
- İnsanlar arası gen/genom baz değişiklikleri (SNPs)
- Tüm insan genlerinin haritası
- Değişik organizmalar arasında gen-genom farklarının ortaya çıkarılması
- Genlerin ve gen ürünlerinin komple sistemdeki fonksiyonları (Fonksiyonel genomikler, proteomikler, farmakogenomikler, kombinatoryal DNA....)

İnsan Genom Projesinin şu ana kadar bize sağladıkları:

Önce bazı açıklamalar:

Genom: Bizim biz olamazı sağlayan genetik kodun bütünüdür (tüm haploid set, veya bakterilerde kromozomun bütünü). Yani insan somatik hücreleri iki set genoma sahip.

Fark: İnsanlar arasında genom farkı sadece % 0.2 (yani 500 bazdan 1 tanesi farklıdır, %99.8 benzerlik, tek nükleotid polimorfizmi. **Hepimiz YAKIN AKRABA! mı?**). Diğer bir deyimle 3,000 Mb'lık genomda 6 milyon baz farkı...

Fonksiyon oranı: Genomu oluşturan DNA'nın önemli kısmı (% 97) belli bir fonksiyonu yok.

Gen Sayısı: İnsan genomundaki gen sayısı yaklaşık 31,000 (farede 20,000; Drosophila'da 13,000, mayalarda 8,000; bakterilerde 3,000). İnsanlardaki gen sayısı beklenenden çok az çıkmıştır!!!

Harf sayısı: Her hücremizde yaklaşık 3,000,000,000 (3×10^9) baz çifti/haploid genom

Hücre sayısı: Vücudumuzda yaklaşık 100 trilyon! (100×10^{12}) hücre

Sekans tekrarları ve hareketli sekanslar: İnsan genomunun yarısından fazlası **tekrarlanan dizilerden** oluşmuştur. Bu tekrarlarından da çoğu **transpozondur**. Transpozonlar **bencil (parazitik) DNA dizileri** olarak kabul edilebilirler. Bu diziler kendi kopyalarını yaparak genomun her hangi bir yerine sokabilirler. Genomun sadece % 1-1.5'i proteinleri kodlayan **ekzonlardan** oluşur. İntronlar ise % 24 civarındadır.

Geriye kalan genomun büyük kısmı (% 50'sinden fazlası) tekrarlanan sekanslardır. Bu tekrarlanan sekansların da % 50'i kadar transpozon tip elementlerdir. Halbuki meyve sineğinde (Drosophila) tekrarlar % 3 kadar, bakteride ise % 1.5 kadardır. Bizim bu kadar çok yüksek oranda tekrarlanan diziler taşımamız çoktan beri ortadan kalkan uzun transpozon fragmanlarının kalıntıları olduğu sanılmaktadır. Halbuki fare ve Drosophila'da daha genç ve aktif fragmanlar vardır. Evrimsel süreçte seçim baskısı altındaki fonksiyonel genlerden veya fragmanlardan farklı olarak, tekrarlanan diziler daha yoğun olarak mutasyonları akümüle etmişler ve zaman içinde biri birinden

farklı formlar kazanmışlardır. Bu dizilerin değişim oranlarının analizi türlerin evrimleşmesi konusunda önemli ip uçları sunabilir. DNA sekans duplikasyonlarının özellikle genomların evrimde önemi büyüktür. İnsan genomunun % 5'i 10 kb veya daha büyük kromozom içi ve kromozomlar arası duplikasyonlardan oluşmuştur. Bu durum diğer canlılara nazaran insanda daha yaygındır. Bu şekilde yeni bir lokasyona taşınan yeni kopya tamamen farklı bir fizyolojik sonuçla kendini gösterebilir.

Genler tarafından kodlanan proteinler biri birine benzerlikleri ile çeşitli gruplara sokulabilirler; fare, sinek, toprak solucanı ve hatta bakterilerle ortak bir çok genimiz ve dolayısı ile proteinimiz vardır. Ancak, insanlarda aynı gruptaki proteinlerin sayısında önemli artış görünmektedir. Bu fark özellikle hücreler arası sinyal görevi gören protein moleküllerinde daha bariz görülür. Örneğin, insanlarda 30 adet fibroblast büyüme faktörü varken, *Drosophila* ve yer solucanında bu sayı sadece 2'dir. Yine insanlarda 42 adet büyüme faktörü varken bu sayı sinekte 9, solucanda 6'dır. Bu çeşit bir fark immün sistemde de göze çarpar; insanlar immünoglobulin domain ve alt üniteleri için 765 gen taşırken, sinekte sayı 140, solucanda 64, maya ve bitkilerde ise hemen hiç yoktur.

İnsanlardaki fazla geneler yeni genlerin katılımı ile gerçekleşmemiştir. Omurgalıları genlerinin sadece % 7'si bu canlılara hastır. Ger kalanı organizmadan organizmaya gen veya sekans duplikasyonları ile **lego** parçalarının yeniden düzenlenmesi şeklinde ortaya çıkmıştır. Yine insanlardaki farklı bir durum da çinko taşıyan (zinc-finger) küçük transkripsiyon faktörlerinin çokluğudur. Diğer bir durum ise protein setlerinin insanlarda önemli post-translasyonel modifikasyonlar (proteinlerin değişik enzimlerle işlenmesi, proteinlere şeker molekülleri, yağ molekülleri eklenmesi, vb.).

Tüm hücrelerimizdeki DNA uç uca eklense dünyayı ekvatoradan 5 milyon kez sarardı. İnanmazsanız hesabını yapınız...

Nobel ödülleri

SON 50 YILIN BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİDE ÖNEMLİ BAZI

NOBEL “FİZYOLOJİ VE TIP ÖDÜLLERİ”

Keşif

1953	<u>Hans Adolf Krebs</u> <u>Fritz Albert Lipmann</u>	Sitrik asit (Krebs) döngüsü CoA (Ko-enzim A)
1954	<u>John Franklin Enders</u> <u>Thomas Huckle Weller</u> <u>Frederick Chapman Robbins</u>	Virüslerin test tüpünde çoğaltılması
1958	<u>George Wells Beadle</u> <u>Edward Lawrie Tatum</u> <u>Joshua Lederberg</u>	Metabolizmanın kontrolünde genlerin rolü
1959	<u>Arthur Kornberg</u> <u>Severo Ochoa</u>	DNA ve RNA sentez ezimleri (DNA-RNA polimerazlar)
1962	<u>Francis H.C. Crick</u> <u>James D. Watson</u> <u>Maurice H.F. Wilkins</u>	DNA'nın moleküler yapısı (DNA sarmalı)
1964	<u>Konrad Bloch</u> <u>Feodor Lynen</u>	Kolesterol ve yağ asiti metabolizması
1965	<u>François Jacob</u> <u>Jacques Monod</u> <u>André Lwoff</u>	Gen ifadesinin kontrolü (<i>lac</i> operonu)
1966	<u>Peyton Rous</u> <u>Charles B. Huggins</u>	Tümör oluşumuna sebep olan virüsler Prostat kanserinin hormonal tedavisi
1968	<u>Marshall W. Nirenberg</u> <u>Har Gobind Khorana</u> <u>Robert W. Holley</u>	“Genetik kod”, kodonlar-amino asitler
1969	<u>Max Delbrück</u> <u>Alfred Hershey</u> <u>Salvador E. Luria</u>	Virüs replikasyonu ve genetiği
1975	<u>David Baltimore</u> <u>Renato Dulbecco</u> <u>Howard Martin Temin</u>	Tümör virüslerinin hücre DNA'sına etkisi
1978	<u>Werner Arber</u> <u>Daniel Nathans</u> <u>Hamilton O. Smith</u>	Restriksiyon enzimlerinin keşfi
1983	<u>Barbara McClintock</u>	Transpozonların keşfi

<u>1984</u>	<u>Niels K. Jerne</u> <u>Georges J.F. Köhler</u> <u>César Milstein</u>	Monoklonal antikor üretmi
<u>1985</u>	<u>Michael S. Brown</u> <u>Joseph L. Goldstein</u>	Kolesterol metabolizması
<u>1986</u>	<u>Stanley Cohen</u> <u>Rita Levi-Montalcini</u>	Büyüme faktörlerinin keşfi
<u>1989</u>	<u>J. Michael Bishop</u> <u>Harold E. Varmus</u>	Retroviral onkogenlerin keşfi
<u>1992</u>	<u>Edmond H. Fischer</u> <u>Edwin G. Krebs</u>	Protein fosforilasyonunun önemi
<u>1993</u>	<u>Phillip A. Sharp</u> <u>Richard J. Roberts</u>	İntronların keşfi
<u>1994</u>	<u>Alfred G. Gilman</u> <u>Martin Rodbell</u>	G-proteinleri ve Sinyal transdüksiyonu
<u>1997</u>	<u>Stanley B. Prusiner</u>	Prionların keşfi
<u>1998</u>	<u>Ferid Murad</u> <u>Robert F. Furchgott</u> <u>Louis J. Ignarro</u>	Sinyal molekülü olarak Nitrik oksit
<u>1999</u>	<u>Günter Blobel</u>	Proteinlerin taşınma için etiketlendiği
<u>2001</u>	<u>Timothy Hunt</u> <u>Leland H. Hartwell</u> <u>Timothy Hunt</u> <u>Paul M. Nurse</u>	Hücre döngüsü sayklleri ve kinazları
<u>2002</u>	<u>Sydney Brenner</u> <u>Robert Horvitz</u> <u>John E. Sulston</u>	Programlı hücre ölümü (apoptosis)
<u>2006</u>	<u>Andrew Fire</u> <u>Craig C. Mello</u>	RNA müdahalesi (RNA interference)
<u>2007</u>	<u>Oliver Smithies</u> <u>Sir Martin Evans</u> <u>Mario R. Capecchi</u>	Gen transferi (Nakvt fare) keşfi (Embriyonik kök hücrelerini kullanarak farelerde özel gen mutasyonlarının oluşturulma prensipleri)
<u>2008</u>	<u>Harald zur Hausen</u> <u>Francoise Barre-Sinoussi</u> <u>Luc Montagnier</u>	Servikal kansere sebep olan HPV virüsünün keşfi HIV (AIDS'e neden olan) virüsünün keşfi

SON 50 YILIN BİYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİDE ÖNEMLİ BAZI

NOBEL “KİMYA ÖDÜLLERİ”

1958	Frederick Sanger	Proteinlerin yapısı (insulin)
1961	Melvin Calvin	Fotosentez (karbon fiksasyonu)
1962	Max Perutz John Cowdery Kendrew	Globülin (hemoglobin) proteinlerin yapısı
1970	Luis F. Leloir	Riboz şekerlerin keşfi
1972	Christian B. Anfinsen Stanford Moore William H. Stein	Ribonükleaz (RNAz) keşfi ve yapısı
1974	Paul J. Flory	Makromoleküllerin fiziko-kimyası
1978	Peter D. Mitchell	ATP'nin nasıl yapıldığı (kemoozmotik teori)
1980	Paul Berg Walter Gilbert Frederick Sanger	DNA hibridizasyonu, DNA dizileme
1982	Aaron Klug	Nükleik asit-Protein komplekslerini belirlemek için kristalografi
1989	Sidney Altman Thomas Robert Cech	RNA'nın katalitik aktivitesinin keşfi
1993	Kary Banks Mullis Michael Smith	Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR) keşfi Bölgeye özel mutajenezis
<u>1997</u>	Paul D. Boyer John E. Walker Jens C. Skou	ATP'nin sentezinde enzimatik yön İyon transfer eden enzim (Na^+/K^+ -ATPaz)
<u>2003</u>	Peter Agre Roderick MacKinnon	Hücre membranlarında su kanallarının (aquaporinler) keşfi
<u>2004</u>	Aaron Ciechanover Avram Herskho Irwin Rose	Ubikuitin ile sağlanan protein yıkımı
2006	Roger Kornberg	Nukleozomun keşfi, Kromatin yapısı, Ökaryotlarda transkripsiyon mekanizması
2007	Gerhard Ertl	Katı-gaz ara yüzündeki temel moleküler olaylar
2008	Osamu Shimomura Martin Chalfie Roger Y. Tsien	Yeşil floresan proteinin (Green Fluorescent Protein, GFP) keşfi

EKLER

Metrik sistem

Metrik sistem, bilim dünyasında kabul edilen ölçüm-tartım sistemidir. Burada mil, yard, fit ve inç gibi uzunluk ölçüleri birimleri yerine km, m, cm, mm gibi birimler kullanılırken, galon, Onz, libre gibi ağırlık ve hacim birimleri yerine litre, mililitre, kg gibi birimler kullanılır. Bizlerin metrik olmayan sistemi bilmemiz gerekmez. Ancak, metrik sistemin birimlerini ve bu birimlerin birbirine çevrilimini bilmemiz gerekir. Biyolojide ve genel olarak diğer bilimlerde hem büyük ve hem de küçük üniteler kullanılır. Ör. Tipik bir hücre büyüklüğünden bahsederken mikrometre (μm) ve moleküller arası mesafeden bahsederken Angström($\text{\AA}$) terimlerinden bahsedilir. Dolayısı ile bu terimlerin kaç cm, mm veya metreye denk geldiğini bilmemiz gerekir (Angström, nanometrenin $1/10^9$ 'u bir birimdir).

Faktör	Sembol	Ön ek	Faktör	Sembol	Ön ek
10^{-1}	d	desi	10^1	da	deka
10^{-2}	c	santi	10^2	h	hekto
10^{-3}	m	mili	10^3	k	kilo
10^{-6}	μ	mikro	10^6	M	mega
10^{-9}	n	nano	10^9	G	giga
10^{-12}	p	piko	10^{12}	T	tera
10^{-15}	f	femto	10^{15}	P	peta
10^{-18}	a	atto	10^{18}	E	ekza
10^{-21}	z	zepto	10^{21}	Z	zetta
10^{-24}	y	yokto	10^{24}	Y	yotta

Tablo açıklama: burada verilen uzunluk birimleri metre (m) ile kıyaslanmışlardır. Ör. 1 desi (d) metre= 0.1 metre. Bilimsel notasyonla 0.1'in 10^{-1} şeklinde gösterildiğini hatırlayınız. Yine, burada 1 nanometre= 10^{-9} m. İkinci sütunda ise metreden büyük birimler verilmiştir. Ör. 1 deka metre (da)= 10 m olup bilimsel notasyonla bu 10^1 şeklinde gösterilir. 1 Kilometre (km) (k, veya km) 1000 veya 10^3 m.

İsimlendirmede kullanılan ÖN EKLER

ÖN EK	kullanım
hemi-	1/2
mono-	1
di- bi- bis-	2
tri-	3
tetra-	4
penta-	5
hexa-	6
hepta-	7
octa-	8
nona-	9
deca-	10

Metrik sisteme çevirme

Metrik sistemden İngiliz sistemine			İngiliz Sisteminden Metrik sisteme		
<i>Metrik sisitem</i>	Faktörü ile çarp	Elde edilen birim	<i>İngiliz sistemi</i>	Faktörü ile çarp	Elde edilen birim
Uzunluk					
Santimetre (cm)	0.0394	İnç	İnç	2.54	Santimetre (cm)
Metre (m)	3.28	Fit (ayak)	Fit (ayak)	0.0305	Metre (m)
Metre (m)	1.094	Yard	Yard	0.9144	Metre (m)
Kilometre (km)	0.621	Mil (kara)	Mil (kara)	1.5609	Kilometre (km)
Kilometre (km)	0.540	Mil (deniz)	Mil (deniz)	1.853	Kilometre (km) (
Millimetre (m)	0.039	İnç	İnç	25.40	Millimetre (m)
Alan					
Santi metre kare (cm ²)	0.1550	İnç kare	İnç kare	6.45	Santi metre kare (cm ²)
Metre kare (m ²)	10.76	Fit kare	Fit kare	0.0929	Metre kare (m ²)
Metre kare (m ²)	1.196	Yard kare	Yard kare	0.836	Metre kare (m ²)
Hacim (volüm)					
Santi metre küp (cm ³)	0.610	Kübik inç	Kübik inç	16.39	Santi metre küp (cm ³)
Metre küp (m ³)	35.3	Kübik fit	Kübik fit	0.0283	Metre küp (m ³)
Metre küp (m ³)	1.308	Kübik yard	Kübik yard	0.765	Metre küp (m ³)
Mililitre (ml)	0.0338	Ons (sıvı)	Onz	29.6	Mililitre (ml)
Litre (l)	0.264	Galon	Galon	3.79	Litre (l)
Ağırlık					
Gram (g)	0.0353	Ons (katı)	Onz (katı)	28.4	Gram (g)
Kilogram (kg)	2.20	Paund (libre)	Paund(libre)	0.454	Kilogram (kg)

Hacim (volüm) ölçme

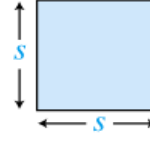
Volum uzunluk birimlerinden elde edilir. *Uzunluk* tek boyuttan, *alan* iki boyuttan oluşurken, *hacim* üç boyuttan oluşur:

Kare

Alan (A)= kenar x kenar

$$A = s \times s$$

$$= s^2$$



Dikdörtgen

Alan (A)= Boy x En

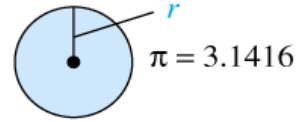
$$A = l \times w$$



Daire

Alan (A)= π x yarıçap²

$$A = \pi \times r^2$$

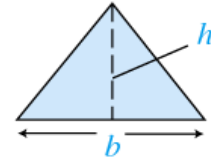


$\pi = 3.1416$

Üçgen

Alan (A)= $\frac{1}{2}$ x alt kenar x yükseklik

$$A = \frac{1}{2} \times b \times h$$

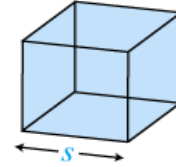


Küp

Hacim (volum, V)= kenar x kenar x kenar

$$V = s \times s \times s$$

$$= s^3$$

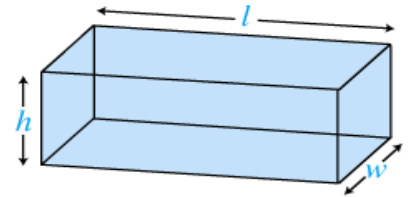


**Dikdörtgen
(katı madde)**

Hacim (volum, V)= boy x en x yükseklik

$$V = l \times w \times h$$

$$= lwh$$

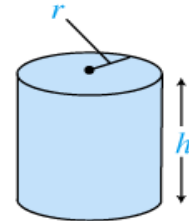


Silindir

Hacim (volum, V)= π x (yarıçap)² x yükseklik

$$V = \pi \times r^2 \times h$$

$$= \pi r^2 h$$



$\pi = 3.1416$

Küre

Hacim (volum, V)= $\frac{4}{3}$ x π x (yarıçap)³

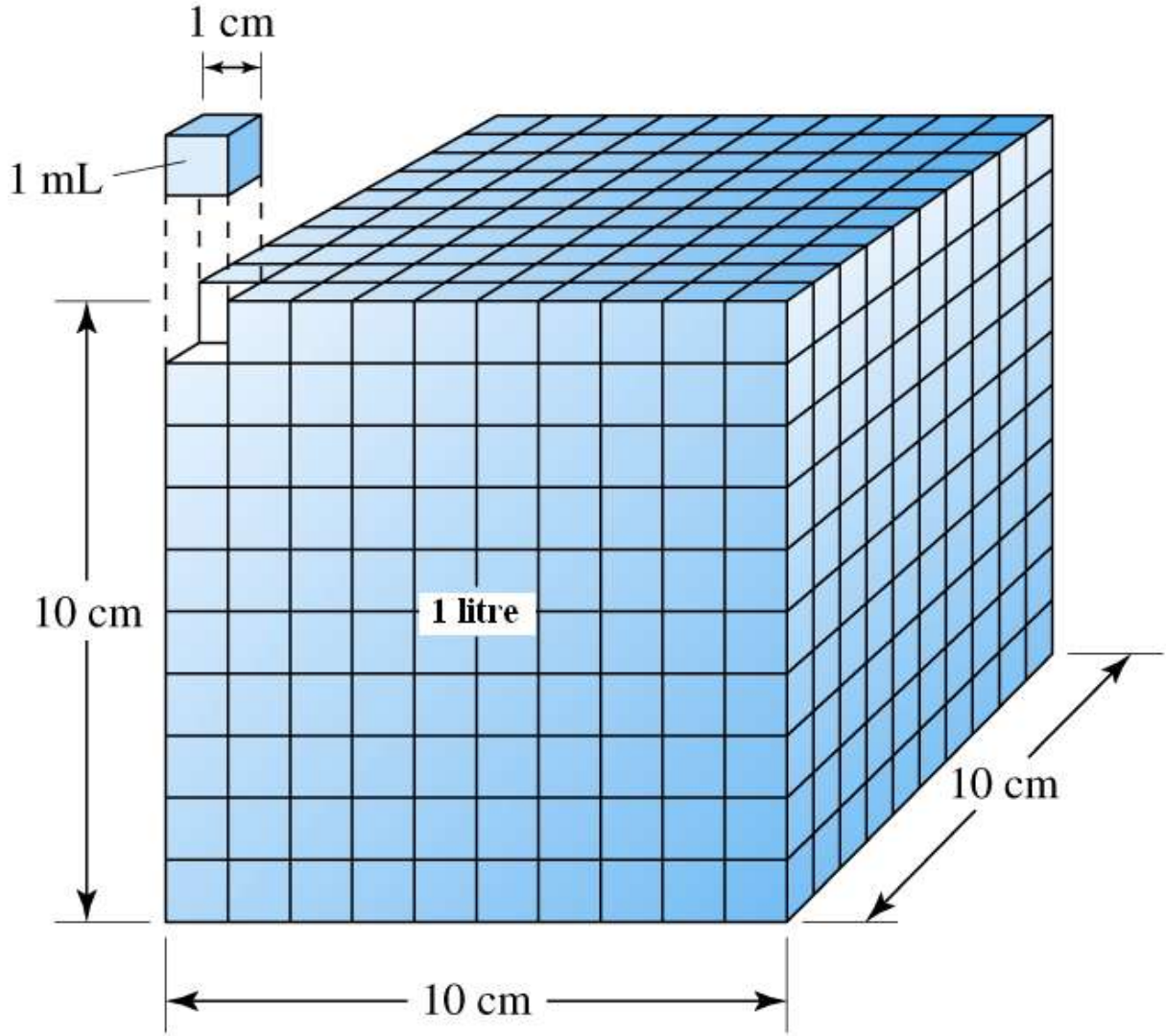
$$V = \frac{4}{3} \times \pi \times r^3$$

$$= \frac{4}{3} \pi r^3$$



$\pi = 3.1416$

Biyolojide hacim (V)



Eni, boyu, yüksekliği 1'er cm olan bir küpün hacmi (V) 1 cm^3 tür. Biyolojide daha çok sıvıların volumleri ile ilgilendiğimizden cm^3 çoğu zaman mililitre (mL) veya sağlık bilimlerinde cc (kubik cm) olarak kullanılır. Bir ml litrenin 1/1000'i bir hacimdir. Tipik bir hücrenin hacmi birkaç mikronmetre³ (μm^3) kadardır.

Bilimsel Notasyon

Bilim insanları çoğu zaman çok büyük veya çok küçük yapılarla uğraşırlar. Bu nedenle çok büyük veya çok küçük rakamları kullanmak kaçınılmazdır. Ör. Bizler gibi biyolojik bilimlerle uğraşan insanlar metrenin milyonda biri olan hücrelerle uğraşırken, bir astronom genellikle milyar yıldız veya milyarlarca ışık yılı uzaktaki bir gök cisminden bahseder. Kısaca, bilim adamları hem çok büyük ve hem de çok küçük rakamlarla uğraşmak zorundadırlar. Bu nedenle bilim adamları böyle rakamları “***bilimsel notasyon***” denen bir düzenleme ile gösterirler. Böylece, yazılması ve işlem yapılması zor rakamlar daha kolay bir kullanıma kavuşturulur.

Bilimsel notasyon, çok büyük veya çok küçük rakamların 10 üssü şeklinde ifadesidir. Böyle bir gösterimde sayı, mantis (M) ve 10^n olmak üzere iki kısımdan oluşur ve $M \times 10^n$ şeklinde ifade edilir. M (mantis) 1 ila 9 arasında bir tam sayı iken, n herhangi bir sayı olabilir. Ör. dünyamızın ekvatorundan çevresi= 40,000,000 m. Bilimsel notasyonla gösterim için 4’tten itibaren saydığımızda 7 basamak sayarız. Dolayısı ile 40,000,000 (40 milyon)’un bilimsel notasyonla daha kısa gösterimi 4×10^7 m şeklindedir. Diğer bir örnek verirsek, ipik bir bakteri 0.000001 m büyüklüğündedir. Burada da yine noktadan itibaren rakamları saydığımızda 6 olduğunu bulur ve böylece 1×10^{-6} m şeklinde ifade edebiliriz.

Bu iki örnek arasında dikkat edilmesi gereken şey, 1’den büyük sayıların bilimsel notasyonunda 10 üssü pozitif bir sayı iken, 1 den küçük rakamlarda bu negatif bir sayıdır:

$1 = 10^0$	$0.000000001 = 10^{-9}$
$10 = 10^1$	$0.00000001 = 10^{-8}$
$100 = 10^2$	$0.0000001 = 10^{-7}$
$1,000 = 10^3$	$0.000001 = 10^{-6}$
$10,000 = 10^4$	$0.00001 = 10^{-5}$
$100,000 = 10^5$	$0.0001 = 10^{-4}$
$1,000,000 = 10^6$	$0.001 = 10^{-3}$
$10,000,000 = 10^7$	$0.01 = 10^{-2}$
$100,000,000 = 10^8$	$0.1 = 10^{-1}$
$1,000,000,000 = 10^9$	$1 = 10^0$

Hesap makinenizle üslü sayıları nasıl yazarsınız?

10^n ’un herhangi bir üssünü girmeniz için hesap makinesinde mantisten sonra EXP veya diğer bazı makinelerde EE tuşuna basınız. Ör. 3.2×10^4 yazmak için, 3.2EXP4 yazarsınız. Sonuç düğmesine bastığınızda 32000 değerini görürsünüz. Bu rakamın üslü halini merak ediyorsanız ENG düğmesine bastığınızda 32×10^3 değerini okursunuz ki bu değer 3.2×10^4 anlamına gelir. Hesap makineleri genellikle $\times 10$ kısmını göstermezler.

Bilimsel notasyonda nokta (.) ve virgül (,) işaretinin önemi

Günlük hayatımızda yapmış olduğumuz gösterimlerde nokta ve virgül çoğu zaman biri birinin yerine kullanılır. Ör. Halk için 1,000 TL ile 1.000 TL arasında gösterimde bir fark yoktur ve her ikisi de BİN Türk Lirasını ifade eder. Ancak bilimsel anlamda bu her iki değer biri birinden oldukça farklıdır: 1,000 TL Bin Türk Lirası anlamına gelirken, 1.000 TL Bir Türk Lirası anlamına gelir. Dolayısı ile verilerimizi gösterirken bu çeşit bir ayrımı gözetmemiz gerekir. Ör. 1,554.7 Litre 1554.7 litre (bin beş yüz elli dört nokta yedi litre) anlamına gelirken 1.554 Litre, yaklaşık bir buçuk litre (1.5 L)’yi ifade eder (veya tam olarak 1.5547 L).

Bilimsel Notasyonla Gösterilen Sayılarla Dört İşlem

Bilimsel notasyonda üslü sayıların çarpımı: $(N \times 10^x) (M \times 10^y) = (N) (M) \times 10^{x+y}$

Örnek: 3×10^4 ıla 1×10^2 sayısını çarpımı?

$$(3 \times 10^4) (1 \times 10^2),$$

$$3 \times 1 = 3$$

$$(10^4) (10^2) = 10^{4+2} = 10^6$$

$$3 \times 10^6$$

Örnek: $(4 \times 10^3) (2 \times 10^{-4}) = ?$

$$8 \times 10^{3+(-4)} = 8 \times 10^{-1} \text{ veya } 0.8$$

Bilimsel notasyonda üslü sayıların bölünmesi: $N \times 10^x / M \times 10^y = N/M \times 10^{x-y}$

Örnek: $6 \times 10^5 / 2 \times 10^2 = ?$

$$6/2 = 3$$

$$10^5 / 10^2 = 10^{5-2} = 10^3$$

$$3 \times 10^3 \text{ veya } 3,000$$

Örnek: $8 \times 10^{-3} / 2 \times 10^{-2} = ?$

$$8 / 2 = 4$$

$$10^{-3} / 10^{-2} = 10^{-3-(-2)}$$

$$4 \times 10^{-1} \text{ veya } 0.4$$

Bilimsel notasyonda üslü sayıların toplanması: $(N \times 10^x) + (M \times 10^x) = (N + M) \times 10^x$

Örnek: $(2.3 \times 10^{-2}) + (3.1 \times 10^{-3}) = ?$

Burada sayıların üslerinin eşit olmadığını görüyoruz. Bu nedenle, ya birinci sayıya ait -2 üssü -3 ya da ikinci sayıya ait -3 üssü -2'ye çevrilmelidir. Bu örneğimizde ilk sayının -2 üssünü -3 yapmamız için 2.3×10^{-2} değerini 23×10^{-3} şeklinde yazabiliriz. Böylece,

$$(23 \times 10^{-3}) + (3.1 \times 10^{-3}) = (23 + 3.1) \times 10^{-3} = 26.1 \times 10^{-3} \text{ veya } 0.0261$$

Örnek: $(2.3 \times 10^2) + (3.1 \times 10^3) = ?$

$$(0.23 \times 10^3) + (3.1 \times 10^3)$$

$$3.33 \times 10^3 \text{ veya } 3,330$$

Bilimsel notasyonda üslü sayıların çıkarılması: $(N \times 10^x) - (M \times 10^y) = (N - M) \times 10^x$

Örnek: $(4.2 \times 10^4) - (2.7 \times 10^2) = ?$

$$2.7 \times 10^2 = 0.027 \times 10^4$$

$$4.2 - 0.027 = 4.173$$

$$4.173 \times 10^4$$

Örnek: $(4.2 \times 10^{-4}) - (2.7 \times 10^{-2}) = ?$

$$270 \times 10^{-4} - 4.2 \times 10^{-4} = 265.8 \times 10^{-4} \text{ veya } 2.658 \times 10^{-2} \text{ veya } 0.02658$$

Proteinlerin yapısına giren amino asitler ve bazı özellikleri

Amino asit adı Üç harf gösterimi Tek harf gösterimi	Yapısal formül	Moleküler kütle	Proteinlerde bulunma yüzdesi (%)	pK ₁ α-COOH ^f	pK ₂ α-NH ₃ ^g	pK _a Yan zincir
Yan zinciri polar olmayanlar						
Glisin Gly G		57.0	6.8	2.35	9.78	
Alanin Ala A		71.1	7.6	2.35	9.87	
Valin Val V		99.1	6.6	2.29	9.74	
Leüsin Leu L		113.2	9.5	2.33	9.74	
İzoleüsin Ile I		113.2	5.8	2.32	9.76	
Metionin Met M		131.2	2.4	2.13	9.28	
Prolin Pro P		97.1	5.0	1.95	10.64	
Fenilalanin Phe F		147.2	4.1	2.20	9.31	
Triptofan Trp W		186.2	1.2	2.46	9.41	
Yan zinciri yüklü polar olanlar						
Serin Ser S		87.1	7.1	2.19	9.21	
Treonin Thr T		101.1	5.6	2.09	9.10	
Asparajin Asn N		114.1	4.3	2.14	8.72	
Glutamin Gln Q		128.1	5.9	2.17	9.13	
Tirozin Tyr Y		163.2	3.2	2.20	9.21	10.46 (phenol)
Sistein Cys C		103.1	1.6	1.92	10.70	8.37 (sulfhydryl)
Yan zinciri yüklü polar olanlar						
Lizin Lys K		128.2	6.0	2.16	9.06	10.54 (-NH ₃ ⁺)
Arjinin Arg R		156.2	5.2	1.82	8.99	12.48 (guanidino)
Histidin His H		137.1	2.2	1.80	9.33	6.04 (imidazole)
Aspartik asit Asp D		115.1	5.2	1.99	9.90	3.90 (-COOH)
Glutamik asit Glu E		129.1	6.5	2.10	9.47	4.07 (-COOH)

Biyolojide yaygın kullanılan bazı konsantre (derişik) asit ve bazların özellikleri

	Moleküler ağırlık	Saflık (%)	Yoğunluk (d)	Molarite (M)
Asitler				
Asetik asit (glasiyel)	60.05	99.6	1.05	17.4
Formik asit	46.03	90	1.205	23.6
		98	1.22	25.9
Hidroklorik asit	36.46	36	1.18	11.6
Nitrik asit	63.01	70	1.42	15.7
Perklorik asit	100.46	60	1.54	9.2
		72	1.70	12.2
Fosforik asit	98.00	85	1.70	14.7
Sülfürik asit	98.07	98	1.835	18.3
Bazlar				
Amonyum hidroksit	35.0	28	0.90	14.8
Potasyum hidroksit	56.11	45	1.447	11.6
Sodyum hidroksit	40.0	50	1.53	19.1

Biyolojide önemli tamponlar

İstenen pH aralığı	Tampon	pKa	37 °C'de pH aralığı
DÜŞÜK	Oxalic acid (pK ₁)	1.27	
	H ₃ PO ₄ (pK ₁)	2.15	
	Citric acid (pK ₁)	3.13	
	Oxalate ⁻ (pK ₂)	4.27	
	Acetic acid	4.76	
	NaHCO ₃	6.35	5.4–6.9
NÖTRE YAKIN	PIPES	6.76	6.1–7.5
	MOPS	7.15	6.5–7.9
	H ₂ PO ₄ ⁻ (pK ₂)	7.20	6.8–8.0
	HEPES	7.47	6.8–8.2
	TRIZMA	8.08	7.0–9.0
	Bicine	8.26	7.6–9.0
YÜKSEK	NH ₄ ⁺	9.25	
	Glycine	9.78	
	HCO ₃ ⁻ (pK ₂)	10.33	
	Piperidine	11.12	
	HPO ₄ ²⁻ (pK ₃)	12.38	

Nükleik asit ve proteinlerin elektroforetik ayrılımları

Agaroz jel

Jel yüzdesi	DNA büyüklüğü
0.5%	1–30 kb
0.7%	0.8–12 kb
1.0%	0.5–10 kb
1.2%	0.4–7 kb
1.5%	0.2–3 kb
3–4%	0.01–1 kb

Poliakrilamid jel

Jel yüzdesi	DNA büyüklüğü
3.5%	1,000–2,000 bp
5.0%	75–500 bp
8.0%	50–400 bp
12.0%	35–250 bp
15.0%	20–150 bp
20.0%	5–100 bp

Poliakrilamid

Jel yüzdesi	Protein büyüklüğü
5%	57 bis 212 kDa
7.5%	36 bis 94 kDa
10%	16 bis 68 kDa
15%	12 bis 43 kDa

Protein standartları

<u>Protein</u>	<u>Moleküler büyüklük</u>
alfa-laltalbumin	14,400
Tripsin inhibitörü	20,100
Karbonik anhidraz	30,000
Ovalbumin	43,000
Glutamat dehidrogenaz	53,000
Albumin (BSA)	67,000
Transferrin	76,000
Fosforilaz b	94,000
beta-Galaktozidaz	116,000
Laktat dehidrogenaz	140,000
alfa-2-Makroglobulin	170,000
Miyozin	212,000
Katalaz	232,000
Ferritin	440,000

Bir BİYOLOG için Elementlerin Periyodik Cetveli

1 H 1.0079	1 Bu renkteki kısımdaki elementler H'den itibaren canlı organizmaların kütlesinin % 98'ini oluşturlar 2 Bu renkteki elementler organizmalarda iz miktarda bulunur (Na,Mg,K,Ca,Mn,Fe,Co,Cu,Zn) 3 Dikey kolonlardaki elementler bir birine benzer özelliklere sahiptir																2 He 4.003																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
3 Li 6.941	4 Be 9.012	Sembol Atomik sayısı Atomik kütle (tüm izotopların ortalama değeri)																5 B 10.81	6 C 12.011	7 N 14.007	8 O 15.999	9 F 18.998	10 Ne 20.179																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
11 Na 22.990	12 Mg 24.305	13 Al 26.982	14 Si 28.086	15 P 30.974	16 S 32.06	17 Cl 35.453	18 Ar 39.948	19 K 39.098	20 Ca 40.08	21 Sc 44.956	22 Ti 47.88	23 V 50.942	24 Cr 51.996	25 Mn 54.938	26 Fe 55.847	27 Co 58.933	28 Ni 58.69	29 Cu 63.546	30 Zn 65.38	31 Ga 69.72	32 Ge 72.59	33 As 74.922	34 Se 78.96	35 Br 79.909	36 Kr 83.80																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
37 Rb 85.4778	38 Sr 87.62	39 Y 88.906	40 Zr 91.22	41 Nb 92.906	42 Mo 95.94	43 Tc (99)	44 Ru 101.07	45 Rh 102.906	46 Pd 106.4	47 Ag 107.870	48 Cd 112.41	49 In 114.82	50 Sn 118.69	51 Sb 121.75	52 Te 127.60	53 I 126.904	54 Xe 131.3	55 Cs 132.905	56 Ba 137.34	57 La 138.906	58 Ce 140.12	59 Pr 140.9077	60 Nd 144.24	61 Pm (145)	62 Sm 150.36	63 Eu 151.96	64 Gd 157.25	65 Tb 158.924	66 Dy 162.50	67 Ho 164.930	68 Er 167.26	69 Tm 168.934	70 Yb 173.04																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
87 Fr (223)	88 Ra 226.025	103 Lr (260)	104 Rf (261)	105 Db (262)	106 Sg (266)	107 Bh (264)	108 Hs (269)	109 Mt (268)	110 (269)	111 (272)	112 (277)	113 (285)	114 (289)	115 (289)	116 (293)	117 (293)	118 (293)	119 (293)	120 (293)	121 (293)	122 (293)	123 (293)	124 (293)	125 (293)	126 (293)	127 (293)	128 (293)	129 (293)	130 (293)	131 (293)	132 (293)	133 (293)	134 (293)	135 (293)	136 (293)	137 (293)	138 (293)	139 (293)	140 (293)	141 (293)	142 (293)	143 (293)	144 (293)	145 (293)	146 (293)	147 (293)	148 (293)	149 (293)	150 (293)	151 (293)	152 (293)	153 (293)	154 (293)	155 (293)	156 (293)	157 (293)	158 (293)	159 (293)	160 (293)	161 (293)	162 (293)	163 (293)	164 (293)	165 (293)	166 (293)	167 (293)	168 (293)	169 (293)	170 (293)	171 (293)	172 (293)	173 (293)	174 (293)	175 (293)	176 (293)	177 (293)	178 (293)	179 (293)	180 (293)	181 (293)	182 (293)	183 (293)	184 (293)	185 (293)	186 (293)	187 (293)	188 (293)	189 (293)	190 (293)	191 (293)	192 (293)	193 (293)	194 (293)	195 (293)	196 (293)	197 (293)	198 (293)	199 (293)	200 (293)	201 (293)	202 (293)	203 (293)	204 (293)	205 (293)	206 (293)	207 (293)	208 (293)	209 (293)	210 (293)	211 (293)	212 (293)	213 (293)	214 (293)	215 (293)	216 (293)	217 (293)	218 (293)	219 (293)	220 (293)	221 (293)	222 (293)	223 (293)	224 (293)	225 (293)	226 (293)	227 (293)	228 (293)	229 (293)	230 (293)	231 (293)	232 (293)	233 (293)	234 (293)	235 (293)	236 (293)	237 (293)	238 (293)	239 (293)	240 (293)	241 (293)	242 (293)	243 (293)	244 (293)	245 (293)	246 (293)	247 (293)	248 (293)	249 (293)	250 (293)	251 (293)	252 (293)	253 (293)	254 (293)	255 (293)	256 (293)	257 (293)	258 (293)	259 (293)	260 (293)	261 (293)	262 (293)	263 (293)	264 (293)	265 (293)	266 (293)	267 (293)	268 (293)	269 (293)	270 (293)	271 (293)	272 (293)	273 (293)	274 (293)	275 (293)	276 (293)	277 (293)	278 (293)	279 (293)	280 (293)	281 (293)	282 (293)	283 (293)	284 (293)	285 (293)	286 (293)	287 (293)	288 (293)	289 (293)	290 (293)	291 (293)	292 (293)	293 (293)	294 (293)	295 (293)	296 (293)	297 (293)	298 (293)	299 (293)	300 (293)	301 (293)	302 (293)	303 (293)	304 (293)	305 (293)	306 (293)	307 (293)	308 (293)	309 (293)	310 (293)	311 (293)	312 (293)	313 (293)	314 (293)	315 (293)	316 (293)	317 (293)	318 (293)	319 (293)	320 (293)	321 (293)	322 (293)	323 (293)	324 (293)	325 (293)	326 (293)	327 (293)	328 (293)	329 (293)	330 (293)	331 (293)	332 (293)	333 (293)	334 (293)	335 (293)	336 (293)	337 (293)	338 (293)	339 (293)	340 (293)	341 (293)	342 (293)	343 (293)	344 (293)	345 (293)	346 (293)	347 (293)	348 (293)	349 (293)	350 (293)	351 (293)	352 (293)	353 (293)	354 (293)	355 (293)	356 (293)	357 (293)	358 (293)	359 (293)	360 (293)	361 (293)	362 (293)	363 (293)	364 (293)	365 (293)	366 (293)	367 (293)	368 (293)	369 (293)	370 (293)	371 (293)	372 (293)	373 (293)	374 (293)	375 (293)	376 (293)	377 (293)	378 (293)	379 (293)	380 (293)	381 (293)	382 (293)	383 (293)	384 (293)	385 (293)	386 (293)	387 (293)	388 (293)	389 (293)	390 (293)	391 (293)	392 (293)	393 (293)	394 (293)	395 (293)	396 (293)	397 (293)	398 (293)	399 (293)	400 (293)	401 (293)	402 (293)	403 (293)	404 (293)	405 (293)	406 (293)	407 (293)	408 (293)	409 (293)	410 (293)	411 (293)	412 (293)	413 (293)	414 (293)	415 (293)	416 (293)	417 (293)	418 (293)	419 (293)	420 (293)	421 (293)	422 (293)	423 (293)	424 (293)	425 (293)	426 (293)	427 (293)	428 (293)	429 (293)	430 (293)	431 (293)	432 (293)	433 (293)	434 (293)	435 (293)	436 (293)	437 (293)	438 (293)	439 (293)	440 (293)	441 (293)	442 (293)	443 (293)	444 (293)	445 (293)	446 (293)	447 (293)	448 (293)	449 (293)	450 (293)	451 (293)	452 (293)	453 (293)	454 (293)	455 (293)	456 (293)	457 (293)	458 (293)	459 (293)	460 (293)	461 (293)	462 (293)	463 (293)	464 (293)	465 (293)	466 (293)	467 (293)	468 (293)	469 (293)	470 (293)	471 (293)	472 (293)	473 (293)	474 (293)	475 (293)	476 (293)	477 (293)	478 (293)	479 (293)	480 (293)	481 (293)	482 (293)	483 (293)	484 (293)	485 (293)	486 (293)	487 (293)	488 (293)	489 (293)	490 (293)	491 (293)	492 (293)	493 (293)	494 (293)	495 (293)	496 (293)	497 (293)	498 (293)	499 (293)	500 (293)	501 (293)	502 (293)	503 (293)	504 (293)	505 (293)	506 (293)	507 (293)	508 (293)	509 (293)	510 (293)	511 (293)	512 (293)	513 (293)	514 (293)	515 (293)	516 (293)	517 (293)	518 (293)	519 (293)	520 (293)	521 (293)	522 (293)	523 (293)	524 (293)	525 (293)	526 (293)	527 (293)	528 (293)	529 (293)	530 (293)	531 (293)	532 (293)	533 (293)	534 (293)	535 (293)	536 (293)	537 (293)	538 (293)	539 (293)	540 (293)	541 (293)	542 (293)	543 (293)	544 (293)	545 (293)	546 (293)	547 (293)	548 (293)	549 (293)	550 (293)	551 (293)	552 (293)	553 (293)	554 (293)	555 (293)	556 (293)	557 (293)	558 (293)	559 (293)	560 (293)	561 (293)	562 (293)	563 (293)	564 (293)	565 (293)	566 (293)	567 (293)	568 (293)	569 (293)	570 (293)	571 (293)	572 (293)	573 (293)	574 (293)	575 (293)	576 (293)	577 (293)	578 (293)	579 (293)	580 (293)	581 (293)	582 (293)	583 (293)	584 (293)	585 (293)	586 (293)	587 (293)	588 (293)	589 (293)	590 (293)	591 (293)	592 (293)	593 (293)	594 (293)	595 (293)	596 (293)	597 (293)	598 (293)	599 (293)	600 (293)	601 (293)	602 (293)	603 (293)	604 (293)	605 (293)	606 (293)	607 (293)	608 (293)	609 (293)	610 (293)	611 (293)	612 (293)	613 (293)	614 (293)	615 (293)	616 (293)	617 (293)	618 (293)	619 (293)	620 (293)	621 (293)	622 (293)	623 (293)	624 (293)	625 (293)	626 (293)	627 (293)	628 (293)	629 (293)	630 (293)	631 (293)	632 (293)	633 (293)	634 (293)	635 (293)	636 (293)	637 (293)	638 (293)	639 (293)	640 (293)	641 (293)	642 (293)	643 (293)	644 (293)	645 (293)	646 (293)	647 (293)	648 (293)	649 (293)	650 (293)	651 (293)	652 (293)	653 (293)	654 (293)	655 (293)	656 (293)	657 (293)	658 (293)	659 (293)	660 (293)	661 (293)	662 (293)	663 (293)	664 (293)	665 (293)	666 (293)	667 (293)	668 (293)	669 (293)	670 (293)	671 (293)	672 (293)	673 (293)	674 (293)	675 (293)	676 (293)	677 (293)	678 (293)	679 (293)	680 (293)	681 (293)	682 (293)	683 (293)	684 (293)	685 (293)	686 (293)	687 (293)	688 (293)	689 (293)	690 (293)	691 (293)	692 (293)	693 (293)	694 (293)	695 (293)	696 (293)	697 (293)	698 (293)	699 (293)	700 (293)	701 (293)	702 (293)	703 (293)	704 (293)	705 (293)	706 (293)	707 (293)	708 (293)	709 (293)	710 (293)	711 (293)	712 (293)	713 (293)	714 (293)	715 (293)	716 (293)	717 (293)	718 (293)	719 (293)	720 (293)	721 (293)	722 (293)	723 (293)	724 (293)	725 (293)	726 (293)	727 (293)	728 (293)	729 (293)	730 (293)	731 (293)	732 (293)	733 (293)	734 (293)	735 (293)	736 (293)	737 (293)	738 (293)	739 (293)	740 (293)	741 (293)	742 (293)	743 (293)	744 (293)	745 (293)	746 (293)	747 (293)	748 (293)	749 (293)	750 (293)	751 (293)	752 (293)	753 (293)	754 (293)	755 (293)	756 (293)	757 (293)	758 (293)	759 (293)	760 (293)	761 (293)	762 (293)	763 (293)	764 (293)	765 (293)	766 (293)	767 (293)	768 (293)	769 (293)	770 (293)	771 (293)	772 (293)	773 (293)	774 (293)	775 (293)	776 (293)	777 (293)	778 (293)	779 (293)	780 (293)	781 (293)	782 (293)	783 (293)	784 (293)	785 (293)	786 (293)	787 (293)	788 (293)	789 (293)	790 (293)	791 (293)	792 (293)	793 (293)	794 (293)	795 (293)	796 (293)	797 (293)	798 (293)	799 (293)	800 (293)	801 (293)	802 (293)	803 (293)	804 (293)	805 (293)	806 (293)	807 (293)	808 (293)	809 (293)	810 (293)	811 (293)	812 (293)	813 (293)	814 (293)	815 (293)	816 (293)	817 (293)	818 (293)	819 (293)	820 (293)	821 (293)	822 (293)	823 (293)	824 (293)	825 (293)	826 (293)	827 (293)	828 (293)	829 (293)	830 (293)	831 (293)	832 (293)	833 (293)	834 (293)	835 (293)	836 (293)	837 (293)	838 (293)	839 (293)	840 (293)	841 (293)	842 (293)	843 (293)	844 (293)	845 (293)	846 (293)	847 (293)	848 (293)	849 (293)	850 (293)	851 (293)	852 (293)	853 (293)	854 (293)	855 (293)	856 (293)	857 (293)	858 (293)	859 (293)	860 (293)	861 (293)	862 (293)	863 (293)	864 (293)	865 (293)	866 (293)	867 (293)	868 (293)	869 (293)	870 (293)	871 (293)	872 (293)	873 (293)	874 (293)	875 (293)	876 (293)	877 (293)	87

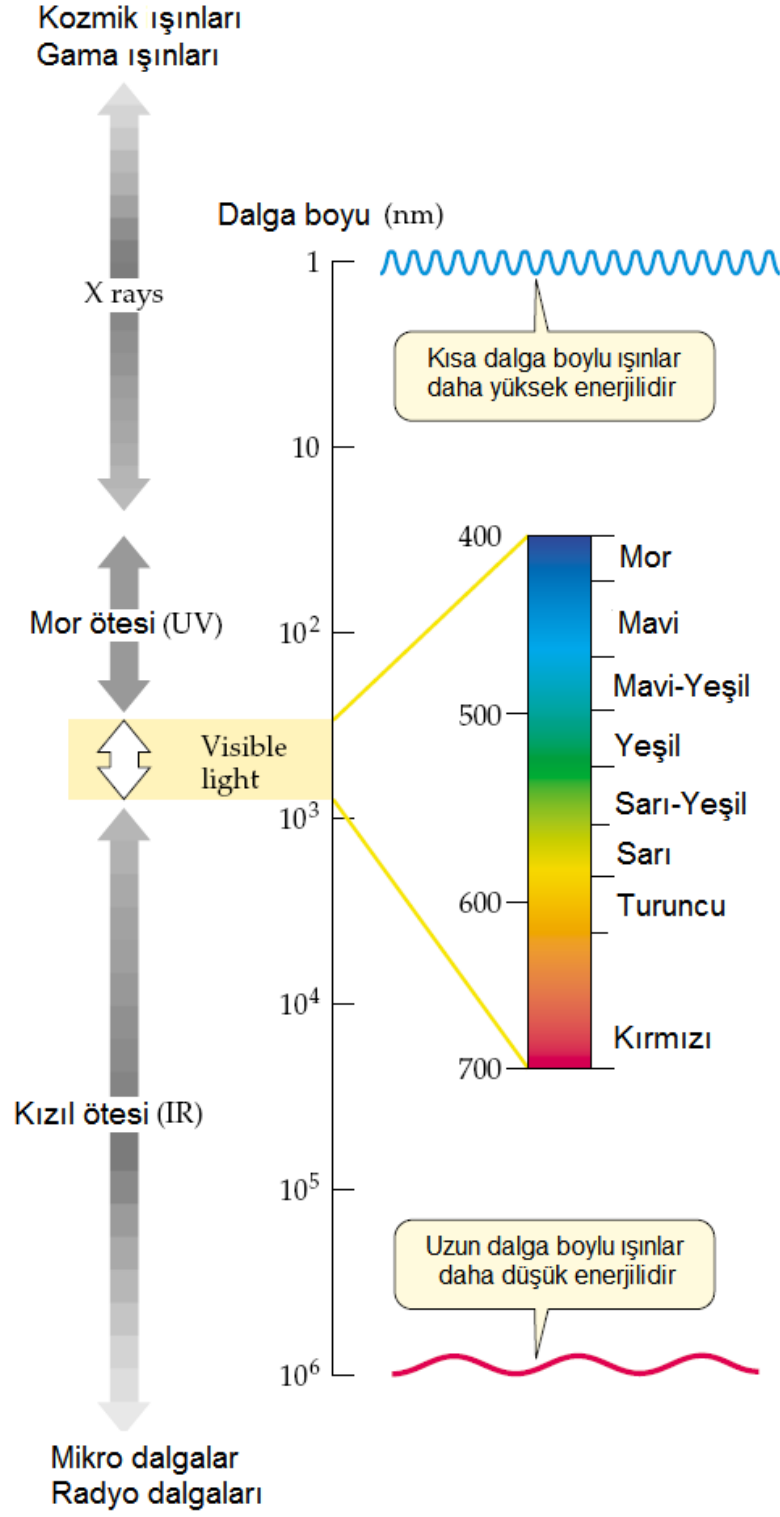
Biyolojide önemli elementler

Element	Sembol	Atomik kütle (Da)	Oksidasyon durumları	Kovalant bağ sayısı
Kalsiyum	Ca	40.08	+2	2
Karbon	C	12.01115	+4, +2, -4	4
Clor	Cl	35.453	+7, +5, +3, +1, -1	1
Kobalt	Co	58.9332	+3, +2	2
Bakır	Cu	63.54	+2, +1	1
Hidrojen	H	1.00797	+1, -1	1
Demir	Fe	55.847	+3, +2	2
Magnezyum	Mg	24.312	+2	2
Manganez	Mn	54.9380	+7, +6, +4, +3, +2	2
Nitrojen (azot)	N	14.0067	+5, +4, +3, +2, +1, -3	5
Oksijen	O	15.9994	+2, -1, -2	2
Fosfor	P	30.9738	+5, +3, -3	5
Potasyum	K	39.102	+1	1
Silikon	Si	28.086	+4, -4	4
Sodyum	Na	22.9898	+1	1
Sülfür (kükürt)	S	32.064	+6, +4, +2, -2	2
Çinko	Zn	65.37	+2	2

Biyolojide kullanılan bazı semboller (Yunan Alfabeti)

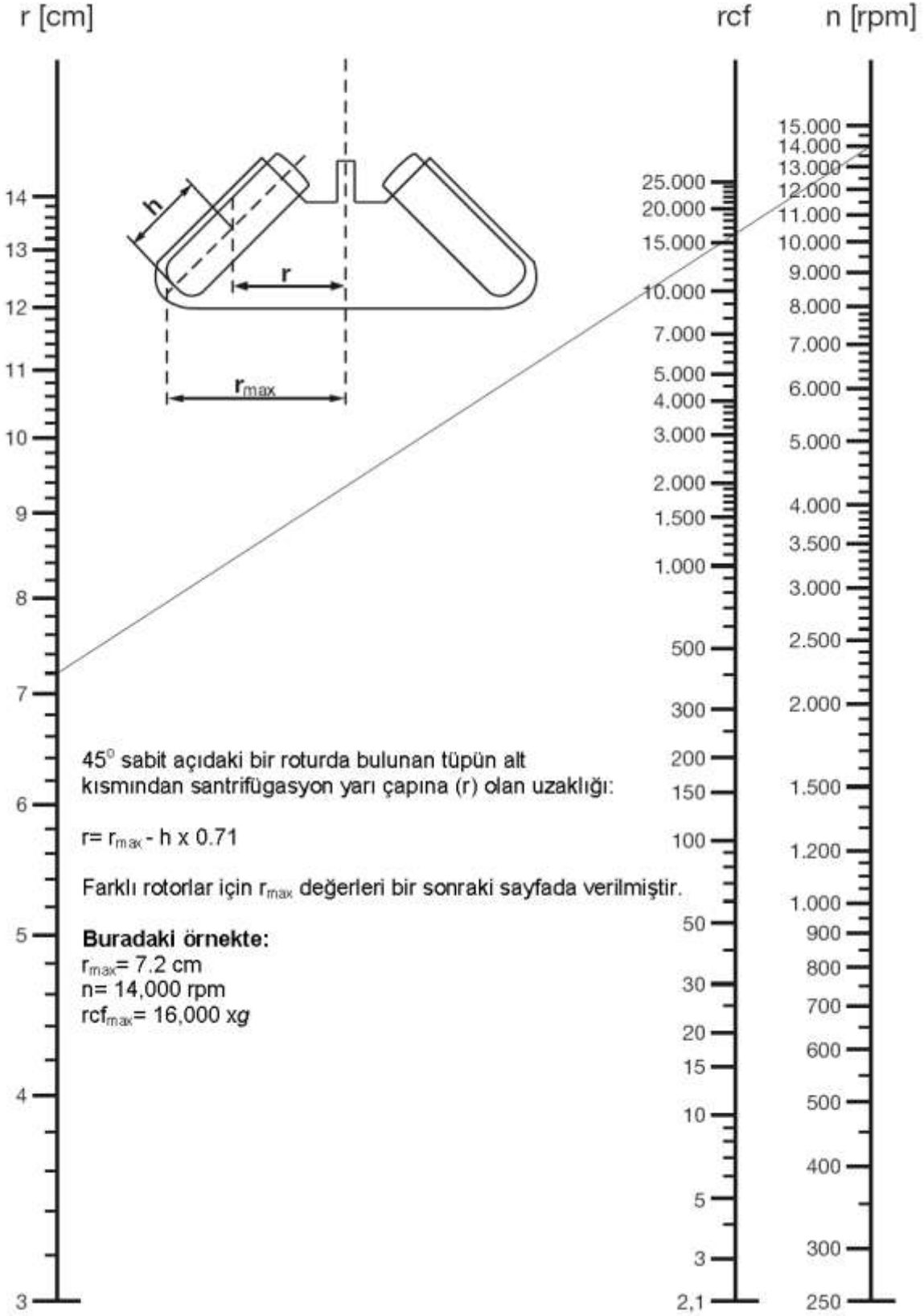
Yunan alfabeti	Okunuşu	İngilizce Karşılığı
A α	Alfa	A a
B β	Beta	B b
Γ γ	Gama	G g
Δ δ	Delta	D d
E ε	Epsilon	E e
Z ζ	Zeta	Z z
H η	Eta	H h
Θ θ	Teta	Q q
I ι	Iyota	I i
K κ	Kappa	K k
Λ λ	Lambda	L l
M μ	Mü	M m
N ν	Nü	N n
O ο	Omikron	O o
Π π	Pi	P p
P ρ	Ro	R r
Σ σ	Sigma	S s
T τ	Tau	T t
Υ υ	Apsilon	U u
Φ φ	Fi	F f
X χ	Çi	C c
Ψ ψ	Si	Y y
Ω ω	Omega	W w

Işığın Fiziksel Özelliği



Santrifügasyonda “rpm” ve “g” çevrilimi

rpm/rcf (xg) çevirme tablosu



“Biyokimya ve Moleküler Biyoloji”de Önemli Bazı Terimleri

Abiyogenez

Tüm canlıların hayatın başlangıcında cansız maddelerden oluştuğunu kabul eden teori

ABO kan (grubu) tiplmesi

Kırmızı kan hücrelerinin yüzeyindeki proteinlere (A, B ya da bunların yokluğunda) dayanarak bir bireyin kanını karakterize etme (tanımlama) metodu

Absisik asit (ABA)

Tomurcuk ve tohum dormansisini (uyku hali) indükleyen ve gözenekleri (stomaları) kapatan bitki hormone

Absolut

Saf, katışıksız (ör. Absolut alkol)

Absorbans

A; Bir madde veya solüsyonun elektromanyetik radyasyonu absorbe (soğurma) etmesinin ölçümü

$$A_{10} = \log (I_0/I) = \log T^{-1}$$

Adaptör hipotezi

İlk kez Crick tarafından ileri sürülen, protein sentezi sırasında her bir amino asitin uygun (adaptör) bir tRNA ile mRNA kalıbına taşınması. Bu hipotezin doğruluğu tRNA keşfedildikten sonra kanıtlanmıştır

Adenine

Nükleik asitin azot içeren baz bileşiği. Bu bileşik DNA’da timin (T)’le RNA’da ise urasil (U) ile baz çifti oluşturur

ADH

Antidiüretik hormon: suyun dengesini korumaya yardımcı olan hipotalamus hormonu

Adrenal korteks

Adrenal (böbrek üstü) bezin dış kısmıdır. Kortizol ve aldosteron salgılar

Adrenal medulla

Adrenal (böbrek üstü) bezin iç kısmı. Epinefrin (adrenalin) ve norepinefrin (noradrenalin) salgılar

Akrilamid

CH₂=CH-CONH₂; suda eriyebilen oldukça toksik ve UV ışıqla veya kimyasal bir katalizörle poliakrilamide polimerize olan kimyasal madde (jel elektroforezindeki başlıca bileşen)

Akrosentrik

Sentromeri uca yakın kromozom

Akrolein testi

Gliserolün kantitatif tayini; katı potasyum hidrojen fosfat ile ısıtma sonucu akroleinin oksidatif dehidrasyonuna dayanır

Akrozom

Bir spermatozoonun baş kısmında asit hidrolazlarla dolu ve fertilizasyon sırasında yumurta membranını eritmeden sorumlu yapı

Aksiyon potansiyeli

Uyarılmış bir hücrenin dinlenme durumundaki membran potansiyelindeki ani değişim

Akson

Nöronların sinyal iletici bölgesi

Aktif taşıma

Belli bir çözücüyü bir membrandan karşıya konsantrasyon gradientinin tersi yönünde taşınması. Bu olay membran içindeki taşıyıcı proteinlerin vasıtasıyla ve enerji (ATP) harcanarak gerçekleşir

Aktin

Bir sarkomerdeki kalın filamentlerin asıl bileşeni olan sitoplazmik iskelet proteini

Aktinin

Hem Z ve hem I bandında bulunan kas proteini

Aktivasyon enerjisi

Bir reaksiyonun başlaması için gerekli olan minimum enerji miktarı: enzim aksiyonu bu enerji seviyesini düşürür

Aktivator

Bir hücrenin aktivitesini arttıran düzenleyici protein (örneğin; gen transkripsiyonu)

Albümin

Karaciğerde sentezlenen ve toplam kan proteinlerinin % 60’ını oluşturan önemli bir plazma proteini

Aldehit

Karbon zincirinin sonunda -CHO grubu, yani karbonl grubu bulunan organik bileşikler

Aldosteron

Adrenal korteks hormonu. Böbreklerden sodyumun yeniden absorpsiyonunu sağlar

Alel

Mutasyonla ortaya çıkan bir genin bir ya da daha fazla moleküler formlarından biridir ve aynı özelliğin farklı versiyonlarını belirtir

Alerji

Bir allerjene aşırı duyarlılık

Alfa sarmal (alfa-heliks)

Polipeptid zincirlerinde düzenli aralıklarla tekrar eden H-bağları. Beta-tabakalarla birlikte proteinlerin ikincil yapısına katkıda bulunan en önemli yapı

Alkilleyici ajan

Biyolojik bir molekülde bir hidrojen atomu ile bir alkil (doymuş organik) grubunun yer değiştirmesini sağlayan maddedir

Alkolik fermentasyon

Oksijensiz ATP oluşturan yolu. NADH elektronlarını asetaldehite transfer eder ve etanol oluşur. Reaksiyonlar glikolizde oluşan piruvatla yeniden başlar ve NAD^+ tekrar ortaya çıkar. Net kazanç: 2 ATP'dir.

Allantois

Sürüngenler, kuşlar ve bazı memeli embriyolarının metabolik atıklarını depolayan ve gaz değişimini sağlayan ekstaembriyonik membran. İnsanlarda bu plesantal kan damarlarını ve idrar kesesini oluşturur.

Allerjen

Yangıya, aşırı mukus salgılanmasına ve sıklıkla hassas kişilerde immün cevaba sebep olabilen normalde zararsız bir madde

Allosterik enzim (allosterik protein)

Genellikle birden fazla alt ünitesi olan ve birkaç çeşitte substrat (ligand) bağlayan enzim (protein). Bir bölgeye bir substrat (ligand) bağlanmış, diğer bölgeye bağlanmayı etkiler. Bu enzimler (proteinler)in aktivite kinetikleri normal M-M kinetiğine uymaz.

Allotip

Bazı protein veya antijenlerle taşınan özellikler

Allozim

Özel bir alel tarafından üretilen herhangi bir enzim

Alkol fermentasyonu

Anaerobik şartlarda glikoliz yoluyla glukozun etanole dönüşümü

Alu dizisi

Alu tekrarları. İnsan ve fare genomunda 300 baz çifti uzunluğunda ve her 5000 kb'da bir tekrarlanan ve *AluI* restriksiyon enzimleri ile kesilen diziler

Alveol

Bronşlardaki fincan şeklindeki keselerdir ki burada gazlar, kan ve dokular arasında sıvı değişimini sağlar

Amfibolik yol

Hem katabolizma ve hem de anabolizma yönü olan metabolik yol

Amfipatik molekül

Hem polar hem de polar olmayan bölgeler içeren molekül (ör. Fosfolipidler)

Amfolit

Hem asit ve hem de baz gibi davranan madde

Amfoterik molekül

Bir asit veya baz gibi davranabilen proton alıp verebilen molekül

Amino asit

Bir amino grubu (NH_2), bir karboksilik asit grubu (COOH^-) ve aynı karbon atomuna kovalent bağla bağlı bir yan grup içeren organik bir bileşiktir. Proteinlerin alt üniteleri

Amniyon

Embriyonun dış membranıdır: amniotaların (amniyotik yumurtalıların) embriyolarının gelişiminin olduğu bu yer sıvıyla dolu bir keseyle kaplıdır

Amonifikasyon

Azot döngüsünde, azotlu atık ve kalıntıların toprak fungusları ve bakterileri tarafından bitkilerin absorbe edebildiği amonyak bileşenlerle çevrilmesi

Anabolit

Anabolizmanın herhangi bir ürünü

Anabolizma

Daha basit öncül maddeler (prekürsörler)den daha kompleks hücre bileşenlerinin yapımı. Endergonik tabiatlı olan bu reaksiyonlar için enerji (ATP) harcanır

Anafaz

Her bir kromozomun kardeş kromatidlerinin karşı kutuplardaki iğ ipliklerine doğru hareket ettiği mitoz safhasıdır. Mayozda ise anafaz I (mayoz) sırasında, kopyalanmış her bir kromozom ve onun homoloğu karşı kutuplara hareket eder. Anafaz II sırasında, her bir kromozomun kardeş kromatidleri karşı kutuplara doğru hareket eder.

Anaplerotik reaksiyon

Krebs döngüsü ara ürünlerinin eksikliğinde, bu maddelerin yapımını katabolizma eden reaksiyonlar bir reaksiyon.

Androjenler

Erkek karakterlerinin gelişmesini sağlayan 19 karbonlu steroidlerden herhangi biri (ör. Testosteron)

Anhidrit

Özellikle asit gibi bir maddeden bir molekül su çıkarılmasıyla elde edilen kimyasal bileşik

Anemi

Kırmızı kan hücrelerinin miktarındaki yetersizlik yada şekil bozukluğuyla sonuçlanan düzensizlik

Anomerler

Karbonil karbon atomunun farklı konumundan kaynaklanan şeker stereozomerleri

Anoploidi

Hücrede, normal kromozom sayısına göre az ya da fazla sayıda kromozom bulunması

Antibiyotik

Mikroorganizmaların özellikle de bakterilerin gelişimini engelleyen ya da onları öldüren doğal ya da sentetik kimyasal ajanlar

Antijen

Bir immün cevaba neden olan organizmayı yabancı olduğu kimyasal madde

Antijen-sunucu hücre Antijeni parçalayabilen ve onu yüzeyindeki özel algaçlara bağlayarak bağışıklık sisteminin diğer hücrelerine sunan (örneğin; makrofaj, dendritik hücre yad a B hücre) hücreler

Antikodon

tRNA'daki üç nükleotidli baz serisi : bir mRNA kodonuyla baz çifti oluşturabilir

Antikor

B hücreleri tarafından Antijen-bağlayıcı reseptör oluşumu ve salgılanması

Antioksidan

DNA ya da diğer yaşamsal moleküllere hasar veren serbest radikalleri nötralize edebilen enzim ya da kofaktör

Antosiyanin

Kırmızıdan maviye fotosentetik yardımcı pigmenti

Anyon-değiştirici kromatografi

Anyonların kromatografik ayırımında kullanılan, katyonik grupların bağlı olduğu polimerik matriks (reçine) sistemi

Apoprotein

Konjuge protein veya protein kompleksinin protein kısmı

Apoptoz (apotosis)

Programlanmış hücre ölümü

Ardışık (tandem) tekrarlar

Bir kromozomda biri biri ardına tekrarlanan kısa DNA dizileri. DNA parmak izinde (DNA fingerprinting) kullanılır

Arkeik

Prokaryotik organizmaların evrimsel olarak farklı bir grubu

Arkeyan

Yaşamın ortaya çıktığı çok uzun zaman dilimi (yaklaşık 3-4 milyar yıl önce)

Acetil coenzyme A

Asetil-CoA; Sülfidril grubu asetilenmiş bir koenzim A türevidir

Asit

Diğer çözgenlere ya da su moleküllerine H^+ iyonu veren çözünmüş herhangi bir madde

Asit anhidrid

İki asitin asidik gruplarından suyu yapan bileşenlerin (H^+ ve OH^-) ayrılması sonucu oluşan herhangi bir bileşik

Asit-baz dengesi

Ekstraselüler sıvının çok asidik ve çok bazik olmadığının ifadesi, çözünmüş iyonların konsantrasyonlarını kontrol eden bir sonuç

Atom

Olağan yöntemlerle parçalanamayan, uzayda yer kaplayan ve bir kütleyle sahip maddenin temel birimi

Atom sayısı (numarası)

Bir atomun çekirdeğindeki protonların sayısıdır: bir elementi tanımlar

ATP

Adenozin trifosfat : adenin, riboz ve üçlü fosfat gruplarından oluşmuş nükleotittir. Hücrelerdeki asıl enerji taşıyıcısı

ATP sentaz

ATP'nin oluşumunda bir enzim olarak rol oynayan membrana bağlı aktif taşıma proteini

ATP/ADP döngüsü

Fosfat grup taşıyıcıları aracılığıyla ATP ve ADP'nin birbirlerine dönüşüm şekilleri

Ayrıştırıcılar

Organizmaların kalıntılardan, ürünlerden ya da atıklarından karbon ve enerji elde eden heterotrof bakteri ya da funguslar

Azot döngüsü

Azotun atmosferden okyanus, sediment, toprak, besin zincirine ve sonra tekrar atmosfere geri döndüğü döngü

Azot fiksasyonu

Azot gazının, bitkilerin topraktan alabileceği formlara dönüştürülmesi (bazı bakteriler azot bağlar)

B hücresi

B lenfositlere bakınız

B lenfosit

Antikor molekülleri salgılayan beyaz kan hücreler. Plazma hücreleri olarak da adlandırılır.

Bağışıklık sistemi

Belli tehditlere karşı antijenleri tanıyıp bağlayan vücut sistemi

Bakteri

Prokaryotik organizmaların en yaygın ve farklı grubu

Bakteriyal konjugasyon

Plazmit DNA'sının bir prokaryotik hücreden diğerine transferi

Bakteriyofaj

Bakterileri enfekte eden bir virüs

Baz

Suda çözündüğünde H^+ iyonlarını alan herhangi bir madde. Ayrıca nükleik asitlerde azotlu bileşen

Bazal gövde

Sil yada kamçının üzerinde olduğu bir organeldir: sentriole benzer

Bazal metabolik hız

Yemekten uzun süre sonra bir bireyin dinlenme halindeki oksijen tüketim hızı

Bazofil

Yangı esnasında hızlıca histamin salgılayan beyaz kan hücreler

Besin ağı

Besin zincirlerinin karşılıklı bağlantıları

Besin pramidi

Sağlıklı bir diyeti meydana getiren farklı besinlerin oranlarını gösteren şemalar

Besin zinciri

Birincil üreticiler (ototroflar) tarafından tutulan enerjinin, ekosistemin daha yüksek besin seviyelerine doğru doğrusal akışı

Beta dönüşü

Poliipeptitin kendi üzerinde geri dönmesi için sıkı bir dönüş içinde düzenlenmiş dört amino asitten ibaret polipeptitlerdeki ikinc yapılarından biri

Beta-tabakalar (beta kırmalı tabaka)

Poliipeptid zincirleri arasında paralel veya ant-paralel olarak kurulan H-bağları. Alfa-sarmallarla birlikte proteinlerin ikincil yapısına katkıda bulunan en önemli yapı

Beyaz kan hücresi

Lökosit. Spesifik olmayan savunma, basit konakçı savunması ve kazanılmış bağışıklıkta görev yapan bir kan hücresi tipi (ör eozinofil, nötrofil, makrofaj ve lenfosit)

Biyojeokimyasal döngü

Canlı nesneler aracılığıyla çevresel haznelerden elementin canlı sistemlere ve oradan tekrar çevreye geri dönmesi

Biyolojik saat

İç tempo ölçüm mekanizması: çevresel değişikliklere karşı vücudun günlük ve mevsimsel aktiviteleri ayarlaması

Biyoluminesans (biyo ışınım)

Canlı bir organizma ile floresan ışığın üretilmesi

Biyomas (biyokütle)

Bir ekosistemdeki tüm organizmaların toplam ağırlığı

Biyopterin

Pterinden elde edilen ve oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarına katılan enzimatik bir kofaktör

Biyosfer

Organizmaların yaşadığı dünyanın su, kabuk ve atmosfer bölümü

Biyotin

Karboksilasyon reaksiyonlarında enzimatik kofaktör olarak rol oynayan suda eriyen bir vitamin

Blastomer

Hayvan zigotunun bölünmesi sırasında şekillenen çekirdekli hücrelerden küçük olanları

Blastosit

Erken memeli gelişim basamağı: sıvı dolu bir boşluğu çevreleyen iki tabakalı hücreler

Blastula

Bölünmenin erken ürünü: Sıvı dolu boşluğu kuşatan blastomerlerin bir tabakası

C3 bitkisi

Karbon fiksasyonunun ilk basamağında üç karbonlu PGA (fosfogliser aldehit)'i oluşturan bitki

C4 bitkisi

Karbon fiksasyonunun ilk basamağında dört karbonlu okzaloasetatı oluşturan bitki

Calvin-Benson döngüsü

Fotosentezin ışığa bağımlı olmayan döngüsel reaksiyonlarıdır. ATP ve NADPH kullanılarak CO_2 'den şekerler oluşturulur

CAM bitkisi

C4 yolunun tekrar-tekrar dönmesiyle karbonu fikse edipen, stomalarını sadece geceleri açarak suyu tasarruf eden bitkiler

CD4 Lenfosit

HIV'i bağlayabilen bir reseptöre sahip beyaz kan hücresi (örneğin; T hücresi)

cDNA Revers transkriptaz enzimini kullanarak bir mRNA zincirinden DNA'nın oluşturulması

Çift kutuplu mitotik iğ

Mitoz ya da mayoz sırasında hassas biçimde kromozomların hareketini sağlayan mikrotübüllerin dinamik dizisi

cis ve trans izomerler

Geometrik izomerler

Çözünen (solut)

Bir çözeltide çözülmüş her hangi bir madde

Dalga uzunluğu

Hareket halindeki enerjisinin dalga şekli. İki ardışık dalgaının en dış noktaları arasındaki yatay uzaklık

Dalton

Tek bir hidrojen atomunun ağırlığı ($1/6.02 \times 10^{23} = 1.66 \times 10^{-24}$ g)

Delesyon

Bir kromozom segmentinin kaybıdır. Bir DNA molekülünün bir ya da daha fazla bazının kaybolmasına neden olan bir mutasyon

Denatürasyon

Bir proteinin ya da bazı diğer kompleks moleküllerin üç boyutlu yapısının hidrojen bağlarının kırılmasından dolayı çözülmesi (bozulması)

Dendrit

Bir nöronun hücre gövdesinden çıkan kısa, ince uzantısı: Sinyal giriş bölgesi

Dendritik hücre

Antijen sunucu beyaz kan hücresi tipidir

Denitrifikasyon

Belli bazı toprak bakterilerinin nitrit ya da nitratı gaz halindeki azot (N_2) ve azot dioksit (N_2O)' çevirmesi

Dış iskelet

Dış iskelet (örneğin; sertleşmiş artropod epidermi)

Difüzyon

Benzer moleküllerin ya da iyonların konsantrasyonlarının az olduğu tarafa doğru net hareketi

Diploid

İnterfazdaki bir hücre çekirdeğinde kromozomun her tipinin çift sayıda olması durumu (örneğin; homolog kromozom çiftleri)

Dipol

Atomları (grupları) çevresinde, eşit olmayan bir şekilde dağılmış, elektrik yüküne sahip olan, su gibi molekülleri tarif etmek için kullanılır; hem pozitif hem de negatif yüke sahip bir molekül

Diprotik asit

İki tane ayrılabilen protona sahip bir asit. ör. karbonik asit, bikarbonat, glisin

Disakkarid

Yaygın bir oligosakkariddir; kovalant bağla bağlı ki şeker monomeri

Dissosiasyon sabiti

İki veya daha çok biyomolekül kompleksinin bileşenlerine ayrılması için gereken denge sabiti (K_d). ör. bir enzimden bir substratın ayrılması. Konjüge baz ve protona ayrılan bir asidin dissosiasyon sabiti (K_a)

DNA

Deoksiribonukleik asit. Tüm yaşayan organizmalar ve çoğu virüsler için kalıtsal bilginin esas taşıyıcısı

DNA çipi

Bir cam plaka üzerinde DNA spotlarının mikrodizisidir; genlerin ekspresyonunun şeklinin açıklanması çalışmalarında kullanılır

DNA ligaz

DNA molekülündeki kırıkları birleştiren, tamir eden enzimdir; Replikasyon boyunca yeni DNA fragmentlerini bağlar

DNA parmak izi

DNA'nın kişiye özgü kesilim profili. Restriksiyon fragmenti uzunluk polimorfizmi (RFLP) olarak da adlandırılır

DNA polimeraz

DNA'yı tamir eden ve replikasyonunu katalizleyen enzim

DNA replikasyonu

Hücre bölünmeden önce DNA moleküllerinin birer kopyalarını oluşturma

Doğal katil hücre

Doğal öldürücü hücre. Tümör hücreleri ve virüsle enfekte olmuş hücelere dokunup-öldüren lenfositler

Döllenme

Bir sperm çekirdeğinin ve bir yumurta çekirdeğinin birleşmesidir; sonuçta bir zigot oluşur

Doz telafisi

Gelişimin ilk basamaklarında başlayan eşeyssel hücreler arasındaki gen ifadelerini dengeleyen kontrol mekanizması

Duplikasyon

Birkaç adet, yüzlerce, hatta binlerce kez tekrar eden DNA dizisi

Edinsel (kazanılmış bağışıklık)

Daha önce karşılaşmış oldukları patojenlerle veya antijenlere karşı T ve B hücre popülasyonlarının etkinliğindeki artışı ifade eder

Efektör hücreler

İmmün cevap esnasında antijen taşıyan ajanları bulmada ve parçalamada görev alan farklılaşmış lenfositler

Ekzon

mRNA'nın protein kodlayan (translasyon) bölgesi

Ekzositoz

keseciğin (vazikül) plazma membranı ile kaynaşp bütünleşmesi sonucu içeriğini hücre dışına salması

Elektrik gradyenti

Bitişik alanlar arasında elektrik yükünde bir farklılık

Elektron

Atom çekirdeğinin etrafındaki bir orbitali işgal eden, dalga ve partiküle olan benzerliğiyle maddenin negatif yüklü birimi

Elektron transfer fosforilasyonu

Oksijenli solunumun son aşaması; elektronlar mitokondriyel elektron transfer zinciri boyunca oksijene kadar akar. Bu akış ATP oluşumunu sağlayan bir elektrokimyasal grediyent oluşturur

Elektron transfer zinciri

Elektronları biri biri peşi sıra alan membrana bağlı enzim dizileridir. Az miktarda enerji salınımını sağlayarak onun kullanışlı halde tutulmasını sağlarlar

Element

Aynı atom sayısına sahip atomların tümünü oluşturan madde

Endokrin sistem

Hormon ve diğer kimyasal salgılarla sinir sistemi ile bağlantılı olarak hücre, doku ve organlar arasındaki integratif sistem

Endoplazmik retikulum

ER. Çekirdek zarında başlayan ve sitoplazma boyunca uzanan organelidir. Düz ER membran lipitlerini düzenler, yağ asitlerini parçalar ve bazı toksinleri etkisiz hale getirir. Sitoplazmik yüzeyinde ribozomlara sahip granüllü ER yeni polipeptid zincirlerini modifiye eder

Endositoz

Bir maddenin hücreye alınımı; maddenin etrafında plazma membranı bir kesecik oluşturur

Enerji

İş yapabilme kapasitesi

Enerji pramidi

Bir ekosistemin besinsel yapılarının şemasıdır; her bir besin seviyesindeki kullanılabilir enerjiyi gösterir

Enzim

Kimyasal bir reaksiyonu hızlandıran proteinin (ya da, nadiren RNA)

Eozinofil

Solucan gibi hücre dışı parazitlere karşı rol oynayan beyaz kan hücreleri

Epifiz (pineal) bezi

Melatonin salgılayan ışığa duyarlı endokrin bezi. Melatonin melanın gibi tirozinden ancak farklı bir yolla yapılır

Esas amino asit

Bir hayvanın sentezleyemediği ve besinlerden almak zorunda olduğu amino asit

Esas yağ asidi

Bir hayvanın sentezleyemediği ve besinlerden almak zorunda olduğu yağ asidi

Eşey kromozomları

Belli kombinasyonlarda yeni bireyin eşeyini belirleyen kromozomlar (ör X ve Y).

Eşeyli üreme

Mayoz, gamet oluşumu ve döllenmeyle genetik olarak çeşitli döllerin üretimi

Eşik (threshold)

Uyarılabilir hücreler için (örneğin; bir nöron ya da kas hücresi), dinlenme halindeki membran potansiyelindeki minimum değişim miktarının sebep olduğu aksiyon potansiyeli

Etki artırıcı (enhancer)

Transkripsiyon düzenleyici molekülleri bağlayan DNA' daki küçük bir dizi

FAD

Flavin adenin dinukleotid. Nukleotid koenzim; reaksiyonlar arasında proton (H^+) ve elektron transferi yapar

Fenotip

Gen etkileşimlerinden ve gen-çevre etkileşimlerinden ortaya çıkan bir bireydeki gözlenebilir özellik ya da özellikler

Feromon

Hormone-like exocrine gland secretion; diffuses through air and affects a different member of the same species. Hormon benzeri ekzokrin bez salgısı; hava ile difüze olur ve aynı türlerin farklı üyelerini etkiler

Fikobilin

Kırmızıdan maviye fotosentetik yardımcı pigment

Fitokrom

Işığa duyarlı bir pigment. Bu pigmentin kontrollü aktivasyonu ve inaktivasyonu büyüme, dallanma ve çiçeklenme gibi birçok bitki aktivitesini düzenler

Floem

Şekerleri, çözülmüş maddeleri vasküler (damarlı) bir bitki boyunca taşıyan kompleks bir doku

Fonksiyonel grup

Karakteristik özellikleriyle bir organik bileşiğin karbon iskeletine kovalent bağla bağlı bir atom yada atom grubu

Fosfolipit

Bir fosfat gruplu lipid. Biyolojik membranların esas yapı birimi

Fosfor döngüsü

Fosforun topraktan besin zinciri vasıtasıyla okyanus sedimentlerine sonrada tekrar toprağa dönmesi

Fosforilasyon

Bir fosfat grubunun enzim aracılığıyla moleküller arasında transferi

Fotoreseptör

Işığa duyarlı sensör hücreler

Fotosentez

Organizmaların güneş ışığını kullanarak CO₂ ve H₂O'yu şekerlere dönüştürdüğü işlem

Fotosistem

Fotosentetik hücrelerde, membrana bağlı, ışığı yakalayan pigmentler ve diğer moleküller kümesi

FSH

Folikül-uyarıcı hormon. Hipofiz bezinin ön lobundan üretilir ve salgılır; her iki eşeyde üremeyi sağlayan bir role sahiptir

Gen

Anne babadan yavruya geçen DNA'daki kalıtsal bir özelliğin bilgisini taşıyan birim

Gen kontrolü

Spesifik bir genin neden, nasıl ve ne zaman ve kullanılacağına karar veren moleküler mekanizma

Gen kütüphanesi

Bir genomun çoğunu ya da tümünü ifade eden klonlanmış DNA fragmentlerini içeren konakçı hücreler koleksiyonu

Gen lokusu

Bir genin kromozomdaki yeri

Gen mutasyonu

Bir protein ürününde değişikliklerle sonuçlanabilecek, genin nükleotid dizisindeki küçük ölçekli değişim

Genetik bozukluk

Birinin genetik materyalindeki kalıtsal arızadır; ciddi sağlık sorunlarına neden olabilir

Genetik kod

DNA' daki (daha sonra mRNA'daki) üçlü nükleotidler (kodonlar) ve kendilerine özgü amino asitleri bağlayıp ribozoma taşıyan tRNA'ların üçlü nükleotidleri (antikodon) ile kodonlar arasındaki baz çifti oluşumu ve polipeptid zinciri yapımı ile sonuçlanan olaylar dizisini tanımlamak için kullanılan terim

Genetik mühendisliği

Bir organizmanın DNA'sının manipulasyonudur, fenotip bakımından genellikle en az bir değişimi amaçlar

Genom

Bir türdeki haploid sayıdaki kromozom setindeki tüm DNA (ör. İnsanın her hücresinde iki genom vardır; bir anneden diğeri babadan)

Genomik

İnsan ve diğer organizmalarda gen ve gen fonksiyonlarının çalışması

Glikoliz

Glukozun iki piruvat molekülüne yıkılması. Aerobik solunum ve fermentasyonun ilk basamağı

Günlük ritim (sirkadiyen ritim)

Yaklaşık 24 saat süresi uzunluğundaki döngüde tekrar eden biyolojik aktivite

Hafıza hücresi

İmmün cevap sırasında oluşan B yada T hücresidir; İkinci bir immün cevaba kadar dinlenme fazında kalır ve daha kuvvetli bir cevaba ortaya çıkar

Haploid sayı

Türün karakteristik kromozom tiplerinden her birinin bir adet bulunması

Hem grubu

Oksijeni tersinir bağlayan demir içeren fonksiyonel grup

Hemogloblin

Kırmızı kan hücrelerindeki solunum proteini; dört polipeptid zinciri ve dört hem grubundan oluşur

Heterotrof

Organik bileşiklerini kendisi yapamayan organizma; ototroflarla, diğer heterotroflarla ya da organik atıklarla beslenirler

Hidrofobik madde

Suda çözünmeye dirençli polar olmayan molekül(yağ ve petrol gibi)

Hidrojen bağı

Kovalent bağla bağlı hidrojen atomu ile negatif yüklü farklı bir atom (örneğin; oksijen, flor ya da azot) arasındaki moleküller etkileşim (ör. İki su molekülü biri birine hidrojen bağı ile bağlanır)

Hidroliz

Bir molekülün parçalandığı enzimatik bir kırılma reaksiyonudur ve suyun bileşenleri (OH⁻ ve H⁺) fragmentlerin her birine bağlanır

Hidrolojik döngü

Güneş enerjisi yardımı ile suyun okyanuslardan atmosfere buharlaşması, yağmur olarak toprağa

yağması ve oradan da tekrar deniz ve okyanus gibi su ortamlarına geri dönmesi ile sonuçlanan su döngüsü

Hipertonik çözelti

İki solüsyondan veya sıvıdan daha yüksek çözünen konsantrasyonuna sahip olanı

Hipofiz (pituitar) bezi

Diğer bezler ve organların kontrolü için hipotalamusla etkileşim içinde olan endokrin bezi

Hipotonik çözelti

İki solüsyondan veya sıvıdan daha düşük çözünen konsantrasyonuna sahip olanı

Histamin

Bir immün cevap sırasında mast hücreleri tarafından salınan kimyasal; yangı ve diğer alerji belirtilerine katkıda bulunur

Homeostasis

Hücre aktiviteleri için iç çevrenin kimyasal ve fiziksel yönlerden uygun içinde bulunması

Homeotik gen

Temel genlerin sınıfından biridir; embriyonik gelişim boyunca vücut kısımlarının belirlenmesine yardım eder.

Homolog kromozom

Kromozomların çiftinden biri; boyut, şekil ve gen dizileri aynıdır, her biri farklı bir ebeveynden kalıtsal olarak geçer. Farklı eşey kromozomları da homolog olarak düşünülür

Horizontal gen transferi

Konjugasyon ya da diğer işlemlerle aynı veya farklı hücreler arasında genetik materyalin hareketi

Hormon

Vücudun bir kısmında oluşturulan, diğer kısmının üzerinde rol oynayan kimyasal sinyal molekülü; Hayvanlarda endokrin bezlerin, endokrin hücrelerin ya da nöronların bir ürünüdür. Bitkilerde primer sürgün ya da kök hücrelerinin bir ürünü

Hücre

Kendi kendine çoğalabilen ve canlı kalma yeteneğindeki en küçük canlı birim

Hücre dışı sıvı

Çoğu hayvanda sıvının hepsi hücrelerde bulunmaz; plazma (kanın sıvı kısmı) artı dokular arasındaki sıvıyı ifade eder

Hücre döngüsü

Bir hücre bölünmesinden diğerine gerçekleşen olaylar dizisi. Bir döngüyü interfaz, mitoz ve sitoplazmik bölünme oluşturur

Hücre duvarı

Çoğu hücrenin plazma membranını kuşatan yarı sert, geçirgen bir yapı: hücrelerin şeklini ve biri biriyle olan ilişkilerinin korunmasına yardım eder

Hücre farklılaşması

Hücre soylarının seçici olarak aktive olan genlerle yapı ve fonksiyonda özelleşmeye gitmeleri

Hücre kabuğu Aktin filamentleri ve plazma membranının hemen altındaki diğer proteinlerin üç boyutlu birleşimi

Hücre plağı

Bölünen bir bitki hücresinde, disk şeklinde bir yapı olup hücre duvarı ve duvarın her iki yanında hücre membranı bulunduran yapı

Hücre teorisi

Tüm organizmaların hücreler olarak adlandırılan benzer birimlerinden ibaret olduğu düşüncesi

Hücreler arası (interstitial) sıvı

Hayvan hücreleri arasında ve dokuları arasındaki hücre dışı sıvı

Hücreler arası köprüler

Bitişik hücrelerin fiziksel, kimyasal yada her ikisi bakımından etkileşimde olduğu bir bölge

İç iskelet

Omurgalıların kemik ve kıkırdaklı iç omurgası; destek ve vücudu hareket için iskelet kaslarıyla çalışır

İkincil mesajcı

Dışardaki bir hormonal sinyale aracılık eden hücre içindeki molekül (ör, cAMP ve GTP)

İlk (birincil) immün cevap

Beyaz kan hücrelerinin ilk kez antijenle karşılaşmasıyla ortaya çıkan savunma biçimi. Antikor ve hücresel bağışıklığı içerir

İmmünooglobulin

Antikor proteinlerinin beş sınıfından biridir. (örneğin; IgG)

insan gen terapisi

Genetik bir hasarı onarmak ya da bir hastalığa direnci arttırmak için bir insana normal ya da değiştirilmiş genlerin transferi

İnserasyon

Bir DNA ipliğine bir veya birkaç bazın eklenmesini içeren mutasyon

İntron

Translasyondan önce primer (öncü) mRNA'dan uzaklaştırılan ve protein kodlamayan gen dizisi

İnversyon

DNA'nın bir bölümünün ayrılıp ters yönde aynı yere girmesini ifade eden mutasyon şekli

İyonik bağ

Karşıt yüklerin çekimiyle birbirine tutunan iyonların arasındaki etkileşim

İyonize olmayan radyasyon

Elektronları daha yüksek enerji seviyelerine yükseltebilen fakat onları koparamayan radyasyon çeşidi

İyonize radyasyon

Atomlardan elektronları fırlatacak düzeyde enerjiye sahip radyasyon çeşidi

İzotonik çözelti

Karşılaştırıldıklarında diğer sıvı gibi aynı çözünen konsantrasyonuna sahip sıvı

İzotoplar

Bir elementin nötron sayıları bakımından farklı formları (ör. ^{12}C ve ^{13}C veya ^{14}N ve ^{15}N)

Işığa bağımlı reaksiyonlar

Fotosentezin ilk aşaması. Güneş ışığı enerjisi yakalanır ve kullanılan yola bağlı olarak kimyasal enerjiye (ATP, NADPH ya da her ikisine) dönüştürülür

Işıktan bağımsız reaksiyonlar

Fotosentezin ilk aşaması. Bu aşamada ATP ve NADH kullanılarak CO_2 'den şekerler oluşturulur. Calvin- Benson döngüsü olarak da bilinir

Jel elektroforezi

Elektrik uygulanmış bir jel matrisinde moleküllerin yük ve boyutlarına göre ayrılması

Kalsiyum pompası

Kalsiyum iyonları için özel olan membrana bağlı aktif taşıyıcı protein

Kanser

Kötü huylu hücre oluşumu: anormal şekilde bölünen hücre kitlesidir ve vücutta yayılabilir

Karbon döngüsü

Karbonun atmosferden besin ağlarına, okyanus sularına, kayalara ve tekrar atmosfere dönme hareketi

Kardeş kromatidler

Mayoz yada mitozda birbirinden ayrılana kadar sentromere bağlı iki özdeş DNA (ve bağlı proteinlerden meydana gelen) yapıdır; daha sonra her biri ayrı bir kromozom olur

Kardeş olmayan kromatidler

İki homolog kromozmun kromatidleri. Mayoz sırasında crossingover bu kromatidler arasında olur

Karotenoid Kırmızıdan sarıya yardımcı pigment

Katabolizma

Daha kompleks bileşiklerin daha basit maddelere parçalanması. Eksergonik tabiatlı olan bu reaksiyonlar sonucu enerji (ATP) açığa çıkar

Kemoreseptör

Kimyasal uyarıcılara cevap veren reseptör

Kemotaksin

Hayvanlarda fagositik beyaz kan hücrelerini cezbeden kimyasal bir sinyal

Kilokalori (kcal)

Bin kalori ısı enerjisi. Bir kilogram suyun sıcaklığını 1 °C arttırmak için gerekli olan ısı enerjisi. Besinlerin enerji içeriğinin ölçülmesinde standart birim (1 cal= 4.2 joule)

Kimyasal bağ

İki yada daha fazla atom ya da iyonun elektron yapıları arasındaki bir birlik

Kimyasal denge

Tersinir bir kimyasal reaksiyonun kararlı kalmasında girenlerin ve ürünlerin konsantrasyonlarındaki durum

Kimyasal sinaps

Bir presinaptik nöron ve bir postsinaptik hücre arasındaki ince yarıktır. Nörotransmitter moleküller burdan karşıya difüze olur

Klonlama vektörü

İçine eklenen yabancı DNA ile birlikte bir konakçı hücrede replike olabilen DNA molekülü

Klorofil a Esas fotosentetik pigment

Kloroplast

Bitkilerde ve birçok protistte fotosentez organeli

Kodon

Bir aminoasiti kodlayan yada translasyonu durdurucu yada başlatıcı sinyal olarak görev yapan bir mRNA ipliğindeki üçlü baz dizisi

Koenzim

Bir enzimatik reaksiyona katılan ve reaksiyon sırasında tersinir olarak modifiye olabilen küçük molekül

Kohezyon (yapışkanlık)

Basınç (gerilme) altına kırılmalara karşı koyma kapasitesi

Kök hücre

Sayırsız bölünebilen farklılaşmamış hayvan hücresi; farklılaşan yavru hücrelerin bir kısmı özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilir

Kortizol

Adrenal korteks hormonu: Glikokortikoidlerin düzenlenmesinde ve strese cevapta rol oynar

Koryon

Bazı memelilerde plasentanın bir parçası olan dış embriyonik membran

Kovalent bağ

İki atom arasındaki bir yada daha fazla elektronun paylaşımı

Kreatin fosfat

Kas hücrelerinin enerji kaynağı: ATP'den ADP'ye fosfat transfer eder

Krebs döngüsü

Piruvatın CO_2 ve H_2O 'ya parçalandığı oksijenli solunumun ikinci aşamasıdır. Bir glukoz 2 piruvata dönüştüğünden Krebs iki kez tekrar eder ve sonuçta 2 ATP, 6 NADH ve 2 FADH_2 oluşur. Ökaryotlarda mitokondride, prokaryotlarda sitoplazmada oluşur. Oksijensiz şartlarda gerçekleşmez

Kromatin

Bir çekirdekte tüm DNA molekülleri ve ona bağlı proteinlerin meydana getirdiği yapı

Kromozom

Bir DNA molekülü ve proteinlerin birleşiminden oluşan yoğun yapı

Krossing over

Mayozun profaz 1 evresinde homolog kromozom çiftinin kardeş olmayan iki kromatidi arasındaki segmentlerin karşılıklı değişimi: yeni alel bileşimleriyle sonuçlanır

Ksantofil

Sarı-turuncu karotenoid. Yardımcı bir pigment

Ksilem

Vasküler bitkilerde, suyu ve çözünmüş maddeleri hücre duvarlarıyla birbirine bağlı borular aracılığıyla taşıyan kompleks ancak ergenlikte ölü olan doku

Kütle numarası

Bir atomun çekirdeğindeki proton ve nötronların toplamı

Laktasyon

Yalnızca memelilerde, meme bezleri vasıtasıyla süt salgılanması

Laktat fermentasyonu

ATP oluşumunun oksijensiz yoludur. Glikoliz'den gelen piruvat üç karbonlu laktata dönüştürülür ve NAD^+ yenilenir. Yani piruvat NADH'taki protonu alarak laktik asite dedüklenir ve NAD^+ yeniden ortaya çıkarak glikolizi mümkün kılar. Bu nedenle glikoliz hem oksijenli ve hem de oksijensiz şartlarda gerçekleşir. Net enerji kazancı: 2 ATP'dir

Lateral gen transferi

Konjugasyon ya da diğer işlemlerle hücreler arasında genetik materyalin hareketi

Lenf Lenfatik sistemi oluşturan damarlardaki sıvı

Lenf düğümü

Lenfi filtreleyen lenfositlerle sarılı lenfoid yapı

LH

Luteinize edici hormon. Erkeklerde ve kadınlarda üremeyi sağlayan hipofiz (pituitar) ön lobu hormonu

Lipid çift tabakası

Genel olarak fosfolipidlerden oluşan çift lipid tabakası. Tüm hücre membranlarının temel yapısı

Lipidler

Katı yağlar, sıvı yağlar, fosfolipitler ve steroller gibi polar olmayan hidrokarbonlar

Lizozom

Hücre içi sindirim organeli. Asidik bir ortama sahip olup hidrolitik enzimler içerir. Hücrenin midesi gibi algılanabilir

Makrofaj

Spesifik olmayan savunma ve bağışıklıkta rolü olan fagositik beyaz kan hücresi

Mast hücresi

Yanğı ve alerjilerde rolü olan histamin salgılayan beyaz kan hücreleri

Mayoz

Bir ana hücrenin diploid ($2n$) kromozom sayısını haploid (n) sayıya çeviren bölünme çeşidi. Bu bölünme ile hayvanlardaki gametler (sperm ve yumurta), bitkilerde ise sporlar oluşur

Melanin

İnsan derisini ultraviyole radyasyondan koruyan kahverengimsi-siyah pigment. Tirozin amino asitinden yapılır

Mesajcı RNA (mRNA)

mRNA. Gen transkripsiyonunun tek zincir RNA ürünü; Ribozoma bağlanır ve protein kodlar

Metabolik yol

Enzim aracılığı ile olan ve hücrelerin yapılmasından hücrelerde madde yıkımına kadar olan bir seri reaksiyon dizisi

Metabolizma

Tümü kontrollü, hücrelerin enerji sağlama ve kullanma, maddeleri depolama, parçalama ve bertaraf etmekten sorumlu enzimlerle gerçekleşen kimyasal reaksiyonların tümü

Mikrofilament

Sitoplazmik iskelet elementi; Aktin altbirimlerinden oluşur. Hareket ve hücrelerin yapısal bütünlüğüyle ilgilidir

Mikrotübül

Sitoplazmik iskelet elementi; Tubulin altbirimlerinden oluşur. Hücre şekli, büyüme ve hareketine katkıda bulunur. İğ iplikçiklerinin yapan protein

Mineral

Doğal jeolojik olaylar sonucu oluşmuş bir element veya inorganik bileşik; birçoğu normal metabolik fonksiyon için gereklidir

Mitokondri

ATP oluşturma organeli. oksijenli solunumda solunumun ikinci (Krebs döngüsü) ve üçüncü aşaması (ETZ)'nın geçtiği organel

Mitoz

Ana kromozom sayısının yavrusunda korunduğu bölünme şekli; Büyüme, doku tamiri ve sıklıkla ökaryotların eşeysiz üremesinin temelini oluşturur

Miyofibril

Bir iskelet kası lifi içindeki iplik benzeri çapraz bağlı yapılar

Miyogloblin

Kalp ve iskelet kası hücrelerinde bol bulunan bir solunum proteini

Miyozin

Bir sarkomerin kalın filamentlerini oluşturan motor protein

Molekül

Aynı ya da farklı elementlerin kimyasal bağlarla bağlandığı iki ya da daha fazla atomdur (ör, H₂O, O₂ gibi küçük moleküller olabileceği gibi bir DNA zinciri de bir moleküldür)

Monosakkarit

Oligosakkarit ya da polisakkaritlerin temel bileşenleri olan basit şekerler (örneğin; glukoz)

Motor nöron

Sinyalleri merkezi sinir sisteminden kaslara ya da salgı bezi hücrelerine yayan nöronlar

Motor protein

Hücre hareketinde rolü olan mikrotübüller ya da mikrofilamentlerle birleşmiş protein (ör, aktin, miyozin)

Mum (vax)

Uzun zincirli alkoller ya da karbon halkalarına bağlı uzun zincirli yağ asitlerinden oluşan lipid

Mutasyon

DNA 'daki kalıtsal değişiklik

NAD⁺

Nikotinamdi adenin dinukleotit. Bir nukleotid koenzim; İndirgenmiş formu NADH

Nakavt (knock-out) deneyi

Bir genin fonksiyonunu çalışmak için canlıdan o geni ya çıkarıp almayı ya da ekspresyonunu tamamen durdurmayı sağlayan çalışmalar

Negatif geri bildirim mekanizması

Değişimi tersine çeviren bazı aktivite tetikleyicilerine verilen cevap sonucu değişen bir durumdaki homeostatik bir mekanizma

Negatif kontrol

Gen ekspresyonunda transkripsiyonu ya da translasyonu durduran ya da yavaşlatan düzenleyici proteinlerin yaptığı iş

Neoplazm

Büyüme ve bölünme üzerine olan kontrolün kaybolması sonucu oluşan hücre kitlesi (tümör)

Nitrifikasyon

Toprak bakterileri tarafından amonyağın nitrata dönüşümü

Nörotransmitter

Bir nöronun aksonunun uçları tarafından salınan sinyal molekülü

Nötrofil

beyaz kan hücrelerinin en çok bulunan bir tipi; patojenleri yutar ve yangıya karşı cepata rol oynarlar

Nötron

Bir atomun çekirdeğinde bulunan kütleyle sahip fakat yüksüz sub-atomik parça

Nuklear zar

Ökaryotların çekirdeğini çevreleyen çift katmanlı lipid membran

Nukleik asit

Fosfat gruplarıyla biri birine bağlı nukleotidlerden oluşmuş tek ya da çift iplikli molekül (DNA, RNA)

Nukleik asit hibridizasyonu

Farklı kökenlerden gelen DNA ya da RNA'lar arasındaki komplementer baz çifti oluşması

Nukleoid

Bakteri hücrelerinde fiziksel olarak organize olmuş fakat bir membranla sitoplazmadan ayrılmayan DNA bölgesi

Nukleotid

Beş karbonlu bir şeker, bir azotlu baz ve bir fosfat grubu içeren küçük organik bileşik (DNA veya RNA'nın yapı birimleri)

Nukleozom

Histon proteinleri etrafına sarılı olan ökaryotik DNA'nın küçük bir kısmı

Nukleus

Ökaryotik bir hücrede DNA'yı fiziksel olarak sitoplazmadan ayıran organel

Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu (redoks reaksiyonu)

Elektronların reaktan molekülleri arasındaki transferi

Oksijenli solunum

ATP oluşturma sürecinin oksijen bağımlı yoludur. Burada glukoz glikoliz, Krebs döngüsü ve elektron taşıma fosforilasyonunu içeren çeşitli adımlarla CO₂ ve H₂O'ya kadar parçalanır. Tipik net kazanç: 36 ATP'dir

Oksitosin

Arka hipofiz (putiatri) hormonu; Laktasyon ve hamilelikten sonra uterusun daralmasına neden olur. Ayrıca bazı memelilerde sosyal davranışı etkiler

Oosit

Olgunlaşmamış yumurta

Operatör

Operonun bir parçası; Düzenleyici bir protein için bağlanma bölgesi

operon

Birden fazla bakteri genini kontrolü altında tutan promotör-operator dizisi

Organel

Ökaryotik sitoplazmada membranla sınırlı oluşumlar; bir ya da daha fazla özel metabolik fonksiyonları yerine getirirler

Organik bileşik

Karbon ve hidrojen içeren molekül; ayrıca oksijen, azot ve diğer elementleri de içerebilir

Osmoz

Seçici geçirgen bir membranla ayrılan iki bölge arasında suyun difüzyonu

Otomatik DNA dizisi

DNA'nın bir bölgesindeki nukleotit dizisini belirleyen mekanik metoddur. Floresan izleyicilerle lazer belirleme ve jel elektroforezini kullanır

Ototrof

Bir çevresel enerji (ör güneş ışığı ve su) kaynağı ve CO₂ 'ın karbonunu kullanarak kendi besinini yapan bir organizmadır

Otozom

Bir türün dışısında ve erkeğinde aynı olan herhangi bir tip kromozom

Ovaryum (yumurtalık)

Çiçekli bitkilerde, bir ya da daha fazla karpelin genişlemiş tabanı. Çoğu hayvanda, yumurtayı oluşturan dişi gonad

Ovulasyon

Aşırı LH salınımı ile inüklenen ovaryumdan sekonder oositin salınması

Ovum

Olgunlaşmış sekonder oosit; olgunlaşmış yumurta

Ozmotik basınç

Suyun seçici geçirgen bir membran boyunca bir hücre içine veya kapalı bir bölgeye difüzyonuna karşı koyan hidrostatik basınç

Ökaryotlar

Ökaryotik (çekirdekli) hücreler; tüm protistalar, bitkiler, mantarlar ve hayvanlar

Östrojen

Yumurtalardan salınan kadın eşey hormonudur; oositlerin olgunlaşmasına yardım eder, hamilelik için döl yatağı astarını hazırlar, sekonder eşey özellikleri kazandırır, büyümeyi ve gelişmeyi etkiler

Pankreatik adacık

Pankreasın endokrin hücrelerinin iki milyon ya da daha çok kümelerinden herhangi biri

Paratiroid bezi

Dört endokrin bezinden biri; salgılanması kandaki kalsiyum seviyesinin artmasına neden olur

Pasif taşıma

Bir çözünenin bir hücre membranından karşıya taşıyıcı proteinlerin vasıtasıyla difüzyonu

PCR

Polimeraz zincir reaksiyonu. Spesifik DNA fragmentlerinin sayısını hızlı bir şekilde çoğaltan bir metot

Peptid hormonu

Bir hormon olarak rol oynayan kısa amino asit zinciri

Peroksizom

Amino asit ve yağ asitlerini hidrojen peroksitle yıkan enzimle dolu keseciktir. Hidrojen peroksit daha sonra zararsız ürünlere dönüştürülür

pH ölçeği

Kan, su ve diğer çözeltilerin H⁺ konsantrasyonlarının (asidite) ölçümüdür. pH=7 nötrdür.

Pigment

Işığı absorbe eden herhangi bir molekül

Piruvat

Glikolizin son ürünü olarak oluşan üç karbonlu bileşik; metabolize edilen her glukoz molekülü başına iki molekül piruvat oluşur

Plasenta

Endometriyal doku ve ekstraembriyonik membrandan oluşan organ. İki arasında kan dolaşımının ayrı olmasını sağlarken, hamile anne ile fetusu arasındaki maddelerin değişimine izin verir

Plazma

Kanın sıvı kısmı; iyonlar, proteinler, şekerler, gazlar ve diğer maddelerin çözündüğü büyük kısmı su olan kanın sıvı kısmı

Plazma membranı (hücre zarı)

Hücrenin en dıştaki membranı; hücreyi çevreleyen sıvı ve sitoplazma arasındaki yapısal ve fonksiyonel sınır

Plazmid

Özellikle antibiyotiklere dirençli üzerinde bir kaç gen taşıyan küçük dairesel bakteriyel DNA molekülü. Bakteri kromozomundan bağımsız olarak replike olur

Pleotropi

Tek bir gen lokusundaki alellerle ortaya çıkan iki ya da daha fazla karakter üzerinde pozitif ya da negatif etki

Polar cisim

Omurgalılarda, bir oositin mayoz hücre bölünmesiyle oluşan dört hücreden ovuma dönüşmeyi

Poliipeptid zinciri

Peptid bağlarıyla bağlanan üç ya da daha fazla aminoasitten oluşan zincir

Poliploidi

Bir türün karakteristik kromozom tipinden üç yada daha fazlasına sahip olması durumu

Polisakkarit

Aynı ya da farklı türdeki şeker birimlerinin kovalent bağla bağlandığı düz ya da dallı zincirler. En yaygınları sellüloz ve glikojen

Pozitif geri bildirim mekanizması

Kendi varlığının bir sonucu olarak yoğunlaşmış bir olay

Pozitif kontrol

Gen ekspresyonunda düzenleyici proteinlerin transkripsiyonu ya da translasyonu artırması

Primer oosit

Mayoz I' in profazında durdurulmuş olgunlaşmamış yumurta

Prion

Sinir sisteminde ölümcül tahribatlara neden olan küçük bulaşıcı (enfektif) protein

Prob

mRNA ya da spesifik bir gen parçasıyla hibridize olabilen ve üzerinde bir belirteç (ör. radyoaktif bir izotop) konmuş kısa nükleotid dizisi

Progesteron

Korpus luteum ve yumurtalıklardan salınan kadın eşey hormonu

Prokaryotik fizyon (bölünme)

Üremenin bakteriyel şeklidir. DNA replikasyonunu ve hücrenin ortasına doğru yeni membran (ve genellikle duvar materyali) birikimi ve sitoplazma bölünmesini içerir

Prokaryotik hücre

Arkeik ya da bakteriler; Bir nükleus ve diğer organelleri olmayan, sıklıkla hücre duvarı ile çevrili tek hücreli organizmalar

Prolaktin

Süt üretimini uyaran ön hipofiz hormonudur.

Promotor

RNA polimerazın bağlanıp transkripsiyonu başlattığı düzenleyici bölge

Protein

Bir ya da daha fazla polipeptid zincirinin katlanıp bir araya gelip üç boyutlu bir yapı oluşturduğu organik bileşik

Protist

Protista aleminin tümünü içinde tutan genellikle tek hücreli ökaryotlar

Proton

Atomun çekirdeğinde bulunan pozitif yüklü sub-atomik parçacık

Proto-onkogen

Mutasyon ya da aşırı ifade olduğunda normal hücreleri kanser hücrelerine dönüştüren gen

Rekombinant DNA

Üzerinde birden çok organizmanın genetik materyalini taşıyan DNA molekülü

Restriksiyon enzimi

Çift zincirli DNA'da belli nükleotid dizilerini tanıyan ve kesen bir protein

Revers transkriptaz

Bir RNA kalıbı kullanarak tek zincirli DNA yapan enzim; RNA virüslerinde (retrovirüsler) bulunur

Ribozom

Poliipeptid zincirlerinin yapıldığı yapı. Tam bir ribozom birkaç çeşit RNA ve 50 kadar proteinden oluşur. Ökaryotlarda ribozom büyüklüğü 80 S, prokaryotlarda 70 S

Ribozomal RNA

rRNA. Ribozomların yapısal ve fonksiyonel RNA bileşeni

RNA

Ribonükleik asit. Transkripsiyon, translasyon ve katalizde rolleri olan tek zincirli nükleik asitler

RNA dünyası

RNA'nın hem protein ve hem de genetik materyal olarak davranmış olabileceğini ileri süren ilk hücrenin ortaya çıkmasından önceki zaman (yaklaşık 4 milyar yıl öncesi)

RNA-polimeraz

Bir RNA ipliğinin uzaması (transkripsiyon) için nükleotitlerin eklenmesini katalizleyen enzim

Rubisco (Ribuloz-1,5-bifosfat karboksilaz/oksigenaz= RuBP)

RuBP karboksilaz. Karbon dioksitten bir karbon atomunu RuBP'e bağlanmasını katalizleyen ve C3 fotosentetik yolunu başlatan enzimdir.

Safra

Yağların sindirimi için gerekli olan karaciğer salgısı

Sarkomer

İskelet ve kalp kasında kasılmanın (gerilmenin) temel birimi. Aktin ve miyozin filamentleri arasındaki ATP'ninde kullanıldığı etkileşimlerin bir sonucu olarak kas kasılır

Seçici geçirgenlik

Bir hücre membranının, belli zamanlarda ve belli miktarlarda bazı maddelerin geçmesini engelleme ve diğerlerinin geçmesine izin verme kapasitesi

Seçici gen ifadesi (ekspresyonu)

Transkripsiyon ve translasyonun kontrollü aktivasyon yada engellenmesi; hücreye kimliğinin kazanmasına öncülük eder

Sekonder oosit

Ovulasyonda bir yumurtalıktan salınmadan önce mayoz I'ı tamamlanmış bir oosit.

Sentriol

Sil, kamçı ve iğ ipliklerinin organize edildiği organel

Sentromer

İğ mikrotübüllerinin bağlandığı kromozom boğumu

Sentrozom

Mikrotübüllerin üretildiği hücre bölgesi

Serbest radikal

En az bir ortaklanmamış elektronu olan yüksek derecede reaktif molekül

Sitoplazmik iskelet

Ökaryotik bir hücreyi yapısal olarak destekleyen, düzenleyen ve onun internal yapıları ile berber hareketini sağlayan birbirine bağlı protein filamentleri sistemi

Sitoplazma

Plazma membranı ve nucleus (yada nukleoid) arasındaki hücre parçaları, tanecikler ve yarı sıvı maddelerin tümü

Sitotoksik T hücresi

Kendi yüzeyindeki belirteçleriyle virüsle infekte olmuş, kanserli ya da değişikliğe uğramış diğer vücut hücrelerini etkileyip öldüren T lenfositler

Sıvı mozaik model

Bir hücre membranının, lipid ve protein içeriğinin hareketi ve etkileşimi sebebiyle akıcı olması

Siyanobakteriler

Devrinsel olmayan fotosentez yaparak oksijen üreten bakteri

Sodyum-potasyum pompası

Sodyum ve potasyum iyonlarını hücre membranından karşıya hareket ettiren aktif taşıyıcı protein

Son ürün inhibisyonu

Bir metabolik yolda son ürünün hücresel aktivitede bir değişime nede olması; bu değişimle aktivite yavaşlar veya durur

Sperm Olgun erkek gamet**Steroid hormone**

Yağda çözünen kolesterolden türevi hormon

Sterol

Lipid with a rigid backbone of four fused carbon rings. Birleşmiş dört karbon halkasından oluşan katı omurgalı lipid

Substrat seviyesinde fosforilasyon

Bir fosfat grubunun bir substrattan diğer moleküle enzim aracılığıyla direkt olarak transferi (ör. Glikoliz ve Krebs döngüsü sırasında direkt yapılan 2'şer ATP)

T lenfosit

T hücresi; immün cevapta hayati önemi olan beyaz kan hücresi tipi (örneğin; yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri)

Tampon sistemi

Suda çözündüğünde oluşan zayıf bir asit ve bazdır: pH'daki ani değişimleri önlemek amacıyla çift yönlü olarak çalışır

Telomer

Herbir çekirdek bölünmesinden sonra kısalan kromozom ucundaki tekrar eden DNA bölgesi

Termodinamiğin birinci kanunu

Evrandeki toplam enerji miktarı sabittir. Enerji bir formdan diğetine dönüştürülebilir fakat yaratılamaz ya da yok edilemez

Termodinamiğin ikinci kanunu

Enerjinin düzenli formlardan daha az düzenli olan formlara kendiliğinden aktığını belirten doğa kanunu; her bir dönüşümle enerjinin çoğu gelişigüzel olarak iş yapmak için yararlı olmayan bir formda (genellikle ısı olarak) yayılır

Testesteron

Testislerde üretilen erkek eşey hormonu. Sperm oluşumunda ve sekonder eşey özelliklerinin gelişiminde görev alır

Tilakoid membran

Bitkilerde, kloroplast membran sisteminin iç kısmı. Sıklıkla yassılaşımış keseler halinde katlanmışır. İçinde pigmentler ve enzimler yerleşmiştir; fotosentezin esas alanı

Transfer-RNA

tRNA. Translasyon boyunca her bir mRNA kodonuyla taşıdıkları antikodonlarla komplementer baz çifti oluşturan ve üzerinde taşıdıkları kendilerine özgü amino asiti ribozomdaki polipeptid ucuna eklenerek ribozomdan ayrılan serbest RNA molekülleri (Crick'in adaptör molekülü)

Transkripsiyon

RNA sentezi; DNA kalıbı (gen) üzerinden bir bir RNA ipliğinin yapılması

Translasyon

Protein sentezi. Bir mRNA 'da kodlanan bilgi, yeni bir polipeptid sentezi için amino asitlere rehberlik eder. Ribozomlarda gerçekleşir

Translokasyon Hücrelerden, moleküler kayıp olmaksızın yeni bir kromozomal yerleşim için DNA'nın pozisyon değiştirebilen kısmıdır. Vasküler bitkilerde floem boyunca organik bileşiklerin dağıtılması

Transpirasyon Bir bitkinin toprak üstündeki kısımlarından suyun buharlaşarak kaybıdır.

Transpozon Yer değiştirebilir (hareketli) genetik element. Farklı bir yere kendiliğinden ve tesadüfi olarak yer değiştirebilen genomda mutasyona neden olabilen bir DNA parçasıdır

Trigliserit Bir gliserol omurgasına bağlanan üçlü yağ asidi kuyruğuna sahip lipid

Trombosit (platelet) Kanda dolaşan hücre fragmenti; Pıhtı oluşumunda rol oynar

Tümör Yüksek oranda anormal oranda bölünen hücrelerden oluşan doku kitlesi. İyi huylu (benign) ise hücreler olduğu yerde kalır. Kötü huyluysa (malignan)

metastaz (hareket yolu ile yayılma) olur ya da vücudun yeni bir yerinde tumor oluşturmak için hareket eder

Urasil

Nitrogen-containing base of a nucleotide of RNA molecules. RNA moleküllerinin azot içeren bazı. Adeninle baz çifti oluşturabilir

Üre

Karaciğerde amonyak ve CO₂'den oluşturulan atık bir üründür; idrarla atılır. Wöhler tarafından 19. yy'da baboratuvarda sentezlenen ilk biyoorganik molekül. Biyokimyanın başlangıcı olarak kabul edilir

Viroid Bitkilerde hastalık yapıcı küçük RNA partikülü

Virüs

Sadece bir konakçı hücreye girip onun metabolizmasını yeniden düzenlediğinde kendi genetik materyalini çoğaltabilen ve konakçının metabolik sistemini çökerten hücresel olmayan bulaşıcı bir ajan

Vitamin

Bir organizmanın metabolizması için küçük miktarlarda gerekli fakat organizmanın kendisi tarafından genellikle sentezlenemeyen bir düzineden fazla organik madde

Vitellus

Hayvan yumurtalarında embriyoyu besleyen protein ve lipidce zengin maddesi

X-kromozomu inaktivasyonu

Dişi bir memelinin somatik hücrelerindeki X kromozomlarından birinin programlanmış inaktivasyonu veya yoğunlaşması

Yağ Bir, iki, ya da üç yağ asidi ile esterleşmiş gliserol

Yağ asidi 36 karbon atomuna kadar olanbilen bir ucunda metil (-CH₃) diğ er ucunda karboksil (COOH) bulunduran organik bileşik

Yardımcı T hücre Antijenin tanınmasına cevapta B hücrelerini ve diğ er T hücrelerini uyaran T lenfositlerdir; tüm immün cevapların önemli bileşeni

Y-bağlı gen Y kromozomu üzerindeki gen

Yumurta Dişi gamet

Yüzey-hacim oranı Hacmin çapın küpü ile artmasına karşın yüzey alanının çapın karesi ile artması durumundaki fiziksel ilişki. Bu nedenle hücre boyutundaki artış sınırlanır ve hücre bölünmeye zorlanır

Zigot

Yeni bir bireyin ilk hücresi. bir yumurta nükleusuyla bir sperm nükleusunun birleşmesiyle oluşur, döllenmiş yumurta

Yararlanılan kaynaklar

1. David L. Nelson and Michael M. Cox. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 3rd (1999) and 4th (2004) editions. Worth Publishing
2. Jeremy M. Berg, John L. Tymoczko and Lubert Streyer. *Biochemistry*, 5th ed. (2004). W.H. Freeman and Co.
3. Benjamin Lewin. *Genes VIII*, 2004. Prentice Hall.
4. Harvey Lodish, Arnold Berk, Paul Matsudaira, Chris A. Kaiser, Monty Krieger, Matthew P. Scott, Lawrence Zipursky and James Darnell. *Molecular Cell Biology*, 5th ed. (2003). W. H. Freeman & Co.
5. Bruce Alberts, ,Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, and Peter Walter. *Molecular Biology of the Cell*, 4th ed. (2002), Garland Publishing.
6. Geoffrey L. Zubay. *Biochemistry*, 4th ed. (1998). McGraw-Hill.
7. Thomas M. Devlin. *Textbook of Biochemistry With Clinical Correlations*, 4th Ed. (1997). Wiley Co.
8. Marks' Basic Medical Biochemistry-A Clinical Approach 2ed. 2004.
9. Biochemistry: The Molecular Basis of Life, 3rd Edition Trudy McKee, James R McKee, 2003.
10. HIRAM F. GILBERT, BASIC CONCEPTS IN BIOCHEMISTRY: A STUDENT'S SURVIVAL GUIDE, 2ed. 2000.
11. Akın Yeşilkaya. Nukleotid yapı ve fonksiyonu.
12. Biochemistry (Mathews 3rd Ed)-2005
13. Biochemistry-Garrett&Grisham -1999
14. Biochemistry-Kaplan Step1-2002
15. Biochemistry-the molecular basis of life-2003
16. Lippincotts Illustrated Reviews Biochemistry, 3rd Ed
17. Harper's Illustrated Biochemistry- 2003
18. Lehninger Principles of Biochemistry. 4 ed-2005
19. Molecular Biology of the Gene-2004
20. Engin ULUKAYA, APOPTOZİS DERS NOTLARI.
ww20.uludag.edu.tr/~eulukaya.
21. Schaum's Outline-of-Biochemistry-1998
22. The Chemical Reactions of the Living Cells (Metzler)
23. USMLE Biochemistry and Genetics-2002
24. USMLE Biochemistry, Immunology, Microbiology-2001
25. Concise biochemistry / A. Bezkorovainy, Max E. Rafelson. 1995
26. Reactive Oxygen Species in Biological Systems: an Interdisciplinary Approach. Daniel L.

Gilbert, Carol A.
Colton, 1999

27. Şahin A. SIRMALI,
Histoloji ve Embriyoloji
Ders Notları. Uludağ
Üniversitesi Tıp
Fakültesi Histoloji ve
Embriyoloji ABD. 2003.
28. Marks' Basic Medical
Biochemistry, 2e
29. Lehninger Principles of
Biochemistry-2004
30. Campbell Biochemistry-
1999
31. Molecular Cell Biology
Lodish 5th Ed
32. Biochemistry-Lubert
Stryer 5ed International
Version-2002
33. Biochemistry, by Voet &
Voet, 3rd edition
34. General,Organic and
Biochemistry-2003
35. SCHAUWS OUTLINE of
THEORY AND PROBLEMS of
BIOCHEMISTRY-1998
36. UCV Biochemistry-2001

İnternet ortamındaki bir çok
ilgili site.

Dizin

β-adrenarjik reseptör, 106
 α-amilaz, 176
 γ-amino butirik asit, 105
 β-dönüş, 73
 α-keratin, 73, 74
 absorbans, 56
 adenilat siklaz, 104
 adipoz dokusu, 110
 A-DNA, 164
 adrenalin, 55
 adrenarjik reseptör, 105
 agranüler endoplâzmik retikulum, 25
 aktif bölge, 91
 aktif transport, 112
 Aktif transport, 22
 , 191
 Aktif trasport, 187
 aktivasyon enerjisi, 92
 akuaporinler, 189
 Alanin, 53
 aldoheksoz, 166
 aldosteron, 102
 aldoz, 166
 alfa-heliks, 70
 alifatik amino asitler, 53
 allosterik enzim, 93
 allosterik etkileşim, 76
 amfipatik, 3, 111
 amfolit, 58
 amfoter, 58
 amilopektin, 174
 amiloz, 174
 Amino asitler, 51
 androjen, 102
 Anomer, 51
 antagonist, 101
 antioksidan, 120
 antiport, 112
 Antiport, 191
 apoenzim, 91
 arginin, 55
 asidik amino asitler, 54
 asimetrik karbon, 51
 Asparagin, 54
 aspartam, 173
 Aspartik asit, 54
 ATP, 45
 Avagadro sayısı, 7
 avidin, 123
 B₁ vitamini, 121
 B₆ vitamini, 123
 Bakır, 128, 143

Barr cismi, 28
 bazal metabolik oran, 103
 bazik amino asitler, 55
 B-DNA, 163
 beriberi hastalığı, 122
 biotin, 123
 bradikinin, 64
 Brønsted asid-baz kuramı, 5
 C vitamini, 125
 Ca⁺²-ATPaz, 191
 cAMP, 104
 cis durum, 114
 Cis-trans izomerizm, 51
 Çekirdek, 26
 çekirdekçik, 28
 Çinko, 129, 143
 D vitamini, 103
 Dalton, 7
 dekstran, 178
 dekstrin, 178
 dekstroz, 166
 Demir, 128, 143
 denaturasyon, 150
 deoksiribonükleik asit, 150
 desmozin, 57
 difosfogliserat, 76
 dinein, 21
 dinorfin, 106
 dipeptid, 63
 Disülfit bağları, 54
 DNA hasar teorisi, 145
 dolikol, 121
 E vitamini, 121
 efektör molekül, 93
 ekzergonik, 3
 elastin, 73, 75
 elektrokimyasal potansiyeli, 187
 ELEKTROFORETİK HAREKET, 62
 embriyonik kök hücreler, 35
 enantiomer, 49
 enantiyomer, 51, 166
 endergonik, 3
 Endoplazmik retikulum, 24
 endorfin, 64, 106
 endosimbiyotik bakteriler, 34
 endosimbiyotik hipotez, 34
 endositozis, 22
 enkefalin, 64, 106
 Enzim-substrat kompleksi, 91
 epimer, 167
 Epimer, 51
 epinefrin, 55
 esansiyel amino asitler, 55

ester bağları, 109
 eter bağı, 113
 Fagositoz, 23
 Fenilalanin, 55
 fibrin, 121
 fibrinojen, 121
 fibroblast hücreleri, 74
 fibroinin, 74
 fibröz proteinler, 69
 Fischer projeksiyonu, 49
 Flagellum, 21
 flavin adenin dinükleotid, 122
 flavin mononükleotid, 122
 Flor, 128
 Floresan Spektroskopi, 79
Folik asit, 124
 Fonksiyonel gruplar, 41
 fosfatidik asit, 111
 fosfatidil etanolamin, 113
 fosfatidil kolin, 113
 fosfatidil serin, 113
 fosfatidilinozitol, 116
 fosfoglisericit, 113
 fosfolipaz, 113
 fosfor, 127
 Fumaraz, 89
 furan halkası, 168
 furanoz, 168
 G proteinleri, 69
 GABA, 105
 gap bağlantılar, 190
genom, 157
 Geometrik izomer, 48
 GERL, 29
 glikojen, 173
 GLİKOLİPİD, 178
 glikoprotein, 178
 glikoproteinler, 69
 glikoziltransferaz, 29
 Glioksizom, 31
 gliserofosfolipid, 111
 Glisin, 53
 globüler proteinler, 69
 Globüler proteinler, 75
 glukagon, 63, 104
 Glukokortikoid, 102
 glukorinik asit, 176
 glukoz transporteri, 190
 glukozaminoglikan, 176
 glutamik asit, 54
 glutamin, 54
 Glutasyon, 63, 142
 glutasyon peroksidaz, 121, 132
 Glutasyon Redüktaz (GSH-R), 140
 Golgi kompleksi, 28

G-protein, 23
 G-proteinleri, 105
 granüler endoplazmik retikulum, 24
 HDL, 116
 hemiasetal, 167
 hemiketall, 167
 Hemoglobin, 76
 Henderson-Hasselbalch Eşitliği, 5
 Heparan sülfat, 177
 heterokromatin, 27
 hidrofobik, 3
 hidrofobik etkileşim, 50
hidrojen bağı, 1
 Hidrojen bağı, 50
 hidroksilizin, 57
 hidroksiprolin, 57
 Histidin, 55
 histon, 27
 hiyaluronik asit, 176
 holoenzim, 91
 hormonlar, 106
 hücre döngüsü, 28
 Hücre duvarı, 31
 Hyalüronidaz, 177
 Hyalüronik asit, 176
 Insulin, 104
 Izomer, 47
 immunoglobulin, 83
 inozitol fosfolipid, 116
 insülin, 63
 interfaz, 28
 İntermediyet filamentler, 21
İyon kanalları, 188
 iyonik bağ, 49
 İyonik kuvvet, 7
 iyonofor, 187
 İYONOFORLAR, 187
 İyot, 128
 İZOELEKTRİK NOKTA, 59
 izolösün, 53
 izopren türevleri, 115
 K⁺ kanalları, 189
 kalmazulin, 105, 193
Kalori kısıtlaması teorisi, 148
 Kalsiyum, 127
 kanallar, 184
 Karbohidratlar, 44
 karboksilik asit, 107
 karbonik anhidraz, 89
 karbonil grubu, 165
 Karotenoid, 119
 katabolit regülatör protein, 105
 katalaz, 132
 Katalaz, 89
 Katalaz (CAT), 140

katekol, 105
katekolamin, 106
katekolamin nörotransmitterler, 105
Keratan Sülfat, 177
ketoz, 166
Kimotripsin, 89
 Kimyasal bağlar, 46
kiral merkez, 51
kiral molekül, 49
Kistik fibrosis, 194
kistik fibrozis, 113
kitin, 168
Klor, 128
 Kloroplast, 34
 kobalamin, 124
Kobalt, 128
koenzim, 90
koenzim Q, 121
kofaktör, 90
Kolaylaştırılmış difüzyon, 112
Kolaylaştırılmış difüzyon, 22, 187
kolinerjik sistem, 117
kollesterol, 102
kollesterol, 115
kollojen, 73
Kolşisin, 19
Kondroitin sülfat, 177
konjuge proteinler, 69
konneksin, 190
konneksin, 190
kooperatif, 76
kortizol, 102
kortizon, 102
kovalent bağ, 41
kovalent bağlar, 46
Kök Hücreler, 35
Krom, 129
ksenobiyotik, 25
 Kuarterner yapı, 71
laktoz, 172
lanolin, 110
 LDL, 116
L-DOPA, 55
levuloz, 168
ligand, 22, 75
Ligand-duyarlı kanallar, 189
Lineweaver-Burk eğrisi, 95
lipaz, 114
Lipidler, 44
lipoprotein, 69, 116
Lizin, 55
lizofosfolipid, 113
lizozim, 89, 176
 Lizozom, 30
lösin, 53

Magnezyum, 128
makro (bol) elementler, 127
Maltoz, 172
Mangan, 128, 143
Mekanik-duyarlı kanallar, 189
melatonin, 55, 148
membran potansiyeli, 186
metabolik su, 3
metalloflavoproteinler, 122
metalloprotein, 69
metillizin, 57
metionin, 53
mikroelementler, 127
Mikrofilamentler, 19
Mikrotübüller, 19
 Mikrozomlar, 29
 Mitokondri, 31
Mitokondrial DNA teorisi, 146
mitoz, 28
 Miyoglobin, 77
miyozin, 77
Molarite, 7
moleküler aktivite, 95
Molibden, 129
mukopolisakkarid, 176
multipotent, 35
mutarotasyon, 168
Na⁺/K⁺-ATPaz, 191
Na⁺K⁺-pompa, 192
 N-asetilglukozamin, 176
 N-asetilmuramik asit, 176
Neksin, 21
niasin, 123
nişasta, 173
nitrik oksid, 105
noradrenalin, 55
norepinefrin, 55
Normalite, 7
 Nukleus, 26
 Nükleer Manyetik Rezonans, 79
Nükleik asitler, 45
 Nükleolus, 28
nükleoporin, 27
nükleotid, 150
Nükleotidler, 153
nükleozom, 27
Oksidatif stres, 133
oligopeptid, 63
Opioid peptidler, 106
optik aktivite, 51
Optik izomerler, 49
optimal aktivite, 96
ornitin, 57
ökromatin, 27
P maddesi, 106

- Pantotenik asit**, 123
Parkinson, 105
Pasif difüzyon, 22
pentoz fosfat yolu, 122
Peptid Bağı, 63
peptid hormonlar, 106
 Peptidler, 63
perinükleer sisterna, 26
periplazmik boşluk, 116
perisentriolar cisimler, 20
pernisiyoz anemi, 124
Peroksizom, 30
piran halkası, 166, 167
piridoksal-5'-fosfat, 124
pirimidin, 151
piruvat dehidrogenaz, 121
plastokinon, 121
PLAZMA MEMBRANI, 21
plazmalojen, 113
pluripotent, 35
 Polar olmayan amino asitler, 53
 Polar, yüksüz (nötr) amino asitler, 53
polihidroksi aldehit, 165
polihidroksi keton, 165
poliklonal antikor, 83
polipeptid, 63
pompalar, 184
porfirin halkası, 75
 Porinler, 188
Potasyum, 128
Pozisyonel izomer, 47
 Primer yapı, 70
prokollojen, 74
Prolin, 53
Prostaglandin, 116
prostetik, 69
 prostetik grup, 90
proteaz, 96
 Protein elektroforezi, 80
Proteinler, 45, 68
proteoglikan, 176
protofilament, 19
 P-sınıfı iyon pompaları, 191
pürin, 151
raşitizm, 103
renaturasyon, 151
reseptör, 22, 101
retinal, 120
retinoik asit, 120
retinol, 120
Riboflavin, 122
ribonükleik asit, 150
S hemoglobin, 75
Sakkarin, 173
Sakkarit, 165
salgı granülü, 29
 Santrifügasyon, 82
saponifikasyon, 111
sarkoplâzmik retikulum, 25
 Sekonder yapı, 70
Selenyum, 129, 143
sellobioz, 172
sellulaz, 176
selluloz, 175
Selonosistein, 57
sentriyol, 19
seramid, 114
Serbest radikal/oksidasyon teorisi, 145
Serin, 54
 serotonin, 105
sfolingolipid, 114
sfolingomiyelin, 113
sfolingozin, 114
sıvı mozayik model, 22
sıvı-mozaiik modeli, 113
simport, 112, 191
sinergistik, 101
Sinyal dizisi, 25
sinyal peptidaz, 25, 117
sinyal tanıyıcı partikül, 25
sinyal transdüksiyonu, 22, 116
Sinyal-duyarlı kanallar, 189
Sistein, 54
sisterna, 24
sistinuriya, 111
sitoplazmik iskelet, 18
sitrullin, 57
Sodyum, 128
Solüsyon, 7
somatostatin, 64
 Spektrofotometri, 78
stereoizomer, 51
Stereoizomer, 51
streptavidin, 123
substrat, 75, 91
sükroz, 172
Sülfür, 129
süperoksit dismutaz, 132
Süperoksit Dismütaz (SOD), 139
şaperon, 117
şelatör, 54
Telomer teorisi, 147
 Tersiyer yapı, 71
tetrahedron, 49
Tiamin, 121
tiroid hormonları, 103
tirozin, 55
Tokoferol, 121
tranferrin, 120
trans durum, 114

tranzisyon noktası, 92
 treonin, 54
 triacilgliserol, 109
 trigliserid, 109
 tripeptid, 63
 tripsin, 89
 triptofan, 55
 trombin, 121
 tropokollogen, 74
 Tropomiyozin, 75
 turnover sayısı, 95
 -tübülin, 19
 ubikinon, 121
 uniport, 112
Uniprt, 191
 ünite (U) enzim, 92
 Vakuol, 31
 Valin, 53
Valinomaysin, 188
 van der Waals kuvvetleri, 50
 vazopressin, 64, 104
 Vinblastin, 19
 Vitamin A, 119, 142
 Vitamin B12, 124
 Vitamin C, 141
 Vitamin D, 120
 Vitamin E, 141
 Vitamin K, 121
 VLDL, 116
 Voltaj-duyarlı kanallar, 189
V-sınıfı transporterler, 191
 Warfarin, 121
 X ışını difraksiyon, 79
 yağ asidi, 107
 YAŞLANMA, 143
 Z-DNA, 164
 zwitteryon, 56

