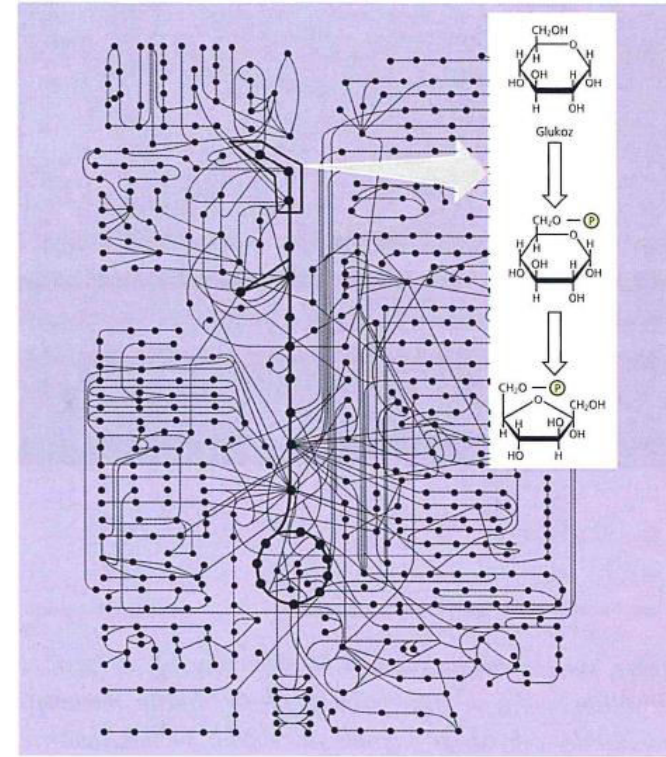


BÖLÜM 2

METABOLİZMA

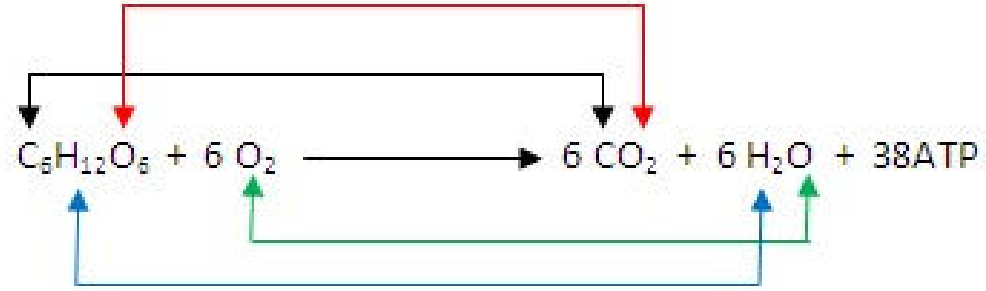
- Organizmadaki kimyasal tepkimelerin tümü **metabolizma** olarak adlandırılır.

- **Hücre metabolizmasını**, hücrede cereyan eden binlerce kimyasal tepkimenin karmaşık yol haritası olarak yorumlamak mümkündür.
- Bu tepkimeler dallanmış metabolik yollar şeklinde düzenlenmiş olup, moleküller bu metabolik yollarda basamak basamak değişikliğe uğratılırlar.
- **Enzimler** her basamağı seçici olarak hızlandırarak, maddenin bu metabolik yollar aracılığı ile yönlendirilmesini sağlarlar.

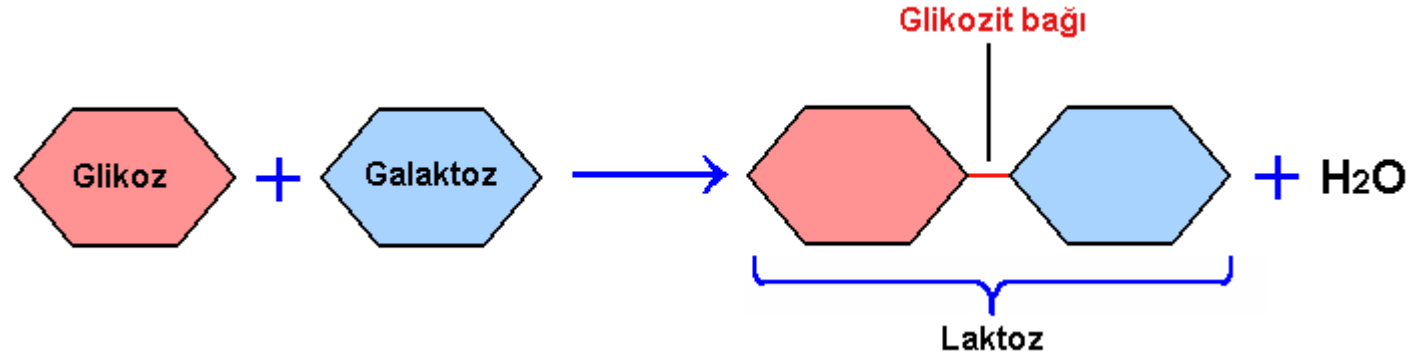


Metabolizmanın karmaşıklığı. Buradaki şema bir hücrede cereyan eden binlerce metabolik tepkimenin sadece birkaç yüz tanesini göstermektedir. Şemadaki noktalar moleküller, çizgiler ise onları dönüştüren kimyasal tepkimeleri temsil etmektedir. Tepkimeler metabolik yollar adı verilen basamaklı süreçler halinde ilerler. Bir yoldaki her basamak özgül bir enzim tarafından katalizlenir. Çerçeve içinde, glukozyu yakan katabolik yoldaki ilk iki basamak görülmektedir.

Bir bütün olarak metabolizma, hücrenin madde ve enerji kaynaklarını idare etmekle görevlidir.



- Bazı metabolik yollar büyük molekülleri daha basit bileşiklere yıkararak, **enreji** açığa çıkarırlar.
- Bu yıkım süreçleri **katabolik yollar** olarak adlandırılır.
- **Katabolizmanın** ana yolu glukoz şekeri ve diğer organik yakıtların karbon dioksit ve suya yıkıldığı **hücre solunumu**dur.



- **Anabolik** yollar, daha basit moleküllerden daha karmaşık molekülleri kurmak için enerji kullanırlar.
- **Anabolizma**ya ait bir örnek, Glukoz ve Galaktozun birleşerek Laktozu oluşturması verilebilir.

- Katabolik ve anabolik yollar metabolik haritanın yokuş-aşağı ve yokuş-yukarı giden caddeleridir.
- Katabolizmanın “yokuş-aşağı” tepkimelerinde açığa çıkarılan enerji, anabolik yolların “yokuş-yukarı” tepkimelerini sürdürmek için kullanılır.
- Enerjinin katabolizmadan anabolizmaya aktarılması **enerji eşleşmesi** olarak adlandırılır.

Enerji

- İş yapabilme kapasitesi yani maddeyi yerçekimi ve sürtünme gibi zıt güçlere karşı hareket ettirebilme yeteneğidir.
- Diğer bir deyişle enerji, bir madde topluluğunu yeniden düzenleme yeteneğidir.

- Hareket eden herhangi bir şey **kinetik enerji** adı verilen enerji formuna sahiptir. Hareket eden nesnelere bu hareketi başka bir madde üzerine geçirerek, iş yaparlar.
- Bir bilardo oyuncusu, bilardo topunu itmek için bilardo sopasının hareketini kullanır. Bu top daha sonra diğer topları hareket ettirir;
- barajlardan akan su türbinleri döndürür; bir telin içinden akan elektronlar ev aletlerini çalıştırır;
- bacak kaslarının kasılması bisiklet pedallarını çevirir.
- **Işık** da iş yapmada kullanılabilen kinetik enerji çeşididir. Yeşil bitkilerdeki **fotosentez** ışık enerjisi ile başarılıdır.
- **Isı** yani **termal enerji**, moleküllerin rasgele hareketinden kaynaklanan kinetik enerjidir.

- **Depolanmış enerji** yani **potansiyel enerji**, maddenin konumu ya da yapısı nedeniyle sahip olduğu enerjidir.
- Örneğin bir barajın arkasında toplanan su, yükseklik nedeniyle enerji depolar.
- Bir potansiyel enerji çeşidi olan **kimyasal enerji** özellikle biyologlar açısından önemlidir. Kimyasal enerji moleküllerdeki atomların düzenlenişlerinden kaynaklanır ve moleküllerde depolanır.

Enerji bir formdan diğerine nasıl dönüştürülür?

- Kimyasal tepkimeler moleküllerdeki atomları moleküllerde depolanmış olan potansiyel enerjiyi kinetik enerjiye dönüştürecek şekilde yeniden düzenlediklerinde, kimyasal enerji kullanışlı hale gelir.
- Bu tip bir dönüşüm örneğın, bir otomobil motorunda benzin içindeki hidrokarbonlar pistonları iten enerjiyi açığa çıkaracak şekilde oksijen ile tepkimeye girdiğinde, gerçekleşir.
- Organizmalar da kimyasal enerjiyi buna benzer biçimde kullanırlar. Hücre solunumu ve diğer katabolik yollar, şeker ve diğer karmaşık moleküllerde depolanmış olan enerjiyi açığa çıkararak, bu enerjinin hücresel işlerde kullanılmasını sağlarlar.
- ŞEKİL'deki merdivene tırmanan her çocuk, besinlerdeki organik moleküllerde depolanmış olan enerjinin bir kısmını, tırmanma sırasındaki hareketlerin kinetik enerjisine dönüştürür.
- Bu yakıt moleküllerinde depolanmış olan enerji ise, bitkiler tarafından başarılan fotosentez sırasında güneş enerjisinden sağlanır.
- **Organizmalar enerji dönüştüren varlıklardır.**

Tırmanmak kinetik enerjiyi potansiyel enerjiye çevirir.



Aşağıya doğru kaymak potansiyel enerjiyi kinetik enerjiye çevirir.

Kinetik ve potansiyel enerjilerin birbirlerine dönüşümü. Kaydırığın tepesindeki çocuklar (yerçekimi etkisinden dolayı) aşağıdaki çocuklardan daha fazla potansiyel enerjiye sahiptirler.

Bir madde birlikteliğinde cereyan eden enerji dönüşümlerinin incelenmesi **termodinamik** olarak adlandırılır.

Canlılardaki enerji dönüşümleri **termodinamiğin** iki yasasına tabidir.

- **Termodinamiğin birinci yasasına** göre, evrenin enerjisi sabittir.
- *Enerji aktarılabilir ve dönüştürülebilir, ancak yeniden yaratılamaz ya da yok edilemez.*
- Bu ilk yasa *enerjinin sakınımı (korunumu) prensibi* olarak da bilinir.

Elektrik şirketi enerji üretmez; enerjiyi kullanışlı bir forma dönüştürür. Işığı kimyasal enerjiye dönüştüren bir yeşil bitki enerji üreticisi değil, enerji dönüştürücüsüdür.

- **Termodinamiğin ikinci yasasına göre;**
 - Her enerji aktarımı ya da dönüşümü evreni daha **düzensiz** hale getirir.
 - Bilim adamları **entropi** adı verilen bu niceliği, **düzensizliğin ya da gelişigüzelliğin ölçüsü** olarak kullanırlar.
 - **Bir madde birlikteliği ne kadar gelişigüzel ise, entropisi o kadar büyüktür.**
 - Dolayısıyla ikinci yasayı şu şekilde ifade edebiliriz: ***Her enerji aktarımı ya da dönüşümü evrenin entropisini artırır.***
 - Yerel olarak düzen artışı olmasına rağmen, evrenin bütününde gelişigüzelliğe doğru durdurulamayan bir eğilim vardır.
- Organizmalar çevreleri ile enerji ve madde alışverişi yapan açık sistemlerdir.
 - Hücreler daha az organize yapıdaki başlangıç maddelerini kullanarak, düzenli yapılar oluştururlar.
 - Örneğin, amino asitler polipeptid zincirlerinin özgün dizileri şeklinde düzenlenirler. Ancak bir organizma çevreden düzenli haldeki madde ve enerjiyi de alır ve bunları daha az düzenli formlara da çevirir. Örneğin bir hayvan yediği besinle nişasta, protein ve diğer kompleks molekülleri alır. Katabolik yollar bu molekülleri yıktığında, bu hayvan çevreye karbon dioksit ve su verir. Bu küçük ve basit moleküller besinin içerdiğinden daha az kimyasal enerji depolarlar. Kimyasal enerjinin tükenişi, metabolizma sırasında üretilen ısının sorumlusudur. Geniş ölçekte, enerji bir ekosisteme ışık formunda girer ve ekosistemden ısı şeklinde çıkar.
 - Canlı sistemler, termodinamiğin birinci yasasının önerdiği şekilde, çevrelerinin entropisini artırır.
- ❖ Canlılık tarihinin erken dönemlerinde, kompleks organizmalar daha basit atalarından evrimleşmişlerdir.
 - ❖ Örneğin, bitkiler aleminin ataları, yeşil algler olarak adlandırılan çok daha basit organizmalardır. Ancak, organizasyonda zaman içindeki bu artış hiçbir şekilde ikinci yasayla çelişmez. Bir organizma gibi belirli bir sistemin entropisi azalırken, evrenin entropisi artar.
 - ❖ Evren sistem ile çevrenin toplamından oluşur.
 - ❖ **Dolayısıyla organizmalar, gelişigüzelliği artan evren içindeki, düşük entropi adalarıdır.**
 - ❖ **Biyolojik düzenin evrimi, termodinamik yasalarıyla tam bir uyum içindedir.**

Organizmalar serbest enerji harcayarak yaşarlar

- Serbest enerji *bir sistem içindeki sıcaklığın uniform olduğu durumda iş yapabilen enerjidir.*
- Canlı hücreler içindeki sıcaklık uniformdur.
- Bu enerjiye *serbest* enerji denmesinin nedeni, evrende bir bedel karşılığı iş yapabilme yeteneği değildir.

- Serbest enerji fazla
- Daha kararsız
- İş yapabilme kapasitesi daha yüksek

I

Kendiliğinden değişimde

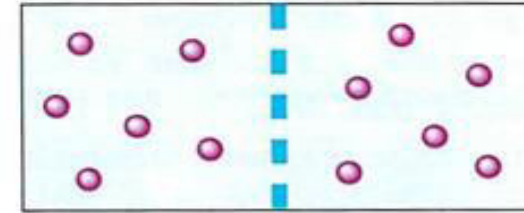
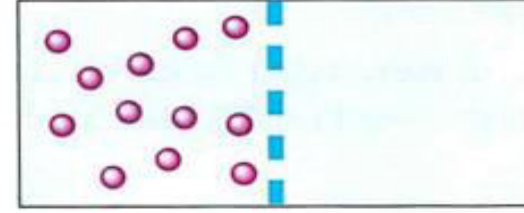
- Sistemin serbest enerjisi azalır ($\Delta G < 0$)
- Sistem daha kararlı hale gelir
- Salınan serbest enerji iş yapmada kullanılabilir

i

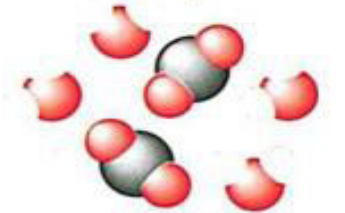
- Serbest enerji düşük
- Daha kararlı
- İş yapabilme kapasitesi düşük



(a) Yerçekimine bağlı hareket



(b) Difüzyon



(c) Kimyasal tepkime

Serbest enerji ile kararlılık, iş yapma kapasitesi ve kendiliğinden değişim arasındaki ilişki. Kararsız sistemlerin serbest enerjisi fazladır. Bu sistemler kendiliğinden değişerek, daha kararlı bir duruma geçme eğilimindedirler. "Yokuş aşağı" bu değişim iş yapmada kullanılabilir,

(a) Bu durumda, serbest enerji kızın bulunduğu yükseklikle orantılıdır,

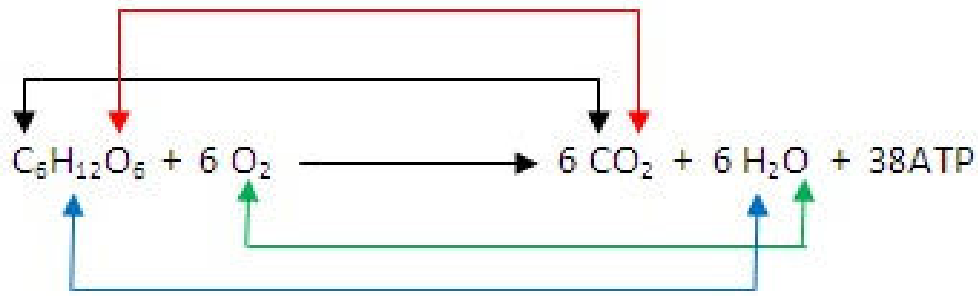
(b) Serbest enerji kavramı moleküler ölçekte de geçerlidir. Bu durumda, moleküllerin hareketi difüzyon olarak adlandırılır. Burada çözeltideki moleküller bir zarla ayrılmış iki sıvı ortamda eşit olmayan bir dağılım içindedirler. Bu düzenli durum kararsız olup, serbest enerjisi yüksektir. Eğer çözülmüş moleküller zarı geçebilirse, iki bölmedeki molekül derişimi eşitlenene kadar, net bir molekül hareketi (difüzyon) gerçekleşir,

(c) Kimyasal tepkimelerde de serbest enerji söz konusudur. Üstteki şeker molekülü alttaki basit moleküllerden daha kararsızdır. Karmaşık organik moleküller katabolik yollarda yıkıldığında, daha kompleks olan organik molekülde depolanmış serbest enerjinin kullanılmasıyla hücre işler yapılabilir.

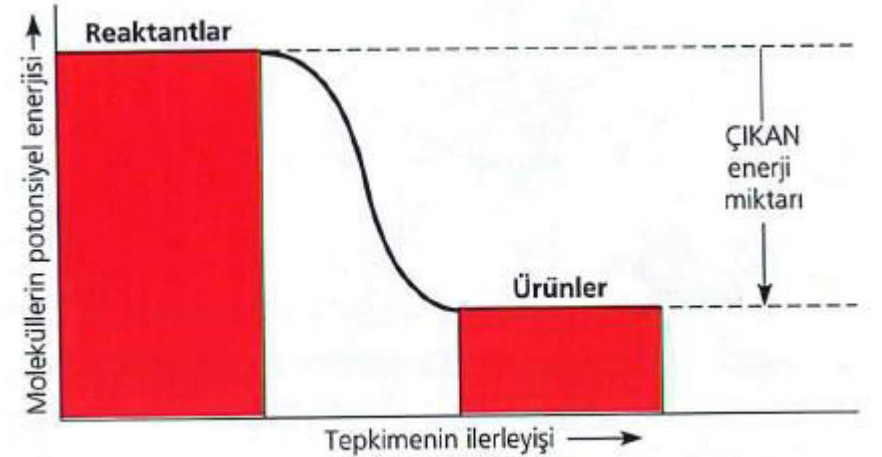
Serbest Enerji ve Metabolizma

Serbest enerji değişikliklerine göre kimyasal tepkimeler, **ekzergonik** ("enerji—veren") ya da **endergonik** ("enerji-alan") olarak sınıflandırılabilir.

Ekzergonik tepkime net olarak serbest enerji salınmasıyla sürer ve kendiliğinden cereyan ederler.



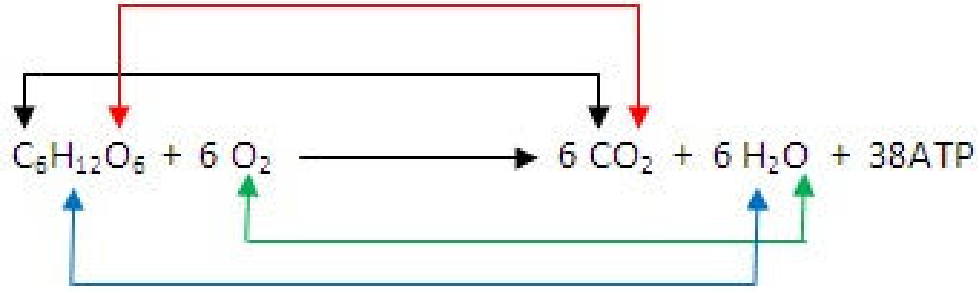
- Hücre solunumunun net denklemini buna ait bir örnek olarak verebiliriz.
- Standart koşullar altında solunumla yıkılan bir mol (180g) glukoz için $\Delta G = (-)686 \text{ kcal}$ (ya da 2870 kJ) iş enerjisi sağlanır.
- Enerjinin korunması gerektiğinden, solunum ürünlerinin depoladıkları enerji, reaktantların enerjisinden 686 kcal daha azdır. Solunum sonucu oluşan ürünler bir anlamda, şeker moleküllerinde depolanmış serbest enerjiyi bu moleküllerden uzaklaştıran bir sürecin enerjisi tüketmiş atıklarıdır.



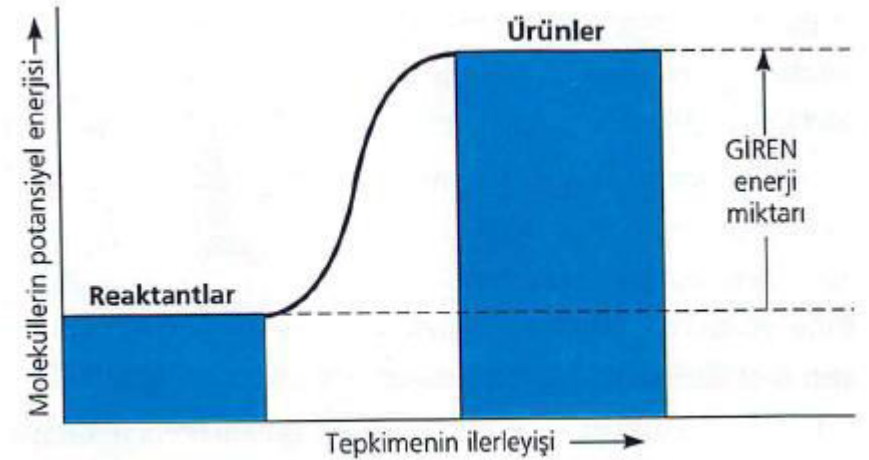
(a) Ekzergonik tepkime (enerji salınır; $\Delta G < 0$). **Yani (-)**

Endergonik tepkime çevresinden enerji soğuran tepkimedir ve kendiliğinden cereyan etmez.

Eğer bir kimyasal süreç bir yöne doğru ilerlerken ekzergonik (yokuş aşağı) ise, bunun zıt yönünde ilerleyen süreç endergonik (yokuş yukarı) olmak zorundadır.



- Geri-dönüşümlü bir süreç her iki yöne doğru yokuş aşağı olamaz.
- Solunum için $\Delta G = -686 \text{ kcal/mol}$ olduğuna göre, karbon dioksit ve sudan şeker üreten fotosentez için $\Delta G = (+)686 \text{ kcal/mol}$ 'dür.
- Bitkilerin yaprak hücrelerinde gerçekleşen şeker üretimi, ışık enerjisinin soğurulmasından güç alan, endergonik bir süreçtir.



(b) Endergonik tepkime (enerji gereksinir; $\Delta G > 0$). **Yani (+)**

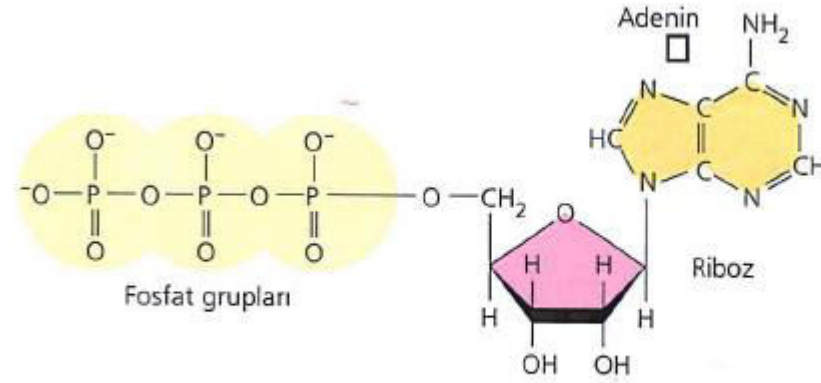
- Metabolizmadaki kimyasal tepkimeler geri dönüşümlüdür ve bunlar eğer izole haldeki bir test tüpü içinde cereyan ediyorsa ancak dengeye ulaşırlar.
- Oysa **Metabolik dengesizlik canlıyı tanımlayan özelliklerden birisidir. Yani metabolik dengeye ulaşmış bir hücre ölüdür.**
- Hücrenin dengesizlik durumunu sürdürebilmesinin nedeni, açık bir sistem olmasıdır. Hücrenin içine ve dışına doğru sürekli olarak madde akışının olması, metabolik yolların dengeye ulaşmasını önler ve hücre, yaşamı boyunca iş yapmayı sürdürür.
- Biyoenerjiğin temel özelliği **enerji eşleşmesi** yani ekzergonik sürecin endergonik sürecin sürdürülebilmesi için kullanılmasıdır.
- Hücrelerdeki enerji eşleşmesinin çoğuna aracılık eden molekül **ATP**'dir.

ATP ekzergonik tepkimeleri endergonik tepkimelerle eşleştirerek, hücre işleri için enerji sağlar.

Hücreler üç temel iş yaparlar:

1. **Mekanik iş.** Kas hücrelerinin kasılması, sil hareketi ve hücre bölünmesi sırasında kromozomların hareketi.
2. **Taşıma işi.** Bileşiklerin zarlardan kendiliğinden geçiş yönünün tersine yönde pompalanması.
3. **Kimyasal iş.** Kendiliğinden cereyan etmeyecek olan endergonik tepkimeleri (örneğin monomerlerden polimerlerin sentezi) gerçekleştirmek.

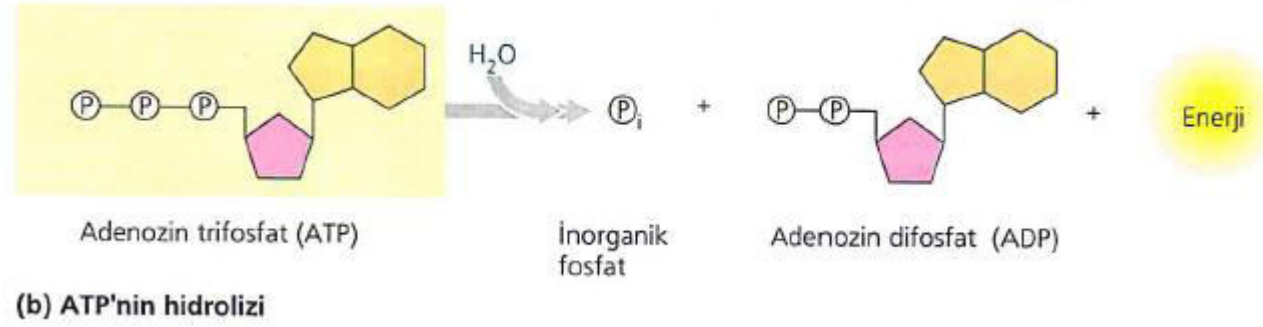
Birçok durumda hücresel işlere güç sağlayan enerji kaynağı **ATP**'dir.



(a) Adenozin trifosfat'ın yapısı

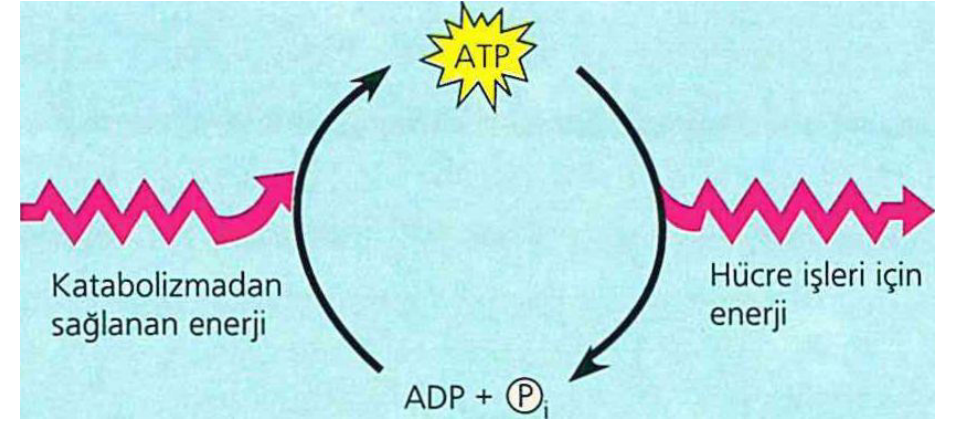
ATP'nin Yapısı ve Hidrolizi

- **ATP (adenozin trifosfat)** nükleik asitlerde bulunan nükleotid tiplerinden birisidir.
- ATP, azotlu baz olan **adenine** bağlı bir **riboz** içerir.
- *RNA'da bulunan adenin nükleotid bu yapıdadır. Ancak RNA'daki adenin nükleotid riboza bağlı sadece bir fosfat grubu içerirken, adenozin trifosfat riboza bağlı üç tane fosfat grubu içerir.*



- ATP'deki fosfat grupları arasında yer alan bağlar hidroliz ile kırılabilir.
- En uçtaki fosfat bağı kırıldığında, bir molekül inorganik fosfat ATP'den ayrılır ve ATP, **adenozin difosfat ya da ADP** haline gelir.
- Bu tepkime ekzergonik olup, laboratuvar koşullarında bir mol ATP'nin hidrolizi 7.3 kcal'lik enerji salar.
- **Hidroliz sonucu enerji saldıkları için, ATP'deki fosfat bağlarına yüksek-enerjili fosfat bağları denir. Ancak bu terim yanıltır. ATP'deki fosfat bağları "yüksek—enerjili" ifadesinin ifade ettiği gibi güçlü bağlar değildir. Daha doğrusu, organik moleküllerdeki birçok bağla kıyaslandığında, bu bağlar görece zayıftırlar. Bir ölçüde kararsız olan bu bağların hidrolizi enerji verir. Hidroliz ürünleri (ADP ve P) ATP'den daha kararlıdır.**
- Bir sistem daha kararlı bir duruma doğru değiştiğinde (sıkıştırılmış bir yayın serbest hale geçmesi gibi), bu değişiklik ekzergoniktir. **Dolayısıyla, ATP hidrolizi sırasında açığa çıkan enerji, fosfat bağlarından değil, daha kararlı bir duruma doğru kimyasal değişimden gelir.**

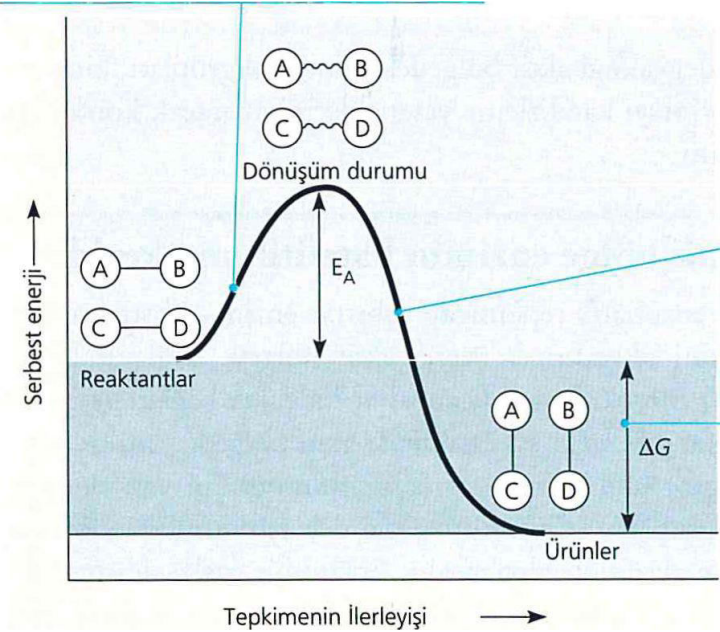
- **ATP'nin Yeniden Oluşturulması**
- İş yapan bir organizma sürekli olarak ATP kullanır. Ancak **ATP yenilenebilir bir kaynaktır** ve **ADP'ye fosfat eklenmesiyle yeniden oluşturulabilir.**
- **ADP'nin fosforilasyonu için gereken serbest enerji, hücredeki yıkım tepkimelerinden (katabolizma) gelir.**
- İnorganik fosfat ve enerjinin bu şekilde gidip-gelişi **ATP döngüsü** olarak adlandırılır ve bu döngü hücredeki enerji gerektiren olayları enerji üreten olaylara bağlar.
- ATP döngüsü büyük bir hızla çalışır. Örneğin çalışmakta olan bir kas hücresi, tüm ATP havuzunu bir dakikada yeniler. Bu dönüşüm, her hücrede, her saniye 10 milyon ATP molekülünün kullanılması ve yeniden oluşturulması anlamına gelir.
- Eğer ATP, ADP'nin fosforilasyonu ile yenilenemiyor olsaydı, insanlar her gün hemen hemen vücut ağırlıkları kadar ATP tüketiyor olacaktı.
- Geri dönüşümlü bir süreç her iki yöne doğru da yokuş aşağı gidemeyeceği için, ATP'nin ADP'den yeniden oluşturulması zorunlu olarak **endergoniktir.**
- Katabolik (ekzergonik) yollar ve özellikle de hücre solunumu, endergonik bir süreç olan ATP oluşturulması için enerji sağlarlar.



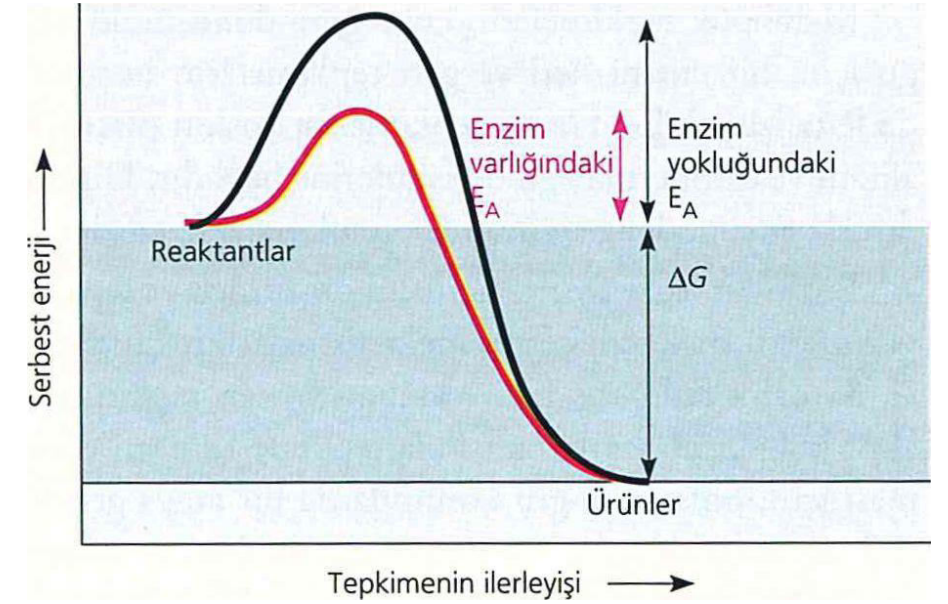
ATP Döngüsü. Hücre içinde yıkım tepkimelerinden (katabolizma) alınan enerji ADP'nin fosforile edilerek, ATP oluşturulmasında kullanılır. ATP'de depolanan enerji birçok hücresel işin yapılmasını sağlar. Dolayısıyla, ATP hücrenin enerji-veren süreçlerini enerji-kullananan süreçlere bağlar.

ENZİMLER

AB ve CD reaktantları aktivasyon enerjisinin (E_A) tepe noktasını aşabilmek için, çevreden yeterli enerjiyi soğurmak zorundadırlar. Böylece kararsız dönüşüm durumuna ulaşırlar.



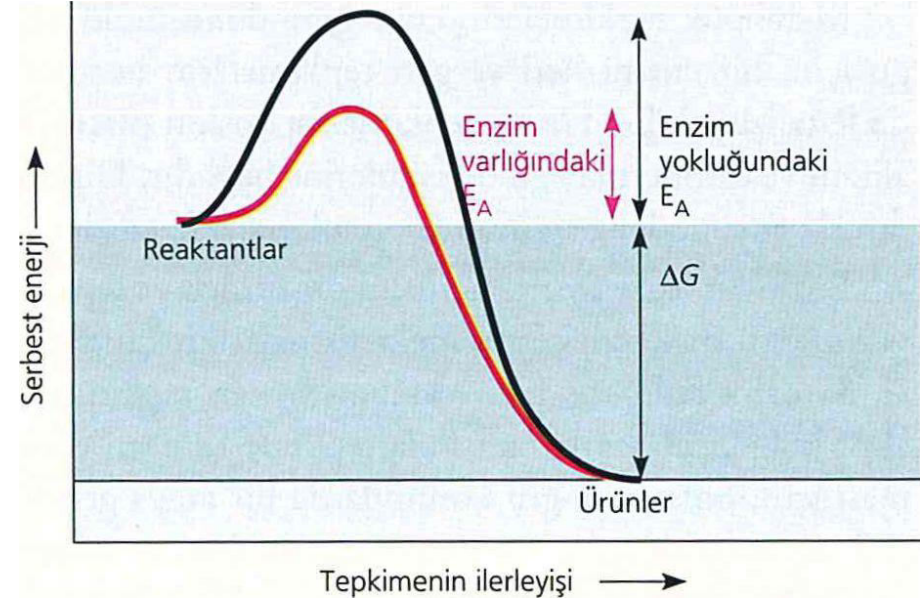
Ekzergonik bir tepkimenin enerji profili



Tepkimeyi başlatmak için harcanan enerji, reaktant moleküllerdeki bağları kırmak için gereken enerji **aktivasyonun serbest enerjisi** ya da **aktivasyon enerjisi** olarak adlandırılır.

Enzimler ve Aktivasyon Enerjisi

- Aktivasyon enerjisi engeli canlılar için çok önemlidir.
- Proteinler, DNA ve hücredeki diğer kompleks moleküllerin serbest enerji içeriği fazladır ve bu moleküller kendiliğinden bozunmaya eğilimlidirler.
- Diğer bir deyişle, termodinamik yasalarına göre bu moleküllerin yıkımı desteklenir.
- Bu moleküllerin var olması için tek neden, hücrelerin yaşayabildikleri sıcaklıklarda az sayıda molekülün aktivasyon enerjisinin tepe noktasına çıkabilmesidir.
- Bununla birlikte, bazı durumlarda belirli tepkimeler için engelin aşılması gerekir. Aksi halde hücre, metabolik durgunluk içine girer. Isı tepkimeyi hızlandırır ancak, yüksek sıcaklık proteinleri denatüre eder ve hücreyi öldürür.
- Dolayısıyla hücrelerin başka bir seçeneği kullanmaları gerekir.
- Bu seçenek bir **katalizördür**.
- **Enzimler E_A (Aktivasyon Enerjisi) engelini düşürerek, tepkimeleri hızlandırırlar.**
- **Enzim bir tepkimenin ΔG 'sini yani serbest enerji miktarını değiştiremediği gibi, endergonik bir tepkimeyi ekzergonik hale de getiremez.**
- **Enzimler, zaten gerçekleşecek olan tepkimeleri hızlandırırlar.**
- Dolayısıyla bu işlev, hücrenin dinamik bir metabolizmaya sahip olmasını mümkün kılar.
- **Enzimler katalizledikleri tepkimeler açısından çok seçici olduklarından, belirli bir zamanda hücre içinde hangi kimyasal süreçlerin cereyan edeceğini belirlerler.**



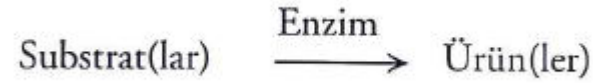
Enzimler aktivasyon enerjisi engelini düşürürler. Bir enzim tepkimenin serbest-enerji değişikliğini (ΔG) değiştirmeksizin, dönüşüm durumuna ulaşmak için tırmanılması gereken yokuşu azaltır ve tepkimeyi hızlandırır. Siyah çizgi enzim yokluğundaki tepkimeyi, kırmızı çizgi ise enzim varlığındaki tepkimeyi göstermektedir.

Enzimler

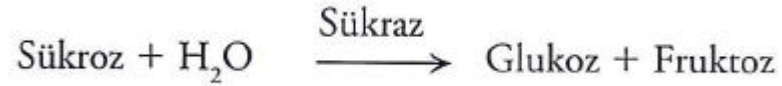
Globüler proteinlerden meydana gelen **enzimler**; biyolojik sistemlerde, moleküllerin 1 mol'ünü yüksek enerji düzeyine ulaştırmak (**transisyon**) için gerekli olan en düşük enerjiyi yani *aktivasyon enerjisini* düşürerek, reaksiyonu hızlandıran ve reaksiyon sonunda bozunmadan kalan organik yapıdaki biyomoleküllerdir.

Enzimler substratlarına özgüdürler

- Enzimin etkilediği reaktanta enzimin substratı denir. Enzim substratına (ya da iki ya da daha fazla reaktant varsa, substratlarına) bağlanır.
- Enzim ile substrat bağlandığında, enzimin katalitik etkisi, substratı tepkimenin ürününe (ya da ürünlerine) dönüştürür.



- Enzimin özel adı tepkime okunun üstüne yazılır.
- Örneğin, **sükraz** enzimi (birçok enzimin adı —*az* soneki ile biter) disakkarit olan sükrozu glukoz ve fruktoz monomerlerine yıkar



- Bir enzim izomerler gibi birbirlerine çok benzeyen bileşiklere bile ayırt edebilir.
- Böylece her enzim belirli bir tepkimeyi katalizler.
- Örneğin, sükraz sadece sükroz üzerine etki edebilir ve maltoz gibi diğer disakkaritleri etkilemez.

SORU: Bunun nedeni nedir? Ya da Enzimin molekülleri tanıyabilmesinin nedeni nedir?

Enzim molekülünün sadece belirli bir kısmı substrata bağlanır.

Aktif bölge olarak adlandırılan bu kısım, protein yüzeyindeki bir cep ya da oluk görünümündedir.

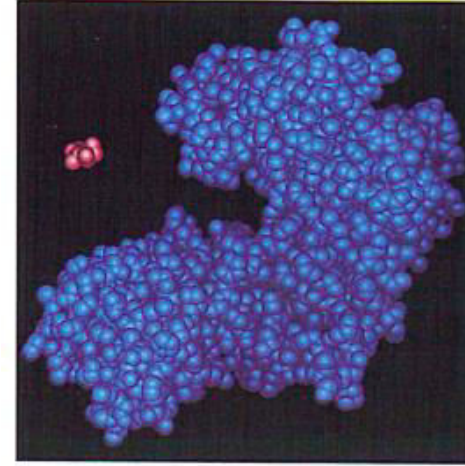
Aktif bölge genellikle enzimin birkaç aminoasidi tarafından oluşturulur. Protein molekülündeki diğer aminoasitler, aktif bölgenin konfigürasyonunu korumaya yönelik iskeleti oluşturur.

Enzimin özgüllüğü aktif bölgenin biçimi ile substratın biçimi arasındaki uygunluktan ileri gelir.

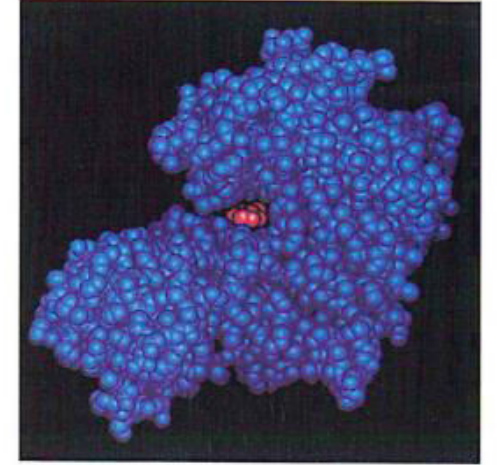
Bununla birlikte, aktif bölge kısmen esnektir. Substrat aktif bölgeye girdiğinde, enzimin biçimini az miktarda değiştirecek bir etki yaratır.

Böylece aktif bölge substratı daha rahat sarabilecek hale gelir.

İndüklenmiş uyum denilen bu şekil değişikliği, aktif bölgedeki kimyasal grupları, kimyasal tepkimeyi katalizleme yeteneklerini artıracak konumlara getirir.



(a)

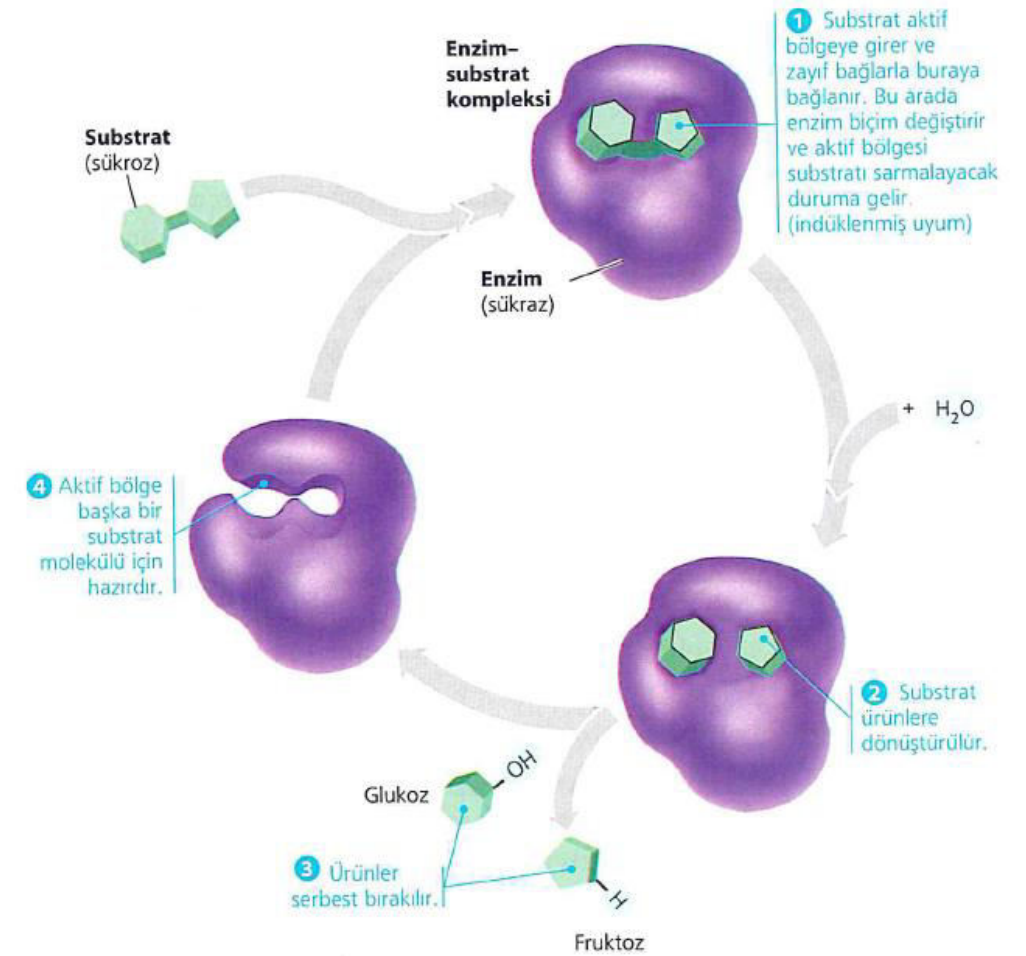


(b)

Enzim ile substrat arasındaki indüklenmiş uyum,

- Bilgisayarda çizilmiş olan bu modelde enzimin (hekzokinaz) aktif bölgesi protein yüzeyinde (mavi) bir oluk şeklinde görülmektedir.
- Substrat olan glukozun (kırmızı) aktif bölgeye girmesi proteinin biçiminde bir değişimi indükler. Bu biçim değişikliği aktif bölgenin substratı sarmalmasına neden olur.

- Bir enzimatik tepkimede substrat, enzim-substrat kompleksini oluşturmak üzere, aktif bölgeye bağlanır.
- Birçok durumda substrat, hidrojen bağları ve iyonik bağlar gibi zayıf etkileşimlerle aktif bölgede tutulur.
- Aktif bölgeyi oluşturan az sayıdaki aminoasidin yan zincirleri (R grupları) substratın ürüne dönüşümünü katalizler ve ürün aktif bölgeden ayrılır.
- Enzim bir başka substrat molekülünü aktif bölgeye kabul etmek üzere, serbest kalır.
- Bu **döngü (Enzimin Katalitik Döngüsü)**, o kadar hızlı cereyan eder ki, tek bir enzim molekülü bir saniyede binlerce substrat molekülünü etkileyebilir.
- Diğer katalizörler gibi enzimler de, tepkimeden değişmeden çıkarlar.
- Dolayısıyla çok az miktardaki enzim katalitik döngülerde tekrar tekrar işlev görerek, büyük bir metabolik etki yaratır.
- Metabolik tepkimelerin çoğu geri dönüşümlü olduğu için, bir enzim ileri ve geri tepkimelerin her ikisini de katalizleyebilir.
- Hangi tepkimenin baskın olacağı reaktant ve ürünlerin bağl derişimlerine bağlıdır.
- ***Diğer bir deyişle enzim, denge yönündeki tepkimeyi katalizler.***

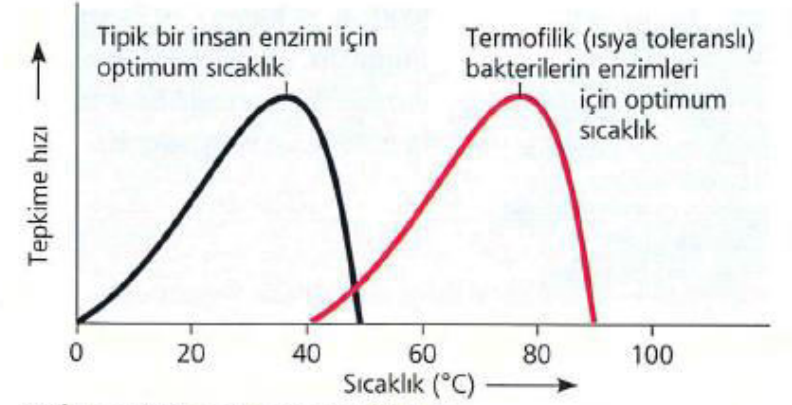


Bir enzimin katalitik döngüsü. Bu örnekteki sükröz enzimi, sükrözün glukoz ve fruktoza hidrolizini katalizlemektedir.

Enzim aktivitesini etkileyen Faktörler

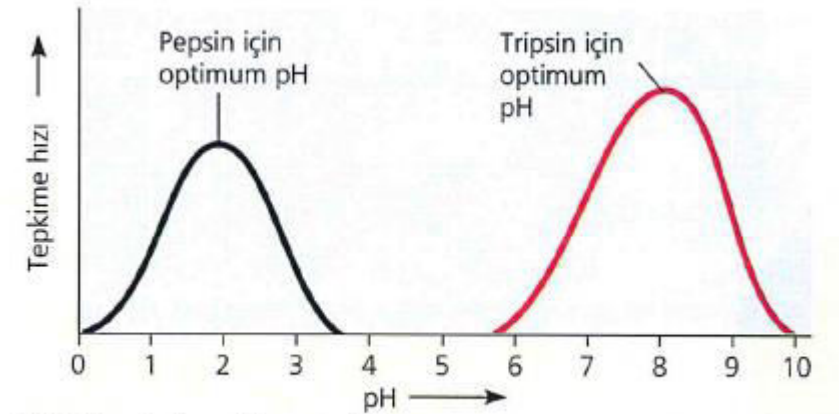
Sıcaklık ve pH'nın Etkileri

- Enzim aktivitesi için önemli olan çevresel etmenlerden ikisi **sıcaklık** ve **pH**'dir.
- Bir enzimatik tepkimenin hızı belirli bir noktaya kadar, artan sıcaklığa bağlı olarak artar.
- Bunun nedeni kısmen moleküllerin hızlı hareket etmesinden ötürü, substratların aktif bölgelerle daha sık çarpışmasıdır.
- Ancak bu sıcaklığın üstüne çıkıldığında, enzimatik tepkimenin hızı aniden düşer.
- Enzim molekülünün ısıya maruz kalması aktif konformasyonu kararlı halde tutan hidrojen bağlarını, iyonik bağları ve diğer zayıf etkileşimleri kırar ve protein molekülü denatüre olur.



(a) İki enzimin optimum sıcaklıkları

- Her enzimin optimum bir sıcaklığı olduğu gibi, en aktif olduğu optimum bir pH'sı vardır.
- Birçok enzimin optimal **pH değerleri 6-8** arasında olmakla birlikte, bazı istisnalar da vardır.
- Örneğin; midedeki sindirim enzimi olan **pepsin** pH 2'de en iyi şekilde çalışır. Böyle bir asidik ortam birçok enzimi denatüre ettiği halde, pepsin'in aktif konformasyonu midenin asidik ortamına uyum sağlamıştır.
- Buna karşılık, ince bağırsağın bazik ortamında yer alan sindirim enzimi olan **tripsinin** optimum pH'sı 8'dir



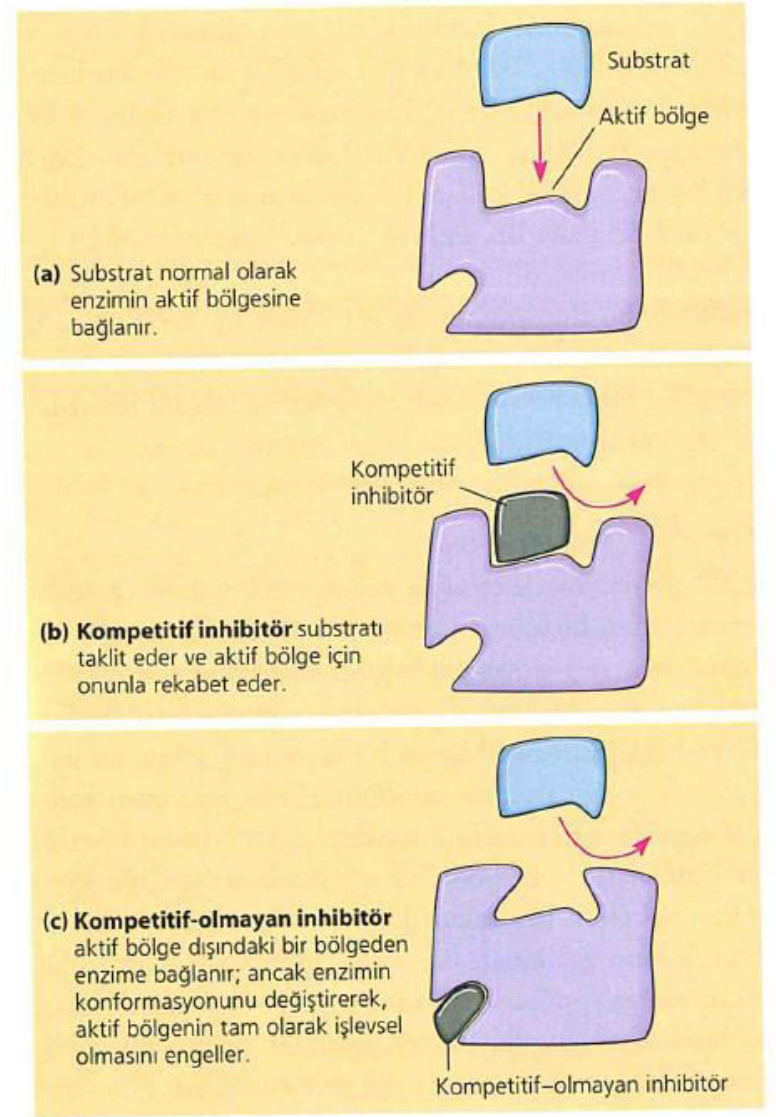
(b) İki enzimin optimum pH'ları

Kofaktörler

- Birçok enzim katalitik aktivite göstermek için protein yapısında olmayan yardımcılarına gereksinim duyar.
- **Kofaktör** olarak adlandırılan bu moleküller aktif bölgeye sıkıca bağlı olabildikleri gibi, substrat ile birlikte zayıf ve geri dönüşümlü olarak da bağlanabilirler.
- Bazı enzimlerin kofaktörleri, çinko ve demir gibi **metal atomları** ya da **iyonik formdaki bakır** gibi inorganik yapıdadır.
- Eğer kofaktör bir organik molekül ise, özel olarak **koenzim** olarak adlandırılır.
- Vitaminlerin çoğu koenzimlere öncüllük eden hammaddelerdir.
- Kofaktörlerin çeşitli görevleri vardır; ancak her durumda bunlar katalizin olabilmesi için zorunludurlar.

Enzim İnhibitörleri

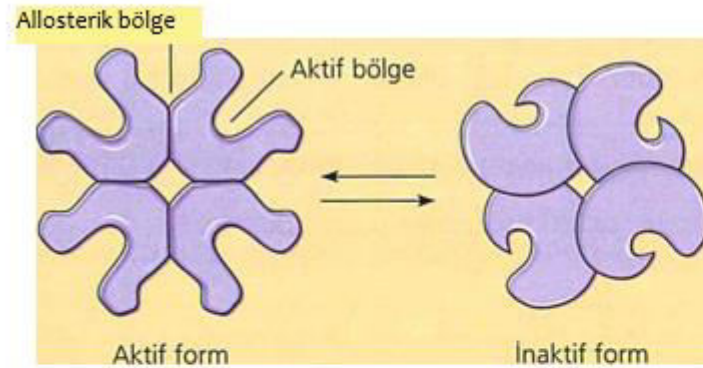
- Bazı kimyasallar özgül enzimlerin etkisini seçici olarak inhibe ederler.
- Eğer inhibitör enzime kovalent bağlarla tutunursa, bu inhibisyon genellikle geri dönüşümsüzdür.
- Buna karşılık eğer inhibitör zayıf bağlarla bağlıysa, bu durumda inhibisyon geri dönüşümlüdür.
- Bazı geri dönüşümlü inhibitörler normal substrat molekülüne benzer ve aktif bölge için onunla rekabet ederler.
- **Kompetitif inhibitörler** olarak adlandırılan bu moleküller, substratların aktif bölgelere girmesini engelleyerek, enzimlerin üretkenliğini azaltırlar. Bu tip inhibisyon, substrat derişiminin artırılmasıyla geri döndürülebilir. Aktif bölge çevresinde inhibitör moleküllerinden fazla substrat moleküllerinin bulunması, daha fazla substratın aktif bölgeye girmesini sağlar.
- **Kompetitif olmayan inhibitörler** aktif bölge için substrat ile doğrudan rekabet etmezler. Bunun yerine, enzimin başka bir kısmına bağlanarak, enzimatik tepkimeleri engellerler. Bu etkileşim enzim molekülünün biçim değiştirmesine neden olarak, aktif bölgenin substratı kabul etmesini olanaksız hale getirir. Böylece enzim, substratın ürüne dönüşümünü katalizlemede etkisiz hale gelir.
- Organizmanın çevresinden absorbladığı bazı zehirler, enzimleri inhibe ederek etkili olurlar. Örneğin DDT ve paration gibi tarım ilaçları sinir sistemindeki anahtar enzimlerin inhibitörleridir.
- Birçok antibiyotik bakterilerdeki özgül enzimlerin inhibitörleridir. Örneğin, penisilin birçok bakterinin duvar sentezinde görevli bir enzimin aktif bölgesini bloke eder.



METABOLİZMANIN KONTROLÜ

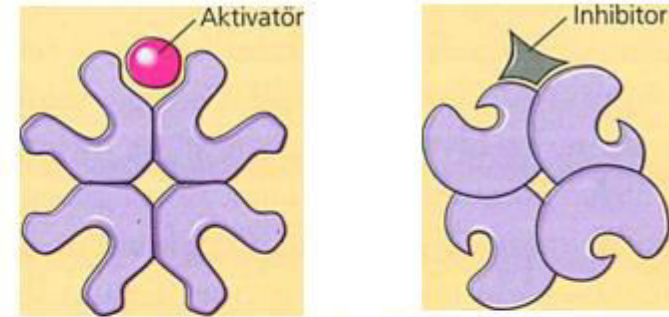
Metabolik kontrol genel olarak allosterik denetime bağlıdır

- Birçok durumda hücrelerdeki enzim aktivitesini doğal olarak düzenleyen moleküller, geri dönüşümlü kompetitif olmayan inhibitörler gibi davranırlar.
- Bu düzenleyici moleküller bir **allosterik bölge**ye bağlanarak, enzimin biçimini ve işlevini değiştirirler.
- Allosterik bölge, enzim molekülünün aktif bölgesinden uzaktaki özgül bir kısımdır.
- Allosterik düzenlemenin etkisi, **enzim aktivitesinin inhibisyonu** ya da **stimülasyonu** olabilir.



(a) Allosterik enzimin konformasyonundaki değişiklikler.

Birçok allosterik enzim iki ya da daha fazla polipeptid alt-biriminden oluşmuştur. Her alt-birimin kendine özgü aktif bölgesi vardır. Enzim, biri aktif diğeri inaktif olan iki konformasyonel durum arasında gidip gelir. Allosterik bölgeler aktif bölgeler dışındaki kısımlar olup, enzim regülatörlerinin bağlandığı özgül reseptörlerdir. Enzimin regülatörleri aktivatör ya da inhibitör niteliğinde olabilir.



Aktif form bir allosterik aktivatör molekül tarafından kararlı hale getirilir.

İnaktif form bir allosterik inhibitör molekül tarafından kararlı hale getirilir.

(b) Enzim aktivitesinin allosterik denetimi.

Burada bir enzimin dört alt biriminin allosterik aktivatör ve allosterik inhibitör tarafından zıt yönde etkilenişi görülmektedir.

Geri—bildirimli inhibisyon

ATP üreten bir katabolik yolun, ATP'nin bu yoldaki enzimlerden birisine allosterik olarak bağlanmasıyla inhibisyonu, geri beslemeli inhibisyona bir örnektir.

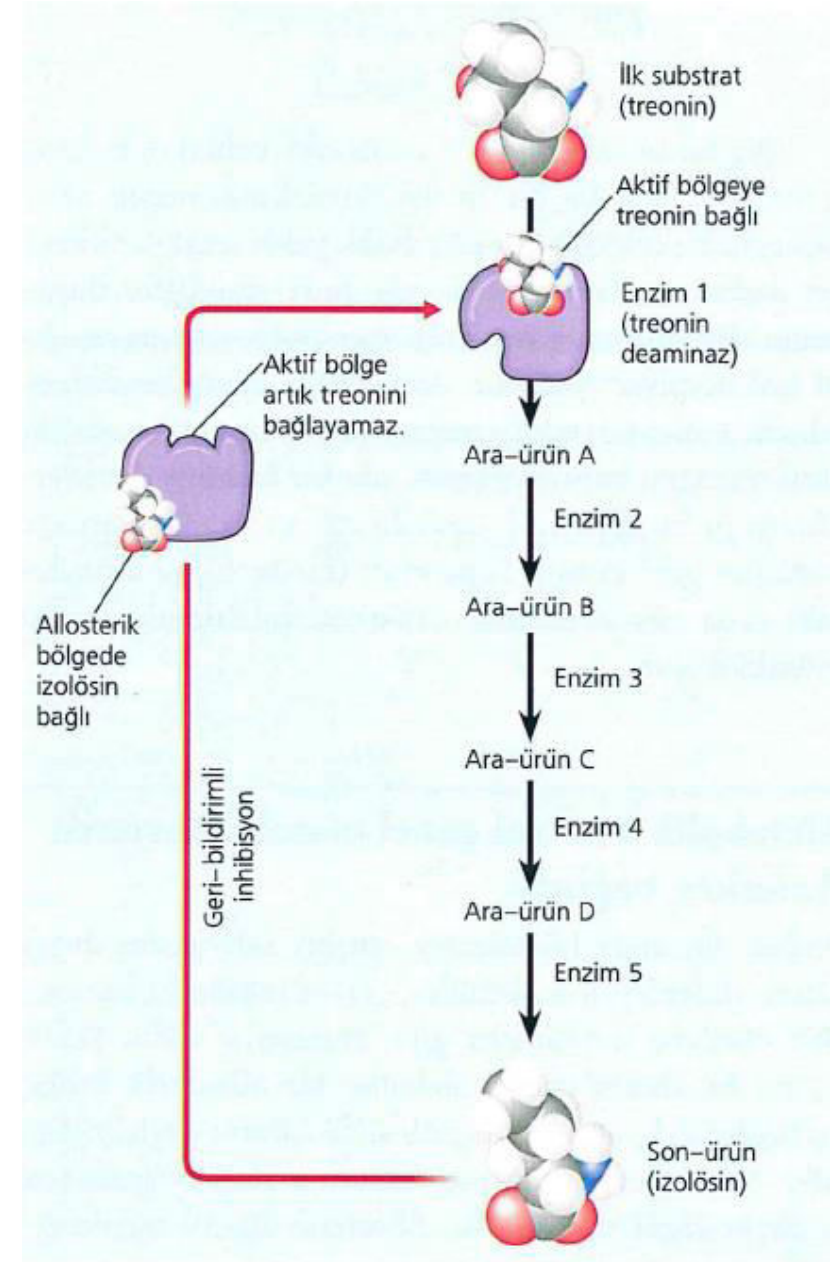
Metabolik kontroldeki en yaygın yöntemlerden birisi budur.

Geri-bildirimli inhibisyon bir metabolik yolun, bu yoldaki bir enzim üzerine inhibitör olarak etki eden son-ürün tarafından durdurulmasıdır.

Şekilde, bu kontrol mekanizmasının anabolik bir yol üzerinde nasıl işlediğini gösterilmektedir.

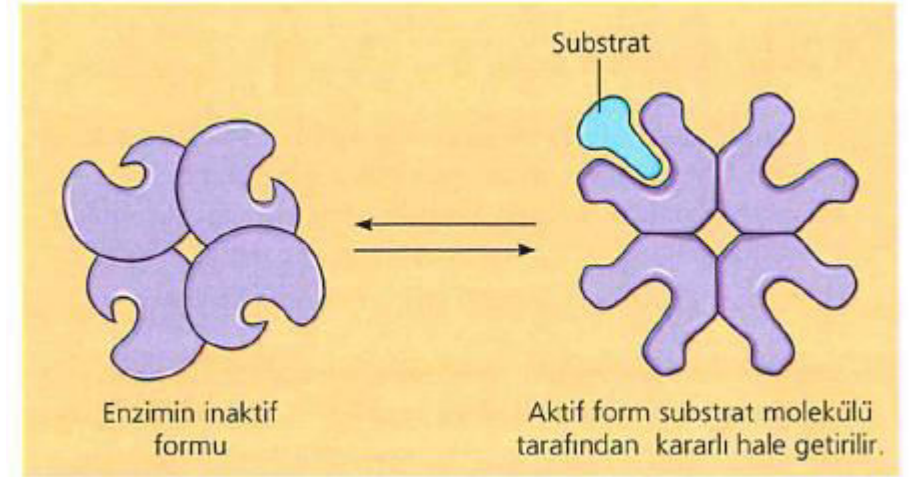
Beş basamaklı bu yol bazı hücrelerde treonin amino asidinden bir başka aminoasit olan izolösün'in sentezlenmesini sağlar. Bu yolun son ürünü olan izolösün biriktiğinde, ilk basamaktaki enzimi allosterik olarak inhibe ederek, metabolik yolu yavaşlatır.

Geri-bildirimli inhibisyon, hücrenin gerekenden fazla izolösün sentezleyerek, kimyasal kaynaklarını israf etmesini önler.



İşbirliği

- Substrat molekülleri allosterik aktivasyona benzer bir mekanizma ile bir enzimin katalitik gücünü stimüle edebilirler.
- Eğer bir enzim iki ya da daha fazla alt-birime sahipse, substrat molekülü ile enzim arasındaki bu etkileşim enzimin diğer alt-birimlerinin tümünde aynı konformasyon değişikliğini tetikler,
- **İşbirliği** olarak adlandırılan bu mekanizma, enzimlerin substratlara verdikleri cevabı büyütür: **bir substrat molekülü enzimin diğer substrat moleküllerini daha hızlı kabul etmesine öncülük eder.**



İşbirliği, iki ya da daha fazla alt-birim içeren bir enzim molekülünde, alt-birimlerden birinin aktif bölgesine substrat molekülünün bağlanması, tüm alt-birimlerin aktif konformasyon kazanmalarına neden olur.

Enzimlerin hücre içindeki yerleşimleri metabolizmanın düzenine yardımcı olur

- Hücre binlerce farklı enzim ve substratın gelişigüzel dolaştığı, kimyasal bileşikler torbası değildir.
- Hücre içindeki yapılar metabolik yollara bir düzen getirilmesine yardımcı olurlar.
- Bazı durumlarda aynı metabolik yoldaki çeşitli basamakların enzimleri çoklu enzim kompleksi halinde bir araya gelirler.
- Bu birliktelik tepkime dizilerini kontrol eder.
- İlk enzimin ürünü kompleksdeki bir sonraki enzimin substratı haline gelir ve bu durum son ürünün salınmasına kadar devam eder.
- Bazı enzimler ve enzim kompleksleri belirli zarların yapısal bileşenleri olarak, hücrenin belirli kısımlarında yerleşirler. Diğerleri zarla çevrili ökaryotik organeller içinde çözülmüş haldedirler.
- Her organelin kendine özgü bir kimyasal ortamı vardır. Örneğin ökaryotik hücrelerdeki solunum enzimleri mitokondride yerleşmişlerdir. Eğer aynı sayıda solunum enzimi tüm hücreye yayılmış halde bulunsaydı, solunumun etkinliği çok düşük olurdu.

Kaynakça

Biology, Six Edition, Neil Campbell and Jane Reece. Çeviri: Prof. Dr. Ertunç Gündüz, Prof. Dr. Ali Demirsoy, Prof. Dr. İsmail Türkan, Palme Yayıncılık, 2006