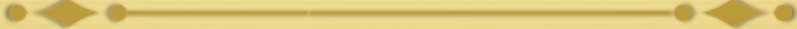


Biyolojik Oksidasyon

Yrd.Doç.Dr.Filiz Bakar Ateş

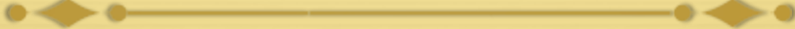
- 
- ✦ Canlı hücreler, dışarıdan aldıkları kimyasal veya fiziksel enerjiyi, geliştirdiği bir sistemle, ATP ile taşınan biyolojik enerjiye çevirirler;
 - ✦ ATP'yi kullanarak kimyasal iş, ozmotik iş ve mekanik iş üretir

Metabolizma



- ✦ Bir organizmadaki kimyasal reaksiyonların toplamı
- ✦ Anabolizma: Enerji kullanır
- ✦ Katabolizma: Enerji üretir

ATP: Hücredeki enerjinin temel taşıyıcısıdır !!!

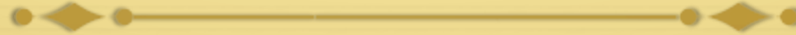


- ✦ 1 molekül ATP enerjisi : -7.3 kcal/mol
- ✦ **ATP'nin işlevleri**
 - Hareket
 - Membran transportu
 - Sinyal transdüksiyonu
 - Hücrede materyal tutulumu
 - Nükleotit sentezi



Hücresel Metabolizma

Redoks Tepkimeleri



- Hücre enerji metabolizmasında ATP oluşumu: Redoks süreci
- Redoks tepkimeleri, eşlenmiş indirgenme (redüksiyon) ve yükseltgenme (oksidasyon) tepkimeleridir.

elektron kaybeden madde oksitlenir (yükseltgenmiş),
elektron kazanan madde ise indirgenir

- Canlı organizmada gerçekleşen oksidoredüksiyon reaksiyonları da **biyolojik oksidasyon** olarak bilinir

Redoks Tepkimeleri



✦ Oksidasyon

elektron kaybı

✦ Redüksiyon

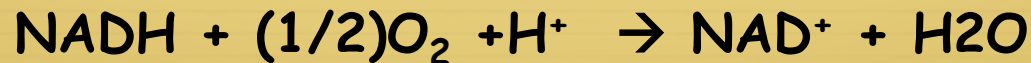
elektron kazanımı

✦ NADH and FADH₂

glükoliz, yağ asidi oksidasyonu, ve sitrik asit siklusunda oluşur ve redüktif biyosentezde kullanılır.

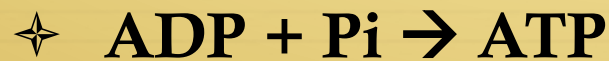
Redüksiyon/Oksidasyon (Redox) Reaksiyonlarının Prensipleri

✦ NADH'in ETS tarafından oksidasyonu



Redüksiyon potansiyeli -52.6 kcal/mol

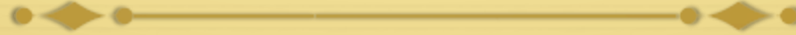
Redüksiyon/Oksidasyon (Redox) Reaksiyonlarının Prensipleri



+ 7.3 kcal/mol

NADH'tan oksijene her iki elektron transferinde 2.5 ATP,
FADH₂'den ise 1.5 ATP elde edilir.

Oksidoredüksiyon reaksiyonlarında yer alan enzimler



- ✦ Oksidazlar : elektron akseptörü olarak oksijeni kullanır
- ✦ Dehidrogenazlar: elektron akseptörü olarak oksijeni kullanamaz (Nikotinamid ve riboflavinleri koenzim olarak kullanır)
- ✦ Hidroperoksidazlar: substrat olarak H_2O_2 kullanır
- ✦ Oksijenazlar: O_2 'nin substrata doğrudan transferini katalizler

Oksidatif Fosforilasyon

Oksidatif fosforilasyon, moleküler oksijene elektron transferi yolunda ATP sentezidir

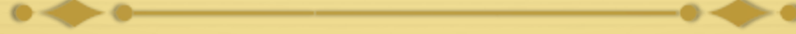
Oksidatif fosforilasyon, aerobik organizmaların anaerobiklere kıyasla solunum substratlarından daha fazla oranda serbest kullanılabilir enerjiyi yakalamalarına olanak verir

Yağ asitlerinin ve amino asitlerin oksidasyonu sırasında serbest kalan faydalı enerjinin tümü ve karbonhidratların oksidasyonundan açığa çıkanın tamamına yakını **mitokondrilerin içinde**, NADH, FADH₂ gibi indirgeyici ekivalanlar halinde kullanılabilir duruma getirilir

Sitozolde gerekleŒen glikoliz olayı sırasında NADH ve sonunda pirüvat oluŒmaktadır. Pirüvattan, yağ asitlerinin ve amino asitlerin karbon iskeletinin yıkılımindan oluŒan asetil-CoA'nın mitokondri matriksinde sitrik asit döngüsüne girdiğini ve böylece NADH ve FADH₂ oluŒtuđunu biliyoruz

Mitokondri

Mitokondrinin Kısımları



✦ Dış Membran

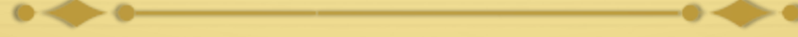
Porin adlı proteinlerin oluşturduğu transmembran kanallardan küçük molekül ve iyon geçişi serbesttir

Mitokondrinin Kısımları

✦ İç membran

- Krista adlı kıvrımlar yüzey alanını artırır
- Seçici geçirgen
- ATP, ADP, piruvat gibi küçük moleküllerin çoğuna ve H^+ , Na^+ , K^+ gibi iyonlara geçirgen değil. Özel taşıyıcılar ile geçiş
- Elektron transport zinciri bileşenleri (kompleks I-IV)
- ADP-ATP translokazlar
- FoF1 ATP sentaz (kompleks V)
- Piruvat ve yağ asitlerinin taşınmasında görevli proteinler
- Diğer taşıyıcı sistemler

Mitokondrinin Kısımları

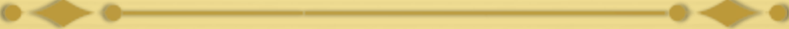


✦ Matriks

- Piruvat dh kompleksi
- Yağ asiti B-ox enzimleri
- Aminoasit ox enzimleri
- DNA, ribozomlar
- ATP, ADP, Pi, Mg⁺², Ca⁺², K⁺
- NAD⁺, FAD
- Çözünür metabolitler



✦ **Oksidatif fosforilasyon, elektronların elektron transport zincirine girişi ile başlar !!!**



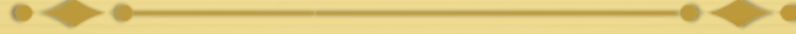
✦ Elektronların çoğu, **dehidrogenaz** aktivitesi ile açığa çıkmaktadır.

✦ Spesifik substratlara etkiyen dehidrogenazların açığa çıkardıkları elektronlar:

Nikotinamid nükleotidleri (NAD⁺, NADP) ya da

Flavin nükleotidleri (FMN, FAD) 'ye aktarılır.

NADH ve NADPH

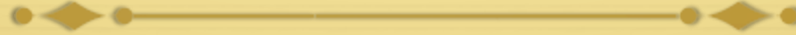


- ✦ Suda çözünen elektron taşıyıcılarıdır
- ✦ dehidrogenazlardan geri dönüşümlü olarak ayrılabilir
- ✦ NADH, yıkım rx larında aldığı elektronları kendisinin solunum zincirine giriş noktasına kadar taşır.



- ❖ NADPH, genellikle anabolik rx lara elektron sağlar

NADH ve NADPH



- ✦ NADH ve NADPH mitokondri iç membranı geçemez
- ✦ Elektronlar, mekik sistemleri ile membranı geçerler

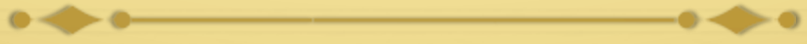
Flavoproteinler (Flavin dehidrogenazlar)

- ✦ Kovalent bağlı flavin nükleotidleri (FMN ve FAD) içerir
- ✦ Yükseltgenme ve indirgenme sırasında ayrışmaz
- ✦ Bir ya da genellikle 2 elektron alır (FMNH₂ , FADH₂)
- ✦ Flavin nükleotit, flavoproteininin aktif bölgesinin bir kısmı olup, rx da yer alan bir ürün ya da reaktan değildir, elektron transferinden sorumlu bölümdür.

Süksinat dehidrogenaz (FAD, Fe-S)

Açil-KoA dehidrogenaz (FAD, Fe-S)

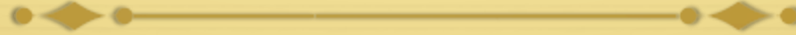
Gliserol-3-fosfat dehidrogenaz (FAD)



✦ NAD ve flavoproteinler dışında 3 tip molekül daha elektron transportunda görev alır:

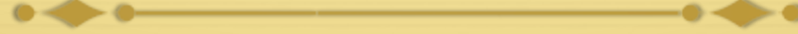
1. Fe-S Proteinleri
2. Sitokromlar
3. Ubikinon (Koenzim Q)

Fe-S Proteinleri



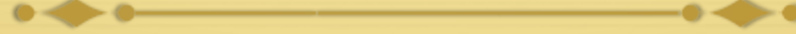
- ✦ 1 e'un transfer edildiđi rx larda yer alır
- ✦ Demir hem yapısında bulunmaz
- ✦ İyi elektron vericidir
- ✦ Kompleks I, II ve III
- ✦ Flavoproteinler ve sitokrom b'ye eşleniktir

Sitokromlar



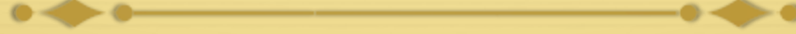
- ✦ Elektron taşıyan proteinler olup, hemoglobinin hem halkasına benzer şekilde bir porfirin halkasına bağlı demir (Fe) içerir.
- ✦ Sitokromlardaki Fe atomları, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye geri dönüşümlü olarak değiştirilebilen tek elektron taşıyıcılarıdır
- ✦ Sitokrom c, iç membranın dış yüzeyinde yer alır, suda çözünen tek sitokromdur, mitokondriden kolayca ayrılabilir
- ✦ Diğer sitokromlar, a, a₃, c₁, b ise iç mitokondri membranına yerleşmiş ve sıkıca bağlanmış membran proteinleridir.

Ubikinon-Koenzim Q



- ✦ İç mitokondri membranına zayıf bağlar ile bağlı, hareketli bir molekül
- ✦ Solunum zincirine NADH ve $FADH_2$ şeklinde giren hidrojen atomlarının toplayıcısı rolü oynar
- ✦ Hem elektron hem proton taşıyabilir, bu nedenle proton hareketi ile eşleşen elektron akışında önemli rol oynar
- ✦ KoQ yeniden yükseltgendiğinde, elektronlar, zincirdeki bir sonraki elemana aktarılır, protonlar mitokondri matriksine salıverilir.

Solunum zinciri -ETS



- ✦ İç mitokondri membranına sıkıca bağlanmış dört büyük enzim kompleksinden oluşur

Kompleks I (NADH dehidrojenaz kompleksi)

iç mitokondriyal membrana gömülmüştür;

Kompleks I, elektronların NADH'den ubikinona (UQ, koenzim Q) transferini katalize eder

Ubikinonun tamamen indirgenmiř formu olan UQH₂, membranda kompleks I' den kompleks III' e diffüze olur.

Elektronların kompleks I yoluyla kompleks III' e akışı, protonların mitokondriyal matriksten membranlar arası boşluğa hareketiyle eşleşmiştir ki böylece bir proton gradienti oluşur; bu proton gradienti de mitokondriyal ATP sentezi için önemlidir

Kompleks II (süksinat dehidrojenaz kompleksi)

sitrik asit döngüsünde membrana bağlı enzimdir;

elektronların süksinattan ubikinona (UQ, koenzim Q) transferini katalize eder

Ubikinon (koenzim Q), solunum zincirinde tek lipid yapılı moleküldür; elektronları kompleks III'e taşır; hareketli elektron taşıyıcılarından birisidir

Kompleks III (sitokrom bc_1 kompleksi, ubikinon-sitokrom c oksidoredüktaz)

Kompleks III (sitokrom bc_1 kompleksi, ubikinon-sitokrom c oksidoredüktaz), elektronları ubikinondan sitokrom c' ye transfer eder ki kompleks III içinden geçen elektronların yolu, "Q siklusu" denilen bir döngü oluşturur

*Kompleks III, bir proton pompası olarak fonksiyon görür;
kompleksin asimetric oryantasyonunun bir sonucu olarak,
UQH₂ ' nin UQ ' a okside olmasıyla serbestleşen protonlar,
membranlar arası boşluğa salınırlar ve böylece bir proton gradienti
oluşur ki bu proton gradienti, mitokondriyal ATP sentezi için
önemlidir*

Kompleks III yapısında bulunan sitokrom c_1 , elektronları sitokrom c yapısına aktarmaktadır.

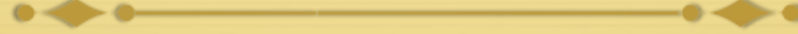
Sitokrom c, elektronları kompleks IV (sitokrom oksidaz) yapısına taşır

Kompleks IV (sitokrom oksidaz)

Kompleks IV (sitokrom oksidaz), elektronların sitokrom c' den O_2 ' ne transferini ve böylece O_2 ' in suya indirgenmesini katalize eder; yapısında sitokrom a ve sitokrom a₃ bulunur

Kompleks IV vasıtasıyla sitokrom c' den O_2 ' e elektronların akışı da matriksten membranlar arası boşluğa net proton hareketine neden olur; kompleks IV de bir proton pompası olarak fonksiyon görür

Kemiozmotik Teori



- ✦ Elektron taşıyıcı sistem, iç membranın dış yüzeyinde yüksek proton yoğunluklu ve membranın matrikse bakan yüzünde düşük proton yoğunluklu bir bölge oluşturarak, protonları mitokondrinin dışına taşır.
- ✦ Böylece membranın matrikse bakan yüzündeki pH değeri, membranın dış tarafındakinden 0.75 birim daha fazla olur. H^+ konsantrasyonu, membranın dış yüzünde yaklaşık 6 katı fazladır.
- ✦ Kimyasal (pH) gradienti, proton kons farkı
- ✦ Elektrik gradiyenti membran potansiyelindeki fark, matriks (-), membranlar arası boşluk (+)
- ✦ Bu durum belirgin bir potansiyel enerjiyi simgeler ve bu enerjinin çoğu membrana bağlı ATP-sentaz dan ATP sentezlenmesi için kullanılır.
- ✦ Bundan daha fazlası ise ısı olarak açığa çıkar ???

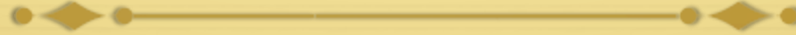
Solunum zincirinde elektronların kompleks I, III ve IV üzerinden aktarılması sırasında protonların matriksten membranlar arası boşluğa pompalanması sonucunda iç membranda bir proton gradienti oluşur

Elektrokimyasal gradientteki enerji, protonların matrikse geri dönmeleri sırasında ATP oluşumunda kullanılır. Oksidatif fosforilasyon olarak bilinen bu olay, **ATP sentaz (kompleks V)** tarafından katalizlenir

ATP Sentezi

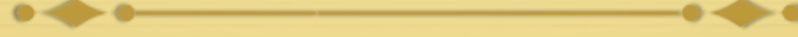
- ✦ İç membran protonlara geçirgen değildir
- ✦ Protonlar, protona spesifik kanallardan (ATP sentaz kompleksinin FO birimi) matrikse gradientleri yönünde tekrar geri döner.
- ✦ Elektrokimyasal gradientte mevcut depolanan enerji, yani protonlar, matrikse doğru bir proton kanalından geçerken, serbestleşen enerji ile FO'ya bağlı F1ATP sentaz, ATP sentezini gerçekleştirir.
- ✦ Protonların matrikse hareketinin oluşturduğu güç, Fo-F1 ATP sentaz tarafından katalizlenen ATP sentezi için enerji sağlar.
- ✦ Bu enzimin aktivitesi, proton gradientine bağlıdır.

Fo-F1 ATP Sentaz (Kompleks V)



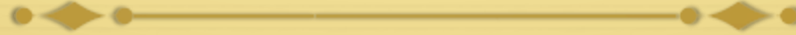
- ✦ Mitokondri iç membranında yer alır
- ✦ ADP + Pi 'den ATP sentezini katalizler
- ✦ Fo ve F1 birimlerinden oluşur

F_o kompleksi

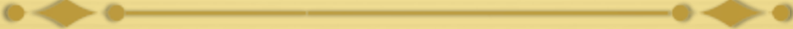


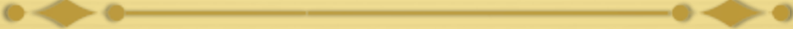
- ✦ Mitokondri iç membranını kaplayan integral protein
- ✦ Proton kanalını oluşturur
- ✦ Üç farklı alt birim (a,b,c) toplam 14 alt birim
- ✦ Protonların membranlar arası boşluktan matrikse dönüşü
- ✦ F_o ve F₁ birbirine bağlıdır

F1 kompleksi

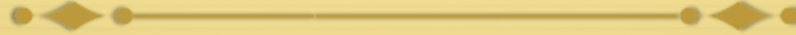


- ✦ ATP-sentazın, ADP ve P_i 'den ATP sentezini katalizleyen birimi
- ✦ aynı zamanda ATPaz aktivitesi
- ✦ 5 farklı alt birim ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \epsilon$), toplam 9 alt birim
- ✦ B alt birimleri katalitik aktivite gösterir
- ✦ Aktivitesi için proton gradienti gereklidir
- ✦ Protonların matrikse hareketinin oluşturduğu güç, F_o 'a bağlı F1 kompleksi tarafından katalizlenen ATP sentezi için enerji sağlar.

- 
- ✦ 1 mol ATP sentezi için 4 H⁺ gerekir
 - ✦ 1 mol NADH'in oksidasyonu ile matriks dışına pompalanan 10 H⁺, 2.5 mol ATP sentezini gerçekleştirir
 - ✦ Solunum zincirine KoQ üzerinden giren 1 mol FADH₂'nin oksidasyonu ile matriks dışına pompalanan 6 H⁺, 1.5 mol ATP sentezini gerçekleştirir

- 
- ✦ $ADP + P_i \rightarrow ATP \quad G^0 : 7.3 \text{ kcal /mol}$
 - ✦ 3 mol ATP sentezi : $2.5 \times 7.3 = 18.5 \text{ kcal/mol}$
 - ✦ 1 mol NADH'in tamamen oksidasyonu ile 52 kcal /mol
 - ✦ ATP sentezi için kullanılan enerjinin (18.5 kcal/mol) geri kalanı metabolitlerin mitokondri membranından taşınması gibi hücresel olaylarda kullanılır.

Oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu



✦ Elektron transferinin inhibisyonu

Siyanür (CN), Azid (N^{3-})

H_2S

CO

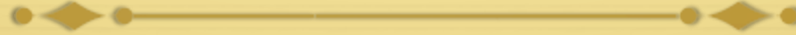
Sitokrom oksidaz (kompleks IV)

Antimisin A
(kompleks III)

Sitokrom b'den sitokrom c'ye elektron transferi

Rotenon, Amital, Pierisidin A : Fe-S'den ubikinona elektron transferi
(kompleks I)

Oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu



✦ ATP-sentazın inhibisyonu

Oligomisin } Fo ve CFo ünitelerinin inhibisyonu
Venturisidin }

Disikloheksilkarbodiimid (DCCD) : Fo ve CFo 'dan proton akışının engellenmesi

Oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu

Kahverengi yağ doku mitokondrilerinin iç membranında yer alan bir integral membran proteini olan **termogenin** (UCP, eşlenmemiş protein) doğal bir ayırıcıdır.

Termogenin, protonların membranlar arası boşluktan matrikse ATP sentaz kompleksinden geçmeden dönmesi için bir yol sağlar.

Protonların bu kısa turunun sonucu olarak oksidasyon enerjisi ATP oluşması suretiyle tutulmaz; ısı olarak dağılır ve bu ısı da vücut sıcaklığını sürdürür

Kenetlenmenin bozulduğu fizyolojik durumlar, kış uykusundan uyanan hayvanlar, soğuk havaya uyum sağlamış memeliler ve kahverengi yağ dokunun mitokondrilerinde görülür

Oksidatif fosforilasyonun inhibisyonu

İyonoforlar, spesifik katyonlarla kompleks oluşturabilen ve bu yolla biyolojik membranlardan transportunu kolaylaştıran, lipofilik karakterde moleküllerdir.

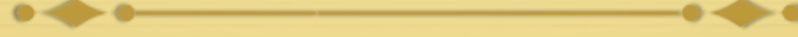
İyonoforlar, eşlenmeyi bozarak ATP sentezini inhibe ederler.

Bir iyonofor olan valinomisin, mitokondriyal membrandan K^+ geçişini kolaylaştırarak mitokondri iç ve dıştaki membran potansiyelini değiştirir.

Gramisidin A ve nigerisin gibi bir grup antibiyotik de K^+ iyonları için iyonofordurlar, ancak beraberinde H^+ iyonlarını da etkilerler.

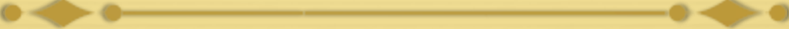
Hem valinomisin hem de nigerisin beraber bulunduğu hem membran potansiyeli hem de pH gradienti bozulduğundan ATP sentezi tamamen inhibe olur

Mekik Sistemler

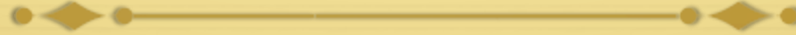


- ✦ Mitokondri iç membranı NADH'a geçirgen değildir
- ✦ İç membranda NADH için özel bir taşıyıcı yoktur

- 
- ✦ Sitolozde glikolizden gelen NADH'ın, solunum zinciri ile tekrar NAD⁺ ya oksitlenmesi nasıl gerçekleşir?

- 
- ✦ Sitosolik NADH'ın mitokondrideki oksidasyonu için mekik sistemleri gerekir
 - ✦ İndirgeyici ekivalanlar mitokondri iç membranından geçemez
 - ✦ Özel mekik sistemleri dolaylı olarak indirgeyici eşdeğerleri sitosolik NADH'tan mitokondriye taşır

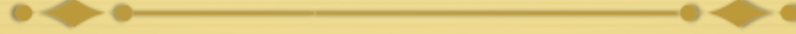
Malat-Aspartat Mekik Sistemi



- ✦ Karaciğer, Kalp, Böbrek mitokondrisinde aktif
- ✦ Sitozolik malat dehidrogenaz (NAD⁺ bağımlı)
- ✦ Mitokondriyel malat dehidrogenaz (FAD⁺ bağımlı)

- ✦ Bu mekik sistemi ile NADH'tan, ETS ve en son oksijene aktarılan elektron çifti ile 2.5 ATP elde edilir.

Gliserol-3-fosfat mekik sistemi



- ✦ Sitozolik gliserol-3-fosfat dh (NAD⁺ bağımlı)
- ✦ Mitokondri iç membranının dış yüzeyine bağlı gliserol-3-fosfat dh (FAD⁺ bağımlı)
- ✦ Bu mekik, NADH'tan indirgeyici eşdeğerleri ubikinon aracılığı ile kompleks III'e aktarır. kompleks I'I atlar.
- ✦ NADH'tan bir elektron çifti başına 1.5 ATP sentezlenir.

Kaynaklar



- ✦ Lippincott's Biochemistry
- ✦ Harper's Biochemistry