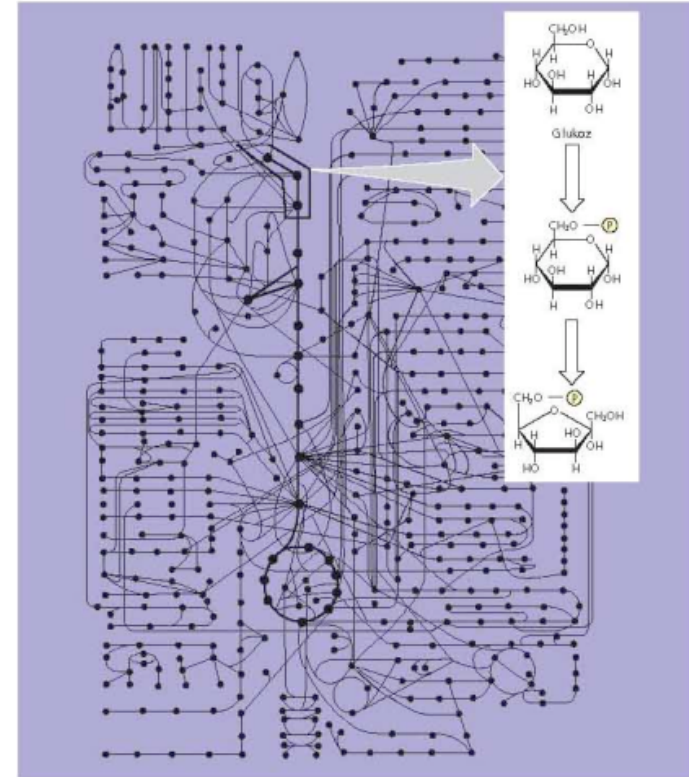

METABOLİZMAYA GİRİŞ



Metabolizma

- Organizmadaki kimyasal tepkimelerin tümüne metabolizma adı verilir.
- Metabolizma, hücrede cereyan eden binlerce kimyasal tepkimenin karmaşık bir yol haritasıdır.



Metabolizma

- Enzimler, her basamağı seçici olarak hızlandırarak maddelerin bu metabolik yollar aracılığı ile yönlendirilmesini sağlarlar.
- Bir bütün olarak metabolizma, hücrenin madde ve enerji kaynaklarını idare etmekle görevlidir.

Katabolizma

- Büyük moleküllerin, daha basit bileşiklere yıkılarak enerji açığa çıkarılması süreçleridir.
- Katabolizmanın ana yolu hücre solunumudur.
- Organik moleküllerde depolanmış enerji iş yapmak üzere serbest bırakılır.

Anabolizma

- Daha basit moleküllerden karmaşık moleküller elde etmek için enerji kullanılan reaksiyonlardır.
- Aminoasitlerden protein sentezi buna örnektir.

Biyoenenerjetik

- Enerji, bütün metabolik süreçlerin ayrılmaz parçasıdır.
- Canlı hücrenin nasıl çalıştığını anlamak için enerji konusunda temel bilgiye gerek vardır.
- Biyoenenerjetik, canlıların enerji kaynaklarını nasıl kullandıklarını inceler.

Enerji

- İş yapabilme kapasitesidir.
- Maddeyi, yerçekimi ve s¼rt¼nme gibi zıt güçlere karşı hareket ettirebilme yeteneğidir.
- Bir madde topluluğunu yeniden düzenleme yeteneğidir.
- Enerji çeşitli formlarda bulunur.

Kinetik enerji

- Hareket eden her Őey kinetik enerjiye sahiptir.
 - Bilaro sopasının topları hareket ettirmesi
 - Telin içinden akan elektronların ev aletlerini alıştırması
 - Bacak kaslarının bisiklet pedallarını çevirmesi
 - Iřıĝın fotosentezi başlatması

Potansiyel enerji

- Maddenin konumu ya da yapısı nedeniyle sahip olduğu enerjidir.
- Baraj havzasında toplanan su, yükseklği nedeni ile potansiyel enerjiye sahiptir.

Enerjinin bir formdan diğerine dönüşümü

- Parkta oynayan bir kızın sahip olduğu kinetik enerji, onun merdivenin tepesine tırmanmasını sağlar.
- Kaydırağın tepesine çıktığı zaman yükseklikten dolayı potansiyel enerji kazanır.
- Depolanan bu enerji aşağı kayarken tekrar kinetik enerjiye dönüşür.
- Benzer dönüşümler biyolojik süreçler için de geçerlidir.

Tırmanmak kinetik enerjiyi potansiyel enerjiye çevirir.



Aşağıya doğru kaymak potansiyel enerjiyi kinetik enerjiye çevirir.

Termodinamik

- Maddelerdeki enerji dönüşümlerinin incelenmesine termodinamik adı verilir.
- İncelenen maddeye sistem, bunun dışında kalan objelere de çevre adı verilir.

Kapalı sistem

- Çevresinden izole olmuş sistemlerdir.
- Kapalı bir termostaki su örnek verilebilir.

Açık sistem

- Çevresi ile sürekli enerji alışverişinde bulunan sistemlerdir.
- Organizmalar, açık sistemlere en güzel örneği teşkil eder.

Termodinamik yasaları

- Termodinamiğin iki yasası vardır.
- Bu yasalar organizmalar ve bütün diğer madde birlikteliklerindeki enerji dönüşümlerini yönetir.

Termodinamiğin birinci yasası

- Evrendeki enerji sabittir.
- Enerji aktarılabilir ve dönüştürülebilir, ancak yeniden yaratılamaz veya yok edilemez.
- Bu yasa, enerjinin sakınımı prensibi olarak da bilinir.
- Elektrik şirketi elektrik üretmez, onu daha kullanışlı bir forma dönüştürür.
- Yeşil bitkiler de enerji üretmezler, ışık enerjisini kimyasal enerjiye dönüştürürler.



(a) Termodinamiğin birinci yasası: Enerji dönüştürülebilir, ancak yok edilemez ya da yeniden yaratılamaz.

Termodinamiğin birinci yasası

- Enerji yok edilemiyorsa, enerjinin geri d6nüşümünü sağlayan nedir?
- Bu sorunun cevabı termodinamiğin ikinci yasasında yatmaktadır.

Termodinamiğin ikinci yasası

- Her enerji aktarımı ya da dönüşümü evrendeki entropiyi (düzensizlik) artırır.
- Entropi, genel anlamda sürekli artma eğilimindedir.



(b) Termodinamiğin ikinci yasası: Evrenin entropisi (düzensizliği) artmaktadır.

Entropi rnekleri

- Bakımı yapılmayan bir binanın aşamalı olarak bozunması
- Benzinde depolanan enerjinin sadece % 25'inin harekete dönüştürülmesi, geri kalanının ısı enerjisine dönüşmesi
- Besinlerde depolanan enerjinin belirli bir kısmının hareket enerjisine dönüştürülmesi, geri kalanının ısı enerjisine dönüşmesi v.b.

Termodinamik yasalarının sonucu

- Evrendeki enerji miktarı sabittir.
- Enerjinin niteliği sabit değildir.

Entropi ve biyolojik düzen arasındaki ilişki

- Organizmalar çevreleri ile enerji ve madde alışverişi yaparlar.
- Daha az organize maddeleri kullanarak daha düzenli yapılar oluştururlar (rn; protein sentezi).
- Diğer yandan besin moleküllerinde depolanmış kimyasal enerjiyi H₂O ve CO₂ yardımı ile başka bir enerji formuna dönüştürürler.
- Meydana gelen her enerji dönüşümü entropide artış oluşturur.

Olayların oluş biçimleri

- Olaylar, oluş biçimlerine göre iki grupta sınıflandırılırlar:
 - Kendiliğinden gerçekleşen olaylar,
 - Kendiliğinden gerçekleşemeyen olaylar

Kendiliğinden gerçekleşen olaylar

- Dışarıdan enerji alınmaksızın gerçekleşen olaylardır.
- Suyun yokuş aşağı akışı, bir güç santralindeki tribünleri döndürmede kullanılır.

Kendiliğinden gerçekleşemeyen olaylar

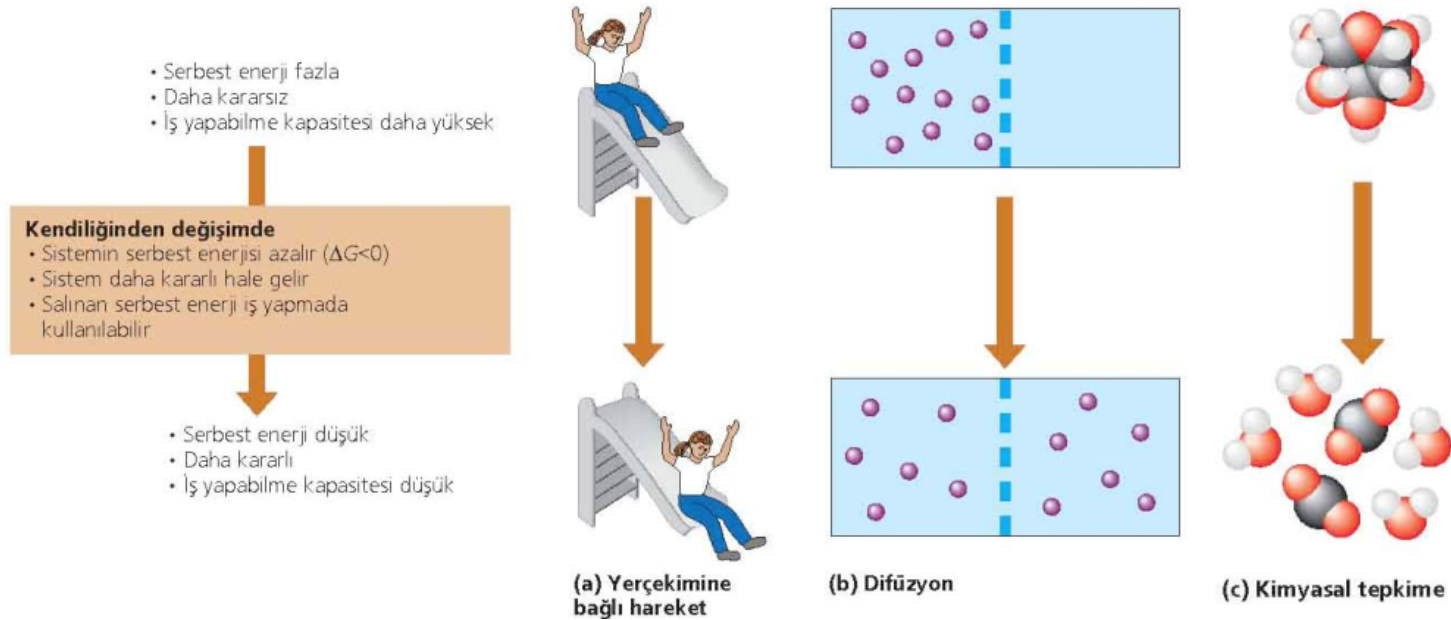
- Dışarıdan sisteme enerji uygulanması gerekir.
- Suyun yokuş yukarı çıkması için pompa kullanılması gibi.

Kararlılık-Kararsızlık

- Kendiliğinden gerçekleşen olaylar, sistemin kararlılığını artırır.
- Dışarıdan enerji alınarak gerçekleşen olaylar sistemin kararlılığını azaltır (kararsızlık).

Serbest enerji

- Serbest enerji, bir sistem içerisinde iş yapabilme yeteneğine sahip enerjidir.



Serbest enerji

- Serbest enerji miktarı ΔG ile sembolize edilir.

$$\Delta G = H - TS$$

H = Sistemin toplam enerjisi

TS = Sistemin entropisi

T = Kelvin cinsinden mutlak sıcaklık ($^{\circ}\text{C} + 273$)

Bu eşitlik bize ne ifade eder?

- Sistemde depolanmış enerjinin tümü (H) iş yapmak için kullanılmaz.
- Sistemin düzensizliği olan entropiyi (TS) enerjinin tümünden çıkararak serbest enerji bulunur.
- Benzinde depo edilen kimyasal enerjinin yalnızca % 25'i serbest enerjidir.

ΔG nedir? Ne ifade eder?

- ΔG , sistemdeki serbest enerji değişimini ifade eder.
- Kendiliğinden gerçekleşen olaylarda, $G_{\text{başlangıç}}$, G_{son} 'dan daha yüksek olduğundan ΔG negatiftir ($\Delta G < 0$).
- Dışarıdan enerji verilerek gerçekleştirilen olaylarda ise, $G_{\text{başlangıç}}$, G_{son} 'dan daha düşük olacağı için ΔG pozitifdir ($\Delta G > 0$).

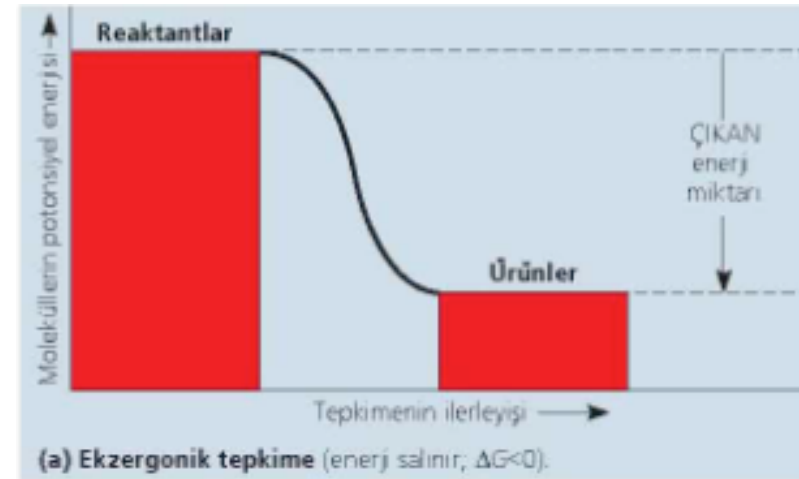
$$\Delta G = G_{\text{son durum}} - G_{\text{başlangıç durumu}}$$

Metabolizma ve serbest enerji

- Serbest enerji değişikliklerine göre kimyasal tepkimeler ikiye ayrılır:
 - Ekzergonik tepkimeler (enerji veren)
 - Endergonik tepkimeler (enerji alan)

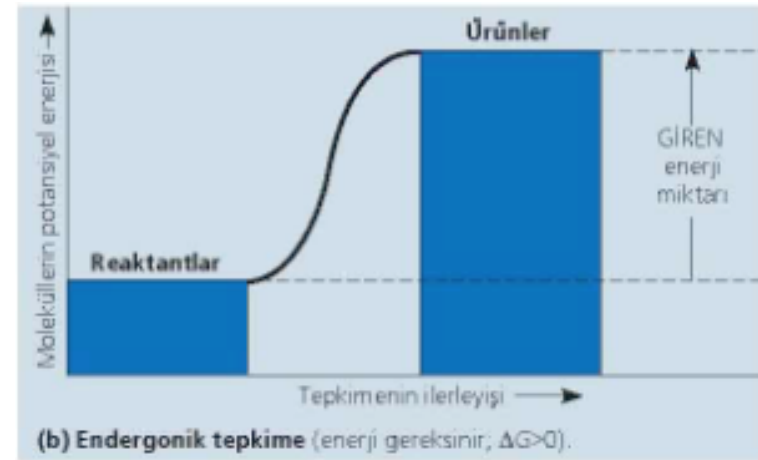
Ekzergonik tepkime

- Dışarıya serbest enerji veren tepkimelerdir.
- Kendiliğinden gerçekleşebilen tepkimeler oldukları için ΔG negatiftir ($\Delta G < 0$).



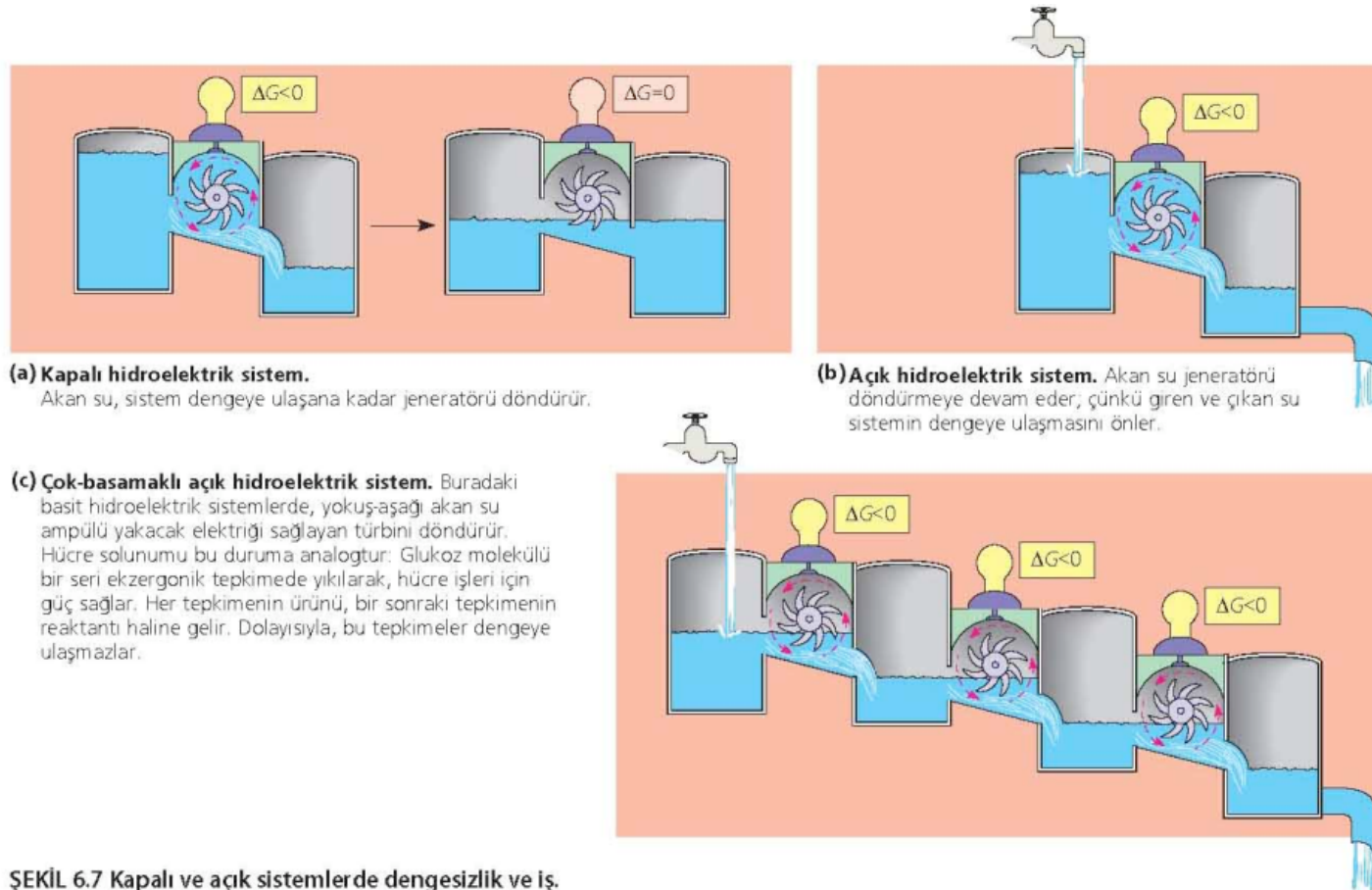
Endergonik tepkime

- Meydana gelirken çevresinden enerji alan tepkimelerdir.
- Bu tepkimeler kendiliğinden gerçekleşemez ve ΔG pozitif ($\Delta G > 0$).



Metabolik dengesizlik

- Bu kavram canlıyı tanımlayan kavramlardan birisidir.
- Kapalı sistemler er ya da geç dengeye ulaşırlar ($\Delta G=0$).
- Metabolik olarak dengeye ulaşmış bir hücre ölüdür.
- Hücrenin dengesizlik durumunu sürdürebilmesinin nedeni, açık bir sistem olmasıdır.
- Hücre içine veya dışına sürekli madde akışının olması, metabolik yolların dengeye ulaşmasını önler ve hücre yaşamı boyunca iş yapmayı sürdürür.



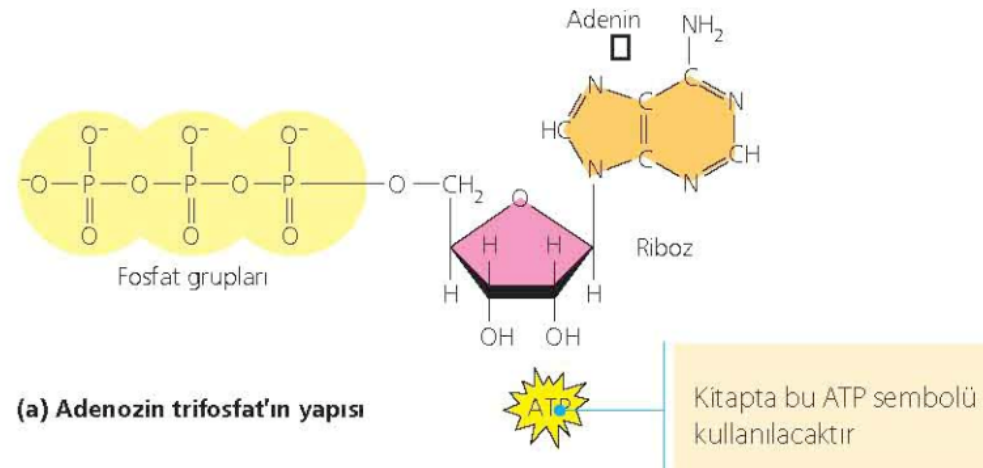
ŞEKİL 6.7 Kapalı ve açık sistemlerde dengesizlik ve iş.

Hücreler üç temel iş yaparlar

- Mekanik iş: Kas hücrelerinin kasılması, sil hareketi, hücre bölünmesi sırasında kromozomların hareketi
- Taşıma işi: Bileşiklerin biyolojik zarlardan aktif taşınması
- Kimyasal iş: Kendiliğinden gerçekleşemeyecek olan endergonik tepkimelerin gerçekleştirilmesi (örn; monomerlerden polimerlerin sentezi)
- Bu işlemlere güç sağlayan temel enerji kaynağı ATP'dir.

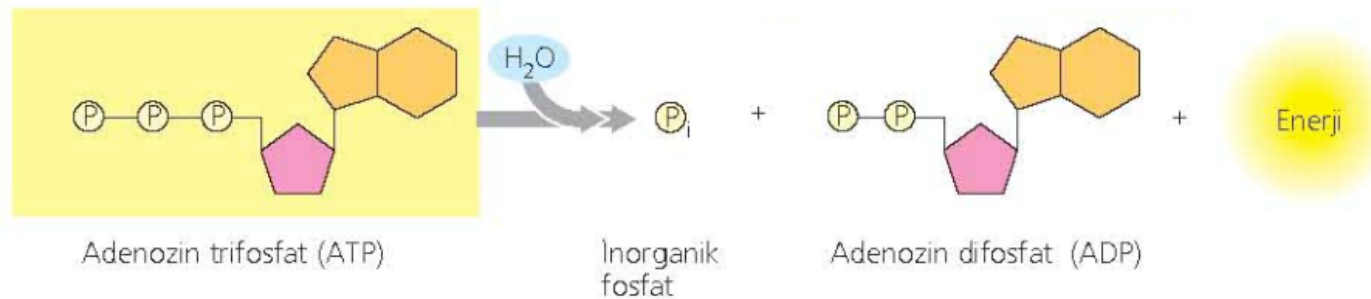
ATP'nin yapısı

- 3 adet fosfat grubu, bir adenin nükleotidi ve bir adet de beş karbonlu şeker (riboz) içerir.
- Fazladan iki adet fosfat grubu içermesi ile RNA'daki adenin nükleotidinden ayrılır.



ATP'nin hidrolizi

- Moleküldeki fosfat grupları arasında yer alan bağlar kırılabilir.
- En uçtaki fosfat grubu ayrıldığında molekül ADP'ye dönüşür.
- Bu tepkime ekzergonik olup (kendiliğinden gerçekleşen) sonuçta 7.3 kcal'lik bir enerji açığa çıkar.



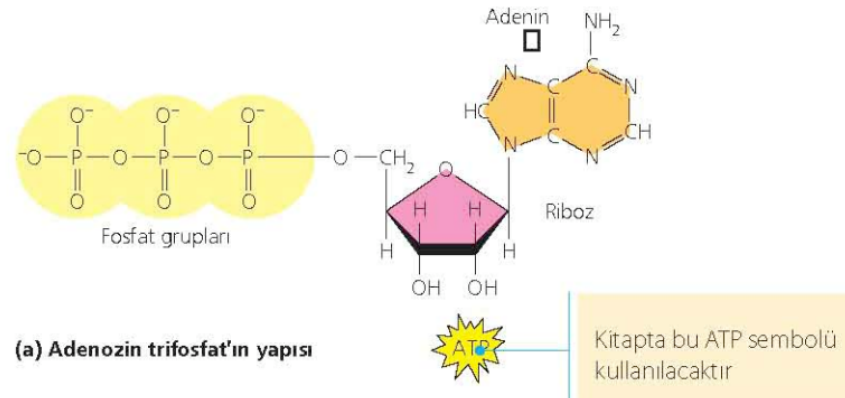
(b) ATP'nin hidrolizi

ATP'nin hidrolizi

- ATP molekülündeki fosfat gruplarını bir arada tutan bağlar yüksek enerjili olmalarına rağmen, görece zayıftır.
- Bu bağlar kolayca kırılabilirdiği için, ATP, ADP + P_i'den daha kararsızdır.
- Açığa çıkan enerji, daha kararlı bir duruma geçişi simgeler.

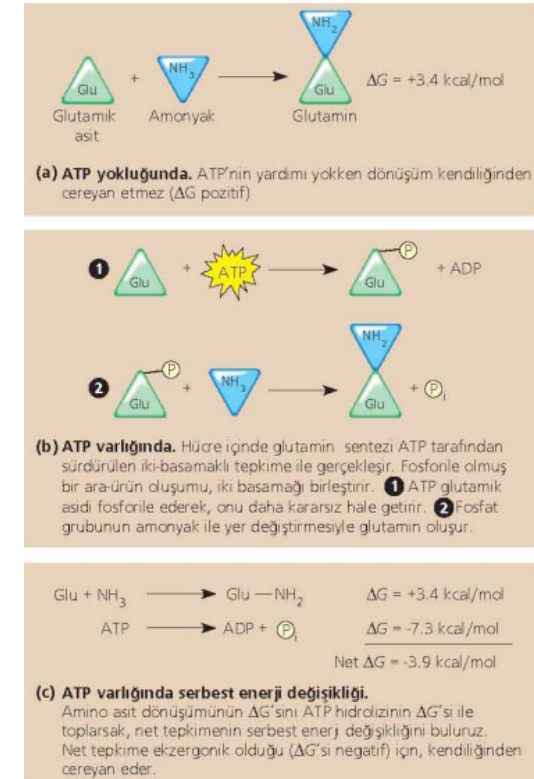
Fosfat bağları neden kırılındır?

- ATP'deki üç fosfat grubu da eksi (-) yüklüdür.
- Birbirine yakın konumda bulunan bu yükler birbirlerini itme eğilimindedir.
- Bu nedenle moleküldeki trifosfat kuyruğu kırılmaya meyillidir.



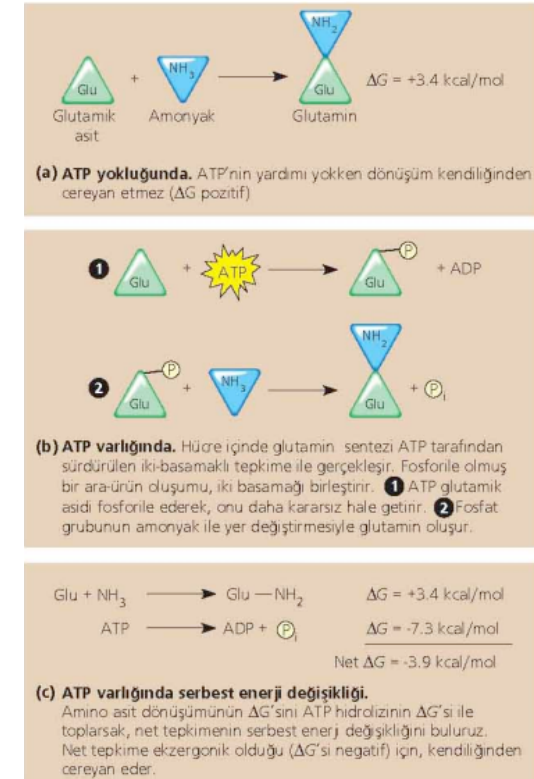
ATP nasıl iş yapar?

- Deney tüpü içerisinde ATP'nin hidrolizi ile açığa çıkan enerji ortamdaki suyu ısıtır.
- Ancak bu olayın hücre içinde gerçekleşmesi hücre için kıymetsiz ve tehlikelidir.



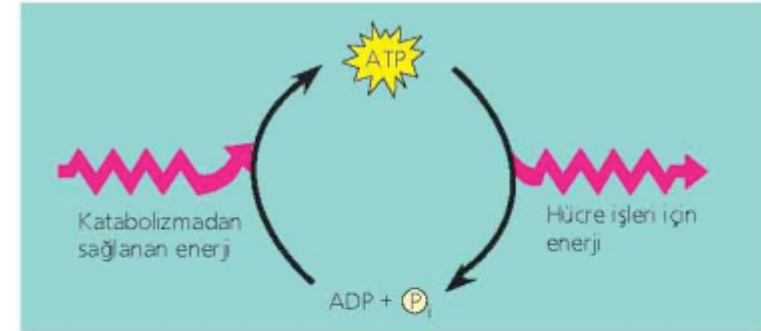
ATP nasıl iş yapar?

- Hücre içinde özgül enzimler, ATP'den kopan fosfat grubunu tepkimeye giren maddelere aktarırlar.
- Bu olaya fosforilasyon denir.
- Kendisine fosfat grubu aktarılan maddenin enerjisi artar.



ATP sentezi

- Organizmalar enerji kaynağı olarak sürekli ATP kullanırlar.
- Eksilen ATP'yi yerine koymak mümkündür.
- Bunun için dışarıdan enerji harcanarak ADP'ye bir fosfat grubu aktarılır.
- Eğer ATP yenilenemiyor olsa idi, insanlar her gün vücut ağırlıkları kadar ATP tüketirlerdi.



ŞEKİL 6.10 ATP Döngüsü. Hücre içinde yıkım tepkimelerinden (katabolizma) alınan enerji ADP'nin fosforile edilerek, ATP oluşturulmasında kullanılır. ATP'de depolanan enerji birçok hücre işi için yapılmasını sağlar. Dolayısıyla, ATP hücrenin enerji-veren süreçlerini enerji-kullanan süreçlere bağlar.

Enzimler

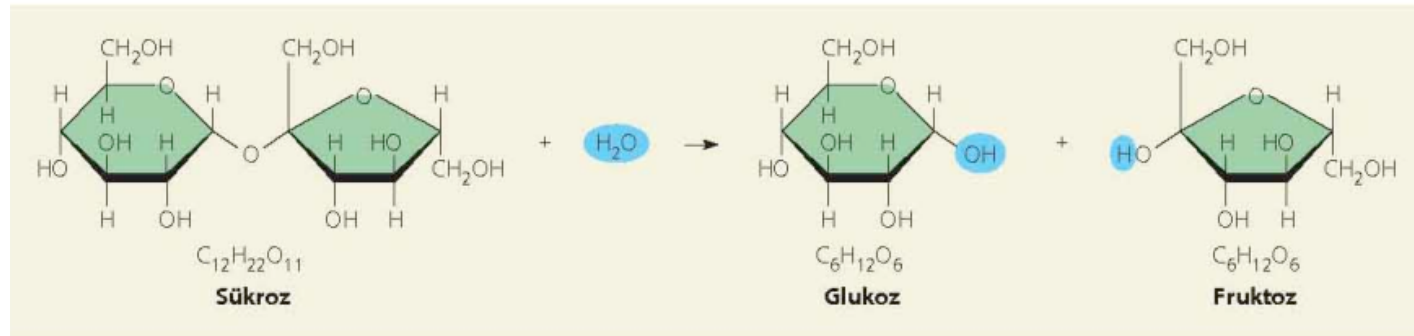
- Termodinamik yasaları belirli koşullar altında hangi tepkimelerin gerçekleşip hangilerinin gerçekteşemeyeceğini belirlerler.
- Ancak tepkime hızı hakkında bilgi vermezler.
- Sukroz'un monomerlerine ayrılması tepkimesi ekzergoniktir ve kendiliğinden gerçekteşir.
- Ancak steril su ile hazırlanan bir sukroz çözeltilisinde hidroliz yıllarca sürebilir.
- Çözeltiliye sukraz enzimi ilavesi ile tepkime daha hızlı gerçekteşir.

Katalizörler-Enzimler

- Katalizör: Kendisi enerji harcamaksızın tepkime hızını artıran kimyasal ajanlardır.
- Enzim: Katalitik bir proteindir.
- Enzimler olmasa idi, biyolojik trafik umutsuz bir karmaşa içinde olurdu.

Aktivasyon enerjisi

- Moleküller arası kimyasal tepkimelerde, var olan bağların kırılmasının yanı sıra yeni bağlar kurulur.
- Sukroz hidroliz edilirken önce molekül içi bağlar kırılır, daha sonra ürünlere H ve OH grupları bağlanır.



ŞEKİL 6.11 Enzimle katalizlenen bir tepkime örneği: Sükrozun hidrolizi.

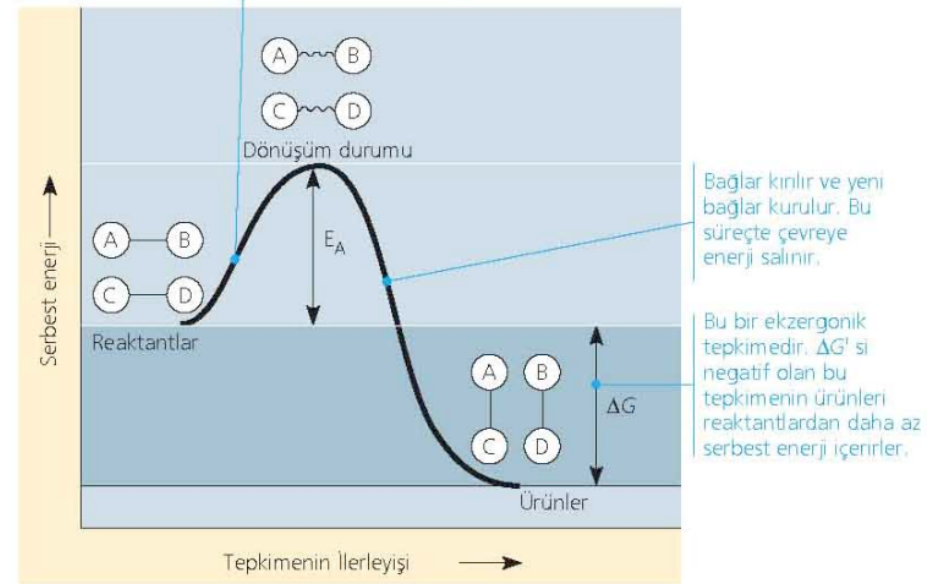
Aktivasyon enerjisi

- Sukrozdaki bağların kırılması için dışarıdan enerji alınırken, glukoz ve fruktoza yeni gruplar bağlanırken dışarıya enerji verilir.
- İşte, tepkimeye giren moleküllerdeki bağları kırmak için gereken enerjiye aktivasyon enerjisi denir.

Aktivasyon enerjisi

- Aktivasyon enerjisi, reaksiyonun başlaması için gereken enerji engelinin aşılması anlamına gelir.

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

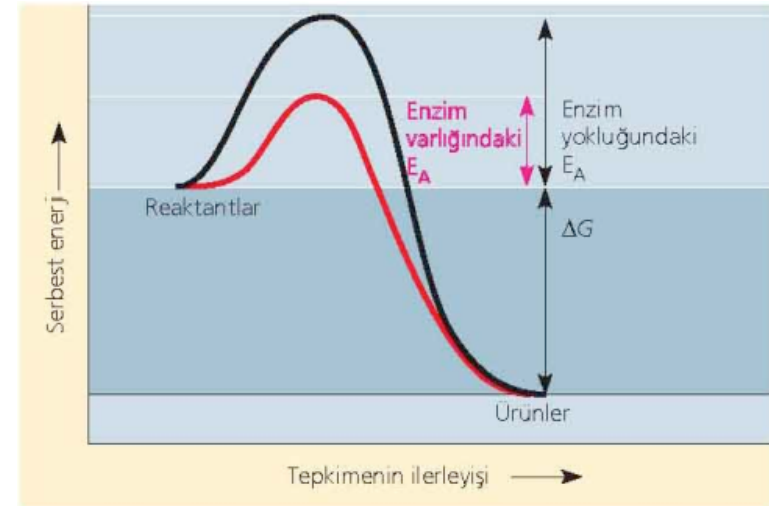


Enzimler ve aktivasyon enerjisi

- Canlı organizmalarda bazı tepkimelerin gerçekleşebilmesi için aktivasyon engelini aşılması gerekir.
- Aksi halde hücrelerde metabolik durgunluk yaşanır.
- Isı tepkimeyi hızlandırır ama yüksek sıcaklık proteinleri denatüre ederek hücreyi öldürür.
- Dolayısı ile hücrelerin katalizör seçeneğini kullanması gerekir.

Enzimler ve aktivasyon enerjisi

- Enzimler aktivasyon enerjisi engelini düşürerek tepkimeyi hızlandırır.



ŞEKİL 6.13 Enzimler aktivasyon enerjisi engelini düşürürler.

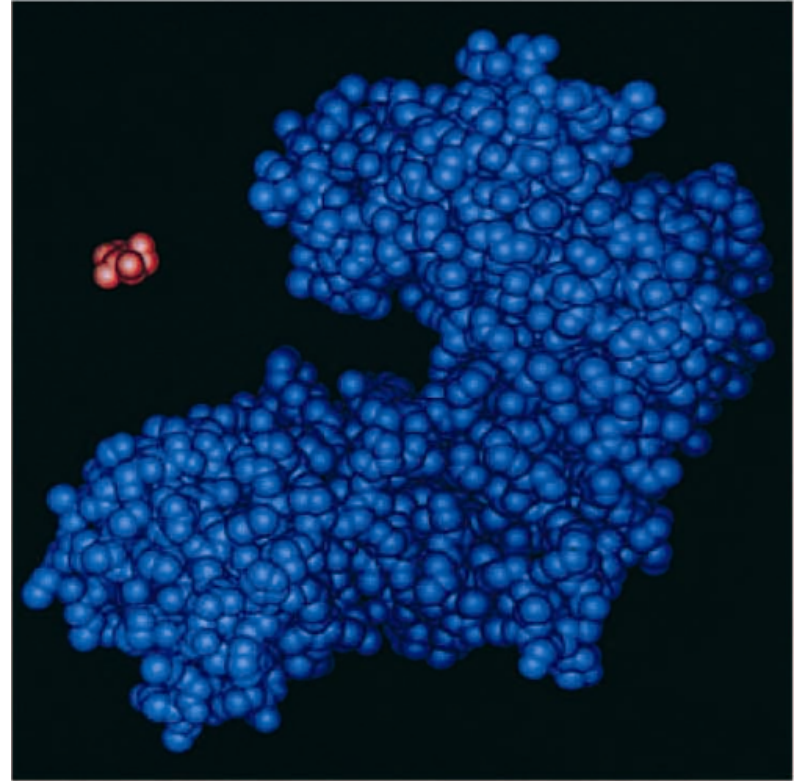
Bir enzim tepkimenin serbest-enerji değişikliğini (ΔG) değiştirmeksizin, dönüşüm durumuna ulaşmak için tırmanılması gereken yokuşu azaltır ve tepkimeyi hızlandırır. Siyah çizgi enzim yokluğundaki tepkimeyi, kırmızı çizgi ise enzim varlığındaki tepkimeyi göstermektedir.

Enzim-Substrat kompleksi

- Enzimin etkilediği maddeye, o enzimin substratı denir.
- Enzim-substrat ilişkisi çok özeldir.
- Her enzim yalnızca belirli substratlara bağlanır.
- Enzimler, izomerler gibi birbirine çok benzeyen molekülleri dahi ayırt edebilirler.
- Enzimin özgüllüğü, onun biçiminden kaynaklanır.

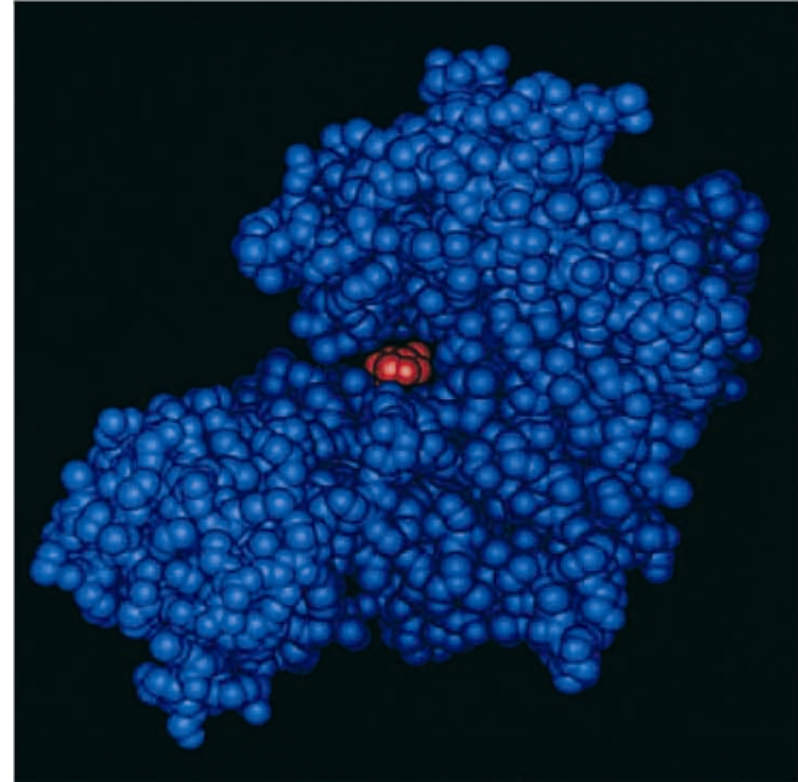
Aktif bölge

- Substratın, enzim üzerinde bağlandığı özel bölgedir.
- Bu bölge genelde enzimin birkaç aminoasiti tarafından oluşturulur.
- Diğer aminoasitler ise aktif bölgenin konfigürasyonunu korumaya yönelik iskeleti oluştururlar.



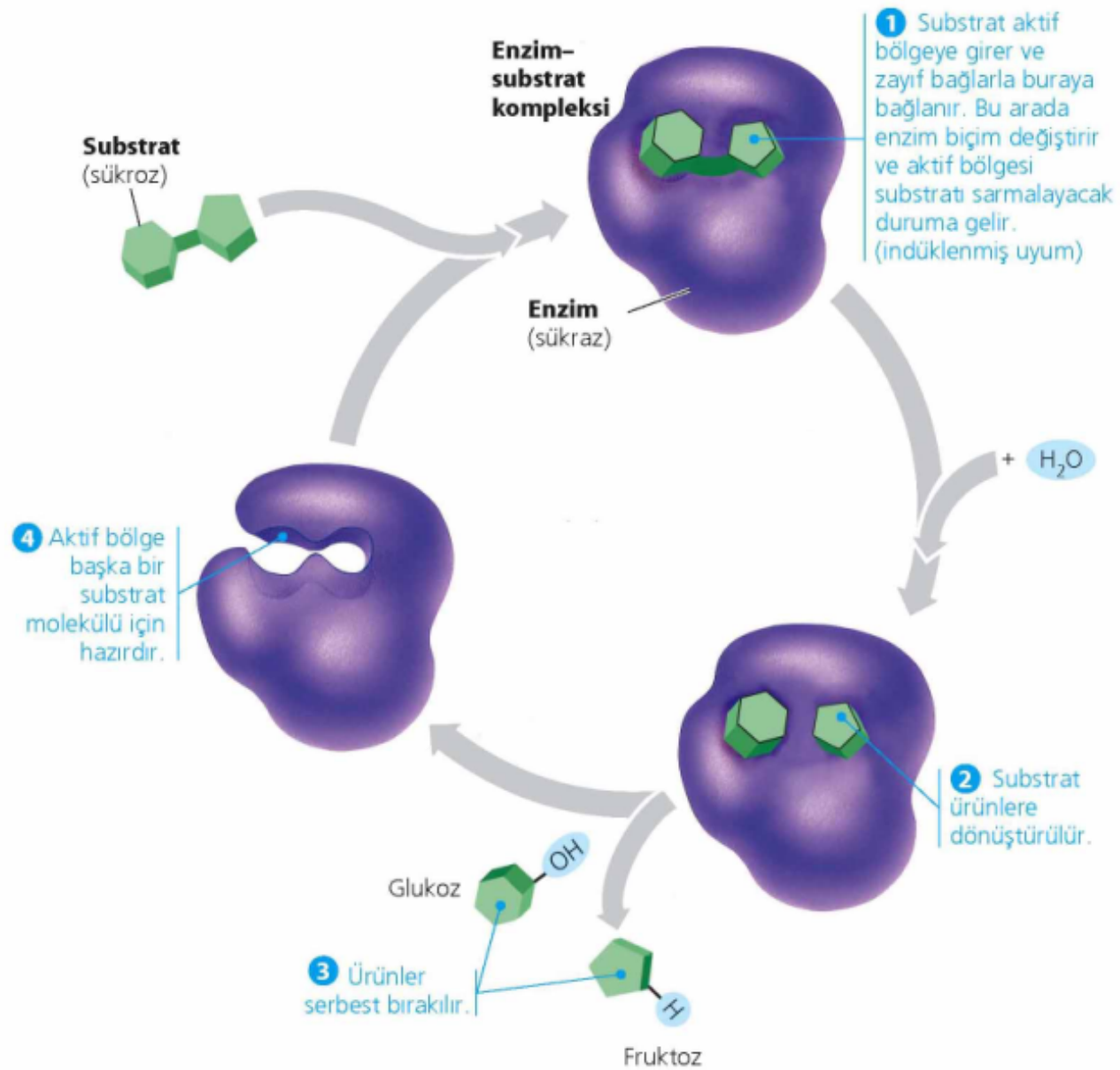
İndüklenmiş uyum

- Substrat aktif bölgeye girdiğinde bu bölgede değişiklik meydana gelir.
- Aktif bölge substratı sarar.
- Bu duruma indüklenmiş uyum adı verilir.



Katalitik aktivite

- Substrat, hidrojen bağları ve iyonik bağlar gibi zayıf bağlar ile aktif bölgede tutulur.
- Aktif bölgedeki aminoasitlerin R grupları, substratı ürüne dönüştürür.
- Ürünler aktif bölgeden ayrılır.
- Bu olay tekrar tekrar gerçekleşir.



Katalitik mekanizma eşitleri

- Aktif bölge substratı tutarken, enzimin kendisi de kırılması gereken bağları esnetip büker.
- Eğer aktif bölgedeki aminoasitler, asidik R grupları içeriyorlarsa, burada düşük pH'ya sahip bir mikro-evre meydana gelir.
- Bu da substratlara H⁺ aktarımını kolaylaştırır.
- Başka bir mekanizmada ise enzim üzerindeki aminoasitlerin R grupları ile substratlar arasında kovalent bağlar oluşturulur.

Tepkime hızı

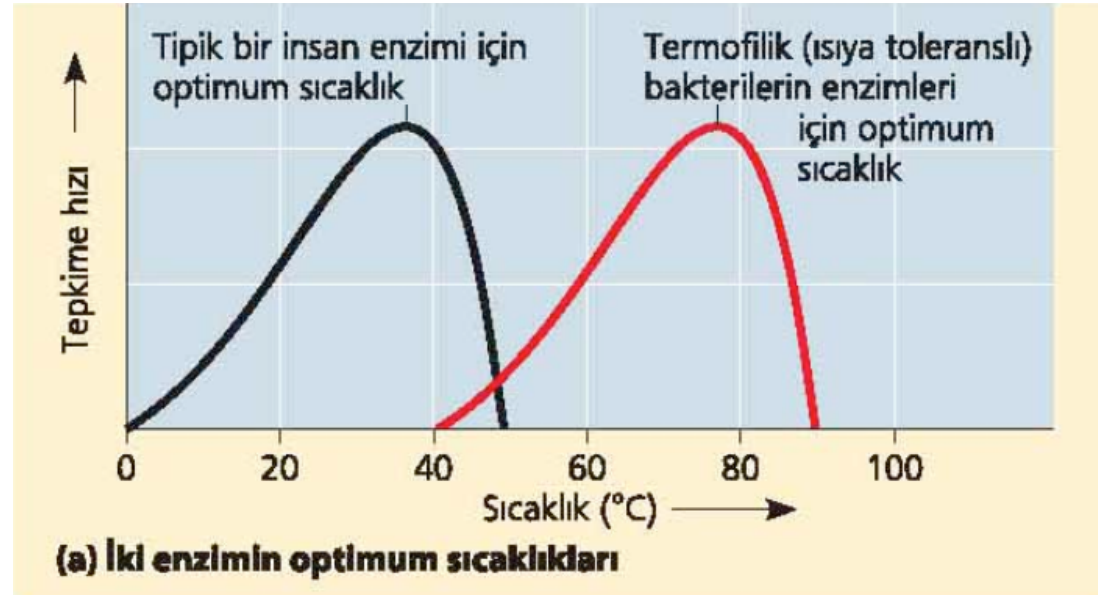
- Ortamda ne kadar substrat molekülü varsa, enzimlerin substrata ulaşma şansları o kadar artar.
- Ancak enzim derişimi sabit ise, daha fazla substrat eklenmesi tepkime hızını bir noktaya kadar artırır.
- Substratın ürünlere dönüşüm hızı ortamdaki enzim konsantrasyonuna bağlıdır.

Enzim aktivitesini etkileyen faktörler

- Enzimlerin aktivitesi şu etmenler tarafından etkilenir:
 - Sıcaklık
 - pH
 - Kofaktörler
 - Enzim inhibitörleri

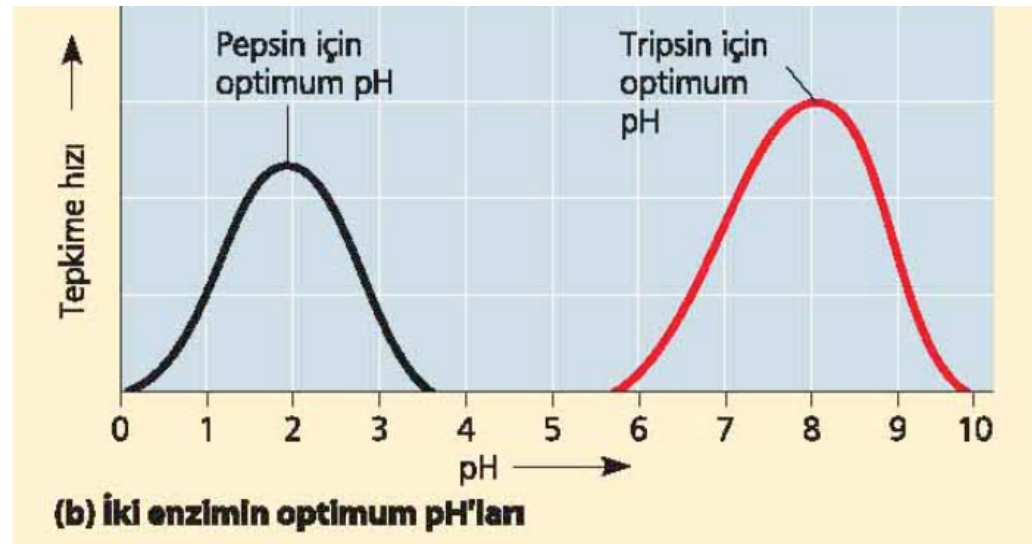
Sıcaklık

- Enzimin ısıya maruz kalması, aktif merkezi kararlı halde tutan bağları kırar ve proteini denatüre eder.
- Her enzim optimum bir sıcaklık aralığında çalışır.



pH

- Birçok enzim pH 6-8 arasında iyi çalışır.
- Ancak bazı enzimlerin pH isteği farklıdır (örn; mide enzimleri pH 2'de çalışır).

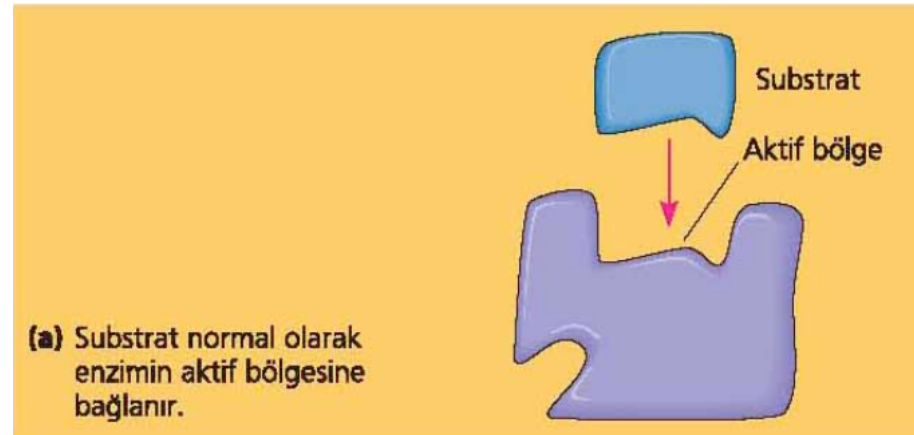


Kofaktörler

- Birçok enzim, protein yapıda olmayan yardımcılarına ihtiyaç duyar.
- Bu moleküller aktif bölgeye sıkıca bağlanabilir, ya da substrat ile zayıf bağlar kurabilir.
- Kofaktörler, inorganik maddeler olabilir (çinko, demir, bakır v.b.).
- Organik kofaktörlere ise koenzim adı verilir (vitaminler v.b.)

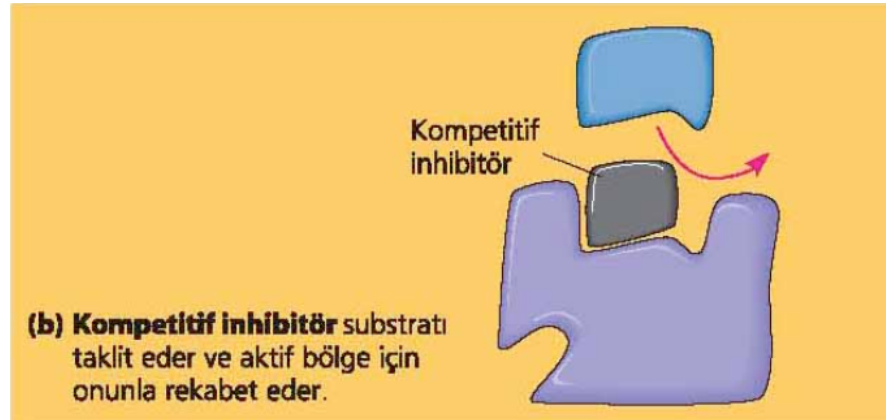
Enzim inhibitörleri

- Bazı kimyasallar enzimlerin etkisini inhibe ederler.
- İki çeşit inhibitör vardır:
 - Kompetitif inhibitörler
 - Kompetitif olmayan inhibitörler



Kompetitif inhibitörler

- Substrat molekülüne benzerliklerinden dolayı, ilgili enzimin aktif bölgesine bağlanırlar.
- Böylelikle substratın aktif bölgeye girmesini engellerler.
- Bu tip inhibisyon, substrat derişiminin artırılması ile önlenabilir.



Kompetitif olmayan inhibitörler

- Aktif bölge için doğrudan rekabete girmezler.
- Enzimin başka bir kısmına bağlanarak onun biçimini değiştirirler.
- Aktif bölgenin substratı tanıması olanaksız hale gelir.



İnhibitörlere örnekler

- DDT ve paration, sinir sistemindeki enzimleri inhibe eder.
- Antibiyotikler, bakterilerdeki özgül enzimleri inhibe ederler.
- Penisilin, hücre duvar sentezini gerçekleştiren enzimin aktif bölgesine bağlanır.

Enzim inhibisyonu her zaman zararlı mıdır?

- Enzimlerin bazı maddelerce inhibisyonu anormal ve zararlı bir olay gibi düşünülebilir.
- Ancak bazı enzimlerin seçici olarak inhibe edilmesi, metabolik yoldaki kontrolün esas mekanizmasıdır.

Metabolizmanın kontrolü

- Bir hücrenin bütün metabolik yolları aynı anda açık ise kaos meydana gelir.
- Bir bileşik bir metabolik yolda sentezlenirken, aynı anda diğer bir metabolik yolda yıkılıyorsa, hücrenin metabolik tekerleri fırl fırl dönecektir.
- Hücre, hangi enzimin nerede ve ne zaman aktif olacağını kontrol ederek metabolizmayı sıkı bir biçimde denetler.

Allosterik bölge

- Yandaki şekli tekrar inceleyelim.
- Çoğu inhibitör, enzimlere geri-dönüştürülebilir bir şekilde bağlanır.
- Bu moleküller, şekilde de görüldüğü gibi allosterik bölgeye bağlanarak onun biçim ve işlevini değiştirirler.



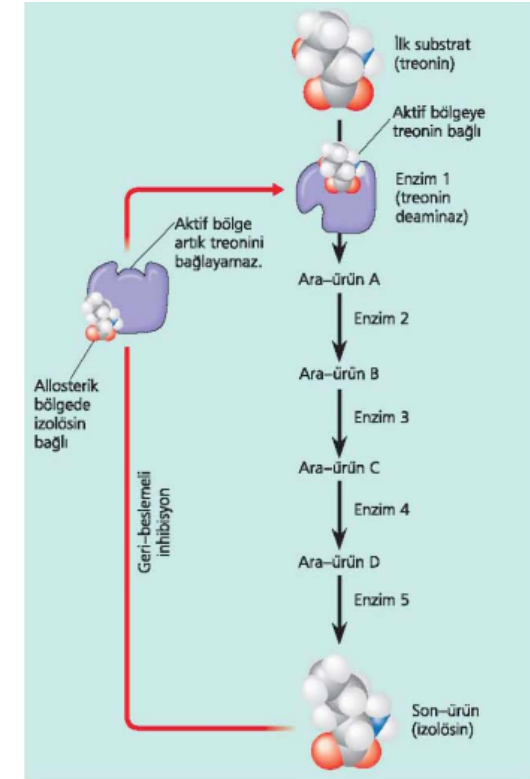
Allosterik düzenleme

- Allosterik olarak düzenlenen çoğu enzim iki ya da daha fazla polipeptit zincirinden oluşur.
- Her alt birimin kendi aktif bölgesi vardır.
- Allosterik inhibitör bağlandığında enzim inaktif duruma gelir.
- Inhibitör ayrıldığında ise tekrar aktif konuma geçer.



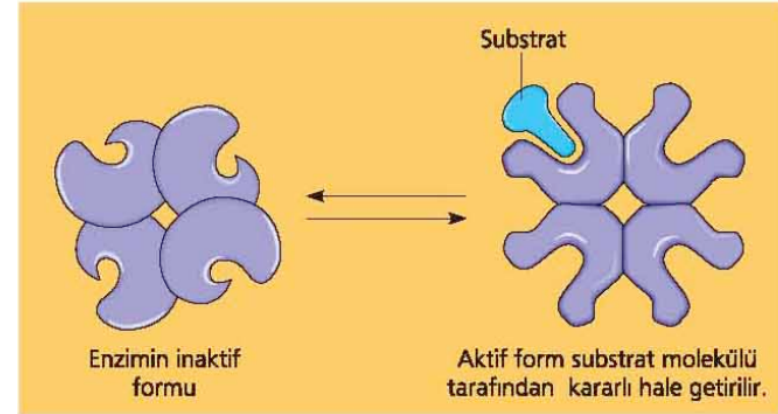
Geri-beslemeli inhibisyon

- Bir metabolik yolun son ürününün, bu metabolik yolda görevli enzim üzerine inhibitör etki yapmasıdır.
- Bu inhibisyon, hücrenin gerekenden fazla madde sentezlemesini önler ve kaynakların israfını engeller.



Kooperasyon (İşbirliği)

- Substrat molekülleri enzimin katalitik gücünü artırır.
- Substratın enzime bağlanması, enzimin diğer alt birimlerini de aktif hale getirir.
- Böylelikle enzimlerin substratlara verdikleri cevap büyür.



ŞEKİL 6.20 İşbirliği. İki 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.