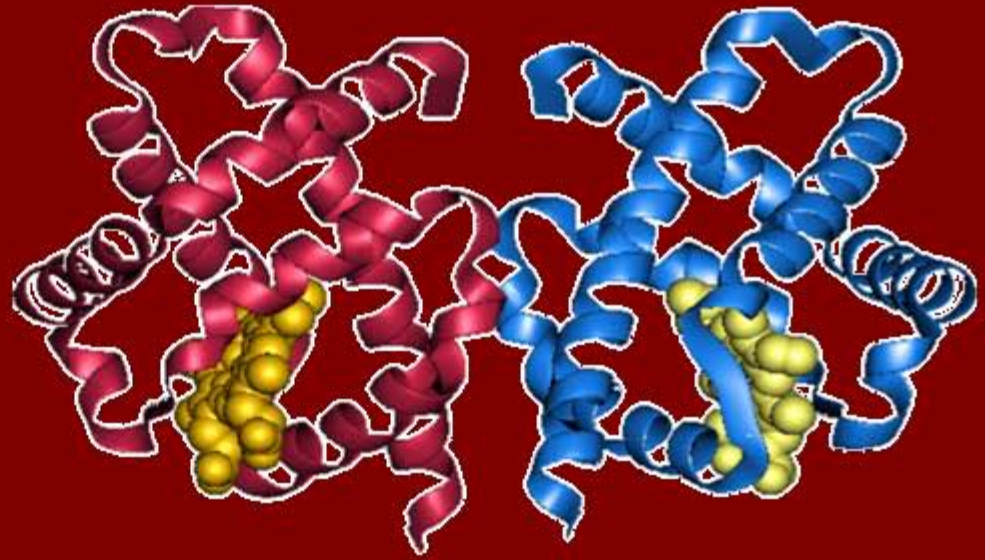


# BİYOKİMYA I



**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 .....	ii
GİRİŞ .....	iii
1. SU ve ASİT-BAZ KAVRAMLARI	1
2. HÜCRE	12
3. BİYOMOLEKÜLLER	39
4. AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER	51
5. PROTEİNLER	68
6. ENZİMLER	89
7. HORMONLAR, NÖROTRANSMİTTERLER ve AKTİF PEPTİDLER	101
8. LİPİDLER	107
9. VİTAMİNLER, MİNERALLER ve KOENZİMLER	119
10. OKSİDATİF STRES ve ANTİOKSİDAN SİSTEMLER	131
11. NÜKLEOTİDLER ve NÜKLEİK ASİTLER	150
12. KARBOHİDRATLAR	165
13. HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINIMI	179
Çözülmüş sorular .....	196
Nobel ödülleri .....	226
Ekler .....	231
Sözlük .....	248
Kaynaklar .....	269
Dizin .....	271



## ÖNSÖZ

Sevgili öğrenciler,

*İnönü Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü* 3. sınıfında zorunlu bir ders olan **Biyokimya** (BIOL 301/302), iki dönem boyunca haftalık 3 saat olarak okutulan bir derstir. On yıldan beridir öğrencilerimize verile gelen bu notların içeriği her yıl yeniden gözden geçirilip uygun yenilemeler ve düzeltmelerle güncellenmektedir. Geçen yıl olduğu gibi bu yıl da kitap **Biyokimya I** ve **Biyokimya II** olmak üzere iki cilt halinde basılmıştır. Kitap baştan sona gözden geçirilerek her cildin sonuna kullanışlı tablo, grafik ve dizinler eklenmiştir. Ayrıca, her iki cilde “Biyokimya ve Moleküler Biyoloji”de yaygın kullanılan birçok terimi içeren bir “sözlük” eklenmiştir. 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  
Malatya

Ekim 2011,

### 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 harçayarak 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 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, canlılığın 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 görünüşe sahip bu organizmalar mikroskopik ve kimyasal olarak birbirlerine oldukça benzerlik göstermektedirler. Biyokimya, canlıların moleküler seviyedeki bu benzerliklerini, bu moleküllerin her birinin yapı ve fonksiyonunu araştırmayı konu edinir.

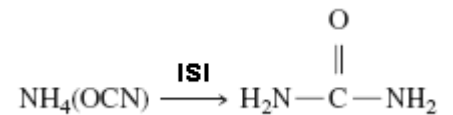
Canlı organizmalar oldukça düzenli olan yapılarını çevreden sağlamış oldukları enerji ile elde tutarlar. Ekzergonik kimyasal reaksiyonlar ve fotokimyasal reaksiyonlar endergonik reaksiyonların oluşmasını mümkün kılarak bu ısı yaparlar. Tüm canlı hücreler belli ısılarda çalışan kimyasal makinelerdir. 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 siyanatı* 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 *enzimler* 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 sükrözün hidrolizi (su ile parçalanması). Fischer, kataliz sırasında bir enzimin ve onun etki ettiği maddenin (reaktan veya substrat) biri birine bağlanarak bir ara bileşik oluşturduklarını ileri sürdü. Enzimlerin birer kilit substratların ise birer anahtar gibi davrandıkları orijinal fikri de Fischer'e aittir. Yaşamın hemen hemen tüm rekasyonlarının 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 tabii ki diğer önemli bir özelliği, katalizör (enzim) yokluğunda oldukça yavaş seyredecek veya hiç olmayacak bir kimyasal rekasyonun 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 *deoksiribonükleik asit* (DNA)'yı izole ederek aynı bakterinin toksik olmayan suşu ile karıştırdıklarında, toksik olan bakteri hücrelerinin toksik olduğunu gözlemlediler. 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 koydukları 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 bilginin DNA'dan proteine akışı tersinir değildir. Bilginin bu şekildeki tek yönlü akışı için Crick moleküler biyolojinin "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 harflik 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.

**HG**

# 1 SU ve ASİT- BAZ KİMYASI

## 1.1 Organizma ve hücrede su

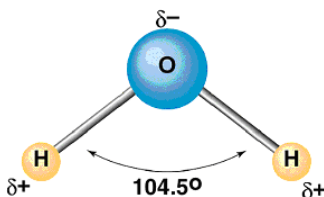
Her ne kadar organik bir molekül olmasa da canlı hücrelerin en temel ve önemli miktarda olan bileşiği **su**dur. Biyolojide suyun önemi genellikle hak eden değerde değerlendirilmemiştir. Sıvı su oldukça çeşitli yönleri sahip bir maddedir. Her ne kadar moleküllerin en küçüklerinden biri olsa da su biyomoleküllerin (ör. DNA ve proteinlerin) yapı kazanmasında ve fonksiyonunda hayati önem taşır. Suyun çok yönlülüğü onun hidrojen bağı kurma özelliğine dayanır. Canlıların yaş ağırlığının % 65-95'i sudan oluşmuştur. Su sadece biyokimyasal olayların gerçekleşmesi için değil, aynı zamanda hücre zarından maddenin geçişi, vücut ısısının korunması gibi olaylar için de hayati önem taşır. Bitkiler için su en önemli besin kaynağıdır. Fotosentetik hücreler suyu oksidize ederek karbon dioksitin fiksasyonunu (bağlanımını) sağlar ve gezegenimizdeki moleküler oksijenin oluşumunu sağlarlar. Vücutta su dengesinin (su alınımı ve atılımı) korunması metabolizma için kritik önem taşır. Yetişkin bir insan günde yaklaşık 2 litre su alınımı ve atılımı yapar (vücuda alınan suyun 900 ml'si sıvı, 800 ml'si yiyeceklerden ve 300 ml'si yiyeceklerin oksidasyonundan yani metabolik sudan sağlanır). Aynı miktarda su (2 litre) idrar, solunum ve terleme yolu ile dışarı atılır.

**Şekil: 70 kg gelen ergin bir insandaki toplam vücut sıvısı.** Total vücut suyu erişkinlerde vücut ağırlığının % 50-60'ını, çocuklarda % 75'ini oluşturur. Toplam vücut suyunun % 60 kadarı hücre dışı, % 40 kadarı hücre içinde bulunur. Yağlar hemen hemen su bağlamadıklarından obez insanlar zayıf insanlara göre daha az bir su oranına sahiptir. Ayrıca, kadınlarda su oranı erkeklere göre daha az iken, genç insanlar yaşlılardan daha fazla bir su yüzdesine sahiptir.

### 1.1.1 Suyun fiziksel ve kimyasal özellikleri

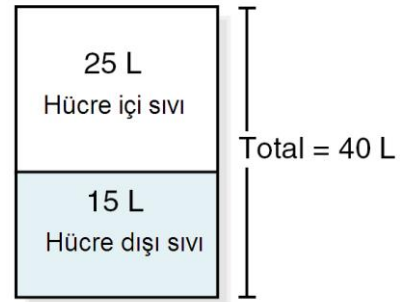
Suyun fiziksel özellikleri kendi grubundaki hidritlerden önemli farklar gösterir. Örneğin su, 0 °C'de donma ve 100 °C'de kaynama noktasına sahipken, hidrojen sülfür (H<sub>2</sub>S) -85 °C donma ve -65 °C kaynama noktalarına sahiptir. Dolayısı ile suyun donma ve kaynama dereceleri arasındaki fark hidrojen sülfürden önemli ölçüde büyüktür. Bu durum canlı sistemler için hayati önem taşır. Çünkü böylece vücudumuz (hücreler) yüksek ve düşük ısılarda donma ve aşırı ısınma göstermez. Ayrıca, suyun buharlaşma ısısı bir çok sıvıdan (metanol, etanol, propanol, butanol, aseton, kloroform, vb) çok daha yüksektir (2-10 kat).

Bu durum su molekülleri arasındaki yüksek derecedeki bağlanma özelliklerinden kaynaklanır ve suya yapışkan bir özellik kazandırır. Bir su molekülündeki her iki hidrojen atomu birer çift elektronla oksijene bağlıdır. Yani, H<sub>2</sub>O molekülünü yapan bağlar **kovalent** bağlardır. Oksijen daha elektronegatif bir molekül olmasından dolayı, elektron paylaşımı eşit olamayıp, elektronlar oksijene daha yakın bulunurlar. Böylece, bir su molekülünün oksijen atomu başka bir su molekülünün hidrojen atomuna **hidrojen bağı** ile bağlanır. Daha sonra göreceğimiz gibi hidrojen bağları, kovalent bağlardan daha zayıf bağlardır.

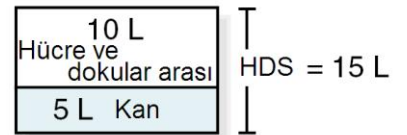


Suda hidrojenle oksijen arasında paylaşılan elektronlar oksijene daha yakın bulunurlar ve bu durum oksijenin elektron densitesini artırırken, hidrojenler elektron fakiri olurlar. Bu nedenle oksijen kısmi negatif yük (δ<sup>-</sup>), hidrojen atomları ise kısmi pozitif (δ<sup>+</sup>) yüke sahip olurlar. Böylece, su molekülü bir elektrik dipol oluşturur. Benzemeyen yükler biri

### A. Toplam vücut suyu



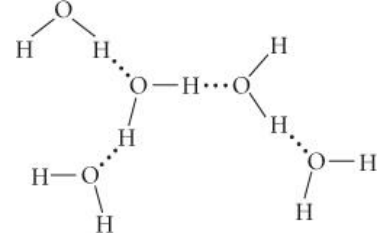
### B. Hücre dışı sıvı (HDS)



## Bölüm 1: SU ve ASİT- BAZ KİMYASI

birlerini çekerler. Böylece, bir su molekülünün hidrojen atomları başka bir su molekülünün oksijeni ile **hidrojen bağı** ile bağlanırlar:

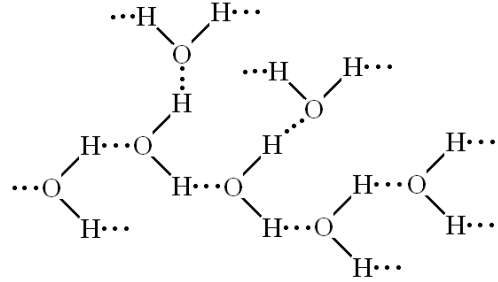
Bu hidrojen bağları zayıf bağlardır ve kırılmaları 10 kcal (42 kJ) altında bir enerji ile başarılabilir. Hâlbuki bir su molekülünün oluşumunu sağlayan kovalent bağlar 100 kcal (420 kJ) enerji gerektirir. Suyun 100°C'ye kaynatılması hidrojen bağlarının kırılması için yeterlidir. *Hidrojen bağları suyun kaynama noktası da dahil olmak üzere onun bir çok fiziksel karakterini belirler.*



Donmuş suda her su diğer su molekülleri ile maksimum 4 hidrojen bağı yaparken, bu sayı sıvı haldeki suda 3.4'e tekabül eder ve dolayısı ile buz kristalimsi yapısı aynı sayıdaki su molekülü ile daha fazla yer işgal ettiğinden, daha az yoğun olur ve su yüzeyinde yüzer.

Hidrojen bağları sadece su moleküllerine has değildir. Bu bağlar elektronegatif bir atomla (çoğu kez oksijen veya azot) diğer bir elektronegatif atoma bağlı hidrojen arasında kolaylıkla oluşabilirler. Anca, elektronegatif bir atom olmayan karbona bağlı hidrojen atomları hidrojen bağı yapamazlar. Bu durum bize, neden butanol (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH)'un 117 °C kaynama noktasına sahipken, butan (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)'in -0.5 °C'de kaynadığını açıklar. Çünkü butanol diğer butanol molekülleri ile ve su ile hidrojen bağı oluşturan polar hidroksil grubuna sahiptir.

Moleküler ağırlığı 17 olan amonyak (NH<sub>3</sub>) ve hatta 44 olan propanın gaz olduğu düşünülürse, molekül ağırlığı 18 olan suyun da normal şartlarda bir gaz olması beklenir. Ancak, su 100 °C'ye kadar sıvı halde kalır. Bunun nedeni, su moleküllerinin kendi aralarında hidrojen bağı oluşturmalarından kaynaklanır. Bu çeşit fiziksel moleküller arası (İng. intramolecular) bir etkileşim kısmı pozitif yüklü hidrojen atomu ile, yörüngesinde paylaşılmayan bir çift elektron taşıyan bir başka atom arasında (ör. =O veya -O) olur. Hidrojen atomunun, oksijen veya azota (fakat karbona değil) bu şekilde bağlanması hidrojen bağı ile olur. Böyle atomlarda, -OH'taki bağlı elektronlar H'den çok O'e yakın bulduklarından, oksijen kısmı negatif (δ-) bir yüke sahip olur. Hidrojen atomlarındaki yükten dolayı su kısmı pozitif yüklü (δ+) olup yandaki halde bulunur.



Hücre veya vücuttaki su oldukça zayıf bir iyonize formda bulunurken, içermiş olduğu birçok eriyik madde (çözünen, solüt) sayesinde organizma için kararlı bir ortam (hemostasis) yaratır. Su, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup> şeklinde ayrışır (İng. disosasyon). H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> hidronyum iyonu olmakla beraber, sadelik olması açısından biyokimyada bu iyon basitçe H<sup>+</sup> veya bir proton olarak ifade edilir. Dolayısı ile suyun disosasyonu, H<sup>+</sup> + OH<sup>-</sup> gösterilebilir. Bu bağıntı için disosasyon (ayrışma) sabitesi (K<sub>d</sub>), K<sub>d</sub> = [H<sup>+</sup>][OH<sup>-</sup>]/[H<sub>2</sub>O] ve dolayısı ile [H<sub>2</sub>O]K<sub>d</sub> = [H<sup>+</sup>][OH<sup>-</sup>] = K<sub>w</sub>. Hem K<sub>d</sub> ve hem de [H<sub>2</sub>O] = 55.5 M birer sabit değer olduklarından, K<sub>w</sub> de sabit bir değer olup 25 °C'de 10<sup>-14</sup>'e eşittir. Böylece,

$$[H^+][OH^-] = 10^{-14}$$

Bu eşitliğin her iki tarafının logaritmasını alırsak,

$$-14 = \log[H^+] - \log[OH^-]$$

eşitliğini elde ederiz.

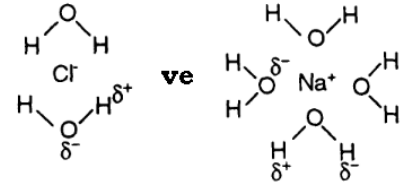
Yukarıdaki eşitlikte  $-\log[H^+]$  pH'yı,  $-\log[OH^-]$  ise pOH'ı ifade eder. Böylece, pH + pOH = 14 olur.  $[H^+] = [OH^-] = 10^{-7}$  olduğu zaman hem pH ve hem de pOH 7'ye eşit olurlar ve solüsyonun nötr olduğu varsayılır. Eğer pH > pOH ise solüsyon bazik, pH < pOH durumunda ise solüsyon asidik olarak

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

kabul edilir. Kan plazmasının (yani kan hücrelerinin pıhtılaştırılmadan ayrılmış olduğu sıvı) pH değeri 7.4'e yakınken diğer hücre içi ve hücre dışı (İng. intra ve extracellular) sıvıların pH değerleri bu değerden oldukça düşük (asidik) veya yüksek (bazik) olabilir. Mide sıvısının asitliği yani pH değeri 1-2 civarında iken, pankreatik sıvınıninki 7.5-8.0 arasında, idrarınki ise beslenme alışkanlığına bağlı olarak 4.5 ila 7.5 arasında değişebilir.

Yüksüz fakat polar biyomoleküller, örneğin, şekerler suda kolayca erirler. Bunun nedeni, şekerdeki karbonil oksijeni veya hidroksil grupları ile polar su molekülü arasında oluşan birçok sayıdaki hidrojen bağının kararlı bir yapı oluşturması ile açıklanır. Alkoller, aldehitler ve ketonlar hepsi su ile (ve N-H içeren bileşiklerle) hidrojen bağı yaparlar.

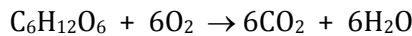
Su, yüklü çözünebilir (solut) maddelerle elektrostatik olarak birleşir. Polar bir solvent (çözücü) olan su, biyomoleküllerin çoğunu kolayca eritir. Bunun nedeni, biyomoleküllerin (protein, şeker, nükleik asit) yüklü ve polar bileşikler olmasıdır. Bu şekilde, suda kolayca çözünen maddelere **hidrofilik** (yani suyu seven) denir. Tam tersi, polar olmayan solventler (örneğin, kloroform, benzen) biyolojik moleküller için oldukça zayıf çözücülerdir. Fakat, bu solventler diğer polar olmayan biyomolekülleri (örneğin, lipid ve muımları) rahatlıkla çözerler.



Tuzun suda çözünmesi bir hidrasyon olayıdır. Su, Na<sup>+</sup> ve Cl<sup>-</sup> iyonlarını kararlı hale getirerek tekrar birleşip kristalimsi yapı kazanmalarına engel olur. Biyolojik olarak önemli gazlar olan CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> ve N<sub>2</sub> polar değildirler. Dolayısı ile bu gazlar suda oldukça zayıf erirler. Bu tür gazların taşınması için canlı sistem suda çözünen taşıyıcı moleküller oluşturmuştur. Örneğin, hemoglobin ve miyoglobin O<sub>2</sub> transferini sağlarken, CO<sub>2</sub>'nin çoğu enzimatik olarak karbonik aside (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dönüştürülerek suda çözünmesi sağlanır. Diğer önemli iki biyolojik gaz NH<sub>3</sub> ve H<sub>2</sub>S olup her ikisi de polar olduğundan su da rahatça çözünür.

Su, benzen veya heksan gibi bir hidrokarbonla karıştırıldığında biri biri içinde erimeyen ve karışmayan iki faz (tabaka) oluşur. Bu çeşit suda erimeyen maddelere **hidrofobik** (suyu sevmeyen) denir. Ayrıca **amfipatik** bileşikler vardır ki bir bölgeleri polarken, diğer kısımları polar değildir. Membranda yerleşik bir çok protein, fosfolipidlerin hepsi dışarıya bakan polar (hidrofilik) ve polar olmayan (hidrofobik) membrana gömülü kısımlara sahiptirler.

Su sadece kimyasal reaksiyonların olmasını sağlayan biyolojik bir solvent (çözücü) değildir. Aynı zamanda bu reaksiyonlarda direkt olarak görev yapar. ATP'nin (fosfat anhidrit) ADP ve inorganik fosfat (Pi)'dan oluşumunda su açığa çıkarken tersi durumunda su kullanılır. Hidrolizis reaksiyonları, beslenme ile alınan protein, karbonhidrat ve nükleik asitlerin depolimerizasyonunda (bileşenlerine ayrılması) rol alırlar. Hidrolitik enzimler (lizozomları hatırlayın) veya diğer bir isimle hidrolazlar suyun moleküler yapısını oluşturan elementleri (H ve OH), monomerleri birbirine bağlayan bağlara (peptid, glikozidik, fosfodiester) sokarak makromoleküler yapıyı monomerlerine ayırırlar. Bütün hidrolitik reaksiyonlar **ekzergoniktir** (enerji açığa çıkar). Polimerlerin tekrar bu monomerlerden oluşumu **endergonik** (enerji gerektiren) bir durumdur. Sizler bu satırları okurken oksijen harcıyorsunuz ve glikoz gibi besin moleküllerini metabolik olarak yakıyorsunuz ve bu reaksiyonlardan su açığa çıkıyor. Yani,



Bu çeşit suya "**metabolik su**" denir ve bazı kurak iklim hayvanları (ör, deve), kış uykusuna yatan hayvanlar (ayı, yılan gibi) ve uzun süre uçan kuşlar (göç eden kuşlar) uzun süre su içmeden bu şekildeki su ile uzun süre yaşamlarını devam ettirebilirler.



## Bölüm 1: SU ve ASİT- BAZ KİMYASI

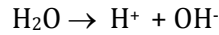
### 1.1.2 Suyun iyonizasyonu

Biyolojik sistemlerin sıvı kısmı oldukça sabit olan belli bir hidrojen iyon konsantrasyonu  $[H^+]$ 'na sahiptir. İyon konsantrasyonunun sabit olması hayati önem taşır, çünkü biyokimyasal reaksiyonlar (enzimlerin çalışması, metabolik yollar, vs) ancak belli  $[H^+]$  iyon konsantrasyonlarında gerçekleşebilirler.

Suyun kendisi de (zayıf da olsa) hidrolize olur ve ortama  $H^+$  (hidrojen) ve  $OH^-$  (hidroksil) iyonları salar. Suyun iyonizasyonu,  $H^+$ ,  $OH^-$  ve pH kavramları üzerinde laboratuarda daha detaylı durulacaktır...

$H^+$  (hidrojen iyonu) konsantrasyonu ( $[H^+]$ ) rutin olarak pH cinsinden ifade edilir.  $[H^+]$ 'in negatif logaritması pH'yı verir. Böyle bir yöntemin kullanılması ile çok küçük değerler ( $10^{-6}$ - $10^{-14}$ ) anlamlı rakamlara dönüştürülür. Örneğin saf suda hidrojen iyon konsantrasyonu yaklaşık  $1 \times 10^{-7}$  M (Molar)'dir. Bu kavram da laboratuarda detaylı anlatılacaktır.. Bu rakamı 0.0000001 şeklinde ifade etmek hiç de pratik değildir. Bu değerini eksi logaritmasını alırsak pH'yı bulmuş oluruz. Yani,  $pH = -\log[H^+] = 7.0$ . Dolayısı ile pH'nin bir ünite (birim) değişmesi (örneğin pH'nin 7.0'dan 6.0'a düşmesi) konsantrasyonda 10 kat bir değişime (artışa) sebep olur ( $10^{-7}$  den  $10^{-6}$ ).

Suyun iyonizasyonu derecesi oldukça düşüktür. 25 °C'de  $10^7$  su molekülünden yaklaşık bir tanesi iyonize halde bulunur. Saf suda 25 °C'de suyun konsantrasyonu ( $d = 1$  g/ml ise,  $1000$ g/litre/  $18$  g/mol=  $55.5$  mol/litre=  $55.5$  M)  $55.5$  M olup, oldukça düşük olan  $H^+$  ve  $OH^-$  konsantrasyonlarına göre hemen hemen sabittir. Dolayısı ile;



Reaksiyonunda denge halinde,

$$K_d = \frac{[H^+][OH^-]}{[H_2O]}$$

$$K_d = \frac{[H^+][OH^-]}{55.5 \text{ M}}$$

$$K_d(55.5 \text{ M}) = [H^+][OH^-] = K_{su} \text{ (suyun iyon ürünü)}$$

Saf suyun  $K_d$  (denge sabitesi) 25 °C'de  $1.8 \times 10^{-16}$  M olarak ölçülmüştür ( $10^{-7} \times 10^{-7} / 55.5$ ) (yani, suyun bir litresinde akımın geçmesine sebep olabilecek mol iyon sayısı. Dolayısı ile,

$$(1.8 \times 10^{-16} \text{ M})(55.5 \text{ M}) = [H^+][OH^-]$$

$$99.9 \times 10^{-16} \text{ M}^2 = [H^+][OH^-]$$

$$1.0 \times 10^{-14} \text{ M}^2 = [H^+][OH^-] = K_{su}$$

Böylece,

$$[H^+] = [OH^-] = 10^{-7} \text{ M}$$

Suyun iyon konsantrasyonu sabit olduğundan, ne zaman  $H^+$  iyon konsantrasyonu  $1 \times 10^{-7}$  M'dan büyük olursa,  $OH^-$  iyon konsantrasyonu da o ölçüde küçülür (düşük  $H^+$  konsantrasyonu yüksek pH, yüksek  $H^+$  iyon konsantrasyonu düşük pH anlamına gelir). Suyun pH skalası (0-14)  $H^+$  ve  $OH^-$  konsantrasyonlarının bir ifadesidir.

Örneğin, 0.1 M NaOH solüsyonundaki  $H^+$  iyon konsantrasyonu:

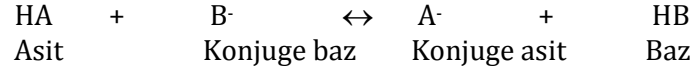
$$K_{su} = [H^+][OH^-]$$

$$[H^+] = \frac{K_{su}}{[OH^-]}$$

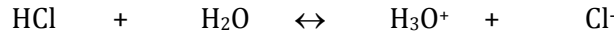
$$[H^+] = \frac{1 \times 10^{-14} \text{ M}^2}{0.1 \text{ M}} = 10^{-13} \text{ M}$$

## 1.2 Zayıf asitler ve bazlar, pH kavramı, tamponlar

Solüsyonlardaki birçok madde proton alma ve salma kapasitesine sahiptir. **Brønsted asid-baz kuramına** göre **asit** hidrojen iyonu (proton) veren bir madde iken, **baz (alkali)** hidrojen alan bir maddedir. Dolayısı ile proton veren bir asit ortamda bir baz oluşumuna neden olur. Böylece orijinal asit ve yeni oluşan baza konjuge asit-konjuge baz çifti denir. Protonu alıp asit forma dönüşen baz başka bir bazdır:



Böylece her iyonizasyon reaksiyonunda iki konjuge asit-konjuge baz çifti vardır. Yukarıdaki durumu gerçek bir örnekle ifade edersek, asetik asit bir asit iken, asetat bir bazdır. Yine, amonyum iyonu ( $\text{NH}_4^+$ ) bir asit iken, amonyak ( $\text{NH}_3$ ) bir bazdır. Diğer bir deyimle bir asit protonunu ( $\text{H}$ ) kaybederse onun konjuge baz formu oluşurken, konjuge bir baz bir proton kazanırsa onun konjuge asit formu oluşur. Bazı asitler suda komple çözünürler, yani tüm protonlarını ortama salarlar. Bu çeşit maddelere *kuvvetli asit* veya *kuvvetli baz* denir. Kuvvetli asit ve kuvvetli bazlar sulu bir ortamda % 100 iyonize olurlar. Örneğin, HCl solüsyonda % 100  $\text{H}_3\text{O}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  iyonlarına iyonize olur:

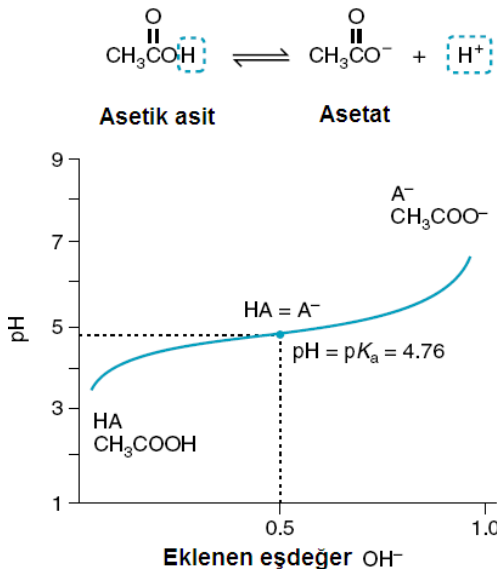


Sulu çözeltilerde  $\text{H}_3\text{O}^+$  (hidronyum iyonu veya diğer bir deyimle suyun konjuge asiti) hidrojen iyonu (proton)'un gerçek formudur. Bu nedenle yukarıdaki reaksiyon daha basit şekilde,

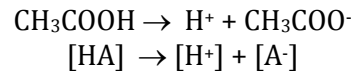


şeklinde ifade edilebilir (yani  $\text{H}_3\text{O}^+ = \text{H}^+$ ). Bir örnek verirsek, eğer 1 M HCl suda çözünürse 1 M  $\text{H}^+$  ve 1 M  $\text{Cl}^-$  açığa çıkarken, yine kuvvetli bir asit olarak kabul edilebilecek sülfürik asit ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) aynı konsantrasyonda (1 M) suda çözünürse 2 M  $\text{H}^+$  ve 1 M  $\text{SO}_4^{2-}$  iyonu açığa çıkar.

Zayıf asit ve bazlar karakteristik disosyasyon (iyonizasyonu) sabitelerine sahiptirler. Hidroklorik, sülfürik, nitrik asit kuvvetli asitler olup suda tamamen çözünürler. Sodyum hidroksit ve potasyum hidroksit ise kuvvetli bazlardan olup yine suda tamamen çözünürler. Ancak, biyokimyacılar daha çok, suda tam olarak iyonize olmayan zayıf asit ve bazlarla çalışırlar. Çünkü bu çeşit asit ve bazlar canlı metabolizmasında önemli rol alırlar (her enzimin veya proteinin özel bir pH değerinde optimum aktivite gösterir). Asitler proton ( $\text{H}^+$ ) verici, bazlar ise proton alıcılardır. Bu şekilde



konjuge asit-baz çifti oluşur. Zayıf bir asit olan asetik asit ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) bir proton verici, asetat anyonu ( $\text{CH}_3\text{COO}^-$ ) ise alıcısıdır:



iyonizasyonu reaksiyonlarında denge sabiteleri genellikle iyonizasyonu veya disosyasyon (ayrışım) sabiteleri ( $K_a$ ) olarak da adlandırılır:

$$\begin{aligned} K_a &= \frac{[\text{H}^+][\text{CH}_3\text{COO}^-]}{[\text{CH}_3\text{COOH}]} = \\ &= \frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \quad [\text{H}^+] = K_a \frac{[\text{HA}]}{[\text{A}^-]} \quad -\log[\text{H}^+] = -\log \\ &K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} \end{aligned}$$

**pH = pKa + log [A<sup>-</sup>]/[HA]** (Henderson-Hasselbalch (H-H) Eşitliği). Bundan sonra bu eşitliğe kısaca **H-H eşitliği** diyeceğiz.

Kuvvetli asitler büyük  $K_a$ 'lara sahipken, zayıf asitler küçük  $K_a$ 'lara sahiptirler. pKa pH'nin analogu olduğundan;

## Bölüm 1: SU ve ASİT- BAZ KİMYASI

$pK_a = \log 1/K_a = -\log K_a$ 'dir.

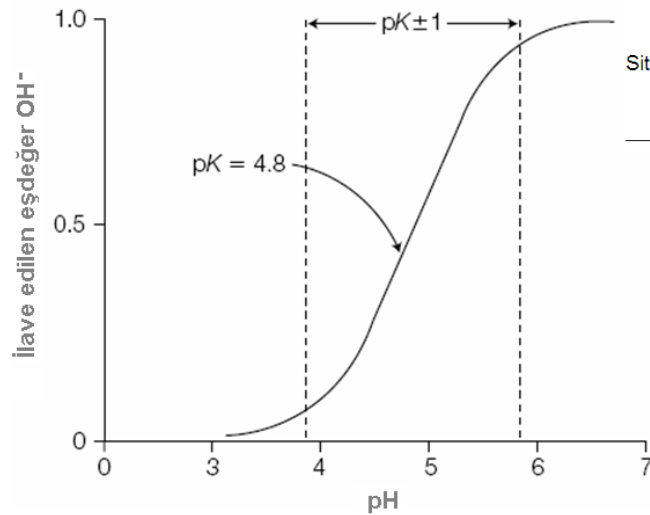
Daha fazla iyonize olan asitler dolayısı ile daha düşük  $pK_a$ 'lara (yüksek  $K_a$ ) sahiptirler.

Titrasyon eğrileri bir solüsyondaki asit (veya baz) 'in miktarını ve o asitin  $pK_a$ 'sını bulmaya yarar. Belli hacimdeki asite belli konsantrasyondaki bir baz (genellikle (NaOH) nötrale oluncaya kadar ilave edilir. Asitin konsantrasyonu ve  $pK_a$ 'sı harcanan ve konsantrasyonu bilinen bazın yardımı ile hesaplanır (bu konuya laboratuvarımızda detaylı giriş yapılacaktır).

**Şekil:** Asetik asit için titrasyon eğrisi.

**Tablo:** Biyolojide önemli bazı zayıf monoproitik (tek H), diprotik (iki H) ve triprotik (üç hidrojen salan) asitlerin  $pK_a$  değerleri. Dolayısı ile monoproitik asitler 1, diprotik asitler 2, triprotik asitler 3 adet  $pK_a$  değerine sahiptir.

Tamponlar pH değişimlerine karşı (direnc) koyan solüsyonlardır. En etkili tamponlama (direnc), o tampon sisteminin  $pK_a$ 'sından 1.0 pH ünitesi küçük ve 1.0 pH ünitesi büyük pH aralığına denk gelen bölgede olur ( $pK_a \pm 1.0$  pH). Örneğin, asetat tamponu 4.8  $pK_a$ 'ya sahip asetik asit içerdiğinden, böyle bir tamponun en etkili tamponlama yapacağı pH'lar yaklaşık 4.0 ila 6.0 arasındadır.



Monoproitik asitler		
Formik asit	$pK$	3.75
Laktik asit	$pK$	3.86
Asetik asit	$pK$	4.76
Amonyum iyonu	$pK$	9.25
Diprotik asitler		
Karbonik asit	$pK_1$	6.37
	$pK_2$	10.25
Suksinik asit	$pK_1$	4.21
	$pK_2$	5.64
Glutarik asit	$pK_1$	4.34
	$pK_2$	5.41
Triprotik asitler		
Fosforik asit	$pK_1$	2.15
	$pK_2$	6.82
	$pK_3$	12.38
Sitrik asit	$pK_1$	3.08
	$pK_2$	4.74
	$pK_3$	5.40

Tamponlar, zayıf asit ve onların konjuge bazlarından (veya tersi) oluşurlar. Tüm biyolojik reaksiyonlar belli pH limitleri içinde olur. pH'daki az bir değişim reaksiyonu önemli ölçülerde etkiler ve çoğu zaman tamamen durdurur. Tamponlar öyle sistemlerdir ki, düşük  $H^+$  ve  $OH^-$  iyon ilavelerine direnc gösterirler. Dolayısı ile zayıf asit ve bazlar hücre ve dokuları pH değişimlerine karşı korurlar. Bunlardan fosfat ve bikarbonat en önemli biyolojik tamponlardır. Hayvanlarda,

bikarbonat ( $HCO_3^-$ ) sistemi pH 7.4'de etkili fizyolojik bir tampondur. İnsan kan plazması normalde pH 7.4'e yakın bir değerdedir. Şeker hastalarında metabolik asitin aşırı üretimi asidozise sebep olur ve pH seviyesi 6.8'in altına inebilir. Bu durum, hücre hasar ve ölümüne neden olabilir. Dolayısı ile tüm canlılar hücrelerinde veya vücut sıvılarında belli bir asit-baz dengesini korumak zorundadırlar. Vücudumuzda olabilecek küçük asit-baz değişimlerine karşı hemoglobin ve yukarıdaki iki tampon sistemi karşı koyar. Örneğin,  $CO_2$  eritrosite girdiği zaman hızlıca  $H_2CO_3$ 'e (bikarbonat) dönüştürülür

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

(karbonik anhidrazin vücudumuzda en yüksek turnover'e sahip olan enzim olduğunu Enzimler konusunda işleyeceğiz).

Ancak,  $H_2CO_3$ 'un bir kısmı iyonize olur ( $H_2CO_3 \rightarrow HCO_3^- + H^+$ ). Hücrenin (eritrosit) pH'sı yaklaşık 7.2 ve  $H_2CO_3$ 'un pKa'sı 6.35 olduğundan karbonik asidin yaklaşık % 90'u iyonize olur. Bu nedenle hücreye  $CO_2$  girmesi direkt olarak  $[H^+]$ 'da bir artışa sebep olur yani ortam daha asidik olur. Yukarıdaki şekilde de gösterildiği gibi hücrelerin ve hücreler arası sıvının iyonik içeriği önemli farklılık gösterir. Örneğin, kan plazmasında ve hücreler arası sıvıda en çok bulunan katyon  $Na^+$  ve en çok bulunan anyon  $Cl^-$  iken, hücre içi sıvıda (sitoplazma) en çok  $K^+$  katyonu ve anyon olarak organik fosfat (örneğin, ATP) bulunur. Sıvı kompartımanları arasındaki bu iyon bileşimi farkından dolayı her sıvı kompartımanı tamponlamaya katkıda bulunur. Ayrıca bu iyonlar sinyalizasyon sisteminin en önemli elementleridir. Bunlar sayesinde enerji üretimi, elektrik sinyaller ve sinyal taşınımı gibi olaylar mümkün olur.

### Asit-Baz, pH, pKa, iyonizasyon

**Molarite (M)**= mol çözünen (solut)/litre solüsyon.

**Solüsyon**= solvent + solüt (solvent= çözen, solut= çözünen)

mol/l= M olduğundan,

$M \times L = \text{mole}$

$M \times \text{ml} = \text{mol}$

$\text{mM} \times \text{ml} = \mu\text{mol}$

**Normalite (N)**= eşdeğer mol-gram solut/ litre solüsyon ( $N=nM$ ,  $n$ =çözünebilen asidik veya bazik grup sayısı, örneğin  $H_2SO_4$ 'de  $n=2$  iken,  $HCl$  veya  $NaOH$ 'da  $n=1$ 'dir)

**Konsantre**=derişik=yoğun

**Dilue**=seyreltik

**% konsantrasyonlar:** (v/v: w/v: w/w)

v/v: ml solut/100 ml solüsyon

w/v: g solut/100 ml solüsyon

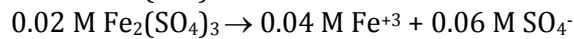
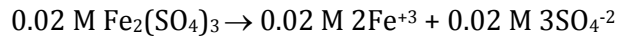
w/w: g solut/100 g solüsyon

**İyonik kuvvet ( $\mu$ )**, örneğin bir tamponun iyonik gücü:

$$\mu = \frac{1}{2} \sum MZ^2$$

$M$ = ortamdaki iyonların gerçek molaritesi,  $Z$ = iyonun yükü.

Örneğin, 0.02 M  $Fe_2(SO_4)_3$ 'un iyonik kuvveti:



$$\text{iyonik güç} = \frac{1}{2} \sum (0.04)(3)^2 + (0.06)(-2)^2 = \frac{1}{2} (0.60)$$

$$= 0.30 \text{ M}$$

bir adet +1 anyon ve bir adet -1 katyon içeren bir solut için (örneğin,  $NaCl$ ),  $\mu = M$  olur.

**Avagadro sayısı:**  $6.02 \times 10^{23}$

Her türlü maddenin 1 mol'ünde Avagadro sayısı kadar molekül vardır (yani, 1 mol glukozda  $6.02 \times 10^{23}$  adet glukoz molekülü, 1 mol  $H^+$  iyonunda  $6.02 \times 10^{23}$  adet  $H^+$  iyonu, 1 mol  $e^-$  (elektronda)  $6.02 \times 10^{23}$  adet  $e^-$  bulunur).

**Dalton:** göreceli bir birim olup ağırlıktan çok büyüklüğü ifade etmek için kullanılır. Ancak, ağırlık birimi olarak da kullanılması mümkündür ve 1 Dalton =  $1/6.02 \times 10^{23} = 1.66 \times 10^{-24}$  g'dir. Dolayısı ile soluduğumuz oksijenin ( $O_2$ ) gerçek ağırlığı  $5.32 \times 10^{-23}$  g'dir. Ancak, kimyasalların molar veya normal konsantrasyonları hesaplanırken o kimyasalın Dalton cinsinden boyutu (veya ağırlığı) g/mol cinsinden alınır (örneğin, glukoz 180 Dalton büyüklüğüne sahiptir ve o da 180 g/mol'e denk gelir. Diğer bir deyimle bir molekül madde o maddenin 1 molunu yapı olarak ifade eder).

## Bölüm 1: SU ve ASİT- BAZ KİMYASI

### ÇÖZÜMLÜ SORULAR

1. Tüm biyokimyasal reaksiyonlar suda oluşurlar. Suyun konsantrasyonu 55.5 M (Molar), pH'sı ise 7.0'dir. Bu rakamları nasıl elde ederiz?.

2. Kuvvetli bir asite örnek vererek kısaca tanımlayınız.

3. Zayıf bir asite örnek vererek kısaca tanımlayınız.

4. Aşağıdakilerden hangisi en düşük pH değerine sahiptir?

- A) 0.1 M HCl
- B) 0.1 M asetik asit (pKa = 4.86)
- C) 0.1 M formik asit (pKa = 3.75)
- D)  $10^{-13}$  M NaOH

5. Bir bileşiğin pKa değeri 7.4'tür. Bu bileşiğin pH değeri 8.0 olan 100 ml 1.0 M'lık solüsyonuna 30 ml 1.0 M HCl eklenirse yeni solüsyonun pH?

- A) 7.58
- B) 7.40
- C) 7.22
- D) 6.80
- E) 6.53

6. Suda etanolün ( $CH_3CH_2OH$ ) etandan ( $CH_3CH_3$ ) daha kolay erimesinin sebebi nedir?

7. 50 mL 0.1 M sodyum asetat solüsyonu ile 150 mL 1 M asetik asit (pKa = 4.7) solüsyonunun karışımından çıkan yeni solüsyonun pH?

8. pKa değeri 4.0 olan zayıf bir asitin Ka'sı nedir?

9. Laktik asit mi (pKa = 3.86) yoksa asetik asit mi (pKa = 4.76) daha kuvvetli bir asittir?

10. Eğer 0.1 mol zayıf asit (Ka of  $1.00 \times 10^{-4}$  M) 1 litre suda çözünürse, asit (HA) ve konjuge bazın (A-) denge konsantrasyonları ne olur? Bu solüsyonun pH?

11. Aşağıdakilerden hangisi sulu çözeltiler için doğrudur?

- A) Sulu solüsyonlarda hidrojen bağları kolayca oluşur
- B) Yüklü moleküller genellikle suda erimezler
- C) pH 5.0'ten 6.0'ya artış hidroksil iyon konsantrasyonunda ( $[OH^-]$ ) % 22'lik bir artışı ifade eder.
- D) pH 8.0'den 6.0'ya düşüş proton konsantrasyonunda ( $[H^+]$ ) 100 katlık bir düşüşü ifade eder.

12. Hidronyum iyonu:

- A) hidratlanmış (sulu) bir protondur
- B) hidratlanmış (sulu) bir hidrojen iyonudur

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

- C) yapısı  $H_3O^+$  şeklindedir  
D) suyun esas ayrışım ürünlerinden biridir  
E) yukarıdakilerin hepsi doğru

13. 0.01 M Asetik asit ( $CH_3COOH$ ) ve sodyum asetat ( $Na^+CH_3COO^-$ ) içeren bir solüsyonun pH? (asetik asit için  $pK_a=4.74$ )

14. pH değeri 3.8 olan bir 0.01 M zayıf bir asit (HA) solüsyonun  $pK_a$  değeri nedir?

15. Bir kas hücresinin sitoplazmik pH değeri 6.8'dir. Bu hücrede  $[HPO_4^{2-}]/[H_2PO_4^-]$  oranı nedir?

16. 0.001 M HCl solüsyonunun (a) pH'ı, (b) hidrojen iyon konsantrasyonu ( $[H^+]$ ) ve (c) hidroksil iyon konsantrasyonu ( $[OH^-]$ ) nedir?

17. pH'ı 3.0 olan kuvvetli bir asitle pH'ı 10 olan kuvvetli bir bazdan 100'er ml karıştırırsanız yeni karışımın pH?

18. 0.04 M 1 litre pH=4.35 olan asetat tamponunu nasıl hazırlarsınız (not:bu tamponu hazırlamak için elinizde 0.2 M asetik asit ve 0.5 M NaOH solüsyonları var ve asetik asit için  $K_a= 4.76$ ).

19. 25 ml 0.16 N NaOH solüsyonuna 50 ml 0.1 N HCl ilave ederseniz yeni karışımın pH?

20.  $K_a$  değeri  $3 \times 10^{-5}$  olan  $0.4 \times 10^{-2}$  M zayıf bir asidin  $[H^+]$  ve % iyonizasyonu?

21. 100 ml  $1 \times 10^{-3}$  M NaOH ile 50 ml 0.05 M NaOH karışımından çıkan yeni solüsyonun molaritesi (M) ve mol konsantrasyonu nedir? Molarite ile mol konsantrasyonu karşılaştırınız.

22. 500 ml 0.01 N HCl'in 0.01 N KOH ile titrasyonunu bir eğri yardımı ile gösteriniz (yani eklenen baz (y eksen) miktarına karşılık gelen pH değerlerini x ekseninde göstererek).

23. Diyelim ki zayıf bir asidin  $pK_a$ 'sı 5.0 olsun ve asidin konsantrasyonu 0.09 M, konjuge bazın tuzu 0.11 M olsun. Böyle bir solüsyonun pH'sı?

24. Aynı tampondaki bir maddenin konsantrasyonu ise şöyle belirlenir. Örneğin, pH= 5.5 olan bir tamponda asitin konsantrasyonu 0.2 M ise, bu tampondaki bazın konsantrasyonu nedir?

25. 0.01 M Asetik asit ( $CH_3COOH$ ) ve sodyum asetat ( $Na^+CH_3COO^-$ ) içeren bir solüsyonun pH? (asetik asit için  $pK_a=4.74$ ).

26. Asetik asitin pH 5.5 olan solüsyonunda ( $CH_3COOH + CH_3COO^-$ ) ne kadar  $CH_3COO^-$  vardır? (asetik asit için  $pK_a=4.74$ ).

27. pH değeri 3.8 olan bir 0.01 M zayıf bir asit (HA) solüsyonun  $pK_a$  değeri nedir?

28. Bir kas hücresinin sitoplazmik pH değeri 6.8'dir. Bu hücrede  $[HPO_4^{2-}]/[H_2PO_4^-]$  oranı nedir?

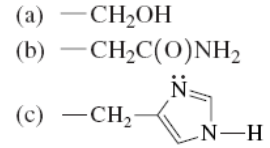
29. Asetik asitin  $pK_a$  değeri 4.8'dir. 0.2 M asetik asit ve 2 M asetat iyonu içeren solüsyonun pH ?

30.  $pK_a$  değerleri 2.0, 3.9 v3 10.0 olan aspartik asitin izoelektrik noktası (pI) kaçtır?

## Bölüm 1: SU ve ASİT- BAZ KİMYASI

31. 0.22 M laktik asit solüsyonunda 0.20 M ayrılmış, 0.02 M ayrılmamış formu bulunuyorsa, solüsyonun pH? (Laktik asitin pKa değeri 3.9).

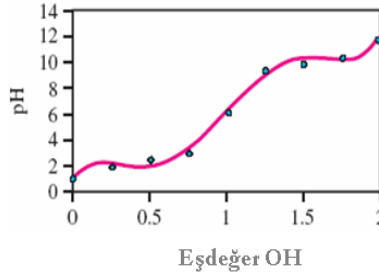
32. Bazı amino asitlerin yan zincirleri (R) fonksiyonel gruplara sahip olup su ile temas ettiklerinde hidrojen bağı yaparlar. Yanda verilen amino asit yan zincirleri ile su arasında oluşabilecek muhtemel hidrojen bağlarını çizerek gösteriniz.



33. Hocanız size 50 ml solüsyon A (0.02 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) ve 50 ml solüsyon B (0.02 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)'yi biri birine karıştırarak 100 ml 0.02 M pH 7.2 olan sodyum fosfat tamponu hazırlamanızı söyledi. Normalde böyle bir tamponu 0.02 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> üzerine seyreltik NaOH ekleyerek veya 0.02 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> üzerine seyreltik HCl ekleyerek daha kolay hazırlayabilirdiniz. Ancak, hocanız size kendi söylediği tamponun (yani NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> karışımının) daha "etkili" bir tampon olduğunu söylüyor. Neden?

34. Tablodaki hangi bileşik verilen titrasyon eğrisini temsil etmektedir?

Bileşik	pK1	pK2	pK3
Fosforik asit	2.15	7.20	12.15
Asetik asit	4.76		
Süksinik asit	4.21	5.64	
Borik asit	9.24	12.74	
Glisin	2.40	9.80	



35. Besinlerin mide ve bağırsaktan emilimi moleküllerin hücre membranından geçip dolaşıma karışmalarına bağlıdır. Hidrofilik veya yüklü moleküllere nazaran hidrofobik moleküller daha kolay emilir. Ağızdan alınan ilaçların emilimi sindirim sistemlerimizdeki pH ve pKa değerleri ile ilişkilidir. Aspirin (Asetilsalisilik asit) iyonize olabilen bir karboksil grubuna (COOH) sahip olup bu grubun pKa değeri 3.5'tir. Bu ilacın protone formunun pH değeri 2.0 olan bir midede ve pH değeri 5.0 olan bir ince bağırsaktaki emilim yüzdesi nedir?

36. Glisinamid ( $^+H_3NCH_2CONH_2$ )'in (a) pH 7.5, (b) pH 8.2 ve (c) pH 9.0'da % kaç protone olmamıştır? (Not: Glisinamid için pKa 8.20).

**SORULAR**

1. Aşağıdaki gruplardan hangisi veya hangilerinin su ile hidrojen bağı oluşturması beklenir?  
a. -CH<sub>3</sub>      b. -OH      c. -NH<sub>2</sub>      d. -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>      e. >C=O  
-CHO
2. Neden metan (CH<sub>4</sub>) su ile hidrojen bağları oluşturmaz?
3.  $1 \times 10^{-9}$  M HCl solüsyonunun pH? (not: bir asit ne kadar seyreltik olursa olsun, pH'sı 7.0'dan büyük olamaz).
4. Biyomoleküllerin yapısına giren aktif (fonksiyonel) gruplar ne amaçla bulunurlar?
5. Konsantre HCl (d= 1.15, % 28 HCl,  $M_{HCl}=36.5$  g/mol)'den 0.4 M 2 litre HCl solüsyonu nasıl hazırlarsınız?
6. 500 ml 0.04 N NaOH hazırlamak için kaç gram NaOH tartmanız gerekir? Bu solüsyonun normalitesi ve % konsantrasyonu (w/v) nedir? ( $M_{NaOH}= 40$  g/mol).
7. 0.05 ml protein solüsyonu + 0.950 ml su= A çözeltisi  
0.1 ml A çözeltisi + 9.9 ml su= B çözeltisi  
0.2 ml B çözeltisi + 9.8 ml su= C çözeltisi
  - a. yukarıdaki dilüsyon şemasına göre başlangıçtaki protein solüsyonu kaç kez dilüe edilmiştir?
  - b. C çözeltisinin ml'sinde 1.2 µg protein varsa başlangıçtaki protein solüsyonunun ml'sinde ne kadar protein vardır?
8. 0.05 M asetik asit (CH<sub>3</sub>COOH)'in pH? ( $K_a= 1.74 \times 10^{-5}$ )
9. 0.05 M NaOH ve 0.15 M asetik asit içeren solüsyonun pH? ( $K_a= 1.74 \times 10^{-5}$ )
10. 200 ml saf suya (pH= 7.00) kaç gram NaOH eklemelisiniz ki solüsyonun pH'sı 11.50 olsun?
11. 50 ml 0.1 M asetik asite 20 ml 0.2 M NaOH eklerseniz yeni solüsyonun pH? ( $pK_a=4.76$ )
12. 50 ml 0.1 M asetik asite 25 ml 0.2 M NaOH eklerseniz yeni solüsyonun pH? ( $K_h=K_{su}/K_a$ ,  $K_h=$  tuzun hidroliz sabitesi,  $K_{su}= 1 \times 10^{-14}$ ,  $K_a= 1.74 \times 10^{-5}$ ).
13. 250 ml 0.2 M asetik asite kaç gram sodyum asetat eklemelisiniz ki pH 5.0 olsun? ( $NaCH_3COO= 82$  g/mol).
14. 100 ml 0.05 M asetik asitin, 0, 10, 20, 40, 48, 50, 52, 60 ve 100 ml 0.1 N NaOH ile titrasyonunda her ilave edilen baz miktarına karşılık gelen pH değerlerini saptayınız ve bir grafikte gösteriniz ( $K_a= 1.74 \times 10^{-5}$ ).
15. 50 ml 0.1 M NaOH solüsyonunu titre etmek için tam olarak 40 ml dilüe sülfürik asit (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) kullandınız. Dilüe sülfürik asidin molar konsantrasyonu nedir?
16. 500 ml 0.2 M pH 7.5 fosfat tamponu nasıl hazırlarsınız? (bunun için elinizde monobazik (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>= 136 g/mol) ve dibazik (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>= 174 g/mol) fosfat bulunmaktadır ve bu bölge için kullanabileceğiniz tamponun pKa'sı 6.87'dir).
17. Litresinde 0.1 mol KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve 0.1 mol K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> içeren bir tamponun pH'sı onun pKa'sına eşittir (pH= pKa= 7.2). Bu tampona hacmini değiştirmeyecek şekilde (örneğin 1 ml) 0.01 mol NaOH ilave ettiğinizde yeni karışımın pH'sı sadece 0.1 birim artmaktadır (yani pH=7.3 olmaktadır). Halbuki aynı miktar ve konsantrasyondaki NaOH'i pH'sı 7.0 olan 1 litre saf suya eklediğinizde yeni karışımın pH'sı 5 birim artar (yani pH 12 olur). Neden? Aynı durum 0.01 mol HCl için de geçerlidir. HCl tamponun pH'sını 7.2'den 7.1'e düşürürken aynı miktardaki suyun pH'sını 7.0'dan 2.0'a düşürür.
18. Bitkiler H<sub>2</sub>O'yu kullanarak onu hidrojen ve oksijene parçalayabilen yegane canlılardır. Aynı olayı yapay yapmanız mümkün mü? (Böylece, suyu petrol yerine bir enerji kaynağı olarak kullanabileceğiniz gibi, yapay (suni) sistemimiz havadaki CO<sub>2</sub>'yi de kullanacağından küresel iklim değişikliği için de bir avantaj sağlayacaktır. Ve tabii bu size Nobel ödülü kazandıracaktır...)



## 2 HÜCRE

### 2.1 En küçük canlı: Hücre

Zarla çevrili bir yapı olan hücre, genetik bilgi ve diğer elemanları (ör. protein, DNA, lipid, vd.) içerir. Örneğin, bu elemanlardan enzimler aracılığı ile maddeler metabolize edilirler. Bu sayede hücre büyür ve yeni hücrelere çoğalır. Tüm organizmalar hücrelerden yapılmışlardır. Bazıları tek hücreli (bakteri, amip, vs), bazıları çok hücrelidir (insan, hayvan, bitki). Bir kelebeğin zar gibi görünen kanadı ince bir hücre tabakasından oluşmuştur. Kısaca, göz bebeğimizin en dış zarından, dişimize, derimize tırnağımıza kadar her şey hücrelerden oluşmuştur. Yediğimiz hamburger bile hücrelerden oluşmuştur ve kısa sonra onun içeriği bizim hücre içeriğine dönüştürülecektir. Su anda elinizde tuttuğunuz kursun kalemin odun kısmı hücrelerden meydana gelmiştir, vs. *Temel hücre teorisi*'ne göre; yaşayan organizmaların yapısal ve işlevsel özelliklerinin temel biriminin hücre olduğu ve hücrenin tek başına canlılık özellikleri olan beslenme, üreme ve metabolizma işlevlerini yürütebildiği, ayrıca tüm canlıların da hücrelerden oluştuğu görüşü kabul edilmiştir.

### 2.2 Hücrelerinin yapısal özelliklerine göre canlılar

Kendilerini oluşturan hücrelerin yapısal özelliklerine göre gezegenimizdeki tüm canlılar iki ana grup içine sokulabilirler:

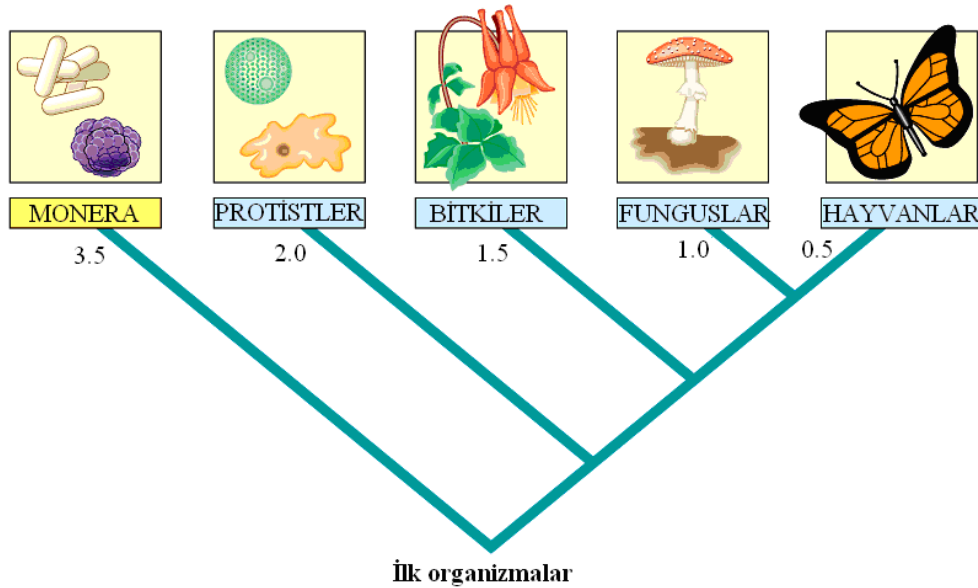
1. Prokaryotlar
2. Ökaryotlar

Prokaryotların hepsi MONERA kingdomu (alem) içinde yer alıp iki ana gruba (domeyn) ayrılır:

1. Gerçek bakteriler (öbakteriler)
2. Eski dünya bakterileri (arkeikler)

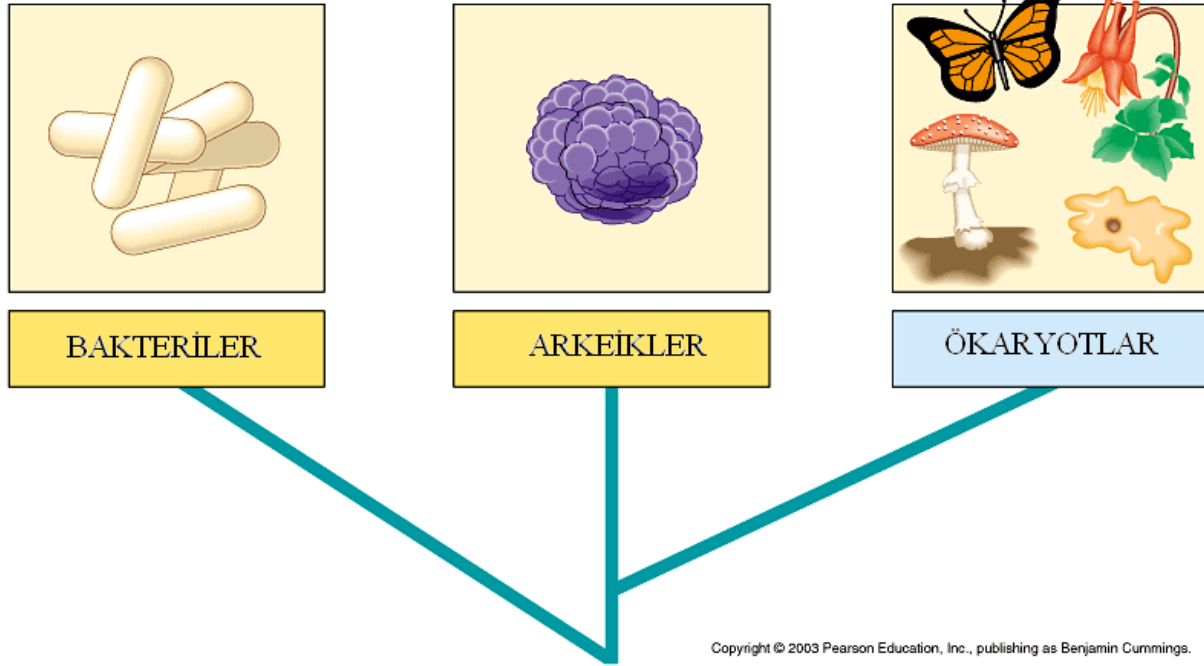
Ökaryotlar ise dört âleme sokulabilirler:

1. Protistler (bitki benzeri, hayvan benzeri ve fungus benzeri tek hücreli ökaryotlar)
2. Bitkiler
3. Funguslar (mayalar, mantarlar, küfler, vs.)
4. Hayvanlar



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

**Şekil:** Canlıların 5 âlem (İng. Kingdom) sınıflaması. Rakamlar, o gruba ait ilk canlıların ortaya çıkmasını milyar yıl olarak ifade etmektedir.



### İlk organizmalar

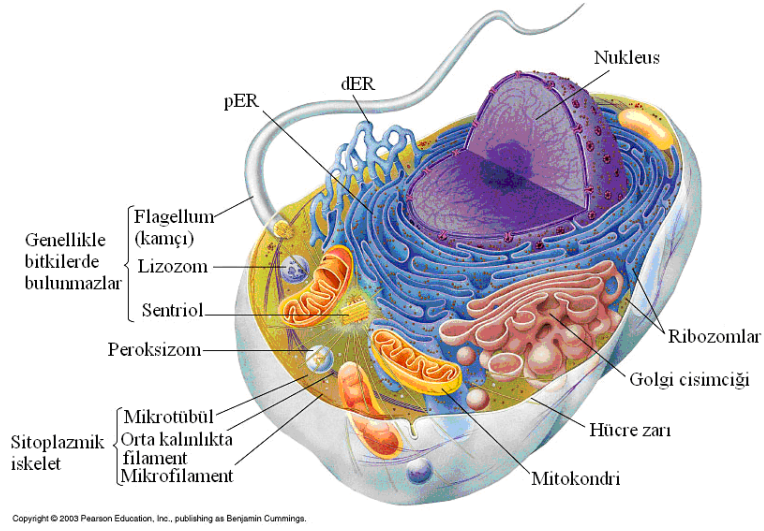
**Şekil:** Canlıların 3 ana grup içinde (İng. domain) sınıflaması.

Hücre; tüm doku, organ ve organ sistemlerinde, yaşamın (ve hastalıkların) yapısal ve fonksiyonel birimidir. Her hücrenin kapasitesi ve bu kapasitenin sınırları, onun yapısında saklıdır. Bu nedenle, hücrenin kapasitesini ve bu kapasitenin sınırlarını kavrayabilmek için, hücrenin yapı ve fonksiyonunu bilmek zorundayız. İki temel hücre tipi vardır. **Prokaryotik hücreler**; tipik olarak küçük, çekirdek membranı, histonları ve membranlı organelleri olmayan, tek hücreli (ör. bakteriler) organizmalardır.

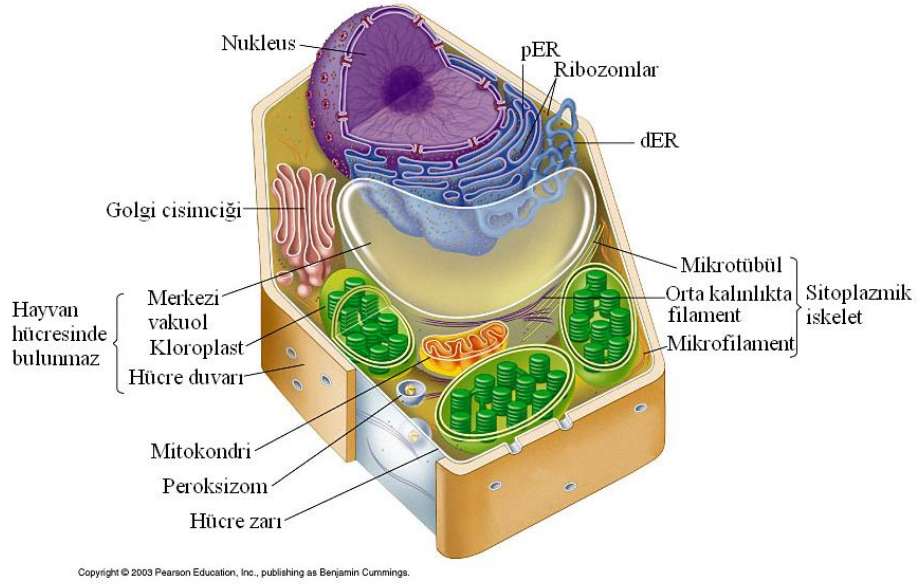
**Ökaryot hücreler**: çok hücreli veya tek hücreli ökaryotların hücreleridir. İnsan vücudunda, her biri ayrı bir fonksiyonu yerine getiren, birbirinden farklı yaklaşık 200 tip hücre olmasına karşın, tümü için ortak özellikler verilebilir. Ökaryotik hücrelerin 3 temel bileşeni vardır: **1. Hücre membranı**, hücreyi çevresinden ayırır ve hücre içinde de belli fonksiyonları olan kompartımanlar (çekirdek, organeller) oluşturur. Dış hücre membranına, **plâzma membranı** ya da **plâzmalemma** denir. **2. Karyoplâzma (çekirdek)**, membranla çevrilidir ve DNA içerir. DNA üzerinde, protein sentezi ve bu nedenle de hücrenin tüm aktiviteleri için gerekli olan genetik bilgi kodlanmıştır. **3. Sitoplâzma**, çekirdeği çevreler ve plâzma membranı tarafından çevrelenir. DNA direktiflerini deşifre edecek ve hücre aktivitelerini gerçekleştirecek yapı ve maddeleri içerir. Sitoplâzma ve karyoplâzma birlikte **protoplâzma** denir.

Organizmalar hücre yapısına göre iki genel grup altında toplanırlar; **prokaryotlar** basit tek hücreli organizmalar olup, bu grubun hemen hepsini bakteriler (Monera) oluşturur. Ancak, tüm tek hücreli canlılar prokaryot olamayabilir, örneğin, protozoalar. Basit bakteri hücrelerinden farklı olarak ökaryotik hücreler önemli ölçüde hücre içi membranlı yapılara (organellere) sahiptirler. **Ökaryotlar** bakteriler hariç tek hücreli mikroorganizma (protist)'lerden yüksek yapıya çok hücreli organizmalara (insan, hayvan, bitki) kadar olan büyük bir gruba içine alır.

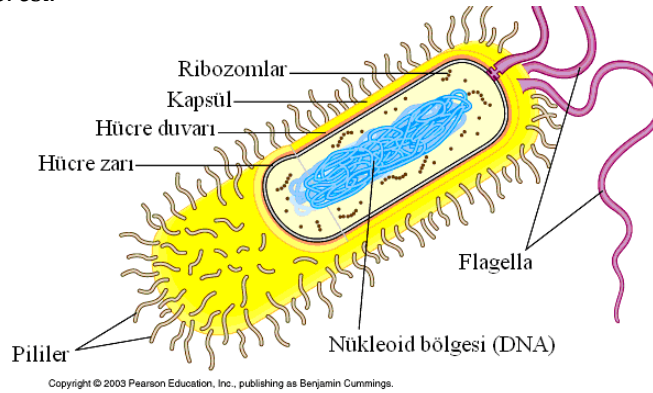
## Bölüm 2: HÜCRE



**Şekil:** Tipik bir hayvan hücresi. pER, pürüzlü Endoplazmik Retikulum; dER, düz Endoplazmik Retikulum.



**Şekil:** Tipik bir bitki hücresi.



**Şekil:** Tipik bir bakteri hücresi.

**Tablo:** Prokaryot ve ökaryot hücreler arasındaki genel farklar

	<b>PROKARYOT</b>	<b>ÖKARYOT</b>
<b>Organizmaları</b>	Bakteriler	Protistler, funguslar, bitki ve hayvanlar.
<b>Hücre büyüklüğü</b>	1-10 $\mu\text{m}^*$ (mikronmetre)	10-100 $\mu\text{m}^*$
<b>Metabolizma</b>	Oksijenli ve oksijensiz	Oksijenli
<b>Organeler</b>	Organel yok	Çekirdek, mitokondri, kloroplast, ER, golgi, lizozom, vb.
<b>DNA</b>	Halkasal ve sitoplazmada bulunur (zarla çevrili değil)	Çekirdek zari ile çevrili, histon ve histon olmayan proteinlerle sarılı
<b>RNA ve protein</b>	Her ikisi de aynı yerde (sitoplazmada) sentezlenir.	RNA çekirdekte sentezlenir islenir, protein sitoplazmada
<b>Sitoplazma</b>	Sitoplazmik iskelet yok, endositoz ve eksositoz yok.	Sitoplazmik iskelet var, endositoz ve eksositoz var,
<b>Hücre bölünmesi</b>	Kromozomlar hücre membranı ile çekilirler, Mitoz yok	Kromozomlar iğ iplikçikleri yardımı ile çekilir, Mitoz var
<b>Hücresel yapı</b>	Tek hücreli	Çoğu çok hücreli bazıları tek hücreli

Hücre, organel ve makro moleküllerin boyut ve ağırlıklarından bahsedilirken, metrik sistemin küçük birimleri kullanılır. Bu birimler gram ve cm'den binlerce defa küçüktürler. Bunları kısaca hatırlayalım:

$$1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m (metre)} = 10^{-4} \text{ cm} = 10^{-3} \text{ mm}$$

$$1 \text{ nm (nanometre)} = 10^{-9} \text{ m}$$

$$1 \text{ }^\circ\text{A} = 10 \text{ nm} = 10^{-8} \text{ cm}$$

$$1 \text{ g} = 1000 \text{ mg} = 1,000,000 \mu\text{g}$$

$$1 \mu\text{g} = 1000 \text{ ng} = 1,000,000 \text{ pg}$$

$$1 \text{ pg} = 10^{-12} \text{ g}$$

$$1 \text{ ml} = 1000 \mu\text{l} = 1 \text{ cm}^3$$

$$1 \text{ ml su} = 1 \text{ g}$$

$$1 \mu\text{l su} = 1 \text{ mg}$$

$$1 \text{ ppm (milyonda bir kısım) örneğin, 1 litre'de}$$

$$1 \mu\text{l veya 1 kg.da 1 mg.}$$

$$1 \text{ pbm (milyarda bir kısım) örneğin, 1 litre}$$

$$\text{suda 1 ng madde}$$

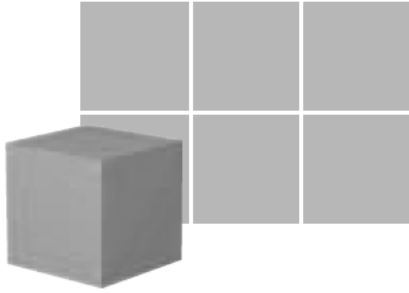
**Şekil:** İki  $\mu\text{m}$  büyüklüğündeki bir bakteri hücresinin (*Escherichia coli*) elektron mikroskobu ile 23,000 defa büyütülmüş görünümü.



## Bölüm 2: HÜCRE

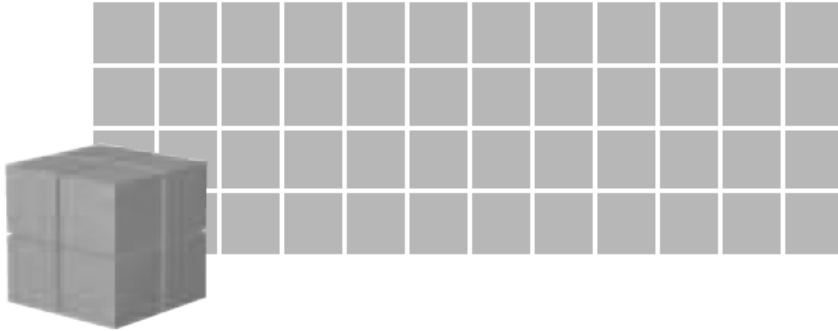
Hücreler şekilleri ile değil aynı zamanda büyüklükleri ile de biri birinden ayrılırlar. Birkaç hücre çeşidi çıplak gözle görülebilecek kadar büyük iken, hücrelerin çoğu çıplak gözle görülemezler. Örneğin, bir zürafanın bir sinir hücresi zürafanın omurgasından ayağına kadar olup 2 m uzunlukta olabilir. Bir insan yumurtası bu cümledeki sonundaki nokta büyüklüğünde olabilir. Ancak hücrelerin çoğu 10-50  $\mu\text{m}$  çapındadır. Bu büyüklük bu cümledeki sonundaki noktanın yaklaşık 1/500 kadarı olduğundan çıplak gözle görülmez.

Bir hücrenin büyüklüğü onun dış yüzey alanı ile hacmi arasındaki ilişkiye bağlıdır (yüzey alanı/hacim). Yani diğer bir deyimle hücrenin büyüklüğü yüzey alanı ve hacim tarafından sınırlanır. Hücre büyüdükçe onun hacmi yüzey alanından çok daha fazla büyür. Hacim büyüdükçe, hücrenin içine girmesi gereken madde (ör. Oksijen ve besinler) miktarının da aynı oranda artması gerekir. Ancak, buna yetişemeyen bir yüzey alanı büyümesinden dolayı hücre bölünerek yüzey alanını çoğaltmaya çalışır. Çünkü, mikroskopik (küçük) yapılar makroskopik (büyük) yapılara göre daha büyük bir *yüzey alanı/hacim* oranına sahiptir.

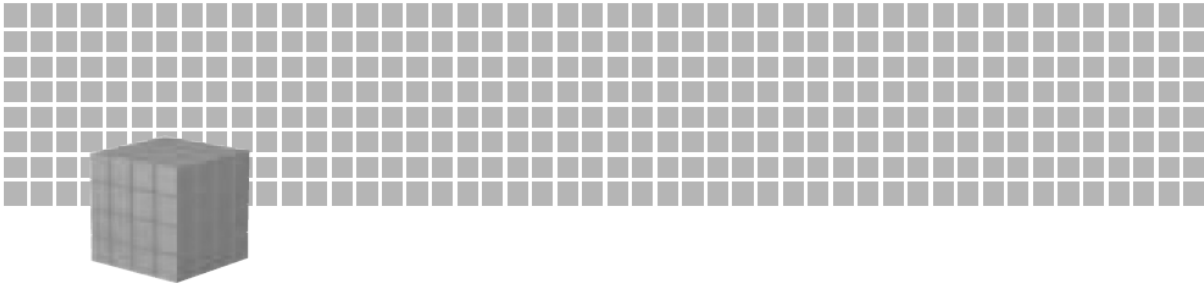


1. Yandaki küp belli hacim ve yüzey alanına sahiptir. Toplam yüzey alanı küpün altı yüzünün alanının toplamıdır. Örneğin, küpün bir kenarı 12 cm ise, hacmi  $12 \times 12 \times 12 = 1728 \text{ cm}^3$  veya ml iken, yüzey alanı  $6 (12 \times 12) = 864 \text{ cm}^2$ 'dir.

2. Eğer yukarıdaki küpü 8 adet eşit küpe bölersek, 48 adet yüzey elde ederiz. Burada toplam hacim 8  $(6 \times 6 \times 6) = 1728 \text{ cm}^3$ , yani aynı kalırken, yüzey alanı iki katına çıkar  $48 (6 \times 6) = 1728 \text{ cm}^2$ .

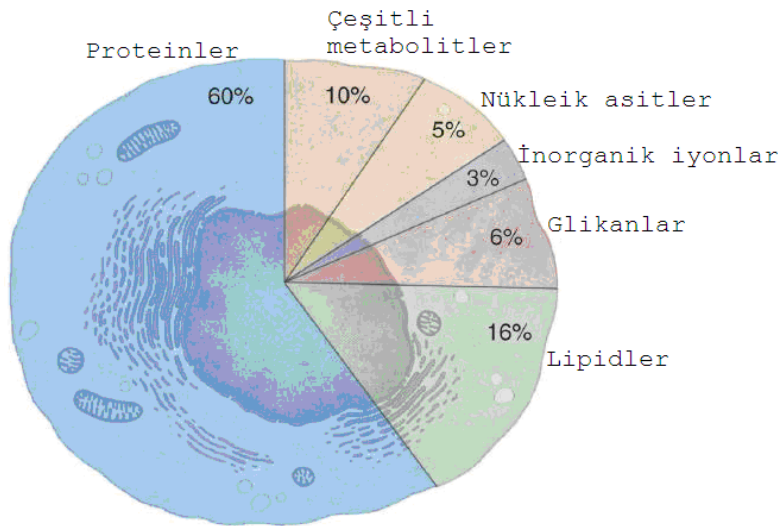
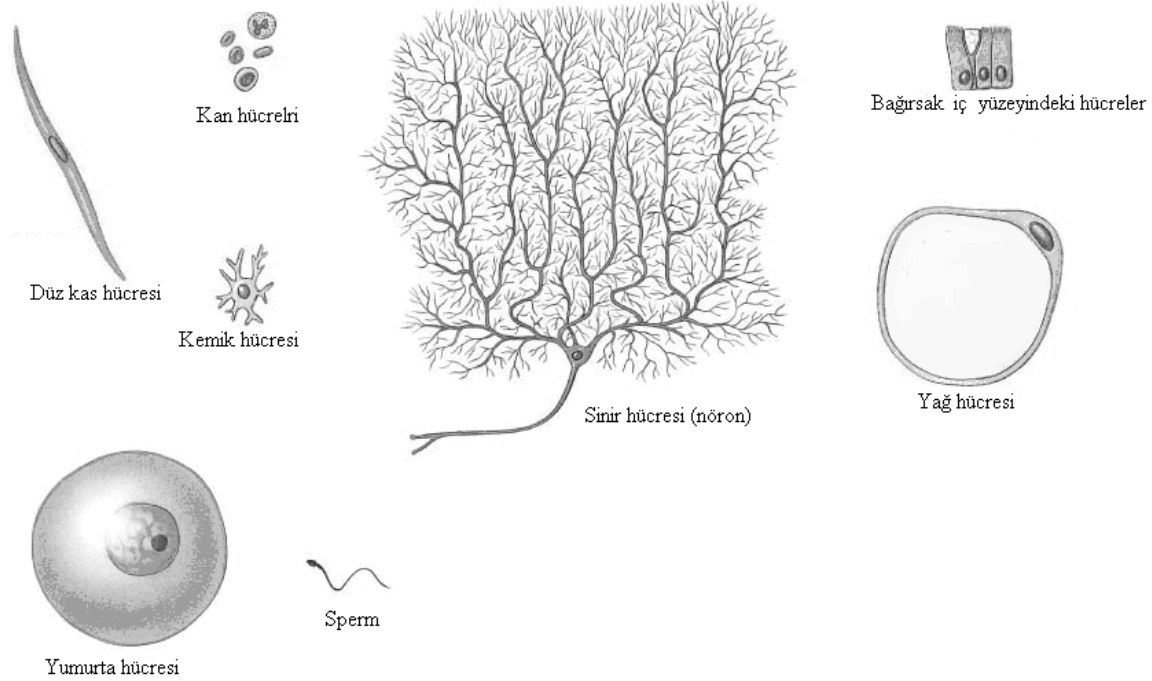


3. Eğer yukarıdaki 8 adet küpümüzün her birini 8 adet küpe bölersek toplam 64 küp elde ederiz. Tüm bu küplerin hacmi en baştaki küpümüze eşit iken (yani  $1728 \text{ cm}^3$ ), toplam yüzey alanı yine iki katına çıkar (yani,  $3456 \text{ cm}^2$ ).



**Şekil:** Küçük hücreler maddeleri büyük hücrelere göre daha kolay alır ve kullanırlar. Çünkü küçük hücreler daha büyük bir *yüzey alanı/hacim* oranına sahiptir.

Bu tür canlılarda, prokaryotları tersine, genetik materyal yani DNA (kromozom) bir membranla çevrili durumdadır. Vücudumuzdaki bazı hücre çeşitleri:



VOLUME 1 NUMBER 1 JUNE 2005 NATURE CHEMICAL BIOLOGY pp 13-21

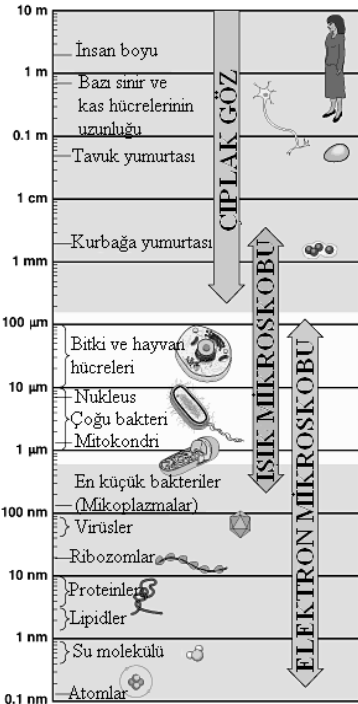
**Şekil:** Tipik bir memeli hücresinin içeriği. Hücrenin kuru ağırlığının büyük kısmı protein gibi görünmekte ise de, bu proteinlerin yarısının glikan, lipid ve diğer metabolitlerle modifiye halde buldukları tahmin edilmektedir.



## Bölüm 2: HÜCRE

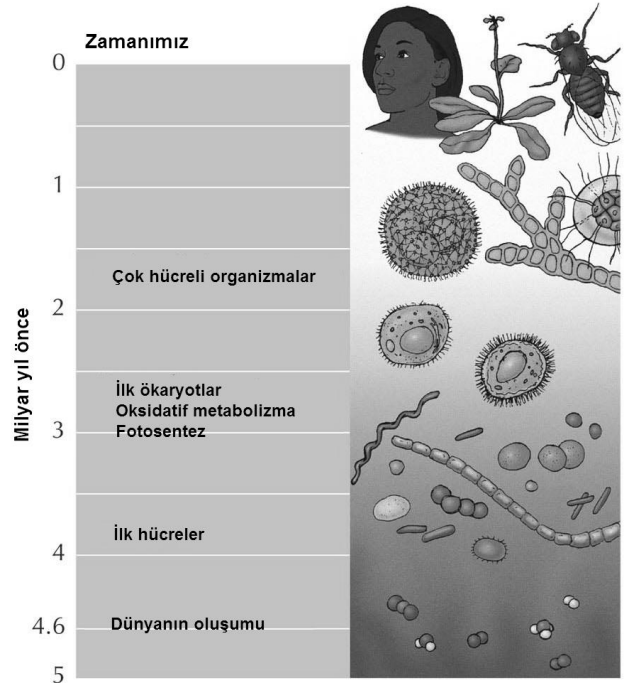
**Şekil:** Günümüzde evrenin yaklaşık olarak 11 ile 15 milyar yıl önce ortaya çıktığı ve bu haline evrimleştiği düşünülmektedir. Dünyamız ise yaklaşık 4.5 milyar yıl önce oluşmuştur. Oluşumundan itibaren dünya - jeolojisi ve çevresi ile birlikte - sayısız fiziksel ve kimyasal gücün etkisiyle değişmiştir ve değişmeye devam etmektedir. Dünyada yaşam en az 2.5 milyar yıl önce ortaya çıkmıştır. Bundan kısa bir süre sonra, fotosentez yapan canlıların evrimleşmesi, en az iki milyar yıl öncesinden başlayarak atmosferin yavaş yavaş önemli miktarlarda oksijen içeren bir biçime dönüşmesine yol açmıştır. Soluduğumuz oksijeni açığa çıkarmasının ötesinde, fotosentez süreci, gezegenimizde insan yaşamının bağımlı olduğu sabit enerji ve besinin son kerteedeki kaynağını oluşturur.

Hücrelerin çoğu mikroskopik büyüklüklerdedir. Hayvan ve bitki hücreleri tipik olarak 10-30 µm (mikron metre) çapında iken, bakteri hücreleri 1-2 µm boyutlarındadır. Hücrelerin temel yapısı, bundan sonraki derste göreceğimiz makro moleküllerden oluşmuştur. Bu dersimizde daha çok ökaryotik hücrelerin yapıları üzerinde duracağız. Her ne kadar ökaryotik hücreler birçok değişik formda ve fonksiyonda bulunurlarsa da, hepsinin paylaştığı özellikler vardır.



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

sitoplazmik iskeletle belirlenir. Bu olağanüstü hücre iskeleti ağı temel olarak ipliksi üç tip proteinden yapılmıştır: **aktin**, **mikrotübüller** ve **intermediet (orta boy) filamentler**. Bu proteinler kendilerine özgü biyofizik ve biyokimyasal karakteristiklere sahiptir.



THE CELL, Third Edition, Figure 1.1 ASM Press and Sinauer Associates, Inc. © 2003 All rights reserved.

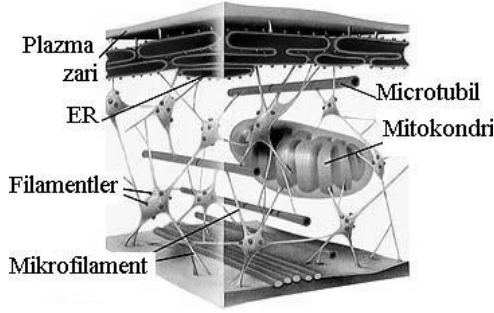
Bu dersimizde daha çok ökaryotik hücrelerin yapıları üzerinde duracağız. Her ne kadar ökaryotik hücreler birçok değişik formda ve fonksiyonda bulunurlarsa da, hepsinin paylaştığı özellikler vardır. Örneğin, hepsi **plazma (hücre veya sitoplazma) membranı (zarı)** denen bir zarla çevrili, hepsinde **sitoplazmik iskelet** adı verilen ve hücreye destek görevi yapan bir hücre matriksi ve çeşitli **organellere** sahiptirler ki bu organeller kendilerine has zarlarla çevrilidirler. Simdi bu yapılar üzerinde kısaca duralım.

**Şekil:** Canlı sistemler ve onların yapısına giren moleküllerin boyutları.

### Sitoplazmik iskelet (İng. Cytoskelaton)

Bir kaç çeşit protein filamenti hücre sitoplazmasını baştan başa geçerek hücreye destek ve küre şeklinde olmasını sağlayan bir yapı kazandırır ki buna **sitoplazmik iskelet** (sitoplazmik matriks) denir. Ökaryotlarda sitoplazmik iskelet hücre bölünmesinden hareketine kadar hemen her tür biyolojik olayda önemli rol üstlenir. Hatta bir ağaç görünümüne sahip nöron (sinir hücresi) ile konkav bir disk görünümüne sahip bir eritrosit (kırmızı kan hücresi), bu yapılarını farklı sitoplazmik iskeletle kazanırlar. Sitoplazmik iskelet hücre şeklinin korunması için gerekli olan yapısal kararlılığı sağlar.

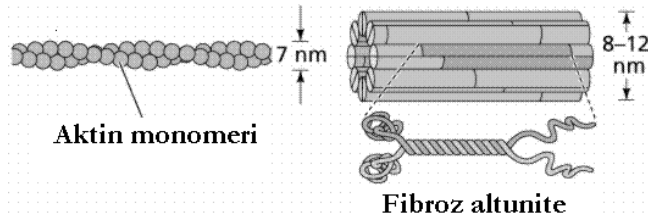
Dolayısı ile hücrelerin farklı morfolojileri de büyük oranda hücresel



Şekil: Sitoplazmik iskelet.

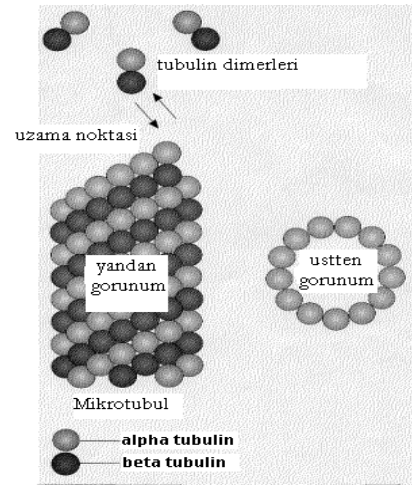
(a) **Mikrofilamentler** sitoplazmik iskelet komponentlerin en incesidir (5–7 nm kalınlığında). Genellikle **aktin** filamentlerinden oluşmuşlardır. Çizgili kas hücrelerinde, miyozin filamentine bağlı bulunup kontraktildirler. Kas hücrelerinin dışındaki hücrelerde, erimiş şekildedirler. **Sitokalazim** uygulaması, mikrofilament organizasyonunu bozar. **Aktin** tüm ökaryotik hücrelerde bulunan bir

mikrofilament olup yüksek yapıli hayvanlarda kas oluşum ve hareketindeki önemi büyüktür. Diğer bir çeşit filament protein olan **miyozin** aktin filamentleri boyunca kayarak kas kasılması olayını meydana getirir.



Şekil. Aktin filament.

(b) **Mikrotübüller**, sitoplazmik iskeletin en kalın komponentidir. Bu filamentlerin eni 6-22 nm arasında değişir (ileride göreceğimiz gibi, makromoleküler bir molekül için bu oldukça kalın bir yapıdır. Örneğin, DNA sarmalının eni 2 nm'dir). Değişen uzunluklarda olabilen, ince tübüler yapılardır. Bu filamentlerin özelliği hücre içinde gerek duyulduğunda yapısal monomerlerinin bir araya gelmesi (polimerizasyon) veya filamentin kendisinin yapıtaşlarına yıkılması (depolimerizasyon) şeklinde olmasıdır.



Şekil: Mikrotübül.

Mikrotübüller her biri, bir  **$\alpha$ -tübülün** ve bir  **$\beta$ -tübülün** protein molekülü içerir. Tübülün heterodimerleri, **protofilament** şeklinde düzenlenmişlerdir. İplik şeklinde olan 13 tane  **$\alpha$ -** ve  **$\beta$ -tübülün**, birbirlerine paralel dizilerek, her bir mikrotübülün duvarını yaparlar. Mikrotübüllerin boyuna büyümesi, uçlarından birinde bulunan ve **nükleasyon merkezi** denilen yere yeni heterodimerlerin eklenmesiyle olur ki buna "polimerleşme" denir. Bu polimerizasyon, deneysel olarak, kalsiyum iyon konsantrasyonunu düzenleyerek ya da antimitotik alkaloidler uygulayarak kontrol edilebilir. **Kolşisin**, nükleasyon merkezine bağlanarak bu işlemi bloke ederken, **Vinblastin**, tübülüne bağlanarak mikrotübül oluşumunu engeller. Mikrotübüller; hücre şeklinin korunmasında, nöronlarda aksoplazmik taşımada, pigment hücrelerinde melaninin dağıtımında, mitoz sırasında kromozomların hareketinde ve hücre içinde veziküllerin taşınmasında rol alırlar. Mikrofilamentlerin aksine mikrotübüller kontraksiyon yapmazlar. Boylarının kısalması, depolarizasyonla (yani alt ünitelerin ayrılması ile) olur. Mikrotübüller, hücrenin sitoplazmasının her tarafında bulunurlar. Ancak, çok iyi organize oldukları yerler; sentrioller, siller, flagellumlar, bazal cisimler ve mitotik iğ iplikçikleridir.

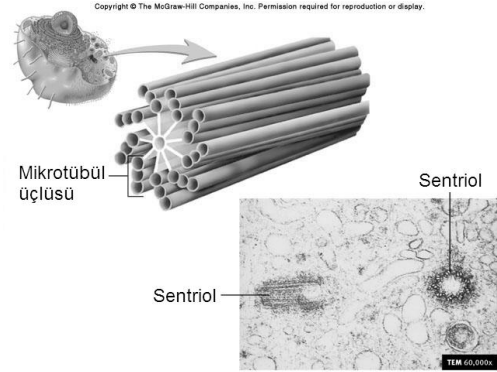
Hücre bölünmesinde kromozomları kutuplara çeken **sentriyoller** de mikrotübül filamentlerinden oluşurlar. Sentriyoller sadece hayvanlarda, protozoalarda ve bazı mantarlarda bulunurlar.



## Bölüm 2: HÜCRE

mikrotübüllerin oluşturduğu silindirik bir gruptur. Çapları 150 nm ve uzunlukları 350–500 nm arasındadır. Her biri 9 adet mikrotübül **üçlüsü (triplet)** içerirler.

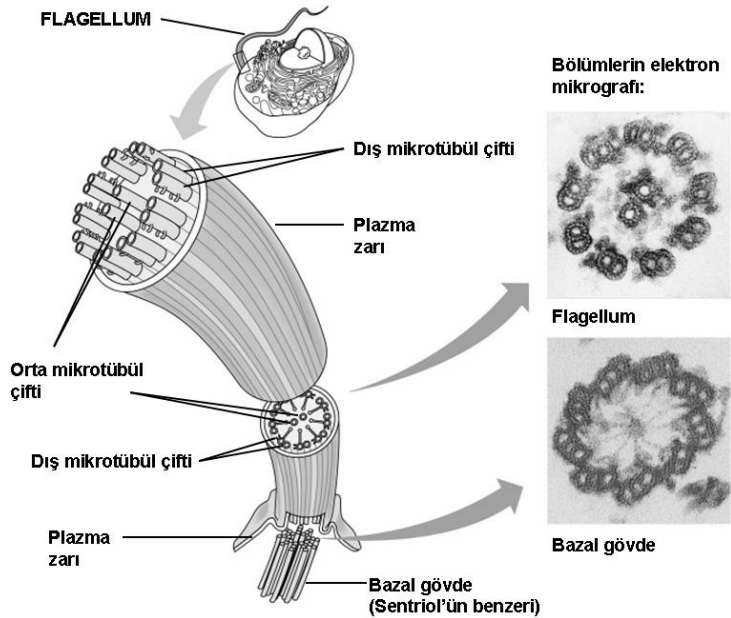
**Şekil:** Sentiollerin yapısı. Sentioller moleküler seviyede mikrotübüllerden oluşurlar. Sentrozom denen nukleusa yakın bir bölgede bulunurlar. Sentiollerin yapısını oluşturan mikrotübüller tübülün proteinlerinin polimersizasyonu ile meydana gelip aynı zamanda sitoplazmik iskelette destek, bazı organellerin yapısına girme, hücre hareketinde rol oynama, hücre bölünmesinde, ve hücre içi madde transferinde rol oynama gibi fonksiyonları da vardır. Hücre bölünmeden önce sentriyoller bölünür ve hücrenin farklı kutuplarına hareket ederek orada iğ iplikçiklerinin oluşumunu başlatırlar.



Bir üçlüdeki her bir mikrotübül, komşu mikrotübül duvarının bir bölümünü paylaşır. Bir interfaz hücresinde, uzun eksenleri birbirine dik şekilde yerleşmiş bir çift *sentriol* vardır ve her birinin etrafında çok sayıda elektron yoğun satellitler ya da **perisentriolar cisimler** bulunur. Diğer sitoplazmik mikrotübüller, perisentriolar cisimlerden kaynaklanır ve çevreye doğru radyal bir biçimde dağılır. Sentioller, hücrenin yapısal organizasyon merkezleridir. Sentriol dublikasyonu, hücre bölünmesi öncesi olması gereken bir olaydır ve mitoz sırasında sentrioller, mitotik iğ iplikçiklerini organize ederler. Sentioller bazal cisimleri oluşturabilirler. İnterfaz hücrelerinde sentrioller çekirdeğe yakın ve genellikle Golgi kompleksi tarafından çevrelenmiş şekilde bulunurlar. İnterfazın S evresinde her bir sentriol çoğalarak **prosentriolü** oluşturur. Bunlar da uzunlamasına büyüyerek orijinal boyutlarına erişirler. Mitoz sırasında yeni sentriol çiftleri, mitoz mekiğini organize etmek üzere, hücrenin karşı kutuplarına doğru hareket ederler. Mitotik bir hücrenin iki zıt kutbunda yerleşik sentriol çiftlerinin arasında bulunan iğ biçimli mikrotübüllere "**mitoz mekiği**" denir. İğ mikrotübüllerinin bazıları (kesintisiz lifler) bir sentriolden diğerine kesintisiz olarak uzanırlar. Diğerleri (kromozomal lifler), bir sentriolden uzanır ve bir kromozomun sentriolüne tutunurlar. İğ iplikçikleri mitoz sırasında kromozomların ayrılması için kullanılırlar. Kromozomlara sentromerlerinden bağlanmış iğ iplikçiklerini yapan tübüller depolimerize (yıkıldığında) kromozomlar kutuplara çekilmiş olurlar.

**Şekil:** Flagella. Hücre yüzeyinden dışarıya doğru uzanan ve tübüllerden oluşan yapılardır. Hücrenin hareketi sorumludurlar. Sillerden daha uzun fakat daha az sayıda (genellikle hücre başına bir adet) bulunurlar. Kaynak: Pearson Education ve Benjamin Cummings (2003)).

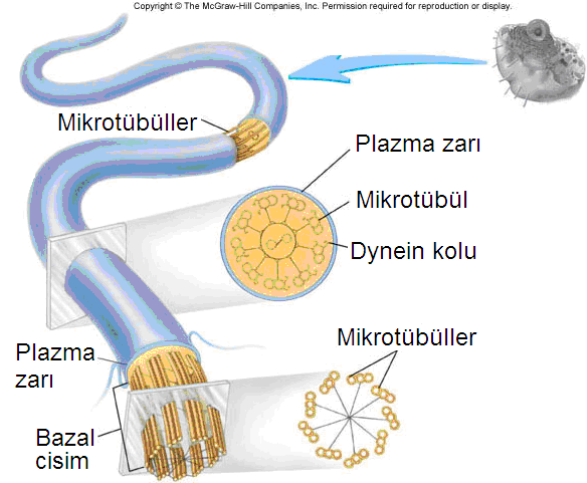
**Aktinler** ve **mikrotübüller** ayrıca hem organel ve hem de hücrenin kendisinin hareketinde önemlidirler (bu filamentler flagella ve sillerin yapısına girerler).



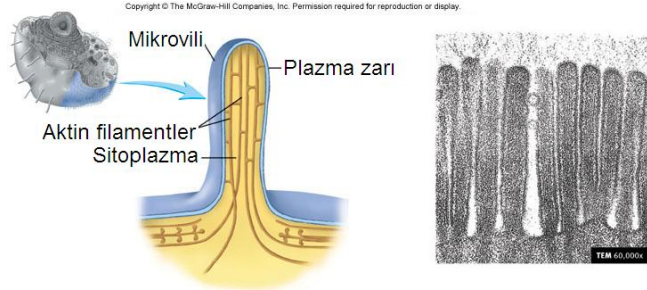
**Flagellum** bir sile çok benzer. Ancak, silden çok uzundur ve bir hücrede 1 ya da 2 tane bulunur. İnsanda ve diğer memelilerde flagellum, yalnızca 50–55 µm uzunluğunda ve 0.2–0.5 µm kalınlığında olan spermiumun kuyruğunda bulunur.

**Şekil:** Siller. Hücre yüzeyünden dışarıya doğru uzanan ve tübüllerden oluşan yapılardır. Hücre hareketi ve çeşitli materyalleri hücre yüzeyi boyunca hareketten sorumludurlar.

**Siller** hareketli olup, etrafları plâzma membranı tarafından çevrilmiştir. Her silin ortasında **aksonem** denilen bir gövde bölümü vardır. Aksonem, ortada bir çift ve birbirine yapışmamış mikrotübül ile bunların etrafında 9 tane mikrotübül **çifti**'nden oluşmuştur ("9+2" düzeni). Bir çiftin her bir eşine, alt-fibril A ve B denir. Alt-fibril A, tam bir mikrofibrildir ve 13 tane **protofilament** tübülüne sahiptir. Alt-fibril B, 10 ya da 11 protofilamente sahiptir ve duvarının eksik tarafını eşinin (yani A alt-fibrilinin) duvarıyla tamamlar. Her bir alt-fibril A'nın duvarından **dinein** (ATP az aktiviteli bir protein) denilen bir çift kol, komşu çifte doğru uzanır. **Neksin** adı verilen protein köprüler, komşu çiftleri bir birine bağlarken, **radiyal uzantılar** da çiftleri, sentral mikrotübül çiftinin etrafındaki kılıfa bağlar. Her aksonem, bağlanmış olduğu bazal cisim tarafından organize edilir.



**Şekil:** Mikrovili. Plazma zarının uzantıdır. Böylece hücreye daha fazla bir yüzey alanı sağlanır. Bir hücre yüzeyinde bir çok sayıda bulunurlar. Sillerin 1/10'u uzunlukta olup, hareket etmezler.



### (c) İntermediyet (orta boy) filamentlerin

kalınlığı (10–12 nm), mikrotübül ile mikrofilamentlerin kalınlığı arasındadır. Yapısal olarak nükleer laminlerle ilgili ve hücre tipine göre farklılık gösteren proteinlerden oluşmuşlardır. Epitel hücrelerindeki **sitokeratinler**, mezenşimal kökenli hücreler (ör. fibroblast, kondrosit) deki **vimentin**, kas hücrelerindeki **desmin (skeletin)**, glia hücrelerindeki **glial filamentler**, nöronlardaki **nörofilamentler** intermediyet filament proteinlerine örnektir. İntermediyet filamentlerin fonksiyonları hücre şeklinin korunması ile ilgilidir. İntermediyet filament tiplerinin çoğu sitoplazmanın her tarafına yayılmışlardır.

### PLAZMA MEMBRANI (SİTOPLAZMİK ZAR)

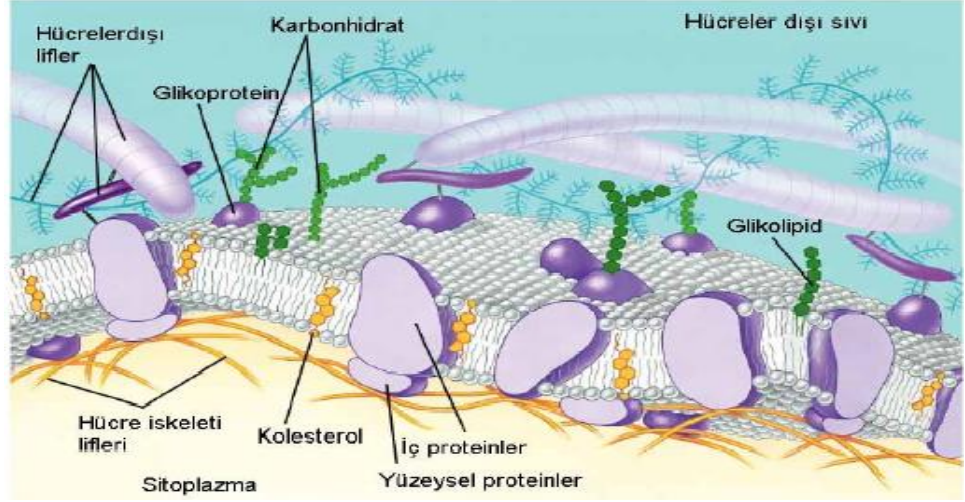
Hücrelerin etrafında kendilerini dış ortamdan ayıran bir plazma zarı (hücre zarı) bulunur. Hücreye madde girişi çıkışı düzenlemek, hücre-hücre ilişkilerini düzenlemek, hücre tanınmasını sağlamak gibi birçok özellikler hücre zarı tarafından sağlanır. Hiç bir şey bu zarı geçmeden hücre içine giremez. Her türlü sıvı ve madde alış-verişi membran aracılığı ile olur. İyonik partiküller ve büyük moleküller membrandan basitçe geçemezler. Ancak, daha küçük moleküller, örneğin, oksijen, su, karbon dioksit basit difüzyonla (maddenin yüksek konsantrasyonlu bir bölgeden daha düşük konsantrasyonlu bir bölgeye geçmesi), hücre içine girip çıkarlar. Ancak, arada bir membranın bulunması bu dengenin (hücre içi veya dışı) hemen eşit duruma gelmesine engel olur. Membranda

## Bölüm 2: HÜCRE

yerleşmiş proteinler çoğu zaman bu amaç içindir. Membran aynı zamanda endo ve eksositozisin olduğu bölgedir. Büyük bir parça madde (yiyecek, bakteri, vb) hücre içine ancak **endositozis** yolu ile alınır. Büyük kısmı lipidden oluşmuştur. Yer yer denizdeki adacıklar veya mozaik gibi protein molekülleri bulunur (sıvı mozaik modeli). Yaygın olarak kabul gören **sıvı mozaik model**e göre, biyolojik membranlar; "lipid denizinde yüzen protein buzdağları." şeklinde tanımlanırlar. İntegral proteinler, lateral olarak hareket edebilirler ve ilişkili oldukları periferik proteinler, sitoplazma içinde bulunan sitoskeletal elemanlar, komşu hücrenin membran komponentleri ile ekstrasellüler matriksin komponentleri tarafından saptanan yeniden düzenlenmeye uğrayabilirler. İntegral proteinler, (hareket açısından) bir yere fikse değildirler. Bazen membranın her tarafına dağılırlar, bazen de, membranın belli bir yerinde toplanarak **protein kepi** oluştururlar.

### **Şekil.** Hücre zarı.

Hücre zarı, hücrenin ya da hücre organellerinin iç ve dış ortamları arasında etkili bir bariyer oluşturur. Böylece; zararlı maddelerin girmesini, makromoleküllerin dağılmasını ve enzim ile substratların dilüe olmasını engeller. Bununla beraber,

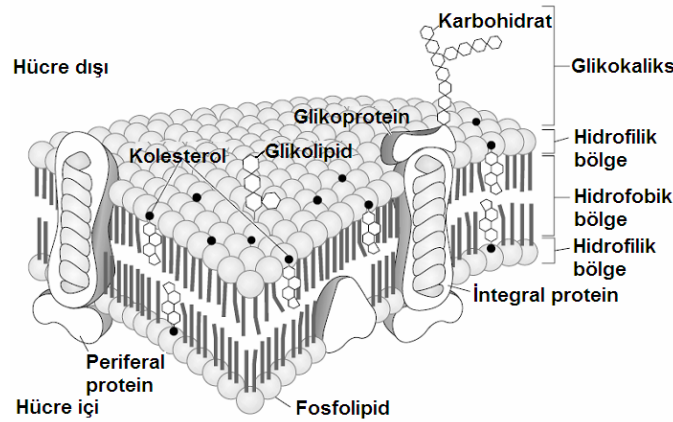


membranlar seçici geçirgenlik gösterirler. Bu özellik, hücrenin yaşamını devam ettirebilmesi için gerekli olan, fonksiyonel denge ya da **homeostazi** sürdürmesinin temelidir. Homeostatik mekanizmaların sürdürülmesi; intrasellüler iyon, su, enzim ve substrat konsantrasyonlarının, hücre zarı tarafından optimum düzeyde tutulması ile olur. Seçilmiş moleküllerin geçişini sağlayan üç mekanizma vardır: **a. Pasif difüzyon**'la belli maddeler (ör. su), konsantrasyon gradientine bağlı olarak, zarı her iki yönde geçebilirler. Pasif difüzyon için enerji gerekli değildir. **b. Kolaylaştırılmış difüzyon**'la belli moleküller (ör. glukoz), bir membran komponentinin yardımı olmadan, zarı serbestçe geçemez. Kolaylaştırılmış difüzyon çoğunlukla tek yönlüdür, konsantrasyon gradientini izler ve enerji gerektirmez. **c. Aktif transport**'la bazı difüzyon yeteneğinde olmayan moleküller, konsantrasyon gradienti yönünde veya onun tersi yönünde zarın her iki tarafına doğru geçebilirler. Böyle bir hareket için enerji, genellikle de ATP gereklidir. Aktif transporta örnek, sodyum pompası ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPaz) verilebilir. Bu pompa, hücre dışındaki sodyum konsantrasyonu, hücre içinden fazla bile olsa, sodyum iyonlarını hücre içinden, hücre dışına pompalayabilir.

Hücre yüzeyinde, sinyal moleküllerine (ör. nörotransmitterler, peptid hormonlar, büyüme faktörleri) güçlü bağlanma afinitesi olan membran **reseptör** proteinleri bulunur. Reseptörün spesifik olarak bağlandığı sinyale **ligand** denir. Reseptör, kendi sinyal molekülüne bağlandıktan sonra, sinyali hücre membranından hücre içine taşır. Bu olaya **sinyal transdüksiyonu** denir ve bu iletide bilinen üç reseptör sınıfı vardır: **a. İyon kanalına bağlı reseptörler** (transmitter kapılı iyon kanalları) plâzma zarını birkaç kereden (geçen) uzun proteinlerdir. Bir nörotransmitter (ligand olarak) hücre yüzeyindeki reseptörüne bağlanarak biçimsel bir değişikliği indüke eder. Reseptörde oluşan bu biçim değişikliği sonucunda, transmembran iyon kanalı açılır (ya da kapanır). Ligandın bağlanması ve sonuçta kapının açılması kısa sürer, eski düzen yeniden alınır. Yeterince uzun (ya da yeterince şiddetli) süren bir sinyal, potansiyel değişikliğine bağlı olarak, zarından

yeterince iyonun geçebilmesi için ek kanallar açılmasına neden olur (voltaj kapılı iyon kanalları). Sinyalin eşik değere ulaşması, membran depolarizasyonunun sürekliliğini ve sinir hücresi yüzeyi boyunca yayılmasını sağlar. **b. Enzime bağlı reseptörler** hücre membranını bir kere geçen, bir enzime bağlı (genellikle bir protein kinaz) ya da kendisi kinaz aktivitesi gösteren transmembran proteinlerinin heterojen bir grubundan oluşurlar. Protein kinazlar, başka proteinleri de fosforilasyonla aktive ederler. Bu yolla, ligandın reseptörüne bağlanması, komplike bir enzim aktivasyonu başlatabilir. **c. G-proteine bağlı reseptörler** membrandan yedi geçiş yapan proteinlerden oluşurlar. Her reseptör farklı bir liganta bağlanır ve en önemli hedef proteine (bir iyon kanalı ya da enzim) sinyal bağlanmasının etkisi dolaylıdır. Bu olayda guanozin trifosfat (GTP) ya da **G-protein** aracılık eder. Reseptör kendisine ligantının bağlanmasıyla G-proteini aktive eder. G-protein kompleksi aktive olduktan sonra reseptörden ayrılarak GTP ye bağlı bölümün hedefini aktive etmesine olanak sağlar.

Peptid hormonlar ve büyüme faktörlerinin büyük bir çoğunluğu sinyallerini hücre yüzey reseptörleri aracılığıyla hücre içine gönderirken, steroid hormonlar (ör. hidrokortizon, östrojen) retinoidler (A vitamini ile ilişkili bileşikler) ve D vitamini membrandan kolayca geçerek, nukleustaki reseptörlere bağlanırlar. Bu nuklear reseptörler, spesifik ligand bağlanan ve DNA bağlanan yerlere sahiptirler. Bu özellikleri sayesinde belli genleri aktive ya da inaktive edebilirler.



Marks' Basic Medical Biochemistry: A Clinical Approach, 2nd Edition

Hücre, **endositoz** adı verilen bir mekanizmayla, çevresindeki maddeleri yutup, etrafı membranla çevrilmiş bir vezikül halinde sitoplazma içine alabilir. **a. Fagositoz** (hücresinin yemesi)da, hücre, büyük makromoleküller ya da tümüyle bir bakteri gibi erimeyen ekstraselüler (hücre dışı) maddeleri yutar. Bu şekilde oluşmuş veziküle, **fagozom** denir. **b. Pinositoz** (hücresinin içmesi)da, hücre, içinde çeşitli eriyenler bulunan az miktardaki interselüler sıvıyı yutar. Pinositotik veziküller genellikle fagozomlardan daha küçüktürler. **c. Reseptör-aracılı endositoz** da hücre, yabancı maddeyi, kendi yüzey reseptörü ile birlikte yutar. Ligandın reseptöre bağlanması, ligand-reseptör kompleksinin, **kılıflı çukur** içinde toplanmasını indüke eder. Kılıflı çukur, sitoplazmik yüzünü **klatrin** adlı bir proteinin döşediği sığ bir membran çöküntüsüdür. Bu çıkıntının derinleşmesi ve koparak membrandan ayrılması, hücre içinde ligand-reseptör kompleksini taşıyan, **kılıflı vezikül**'ün oluşmasını sağlar. Daha sonra, klatrin kılıf vezikülden ayrılır. Bu yeni kılıfsız veziküle **endozom** denir ve ligand reseptörden ayrılır. Endozom tübül şeklini almaya başlar ve reseptörü liganddan ayırarak 2 bölüme ayrılır. Reseptör plazma membranına geri döner, ligand ise lizozomlara gider.

**Egzositoz**, hücresinin maddeleri dışarıya çıkartmasıdır. Hücre bu işlemi, hem sekresyon ve hem de sindirilmemiş maddelerin ekskresyonu için kullanır. Membranla çevrili bir vezikül ya da salgı granülü, plazma membranıyla birleşir ve içeriğini, plazma membranını bozmadan, ekstraselüler (hücre dışı) boşluğa boşaltır.

Bu modele göre hücre zarları dinamik ve akıcıdır, fosfolipit yağ molekülleri zar hattında sürekli hareket halindedirler. Çift tabaka halinde bulunan fosfolipitler arasında yüzen protein adacıkları

**Şekil:** Bir hayvan hücre zarının şematik yapısı.

Hücre, **endositoz** adı verilen bir mekanizmayla, çevresindeki maddeleri yutup, etrafı membranla çevrilmiş bir vezikül halinde sitoplazma içine alabilir. **a. Fagositoz** (hücresinin yemesi)da, hücre, büyük makromoleküller ya da tümüyle bir

## Bölüm 2: HÜCRE

vardır. Bu organik moleküllere karbonhidratlarda eklenmiş haldedir. Zar akışkanlığına kolesterol molekülleri de etki eder, zar akışkanlığına etki etmek yanında çift tabakanın mekanik durağanlığının oluşmasını da sağlar. Plazma zarının dış yüzeyinde bulunan glikolipitler (Glikoz + Lipid) glikoproteinlerle birlikte hücre örtüsünü meydana getirirler. Hücrelerin birbirlerini tanımada bu örtünün büyük bir önemi vardır. Hücre zarlarında değişik özelliklerde proteinler bulunur. Transmembran proteinler çift lipit tabakada her iki yüzey boyunca uzanmışlardır. Periferel proteinler ise bir yüzeyde bulunurlar. Hücre zarının dışında bulunan proteinlerin bir kısmı reseptör görevi görürler, değişik özellikteki hormon, antijen gibi maddelerle birbirlerine bağlanabilirler. Madde taşınmasında görevli olan proteinler hücreler arası birleşme, hücre dışı matriksle bağ yapma gibi görevleri de yerine getirirler. Lipidler konusu altında membranlar daha detaylı islenecektir.

Hücre membranı bir ağız yaparak alınacak cisim üzerine kapanır ve onu bir torbacık (hücre membranının kendisi) içinde içeri alır ve kullanır. **Eksositozis** ise bunun tam tersi bir olaydır. Hücre içindeki bir cisim veya madde dışarı atılır. Hücre zari yapışkan bir tabiatla olduğundan, hücre-hücre teması ile milyarlarca hücrenin bir araya gelip doku ve organları oluşturması sağlanır.

### 2.3 Hücre organelleri

#### 2.3.1 Endoplazmik retikulum (ER)

Hücre içi membranel sistemlerin en büyüğü ER'dir. Plazma membranında olduğu gibi, ER da çift katlı lipid tabakasından oluşmuştur. ER protein, karbohidrat ve lipid sentezi ile ilişkili bir organel olup, bu maddelerin toplanması ve dağıtılmasında görev yapar. Dolayısı ile ER, çeşitli hücre maddelerinin sentez, paketlenme ve işlenmesinden sorumludur. Membranları uzun, yassı, yuvarlak ya da tübüler **vezikül** ya da **sisternalar** (endoplâzmik retikulumun lümeni) oluştururlar. **Transfer vezikülleri**, ER dan tomurcuklanma ile ayrılan, sitoplâzmayı geçerek Golgi kompleksine ulaşan küçük ve tek membranla çevrili veziküllerdir. Golgi kompleksine ulaştıklarında içeriklerini, daha ileri işlemler ya da paketlenme için bu organelle bırakırlar. Hücre içini adeta kanallara çeviren bu yapı, çeşitli proteinlerin islenmesini ve hücrenin değişik bölge ve organellerine gönderilmesini sağlar. Elektron mikroskop altında iki farklı yapıda ER gözlenir.

ER hücrede birçok fonksiyona sahip olup özellikle lipidlerin membran proteinlerinin ve salgı porteinlerinin sentezinde önemlidir. Düz ER'da *yağ asitleri* ve *fosfolipitlerin* sentezi gerçekleşir. Birçok hücrede çok az düz ER varken karaciğer hücrelerinde bu organel bol miktarda bulunur. Karaciğerin düz ER'ındaki enzimler pestisit ve karsinojenler gibi hidrofobik kimyasalları detoksifiye ederler ve onları suda daha iyi eriyebilir hale sokarak vücuttan atılmalarına yardımcı olurlar. Ribozomların bağlı bulunduğu pürüzlü ER bazı membran ve organel proteinlerini ve hemen hemen tüm hücreden salgılanacak proteinlerin yapılışı yeridir.

Birinci tür ER pürüzlü bir yapıda olup, **granüler endoplâzmik retikulum (GER)** adını alır. Bunun nedeni yüzeye bağlı bulunan **ribozomlardan** kaynaklanır. Bu bölgelerde hücre dışına salgılanması planlanmış birçok protein sentezlenir. Proteinler yapıldıkça ER boyunca hareket edip **golgi kompleksi** denen yeni organellere verilir. Bu organelde proteinlere yeni şifreler (sinyaller) eklenerek ya hücrenin belli bir kısmına transfer edilir ya da hücre dışına doğru götürülüp hücre dışına salınımları sağlanır. Özellikle protein sentezi yapmak için özelleşmiş hücrelerde (ör. pankreas hücreleri, plâzma hücreleri), GER bol miktardadır ve sisternaları tipik olarak birbirine paralel, uzun ve yassıdır. GER başlıca sitoplâzmadan izole bir şekilde tutulan proteinlerin sentezini yapar. Ör. kollejen gibi salgı proteinleri, hücre membranının yapısına katılacak olan proteinler ve lizozomal enzimler (**otolizi** önlemek için sitoplâzmanın diğer bölümlerinden bir membranla ayrılmış durumdadır). Tüm proteinlerin sentezi, ER'a bağlı olmayan ribozomlarda başlar. Endoplâzmik retikulumun içine alınacak olan proteinlerin mRNA sının, 5' ucunda fazladan bir baz dizisi bulunur.



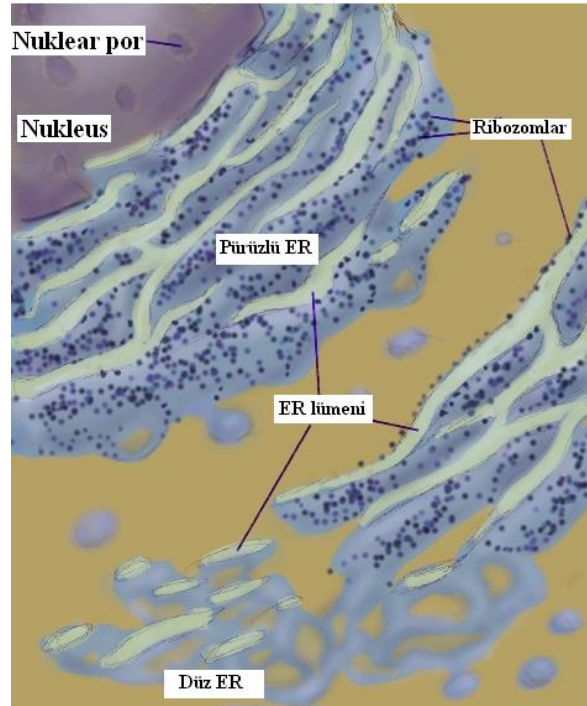
**Sinyal dizisi** denilen bu baz dizisi, sitoplâzmadaki yaklaşık 20–25 hidrofobik amino asidi kodlar. Çeviri başladığında sinyal dizisi, 6 tane birbirine benzemeyen polipeptid ve bir tane 7S RNA molekülünden oluşan, **sinyal tanıyıcı partikül (SRP)** adı verilen bir kompleks ile ilişki kurar. Sentezlenen protein, granüler endoplâzmik retikulum lümenine geçtikten sonra, sinyal dizisi granüler endoplâzmik retikulumun iç yüzeyinde yerleşik spesifik bir enzim olan **sinyal peptidaz** tarafından uzaklaştırılır. Protein çevirisi devam ederken, sisterna içinde sekonder ve tersiyer yapısal değişikliklerin yanı sıra, hidrksilasyon, glikozilasyon, sulfasyon ve fosforilasyon gibi bazı sentez sonrası değişiklikler (modifikasyonlar) olur. Sentez sonrası değişikliklerden en önemlisi **glikozilasyondur**. Bu işlemde dışarı verilecek olan proteinlere çok miktarda **mannoz** içeren oligosakkaritler eklenir. GER'da sentezlenen proteinler, değişik amaçlar için kullanılırlar: hücre içi depolama (lizozomlarda ve lökositlerin spesifik granüllerinde), hücre dışına verilecek proteinlerin hücre içinde geçici olarak depolanması (pankreaasta, bazı endokrin hücrelerde) ve diğer membranların bir komponenti olarak (integral proteinler). Hücrelerde sentezlenen proteinler, doğrudan hücre dışına verilebilir ya da sitoplâzma içinde izole edilerek tutulur. Bulunuş şekillerine göre değişik hücresel aktivitelere rol oynarlar.

İkinci tip ER düz görünümlü olup **agranüler endoplâzmik retikulum (AGER)** hücre içinde bir membran ağı oluşturmakla birlikte, yapı olarak GER'den iki önemli farkı vardır. Birincisi, GER'dekinin tersine üzerinde ribozomlar bulunmaz. Bu nedenle, AGER membranları düz görünür. İkincisi ise, sisternaları GER'e göre daha tübüler ya da vezikülerdir. AGER membranları, GER membranlarından kaynaklanır. Her iki formun membranları birbiri ile devam edebilir. Ribozom taşımadığı için protein sentezlemez. Lipid metabolizmasında, steroid hormon sentezinde, glikojen sentezinde ve detoksifikasyonda önemli bazı enzimler içerir. Detoksifikasyon, toksik maddelerin enzimatik konjigasyonu, oksidasyonu ve metilasyonu ile olur.

**Şekil:** Endoplazmik retikulum.

AGER bazı hücrelerin sitoplâzmasında, özellikle steroid sentezleyen hücrelerde (böbrek dış korteksi ve gonad hücrelerinde) bol miktarda bulunur. Glikojen sentezi ve ilaç detoksifikasyonu ile ilişkili olarak karaciğer hücrelerinde de çok sayıda bulunur. Çizgili kas hücrelerinde bulunan özelleşmiş AGER **sarkoplâzmik retikulum** adını alır. Burada kalsiyum iyonlarının alınması ve salınması yoluyla kas kasılmasının düzenlenmesine yardımcı olur. Birçok enzimin yerleşim bölgelerinin bulunduğu AGER'de bu enzimler birçok lipid ve karbonhidratın sentezinde görev yaparlar.

ER, aynı zamanda çeşitli **ksenobiyotiklerin** (hücrenin yabancı olduğu maddelerin) detoksifikasyonunda önemli görevi yapar. Karaciğerde detoksifikasyondan görevli (zehirli ve toksik maddeleri parçalayan) enzimler bu ER üzerinde yerleşiktir.



## Bölüm 2: HÜCRE

### 2.3.2 Çekirdek (Nukleus)

Hücresinin en büyük ve mikroskop altında en kolay görünen organelidir. Nukleusun yüzeyi iki kat bir membranla çevrilidir. Bu membranın ER membranının bir devamı olduğuna inanılır. Yüzey boyunca yer yer nuklear delikler vardır. Bu delikler (porlar) birer kanal (veya köprü) görevi görürler ve özel proteinlerden oluşmuşlardır. Esasen bu kanallar sadece iki çeşit materyalin geçişine izin verirler: 1. nukleus içinde kanalizasyon yapacak proteinlerin (örneğin mRNA'yı işleyen proteinler) ve yapıların çekirdek içine alınması ve 2. son duruma gelmiş (yani işlenmiş) RNA ve RNA komplekslerinin çekirdekten sitoplazmaya taşınması.

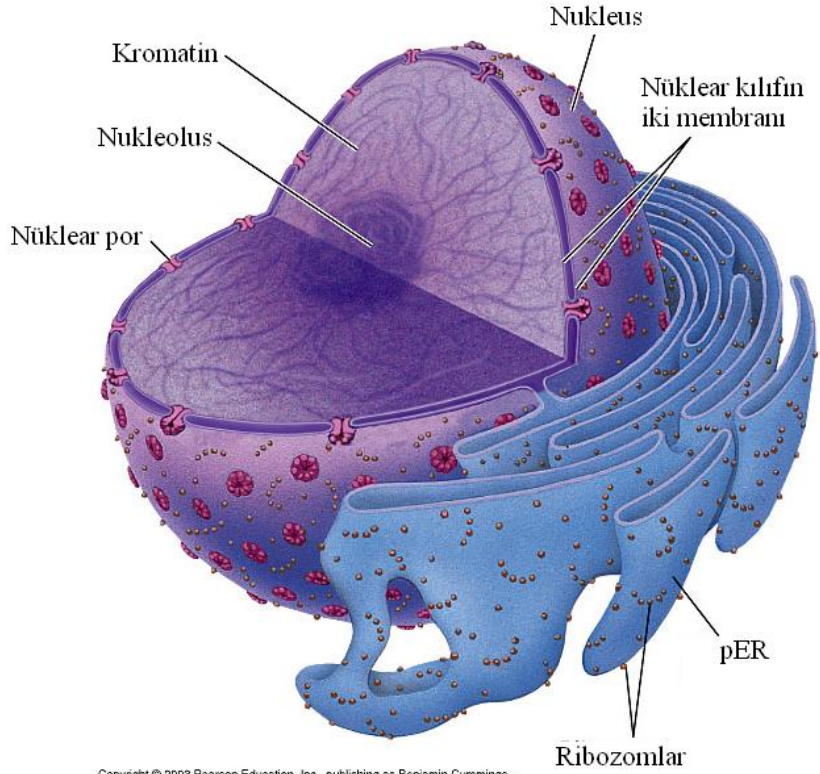
Nukleus tüm genetik bilgiyi yani DNA ve kromozomları hücrenin diğer bölgelerinden ayıran bölümdür. Tüm canlılarda hücresel yapıyı veya organizmanın kendisini belirleyen genetik bilgi DNA üzerinde kodlanmış durumdadır. Bakteri DNA'sından farklı olarak ökaryot DNA'sı proteinlerle beraber kompakt olan kromozom yapıları oluştururlar. Bu durum çok uzun olan DNA molekülünün daha da yoğun hale gelmesini sağlar.

#### **Şekil:** Nukleus.

Çekirdeğin görünüşü dokuya ve hücreden hücreye değişmekle birlikte genelde dört bölümden oluşur: **(1)** Çekirdek membranı; **(2)** kromatin; **(3)** nukleoplazma ve bir ya da daha çok sayıda **(4)** çekirdekçik.

Çekirdek, kromatininde, hücre komponentlerinin ve ürünlerinin sentezi için linear bir kod (DNA) içerir. Ayrıca, hücrenin çoğalması için de gereklidir ve hücre döngüsü sırasında çekirdek ve sitoplazmada görülen değişiklikleri de kontrol eder. Kendi DNA'sını iki katına çıkaracak ve üç tip RNA'yı (mRNA, rRNA, tRNA) sentezleyecek ve işleyecek moleküler bir mekanizmaya sahiptir. Çekirdek protein üretmez; kendi

aktiviteleri için gerekli olan proteini sitoplazmadan alır. Kimi olgun hücrelerin (ör. eritrosit) çekirdeği yoksa da, tüm ökaryotik hücrelerin yaşamlarının bir döneminde, en azından bir tane çekirdekleri olmuştur. Çekirdek içeriği, iki membran ve bunların arasında **perinuklear sisterna** (perinuklear aralık) denilen dar (40–70 nm) bir aralıktan oluşmuştur. Çekirdek, dış membranı ile sitoplazmadan ayrılmıştır. Dış yüzeyinde polizomlar bulunur ve yer yer GER'la bağlantı kurar. Bu noktalarda, perinuklear sisterna GER'in lümeniyle devam eder. İç membranın iç yüzü, **fibröz (ipliksi) lamina** denilen protein bir yapıyla döşelidir. Fibröz lamina, **lamin A, B ve C** denilen 3 temel proteinden oluşmuştur. Bunlar, yapısal olarak sitoplazmadaki ara filament proteinleriyle (vimentin, desmin) ilişkilidirler. Laminler, çekirdek membranı ve bu membranla kromatin arasındaki ilişkiyi organize eden bir ağ oluştururlar. Bu nedenle laminler, çekirdeğin şeklini, büyüklüğünü ve kromatin özelliğini düzenliyor ve transkripsiyonu etkilerler. Laminler ile çekirdeğin diğer komponentleri arasındaki ilişki, lamin proteinlerinin enzimatik fosforilasyonu ve



Copyright © 2003 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

defosforilasyonunu ile düzenlenir. Örneğin; laminlerin fosforilasyonu, mitozun başlaması için gerekli olan, çekirdek membranının kaybolmasına neden olabilir.

Çekirdek membranında çok sayıda **nüklear por kompleksleri** bulunur. Bu porların çapı yaklaşık 70 nm dir. Nüklear por kompleksi, **nükleoporin** denilen glikoproteinlerden oluşmuştur. Nükleoporinlerin düzenlenişi, nüklear por kompleksine karakteristik oktogonal şekli verir. Porlar, önemli moleküllerin (mRNA, rRNA, tRNA) çekirdekten sitoplazmaya ya da ters yönde (nükleik asitler, polimerazlar, histonlar, laminler) geçecekleri bir kanal oluştururlar ve geçişi kontrol ederler. Çekirdek membranı her büyüklükteki iyon ve moleküller için geçirgen olmadığından, çekirdek ve sitoplazma arasındaki madde alış-verişi yalnızca porlar aracılığıyla olur. Çapları 9 nm'ye kadar olan iyon ve moleküller, enerjiye gerek olmadan porlardan geçerler. 9 nm'den büyük olan molekül kompleksleri ise reseptörlerin aracılık ettiği ve enerji olarak ATP'nin kullanıldığı aktif bir işlemle taşınırlarlar.

Nüklear kromatin, DNA ile buna bağlı histon ve nonhiston proteinlerden oluşur. İzole kromatinin elektron mikrograflarda, ince uzun bir iplik ve bunun üzerinde, tesbih tanesi gibi belirli aralıklarda dizilmiş partiküller şeklinde görülür. Her iplik, çift sarmallı DNA molekülüdür. Partiküller ise, kromatinin tekrarlayan yapısal subünitleridir ve bunlara **nükleozom** denir. Her nükleozom, her biri çift olarak bulunan 4 tip **histon** (H2A, H2B, H3 ve H4) içeren bir ypidan oluşmuştur. Histonlarının her birinin çevresinde 166 baz çifti taşıyan DNA sarılır (paketlenme). Bunlardan ayrı olarak, 48 baz çiftinden oluşan DNA segmenti (**bağlayıcı bölge**) komşu nükleozomlar arasında bir bağlantı oluşturur. Bir başka histon ise (histon H1), hem nükleozom yüzeyine ve hem de bu DNA segmentine (bağlayıcı bölge) bağlanır. Kromatinin bu organizasyonu, bir ipe geçirilmiş boncuk dizisine benzer. Histon yapısında olmayan proteinler de kromatine bağlanır; ancak, bu proteinlerin düzenlenişi tam olarak bilinmemektedir.

Kromatinin bir üst organizasyon düzeni "solenoid" olarak bilinen 6 adet nükleozomun bir araya geldiği 30 nm'lik bir yapıdır. Bu yapıda nükleozomlar, 30 nm lik kromatin lifi oluşturmak için bir eksen etrafında her bir dönüşte 6 nükleozom ile sarmal yaparlar. Özellikle mitoz ve mayoz sırasında, kromatinin kromozomlara dönüşüp yoğunlaşması için sarmallaşmanın daha da artması gereklidir. Kromatinin **heterokromatin** ve **ökromatin** denilen iki tipi vardır. Heterokromatin, aşırı kıvrılmış kromatindir. Bu tip kromatin içeren çekirdek bazik boyalarla çok koyu boyanır. Ökromatin kıvrılmamış kromatindir ve çok zayıf boyanır, elektron mikroskopunda bile ayırt etmek oldukça güçtür. Transkripsiyonun yapılabilmesi için, kromatinin DNA'sının açık (kıvrılmamış) yani ökromatin yapıda olması gerekir. Bu nedenle; çekirdeği soluk boyanan (ökromatik) hücreler, DNA transkripsiyonunda, çekirdeği koyu boyanan (heterokromatik) hücrelerden daha aktiftirler. Büyük, soluk boyalı (ökromatik) çekirdek genellikle, fazla bir transkripsiyonal aktivite ve hızlı bir hücre bölünmesinin işaretidir.

Kromozomlar, kromatinin çok fazla yoğunlaşmış şeklidir ve ancak mitoz sırasında görünürler. Bir başka deyişle, interfaz evresindeki bir hücrede kromatin, mitoz evresindeki bir hücrede ise kromozom görülür. İnsanın 23 çift kromozomundan 22 çifti *somatik (vücut) kromozomlar* adını alır ve her bir çift yapısal olarak benzerdir (homolog). Bu kromozomların çiftlerinden biri anne diğeri ise baba orijinlidir. Bu 22 çift somatik kromozomdan geriye kalan 23. çift kromozoma *seks kromozomları* denir. Bu kromozom çiftinin de bir tanesi anneden ve bir tanesi babadan gelir. Erkeklerde bu çift, yapısal olarak bir birine benzemez (XY), dişilerde ise benzer (XX). Dolayısı ile cinsiyetin belirlenmesi temel olarak babadan hangi kromozomun (X mi Y mi?) geldiği ile ilgilidir. Annede iki adet X kromozomu bulunduğundan, her durum altında anne yumurtası döllenme sırasında X kromozomunu sağlar. Diğer önemli bir özellik, erkeklerde her iki eşey kromozomu (X ve Y) aktif halde iken, dişilerde eşey kromozomlarından (X ve X) bir tanesi aktif diğeri inaktif halde



## Bölüm 2: HÜCRE

bulunur. Dışideki bu olaya X kromozomu inaktivasyonu denir. Aktif olmayan diğer X kromozomu genellikle, **seks kromatini** ya da **Barr cismi** adını alan bir heterokromatin kümesi şeklinde görülür.

İnterfaz evresindeki (iki mitoz arası) bir hücrenin çekirdeğinde en azından bir (ya da 2) tane yoğun bazofilik boyanmış **çekirdekçik** bulunur. Çekirdekçik, ribozomal RNA (rRNA) nın sentezlendiği yerdir. Genellikle heterokromatinden ayırt edilebilir; ancak, çok koyu boyanmış çekirdeklerde maskelenmiş olabilir. Embriyonik, aktif olarak protein sentezleyen ve hızla büyüyen tümör hücrelerinde oldukça büyük ve çok sayıdadır. Çekirdekçik, mitoz hazırlıkları başladığında kaybolur ve tamamlandıktan sonra yeniden görünür.

Gerekli mekanizmalar, madde ve zamanın kullanılarak bir hücreden iki hücre yapılmasına hücre çoğalması ve bu olayın bütününe **hücre döngüsü** denir. Her tamamlanmış döngü, iki oğul hücre meydana gelmesine neden olan, hücre bölünmesiyle (**mitoz**) sonlanır. 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, mitozaya ayrılan zaman, interfaza ayrılan zamandan daha azdır. Günümüzde, hücrenin interfaz sırasında çok önemli aktiviteleri yerine getirdiği bilinmektedir. Bunların en önemlisi, hücrenin kendisini bir sonraki mitozaya hazırlamasıdır. Artık, hem mitoz ve hem de interfaz, hücre siklusunun kompleks ve önemli bir komponenti olarak görülmektedir. Her iki evre de kesintisiz devam eder. Ancak, anlatmayı ve anlamayı kolaylaştırmak için bu evreler, bir seri basamaklara bölünmüştür. Bu basamakların detaylı bir izahı bu dersin konusuna girmektedir. Ancak, bu konu ile kısmi bilgi "Hücrenin büyümesi, çoğalması, ölümü ve kanser" bölümünde verilmiştir.

### 2.3.3 Çekirdekçik (Nükleolus)

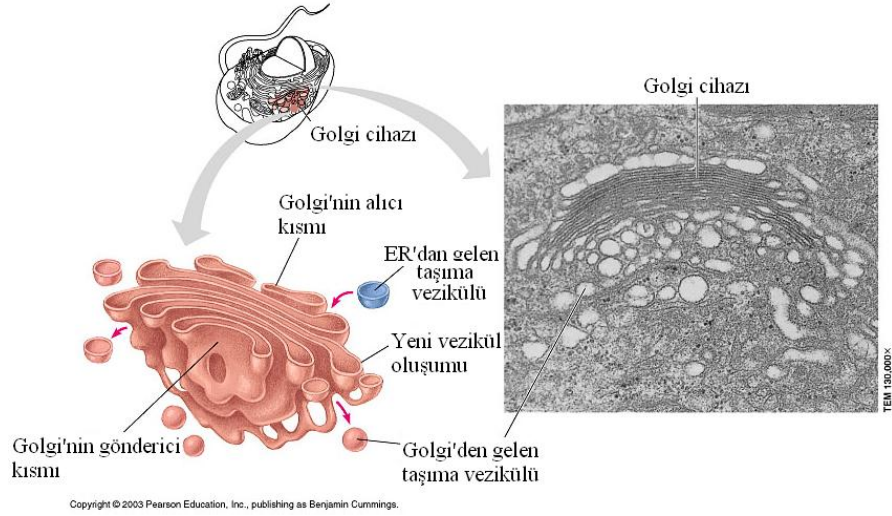
Çekirdek sıvısı (nükleoplazma) içinde en bariz boyanan yapıdır. rRNA moleküllerinin sentezlendiği yerlerdir. Dolayısı ile rRNA genlerinin yoğun bulunduğu bölgelerdir. Ribozomal alt üniteler buralarda oluşturulurlar.

### 2.3.4 Golgi kompleksi

Başta sekresyon olmak üzere birçok aktiviteye katılır. Asıl görevi, membran akışını (yapım ve yıkım) ve organeller arası vezikül trafiğini koordine etmektir. Sitoplazmanın belirli bölgelerinde üst üste gelmiş yassı membran kompartmanlarıdır. "Golgi cisimcikleri" adı da verilir. Temel görevleri çeşitli madde ve molekülleri toplama, modifiye etme, paketlenme, ve dağıtmadır. ER üzerinde yapılmış pipid ve proteinler buraya gelir ve burada bunlar çeşitli polisakkaritlerle bağlanır (glikolipid ve glikoprotein). Bu şekilde bu moleküllerin üzerine özel bir şifre (etiket) kaydedilmiş olur. Bu glikolipid ve glikoproteinler özel bir golgi kompartmanında toplanırlar ve bu kompartman (vezikül) golgiden tomurcuklanıp ayrılarak içindeki maddeyi hücrenin gerekli bölgelerine taşır veya hücre dışına salar (salınım vezikülleri). Tipik bir hücrede 30 dakika içinde hücrenin tüm membranına eşdeğer membran bu şekilde golgiden ayrılır ve hücre membranı ile birleşerek (füzyon) içindeki maddeleri dışarı veya membrana verir. Yani diğer bir deyimle hücre membranı statik olmayıp, sürekli yapım ve yıkım halindedir (ekzositoz ve endositozda membranın veziküler ayrılığını hatırlayınız).

**Şekil:** Golgi kompleksi.

Bu organel, 3 esas kompartımandan oluşur: birbiri üzerinde düzenli aralıklarla yerleşmiş, hafifçe kıvrılmış ve yassılaştırmış 3-10 *sisterna*; sisternaların çevresinde çok sayıda küçük *veziküller* ve bu kümenin konkav yüzeyinde bazen yoğunlaşmış vakuoller olarak da isimlendirilen



birkaç *büyük vakuol*. Kümenin **cis yüzü** (konveks yüz, olgunlaşmamış yüz), genişlemiş olan komşu ER sisternalarına çok yakındır ve taşıyıcı veziküller ile kuşatılmıştır. **Trans yüz** (konkav, olgun yüz) sıklıkla çok sayıda yoğunlaşmış vakuol içerir ve genellikle çekirdeğe uzak olan yüzüdür. Golgi kompleksi, polisakkarit ve oligosakkarit zincirlerinin (her seferinde bir şeker ekleyerek) boyuna uzamasını sağlayan, çok sayıda **glikoziltransferazlar** içerir. Golgi enzimleri, proteinlerin ve lipidlerin glikozilasyonu ile glikozaminoglikanların (GAG) sulfatlanmasıyla ilgilidir. Bu nedenle Golgi kompleksi, salgılanacak glikoproteinler, proteoglikanlar, glikolipitler ve sulfatlı GAG ların sentezine önemli rol oynar. ER da sentezlenen ürün, Golgi kompleksi tarafından bir vezikül içinde paketlenir. Bu salgı vezikülü ya da **salgı granülü** ekzositozis için plâzma membranına taşınır. Bazı hücrelerin Golgi kompleksi, salgı ürününü salgılamadan önce yoğunlaştırır ve depolar. Böyle bir yoğunlaştırma, Golgi kompleksinin *trans* yüzünde, genellikle salgı granüllerinin prekürsörü olarak da fonksiyon gören yoğun vakuollerin esas fonksiyonudur.

Salgı maddeleri, tek yönlü olarak Golgi kompleksine doğru hareket eder. Bu olayda, transfer vezikülü ER'dan tomurcuklanmayla kopar ve Golgi kompleksinin immatür (*cis*) yüzüne yapışır. Vezikül içeriği, bir sisternadan diğer sisternaya geçerken değişikliğe uğrar ve olgun (*trans*) yüze doğru ilerler. Buradan tomurcuklanmayla ayrılırken içeriği ürünün son şeklidir. Bununla beraber, bu görüş geçen zamanla birlikte değişikliğe uğramaktadır. Lizozomal enzimlerin paketlenmesinde Golgi kompleksinin rolü tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar, bu gibi enzimlerin paketlenmediği asıl yerin **GERL (Golgi, Endoplâzmik Retikulum, Lizozom)** olduğunu düşünürler. GERL, lizozomal enzimleri içeren endoplâzmik retikulumun Golgi kompleksinin *trans* yüzüne yakın olan elemanlarından oluşur. Sonuç olarak golgi hücrenin **taşıma organeli**dir. Maddeleri toplar, modifiye eder, paketler ve hücrenin değişik bölgelerindeki adreslere götürür.

### 2.3.5 Mikrozoimler

Bu terim, sitoloji ve biyokimya da homojenizasyon sırasında endoplâzmik retikulumun parçalanması ile oluşan vezikülleri ifade etmek için kullanılır. Doğal olarak bu yapı canlı hücrelerde bulunmaz. Homojenizasyon sırasında membranın parçalanmasıyla oluşan parçalar küçük veziküller oluşturmak üzere birleşirler ve üzerine ribozomlar tutunmuş olabilir. Mikrozoimler, santrifüjasyon yoluyla biyokimyasal analizler için izole edilebilirler. Mikrozoimler daha ileri fraksiyona tabi tutularak membranlarındaki polizomların da ayrılması sağlanabilir.

Canlı hücrelerde doğal olarak bulunan **lizozomlar**, **peroksizomlar** ve **gliksizomlar** çoğu zaman "mikrozom" genel adı altında toplanırlar. Hepsi tek katlı bir membranla çevrilidir. ER'dan orijin

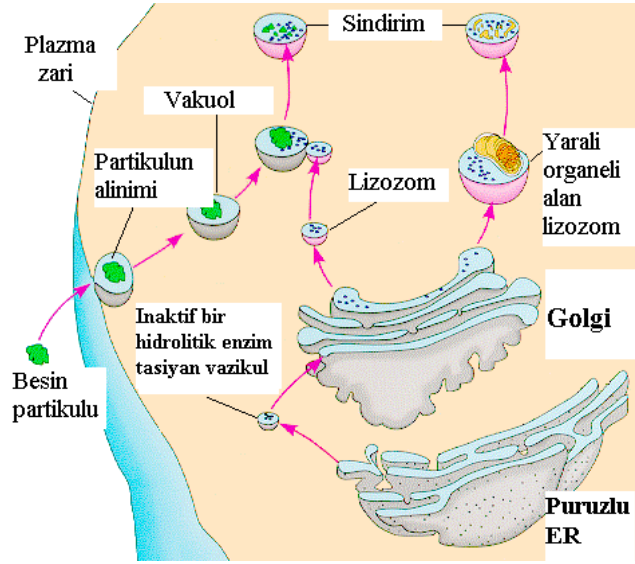
## Bölüm 2: HÜCRE

aldıkları düşünülen bu organeller yağları karbonhidratlara çeviren enzimler, toksik olan hidrojen peroksidi ( $H_2O_2$ ) parçalayan enzimlere (ör, katalaz) ve hidrolitik enzimlere sahiptirler.

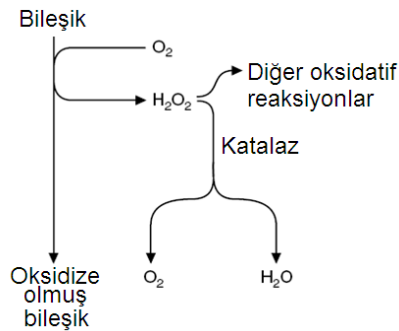
### 2.3.5.1 Lizozomlar

**Lizozomlar**, tek membranla çevrili yuvarlak veziküllerdir. Her biri hücre içi sindirimden sorumlu 50'den fazla enzim içerebilir. Lizozomların karakteristik enzim aktiviteleri, onların diğer hücresel granüllerden ayrılmasını sağlar. Bunlar içerisinde, lizozomlarda en çok bulunan **asit fosfatazlar**, bu organelin en belirleyici enzimleridir. Lizozomlarda yaygın olarak bulunan diğer enzimler, ribonükleazlar, dezoksiribonükleazlar, katepsinler, sulfatazlar,  $\beta$ -glukuronidazlar, fosfolipazlar ve diğer proteazlar, glukozidazlar ve lipazlar'dır. Lizozomal enzimler genellikle glikoprotein şeklindedirler ve asidik pH'da daha çok aktiftirler. Lizozomal enzimler, RER'da sentezlenir ve ilk glikozilasyon da burada olur. Daha sonra, daha ileri glikozillenme için Golgi kompleksine taşınır. Hücrenin aşınmış komponentleri de burada parçalanır ve geriye dönüştürülür. Golgi kompleksinden orijin aldıkları zannedilmektedir.

*Lizozomlar* asidik organeller olup bir seri parçalayıcı enzim içerirler. *Tay-Sachs hastalığı gangliyozitlerin* lizozomlardaki parçalanmasını sağlayan bir enzimatik basamaktaki kusurdan dolayı oluşur. Bunun sonucu olarak özellikle sinir hücrelerinde olmak üzere bu glikolipitler birikir ve önemli sorunlara neden olur. Bu kalıtsal hastalığa sahip bireylerde semptomlar 1 yaşından önce görülmeye başlanır, 2 yaşından önce zeka geriliği ve körlük oluşur, 3 yaşından önce ise ölüm olur. Böyle çocuklardaki sinir hücreleri lipitle dolu lizozomlardan dolayı şişkin oldukça büyük bir yapıdadırlar.



**Şekil:** Hücre zarından besin alınımı ve işlenimi.



### 2.3.5.2 Peroksizomlar

**Peroksizomlar**, hidrojen peroksit metabolizmasıyla ilgilidirler. Bakteri öldürme yeteneğinde olan hidrojen peroksiti ( $H_2O_2$ ) üreten oksidazları içerirler. Bu enzimler kendi maddelerini okside ederler ve  $O_2$  ile  $H_2O_2$ 'yi indirgerler. Ayrıca bu organeller, çeşitli maddeleri okside eden ve hücrenin birçok önemli komponentine zarar veren toksik hidrojen peroksiti, su ve oksijene çeviren ( $2 H_2O_2 \rightarrow 2 H_2O + O_2$ ) katalaz da içerirler. Böylece, hücreyi hidrojen peroksitin toksik etkisinden korurlar.

**Şekil:** Peroksizomlardaki reaksiyon tipleri

Peroksizomlar, uzun zincirli yağ asitlerinin (18 karbonlu ya da daha uzun)  $\beta$ -oksidasyonuna yardımcı olarak, glukoneogenezise de katılırlar. İleri derecede saflaştırılmış peroksizom fraksiyonlarında, safra asitlerinin yapımını sağlayan, belli hidrosilasyon reaksiyonlarının da yerleşik olduğu gösterilmiştir. Peroksizomlar, ya sitoplazmada dağılmış, ya da AGER'a bağlı olarak bulunurlar. Peroksizom enzimleri (katalaz,  $\beta$ -oksidasyon enzimleri) sitoplazmadaki serbest polizomlarda sentezlenir. Bu enzimlerin karboksil ucunda sinyal fonksiyonu gören kısa bir amino

asit dizisi bulunur. Bu sinyale sahip proteinler peroksizomun membranında bulunan reseptörler tarafından tanınır ve organelin içine alınır. Büyümüş olan peroksizomlar, henüz bilinmeyen bir mekanizmayla iki küçük peroksizoma bölünür. Eritrositler hariç tüm hayvan hücreleri ve birçok bitki hücresi *peroksizom* içerir.

Peroksizomlar birkaç çeşit *oksidaza* sahip olup bu enzimler moleküler oksijeni kullanarak organik maddeleri oksidize ederler (dönüştürürler). Bunun sonucu hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ortaya çıkar. Peroksizomlar ayrıca önemli oranda *katalaz* da içerirler. Bu enzim hidrojen peroksidi su ve oksijene parçalar. Mitokondride  $CO_2$  ve *ATP* yapımı ile sonuçlanan yağ asitlerinin oksidasyonunun tersine, yağ asitlerinin peroksizomlarda oksidasyonu ile *asetil grupları* ortaya çıkar ve bu *ATP* oluşumu ile ilişkili değildir. Peroksizomal oksidasyonda açığa çıkan enerji ısıya dönüşür. *Asetil* sitozola transfer edilerek orada *kolesterol* ve diğer metabolitlerin sentezinde kullanılabilir. Bir çok ökaryotik hücrede yağ asitlerinin oksidasyonu peroksizomlarda gerçekleşip önemli biyosentetik yollar için ara ürünler oluşturulur. Özellikle karaciğer ve böbrek hücrelerinde çeşitli toksik moleküller peroksizomlarda parçalanarak zararsız ürünlere dönüştürülürler.

### 2.3.5.3 Glioksizomlar

**Glioksizomlar**, ileride de üzerinde duracağımız gibi, "*glioksilat döngüsü*" enzimlerine sahiptirler ve bu sayede bitki tohumlarında depo edilmiş lipidler glukozaya dönüştürülerek tohumun çimlenmesi sağlanır (burada fotosentetik bir sistemin işlemesine gerek duyulmaz). Bitki tohumları depolanmış lipidleri büyümek için karbon ve enerji kaynağı olarak kullanan *glioksizom* adı verilen organellere sahiptir. Lipitler bu organellerde oksidize edilir. Bu organeller peroksizomlara benzerler ve aynı tipte enzimler içerirken, başka farklı enzimlerle de yağ asitlerini glukozaya dönüştürürler.

### 2.3.6 Vakuol

Tek zardan oluşan vakuoller bitki hücrelerinde hayvan hücrelerinde bulunan lizozomlara benzer fonksiyonlar yaparlar. Genellikle hücrede bir kaç adet bulunurlar. Bazı esas moleküllerin deposu gibi görevlerinin yanında hücre artıklarının da biriktirildiği organellerdir. Vakuol de çözünen maddelere çeşitli pigmentler, organik asitler, şekerler, proteinler, mineral tuzlar, oksijen ve karbon dioksit örnek verilebilir. Bir çok protozoon da vacuole sahiptir ve bu yapılar sayesinde yabancı maddeleri sindirirler.

### 2.3.7 Hücre duvarı

Bir çok bakteri gibi, bitkiler de hücre duvarına sahiptirler. Bu yapının esas kısmını bitkilerde **selüloz** oluşturur. Bitki dokusuna sağlamlık ve şekil kazandırır.

### 2.3.8 Mitokondri

Hücre içinde bir bakteri büyüklüğünde olan yapılardır. İki zarla kaplıdır. Dış membran düz olup ER'dan orijin aldığı tahmin edilmektedir. İç membran ise krista denen kıvrımlar gösterir. Bu kristalar mitokondriyi iki bölüme ayırır: iç matriks ve dış kompartıman. Mitokondri 1-2  $\mu m$  büyüklüğünde olup *ATP* üretimindeki hücre içerisindeki esas itibarıyla aerobik hücrelerin "enerji yeri" olarak adlandırılır. Hücrenin tipine bağlı olarak hücre içinde birkaç taneden birkaç yüz bine kadar bulunabilirler. Diğer organellerden farklı olarak mitokondri 2-10 kopya mitokondriyal genom içerir. İnsan mitokondriyal DNA'sı 16,560 baz çiftinden oluşmuş olup halkasal çift zincirli bir DNA'dır. Bu genom oldukça kompakt olup 37 gen içerir. İki gen rRNA'ları 22 gen tRNA'ları ve 13 gen de elektron transfer zincirindeki bazı polipeptitleri kodlar. Mitokondriyal DNA'lara ilaveten elektron taşıma zincirindeki proteinlerden 80 alt ünite nükleer DNA (nDNA) tarafından kodlanır. mtDNA'nın genetiği nDNA'dan önemli farklılıklar gösterir. Bu DNA ve tabii ki mitokondrinin kendisi sadece

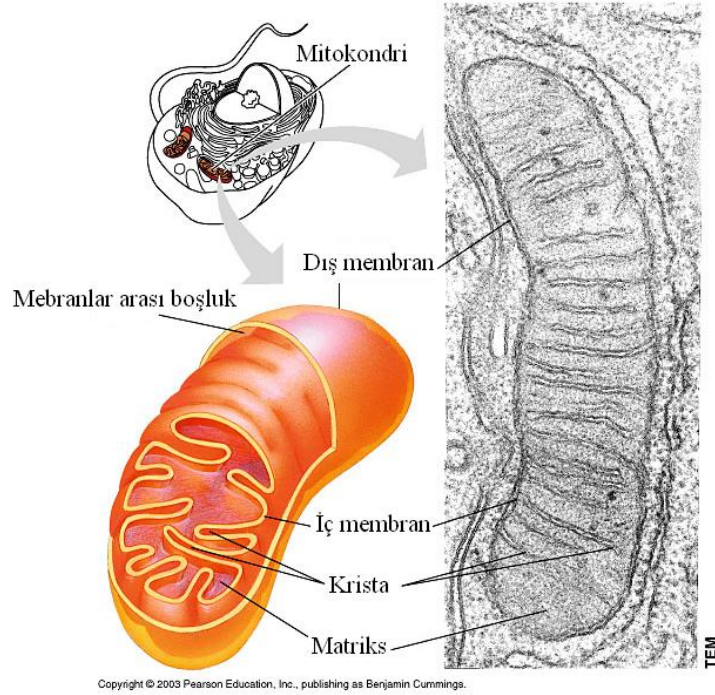
## Bölüm 2: HÜCRE

anneden gelir. Mitokondri mayoz ve mitoz sırasında bölünerek dağılır ve DNA'sı yüksek oranda mutasyona maruz kalır.

Mitokondride enerji üretimi iki bir birine bağlı biyokimyasal olayla gerçekleşir: Trikarboksilik asit döngüsü (ayrıca Krebs döngüsü) ve Elektron transpotsistemine bağlı oksidatif fosforilasyon. Krebs döngüsü asetil-CoA gibi ana metabolikleri oksidize eder ve bunun sonucunda indirgenmiş koenzimler (NADH ve F<sub>2</sub>DAH<sub>2</sub>) açığa çıkar. Bu indirgenmiş koenzimlerle iç membran boyunca bir proton (H<sup>+</sup>) gradiyenti oluşur ve daha sonra bu gradiyent ATP sentezini mümkün kılar. Bu olaylar mitokondriyi iç membranında gömülü 5 adet çok alt üniteli enzim kompleksi ile gerçekleşir. Bu enzim kompleksleri; kompleks I (NADH koenzim Q oksidoreliklaz), kompleks II (Q enzim oksidoreliklaz), kompleks III (übikinol sitokrom c oksidoreduktaz), kompleks IV (sitokrom c oksidaz), kompleks V (ATP sentaz). kompleks II 4 alt üniteden oluşur ve hepsi de nDNA tarafından kodlanır.

**Şekil:** Mitokondri. Mitokondrinin transmisyon elektron mikroskopunda (TEM) görünümü ve şematik gösterimi.

Membranların yüzeyinde oksidatif metabolizmadan sorumlu proteinler (enzimler) vardır. Hücrenin enerji organelleridir. Önemli miktarda ATP'nin yapıldığı solunum merkezleridir. Kendi özel genetik materyaline (DNA) sahiptir. Ribozomları ve DNA'sı daha çok bakterilerinkini andırır. Bazı önemli enzimler kendi DNA'sı tarafından kodlanır, ancak, mitokondrinin önemli kısmı çekirdek genetik bilgisi ile oluşur. Diğer önemli ve ilginç bir durum da bütün mitokondrilerimizin annemizden (babamızdan değil) geliyor olmalarıdır. Döllenen yumurta bir çok mitokondri içerirken, sperm az sayıda mitokondri içerir ve bunlarda döllenme (fertilizasyon) sırasında yumurta içine girmezler. Mitokondriler sıfırdan değil daha önce bulunan mitokondrilerin bölünmesi ile oluşurlar. Nükleik asitler konusunda organel DNA'sı üzerinde daha detaylı durulacaktır.



En büyük sitoplazmik organel olan mitokondriler, hücrenin enerji sağlayan yapıları (enerji santralleri) dir. Yaklaşık bir bakteri büyüklüğünde (yaklaşık 2-6 µm uzunluğunda ve 0.2 µm çapında) olan mitokondri iki membranla çevrilmiştir (iç ve dış zar). **Dış mitokondriyal membran** düzgün ve kesintisiz olup nispeten porlu bir örtü oluşturur. Çeşitli küçük moleküllere karşı serbest bir geçirgenliğe sahiptir. **İç mitokondriyal membran** por sayısı daha azdır ve bu nedenle de yarı geçirgendir. Mitokondri'nin içine doğru uzanan, **krista** adı verilen çok sayıda kıvrımlar yapar. Mitokondriyal kristalar, birçok hücrede raf biçimindedir. Ancak, steroid sentezleyen hücrelerde kristalar tüp biçimlidir. İç membrana bağlı olan mitokondriyal **ATPaz oksidatif fosforilasyonun** başarılı olduğu en son komplekstir. Ayrıca, mitokondriyal ribozomlar da iç yüzeye tutunmuşlardır. Mitokondriyal fonksiyonda önemli rolü olan enzimler ve kofaktörleri (ör. sitokromlar, dehidrogenazlar, flavoproteinler) içeren **elektron transport sistemi** de, iç membranın diğer



komponentleri arasında sayılabilirler. Mitokondriyal membranlar, membranla çevrili 2 tane boşluk oluştururlar. İki membran arasına "membranlar arası boşluk denir. İç membranla çevrili sıvı kısma ise **matriks** denir. **Mitokondriyal matriks**, su, eriyikler ve mitokondriyal kalsiyum-iyon yoğunlaşmasıyla ilgili olduğuna inanılan, **matriks granülleri** içerir. Ayrıca, bakterilerdekine benzeyen **sirküler DNA** ve **mitokondriyal ribozomlar** da bulunur. Matriks, çok sayıda, **Krebs döngüsü** (sitrik asid döngüsü, trikarboksilik asid döngüsü), lipidlerin  **$\beta$ -oksidasyonu** ve mitokondriyal DNA sentezi gibi mitokondriyal fonksiyonlarla ilgili olan eriyebilir enzimleri de içerir. Mitokondri, hücrenel metabolitlerden elde edilen enerjiyi; ATP nin yüksek enerji bağlarında depolayarak, hücrenin, kimyasal ve mekanik çalışmaları için gerekli olan enerjiyi sağlar. ATP mitokondriden ayrılır ve depoladığı enerjiyi hücre içinde değişik yerlerde sunar. Mitokondri, kendi DNA'sını ve bazı proteinleri sentezler. Birleşme ya da tomurcuklanmayla, büyür ve çoğalır. Hızlı bir şekilde hareket edebilir ve şekil değiştirebilir.

### Mitokondriyal yaşlanma teorisi

Yaşlanma evrensel ama kompleks bir biyolojik olaydır. Onun karmaşıklığını anlamak için bir dizi hipotez öne sürülmüş ve bunlar test edilmiştir. Moleküller genetik ve deneysel tekniklerde gelişmeler sonucu çeşitli yaşlanma modelleri ileri sürülmüştür; reaktif oksijen türlerinin sebep olduğu kümülatif hasar, telomer kısalması, genom kararsızlığı, DNA mutasyonları ve gen ekspresyonundaki değişiklikler. Bu teoriler arasında yaşlanma için serbest radikal teorisi en çok ilgi çeken olmuştur. Serbest radikaller çiftleşmemiş bir elektron içeren moleküllerdir ve oldukça kararsız olduklarından kendilerine yakın moleküllerle kolayca reaksiyona girerler ve onlardan elektron alarak kendileri kimyasal olarak kararlı hale dönüştürürken o molekülü bir radikale çevirirler. Bu şekildeki zincirleme reaksiyonlar sonucu canlı hücre hayatini kaybeder. Her ne kadar pro-oksidanlar (serbest radikal oluşturmaya eğilimli radikaller) birçok hücre içi kaynaktan gelirlerse de, mitokondirler serbest radikallerin oluştuğu esas yerleridir ve tuhaf olarak aynı zamanda bu radikallerin ilk kurbanlarıdır.

Normal insan dokularındaki mitokondirler tarafından kullanılan oksijenin %1-5'nin reaktif oksijen türlerine (ROT) (süper oksit anyonları, hidrojen peroksit ve hidroksil radikalleri) dönüştükleri tahmin edilmektedir. Diğer bir deyimle hücre içi ROT'un % 90'ından fazlası aerobik metabolizma sırasında mitokondri iç membranın üzerindeki solunum sırasında gerçekleşir. Mitokondriyal ROT kullanımındaki artışa ilaveten oksitatif stres ayrıca hücre içi antioksidan sistemi kapasitesindeki düşüşle ortaya çıkabilir. Normal fizyolojik şartlarda hücreler çeşitli antioksidan enzimler (MnSOD ve Cu/ZnSOD, glutatyon peroksidaz ve katalaz) yardımıyla ile ROT karşı koyabilir. SOD'lar süper oksit anyonun  $H_2O_2$ 'ye çevirir bu da daha sonra glutatyon ve katalazla su ve oksijene dönüştürür. Bu enzimler ve glutatyon, C vitamini ve E vitamini gibi küçük moleküller gibi önemli antioksidantlar ROT'u ve serbest radikalleri süpürebilirler.

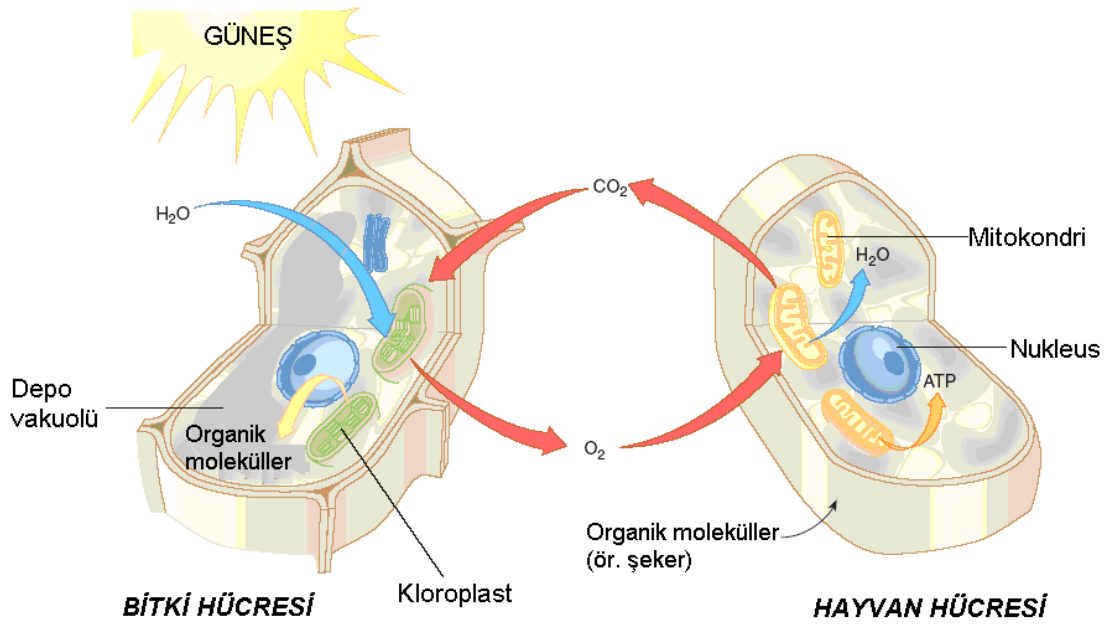
Gerçekten de yaşlı hücrelerin mitokondirlerinde oksitatif olarak modifiye edilmiş protein lipid ve nükleik asitlerin yüksek oranda bulunduğu belirlenmiştir. mtDNA ETZ'de elektron kaçığının bulunduğu yerlere yakın olduğundan ROT saldırısına yüksek oranda maruz kalır. DNA hasarının bir ürünü olan *8-hidroksil 2-deoksiguanozinin* yaşlı hücrelerde artışı görülmüştür. Diğer taraftan son araştırmalar mitokondrinin stres altındaki hücrenin yaşamasında önemli roller üstlendiğini ileri sürmektedir. Bu durum düşük kalorinin uzun ömürle bağlantısını da açıklayabilir. Bazı çalışmalar hücrenel ölüm, organizmanın yaşamı ve  $NAD^+$  arasında bir bağlantı olduğunu ortaya koymuştur. Aşırı bir genotoksik stres  $NAD^+$  kaybına, bu da hücre ölümüne sebep olur. Kalori sınırlaması dahi normal bir strese hücrenin verdiği cevap  $NAD^+$  sentezini artırmasıdır.

1980'lerde Lynn Margulis, mitokondirlerin kökenini açıklayan **endosimbioz** teorisini ileri sürmüştür. Bu teoriye göre; bundan 1.5 milyar önce, büyük olan bir prokaryot (ilk eukaryot), daha küçük olan bir prokaryotu fagosite etmiştir. Fagositozdan sonra küçük organizmayı sindirmemiş, onunla simbiyoz bir yaşama girmiştir. Büyük organizma, küçük olandan (protomitokondriyon) ATP, küçük olan da büyük olandan uygun bir çevre ve ham madde sağlamaktadır. Bu yaşam biçiminde hücre mitokondrisiz, mitokondri de hücre dışında yaşayamaz.

## Bölüm 2: HÜCRE

### 2.3.9 Kloroplast

Mitochondriye benzer yapılardır. İki membranla kaplı durumdadırlar. Mitokondriden daha büyüktürler ve iç membranlar daha komplekstir. Mitokondri gibi kendi DNA'larına sahiptirler. Fotosentez organelleridir. Kloroplast ve mitokondrilerin **endosimbiyotik bakterilerden** orijin aldıkları sanılmaktadır. Bazı bilimsel veriler ilk ökaryotik hücrelerin içine siyanobakteri ve aerobik bakterilerin girmesi ile sırası ile kloroplast ve mitokondrinin oluştuğu yönündedir (**endosimbiyotik hipotez**). Her iki organelin hücre DNA veya kromozomundan bağımsız olarak kendi DNA'larını taşıması bu hipotezi güçlendirmektedir. Ayrıca, bu organel DNA'sının baz dizisi bakterilerinkine önemli benzerlikler göstermekte ve bu organellerde bulunan ribozomlar ise daha çok bakteri ribozomlarına benzemektedirler.



Şekil: Enerji transformasyonu ile ilgili biyokimyasal yollar ve organelleri.

Fotosentez ve hücre solunumu bir çok organizmada enerji akışını kontrol eden kimyasal reaksiyon serileridir. Fotosentez sistemine sahip organizmalar (bitkiler) ışık, su ve karbon dioksiti kullanarak şeker, protein, lipid, nükleik asit gibi molekülleri yapabilme kabiliyetindedirler. Bu olay sırasında aynı zamanda oksijen de açığa çıkar. Hücre solunumu sırasında bütün canlılar oksijenle beraber yapılmış olan molekülleri kullanarak yaşam için gerekli enerjiyi elde ederler.

### HÜCRELERİN MOLEKÜLER İÇERİĞİ

Hücreler yukarıdaki gibi farklı yapılarda bulunsalar da, hücreleri yapan organik ve inorganik moleküllerin yüzde oranları hemen bütün hücrelerde (ökaryotik veya prokaryotik olsun) oldukça benzerdir. Hücrenin kimyasal kompozisyonu bir sonraki dersimizin konusu içinde daha detaylı verilecektir.

### 2.4 Organellerin çalışılması

Biyokimyada önemli gelişmelerden biri organellerin hücreden ve biri birlerinden izole edilebilmeleri olmuştur. Yani hücrelerin bu yapıları büyüklüklerine ve yoğunluklarına göre yüksek

santrifüj hızlarında (yüksek çekim kuvveti oluşturulması ile organeller önce büyüklüklerine göre, daha sonra bir yoğunluk gradiyenti oluşturularak yoğunluklarına göre) fraksiyonlara ayrılırlar. Bunun için hücreler önce sukroz (genellikle 0.2 M) içeren bir ortamda bir blendırla (homojenizatör) parçalanırlar. Sukroz ortamı organel içine benzer bir ozmotik basınç sağladığı için organellerin erimesi önlenmiş olur. Daha sonra bir sukroz gradiyenti yardımı ile organeller yoğunluklarına göre de ayrılabilirler. Bu şekilde diğer organel ve yapılardan izole edilen bir organelin yapısı, içeriği (örneğin, sahip olduğu özel bir enzim) çalışılabilir.

### **Kök Hücreler (İng. Stem Cells)**

İnsanda hücrelerin farklılaşması, fertilizasyondan sonraki ilk günlerde başlar. Blastomerlerin her biri, tüm hücrelere dönüşebilme ve tek başına bir insanı yapabileme yeteneğindedirler. Bu nedenle onlara **totipotent** (her şeyi yapabilen) hücreler denir. Fertilizasyondan sonra 5. günde oluşan blastosistin hücreleri ise, organizmadaki diğer hücrelere dönüşebilirler; ama, bir insanı yapabilecek yetenekte değildirler. Bu nedenle, bunlara **pluripotent** hücreler denir. Gelişme ilerledikçe, hücrelerde özelleşme ve farklılaşma başlar. Bu özelleşmiş hücrelere, **multipotent** hücreler denir. Bu tip kök hücreler, yalnızca belirli hücre türlerini oluşturur. Örneğin, kan kök hücreleri gerektiğinde; lökositler, eritrositler ve trombositlere dönüşebilirler. Totipotent ve pluripotent hücreler yalnızca embriyoda bulunur; ancak, daha özelleşmiş olan multipotent hücreler çocuklarda ve erişkinlerde de bulunur.

Günümüzde çözümü olmayan pek çok hastalığın tedavisinde kök hücrelerden yararlanılabilir. Bunlar genelde, bir hücrenin ölmesi ya da görevini yapmaması sonucu gelişen hastalıklardır (Diyabet, Parkinson, Alzheimer gibi). Son zamanlarda, kök hücrelerinden sinir hücrelerinin geliştirmesi ile Parkinson ve Alzheimer gibi hastalıkların tedavisi için bir umut ışığı ortaya çıkmıştır. Bu tedavi yönteminde, kök hücrelerinden geliştirilmiş sinir hücreleri beyne yerleştirilir ve bunların hastalıklı hücrelerin işlevlerini üstlenmesi sağlanır. Ayrıca, travma sonucu oluşan nöron yaralanmalarında da kök hücreleri kullanılabilir.

Kök hücreler farklı yapılarda bulunabilirler. Fertilizasyondan sonraki ilk günlerde embriyoda bulunurlar. Bu dönemdeki kök hücrelere **embriyonik kök hücreler** denir. Diğer bir kaynak fetüsdür. Bu hücrelere **fetüs kök hücreleri** denir. Göbek kordonu da bir başka kök hücre kaynağıdır ve **göbek kordonu kök hücreleri** adını alırlar. Dördüncü kaynak, **erişkin kök hücreleridir**. Bunlar, farklılaşmasını tamamlamış dokularda bulunan ancak, henüz farklılaşmamış hücrelerdir. Bu hücreler her yaşta insanda bulunurlar. Vücudun gereksinimi olduğunda bu hücreler, buldukları dokunun hücrelerine dönüşürler. Bunlar, dokulardaki yaşlanan, hastalanan ve ölen hücrelerin yerine geçmek üzere yedek hücreler olarak beklerler. Erişkin kök hücreler kas, göz, karaciğer, deri, sinir dokusu ve kemik iliğinde bulunurlar. Erişkin hücrelerinin elde edilmesinde bir sorun yoktur. Bu hücrelerin erişkinden alınması bir sağlık problemi yaratmaz. Fetüs kök hücreleri de düşüklerden elde edildiği için, burada da bir sorun yoktur. Göbek kordonu kök hücreleri de doğumdan sonra zaten atılacak olan göbek kordonundan elde edildiği için burada da bir sorun yoktur. Ancak, embriyonik kök hücreler söz konusu olduğunda, bir takım sorunlar da ortaya çıkar. Bunun nedeni embriyonik kök hücrelerin elde edilme biçimidir. Embriyonik hücreler genelde, IVF (İng. *in vitro* fertilization) sonrası kullanılmamış ve dondurularak saklanmış embriyolardan elde edilir. Ancak bu durumda embriyonun yaşamına son verilir. Dolayısıyla kök hücre çalışmalarında bu konu "biyoetik" açısından önemli tartışmalara sebep olmaktadır.



## Bölüm 2: HÜCRE

### ÇÖZÜMLÜ SORULAR

1. Canlılığın en küçük ünitesi (birimi) hangisidir?

- (a) DNA
- (b) hücre
- (c) organel
- (d) virus
- (e) protein

2. Aşağıdakilerden hangi(leri) hücrenin temel kimyası bakımından doğrudur?

- (a) Tüm hücreler aynı proteinleri içerirler
- (b) Tüm proteinler aynı 22 amino asitten oluşurlar
- (c) Tüm hücrelerde genetik bilgi DNA'da saklıdır
- (d) Tüm organizmalar aynı genleri taşırlar
- (e) Hepsi doğru

3. Tipik bir insan hücresinin boyutları için genellikle hangisi kullanılır?

- (a) Santimetre
- (b) Nanometre
- (c) Milimetre
- (d) Mikrometre
- (e) Angström

4. Prokaryotlar için hangisi doğrudur?

- (a) Nukleusları olmadığı için DNA'ları da yoktur
- (b) Golgi cisimciği yoktur
- (c) Basit tek hücrelilere dönüşebilirler
- (d) Bu grubun içinde bakteri, maya ve protozalar bulunur
- (e) Hepsi inorganik bir ortamda çoğalabilirler

5. Bir ökaryotu prokaryottan ayıran en önemli özellik:

- (a) hücre zarının varlığıdır
- (b) nukleusun varlığıdır
- (c) daha büyük olmasıdır
- (d) DNA'ya sahip olmasıdır

6. Mitokondri için hangisi doğrudur?

- A. Mitokondri oksijen tüketerek karbon dioksit salarlar
- B. Hemen tüm aerobic ökaryotlarda bulunurlar
- C. Dış ve iç zar olmak üzere iki membranları vardır
- D. Mitokondrilerin heterotrofik bakterilerden orijin aldıklarına inanılmaktadır
- E. Hepsi doğru

7. Aşağıdakilerden hepsi hem mitokondri ve hem de kloroplast için doğrudur. Bir tanesi hariç. Bu hangisidir?

- (a) Çift zarla çevrilidirler
- (b) Prokaryotlardan orijin aldıklarına inanılmaktadır
- (c) Hücreden ayrıldıklarında kendi başlarına çoğalamazlar
- (d) İkiye bölünerek çoğalırlar
- (e) Tüm ökaryotlarda bulunurlar

8. Aşağıdakilerden hangisi çift zarla (iç ve dış zar olmak üzere) ile sarılıdır?

- (a) Endoplasmik retikulum
- (b) Nukleus
- (c) Lizozom
- (d) Peroksizom
- (e) Vakuol

9. Aşağıdakilerden hangisi tüm hücrelerde (ökaryot ve prokaryot) bulunur?

- (a) Nukleus
- (b) Ribozomlar
- (c) Sitozol
- (d) Mitokondri
- (e) Kloroplast
- (f) Plazma zarı
- (g) Endoplasmik retikulum
- (h) Lizozomlar

10. Aşağıda A-H arasında gösterilen yapı veya moleküllerin yandaki hücre tiplerinden hangisinde bulunduğunu, bu hücre tipini işaretleyerek gösteriniz. (Not: bazı yapılar birden fazla hücre tipinde bulunabilir).

	<u>Yapı veya molekül</u>	<u>Hücre tipi</u>		
A.	DNA	hayvan	bitki	bakteri
B.	nukleus	hayvan	bitki	bakteri
C.	plazma zarı	hayvan	bitki	bakteri
D.	kloroplast	hayvan	bitki	bakteri
E.	hücre duvarı	hayvan	bitki	bakteri
F.	lizozom	hayvan	bitki	bakteri
G.	mitokondri	hayvan	bitki	bakteri
H.	Golgi cihazı	hayvan	bitki	bakteri

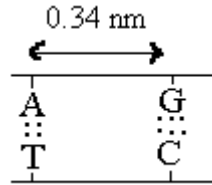
11. Aşağıdaki yapıları en küçükten büyüğe doğru sıralayınız.

- A. Protein molekülü
- B. İnsan hücresi
- C. Karbon atomu
- D. Ribozom
- E. Maya hücresi
- F. Mitokondri

## Bölüm 2: HÜCRE

### SORULAR

- E. coli* çubuk (silindir) şeklinde bir bakteri olup yaklaşık  $1 \times 2 \mu\text{m}$  (mikron metre) boyutlarındadır. Silindirin hacmi  $= \pi r^2 h$ .
  - Eğer bakterinin hücre içi yoğunluğu  $1.12 \text{ g/ml}$  (veya  $1.12 \text{ g/cm}^3$ ) ise, tek bir bakteri hücresi kaç gramdır?
  - Eğer hücre duvarı  $10 \text{ nm}$  ise, bakterinin toplam hacminin ne kadarı (yüzde kaçı) hücre duvarıdır?
  - Her *E. coli* hücresi, içinde bulunan yaklaşık  $15,000$  ribozom sayesinde hızlıca büyür ve çoğalır. Eğer her ribozomun çapı  $18 \text{ nm}$  ise, toplam hücre hacminin yüzde kaçını ribozomlar işgal eder?
- E. coli*'nin DNA'sının (kromozom) uzunluğu ne kadardır (*E. coli* DNA'sı yaklaşık  $4.5 \times 10^6$  baz çiftinden yapılmıştır ve iki baz çifti arasındaki mesafe  $0.34 \text{ nm}$ 'dir).



- E. coli* hücresinin toplam ağırlığının yüzde kaçı DNA'dır (1.soruda hesaplamış olduğunuz değeri kullanacaksınız,  $30.5 \text{ cm}$  uzunluğundaki bir DNA yaklaşık  $1 \text{ pikogram}$ 'dır ( $\text{pg}$ ) ve  $1 \text{ pg} = 1 \times 10^{-12} \text{ g}$ ).
- Soru 2'deki verilere göre diploid bir insan hücresindeki  $46$  kromozom (toplam  $6 \times 10^9$  baz çifti)'daki DNA'yı açıp uç uca eklersek ne kadar uzunlukta olurdu.
  - Yetişkin bir insanda  $100$  trilyon nükleuslu hücre olduğu sanılmaktadır. Tüm bu hücrelerden alınan DNA molekülleri uç uca eklenirse ne kadar olurdu (hem ağırlık ve hem uzunluk olarak)?
- Aşağıdakilerden hangisi veya hangileri tek zarlı organellerdir?
  - kloroplast
  - mitokondri
  - ER
  - golgi
  - lizozom
  - nükleus
  - peroksizom
  - vakuol
- Sitoplazma ile sitozol arasında ne fark vardır?
- Sitozolda bulunan enzimleri çalışmak için genellikle hücreler  $0.2 \text{ M}$  sukroz içeren bir ortamda parçalanırlar ki, organeller parçalanmasın. Neden?
- Bir hücre homojenatında boyutu ve yoğunluğu aşağıda verilen üç organel bulunmaktadır:

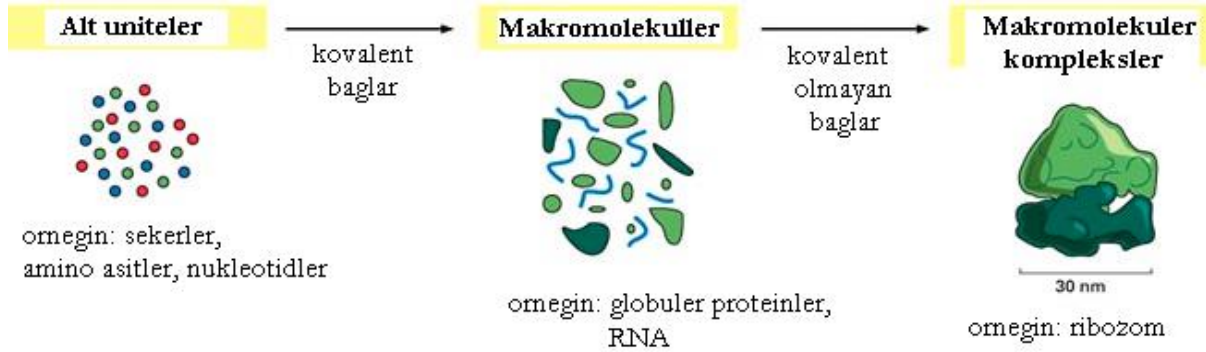
Organel	Boyut (cap, $\mu\text{m}$ )	Yoğunluk ( $d = \text{g/cm}^3 = \text{g/ml}$ )
A	10	1.30
B	1.3	1.20
C	1.0	1.24

Bu 3 organelin yoğunluk ve büyüklüğünü göz önüne alarak birbirlerinden nasıl izole edersiniz?

## 3 BİYOMOLEKÜLLER

### 3.1 Atomdan moleküle

Bilim adamları hücreyi ve dolayısı ile tüm canlıyı yapan molekülleri, makromolekülleri ve makromoleküler kompleksleri belli gruplar altında sınıflayarak analiz etmeye çalışırlar. **Molekül**, belli spesifik atomların elektron paylaşımı ile (kovalent bağ) bir arada tutulduğu yapılardır. Canlıda moleküller, oksijen molekülü (O=O) gibi küçük yapılardan, amino asitler, nükleotidler ve hatta protein, nükleik asit gibi çok daha büyük yapılar olabilir (dolayısı ile makromolekül):



### 3.2 Molekülden canlıya

Canlıların yapısına giren elementlerin cansız dünyadakinden daha az sayıda oldukları bir asırdan beri bilinmektedir. Canlı yapının % 99'undan fazlasını karbon, azot, oksijen, hidrojen ve fosfor oluşturur ve doğal sayısı 90'dan fazla olan elementten sadece 10-15 tanesi organizmalar için belli bir önem teşkil eder. Diğer bir deyimle, herhangi bir organizma (bitki, hayvan, mikroorganizma)'nın kimyasal analizi yapıldığında, periyodik cetveldeki elementlerden çok azının bu canlıların temel yapısına girdikleri gözlenir. Bu 10-15 elementin çoğu düşük molekül ağırlığa (< 80) sahiptir. Canlı sistemde yüzde miktar olarak en çok bulunan dört element **hidrojen, oksijen, azot ve karbon** olup sırası ile bir, iki, üç ve dört bağ oluşturabilirler. Genel olarak, en hafif elementler en güçlü bağları kurarlar. İnsan vücudunda en çok bulunan 8 elementten (H, O, N, C, Ca, P, Cl, K) altısı (H, O, N, C, Ca, P) aynı zamanda deniz suyunda en bol bulunan 9 elementin (H, O, C, Ca, Cl, K, Na, Mg, S) içinde yer alırlar. Atmosferik içerikle vücudumuzdaki element içeriğini kıyaslayabilirsiniz.

Diğer ilginç bir durum ise, bu elementlerin bütün canlıların yapısında hemen hemen aynı yüzde oranlarda bulunmalarıdır;

Element	İnsan	Bitki	Bakteri
O	63	78	74
C	19	11	12
H	9	9	10
N	5	1	3
P	1	1	1
S	1	0.1	0.1

Her ne kadar yukarıdaki 6 element birbirlerine çok çeşitli şekillerde bağlanabilirlerse de, kimyasal analizler göstermiştir ki, nispeten az sayıda temel bileşen vardır. Bu dersimizde üzerinde duracağımız gibi, **su** bir çok canlının ağırlığının yaklaşık % 70'in oluşturmaktadır. Geriye kalan temel bileşikler ise karbonhidratlar, yağlar, proteinler ve nükleik asitler (DNA, RNA)'dir.

## Bölüm 3: BİYOMOLEKÜLLER

### 3.3 Organik-inorganik madde

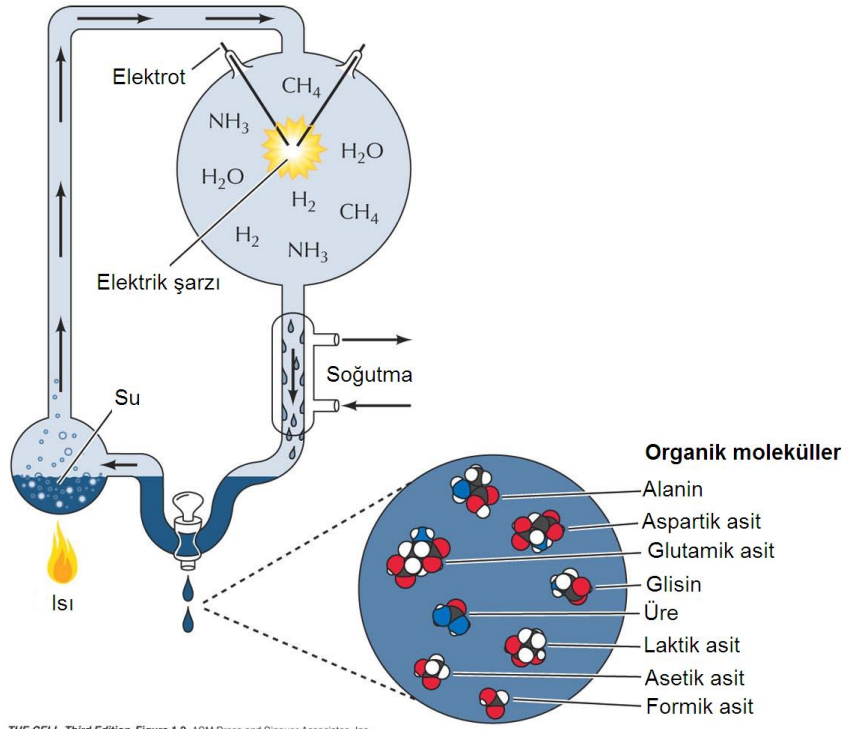
Bir biyokimya öğrencisinin karşılaştığı sorulardan biri insan veya diğer canlıların hangi moleküllerden yapıldıklarıdır. Diğer canlılar için de benzer durum söz konusu olmasına rağmen, insanda en bol bulunan molekül sudur. İnsan vücudunun 2/3'ü sudur. Sudan sonra, **proteinler** ve **trigliseritler** (yağlar) gelir. Yağlar kişinin kilosu ile orantılı olarak farklı miktarlarda bulunurlar. Proteinler ise hücre için hem yapısal ve hem de işlevsel olan önemli moleküllerdir. **Karbohidratlar** proteinlerden çok daha az miktarlarda bulunurlar. Karbohidratlar yapısal rollerden metabolic enerji eldesine kadar bir takım fonksiyonlara sahiptirler. Eriyebilir **inorganik tuzlar** hem hücre içi ve hem de hücre dışı sıvılarda bulunurlar ve kalsiyum fosfat ve benzeri tuzlar kemik oluşum ve sağlığında önemlidir. Organik kimyada milyonlarca bileşik olduğu halde, biyokimyacılar nispeten az sayıda organik madde ile ilgilenirler. Bunlar daha çok organizmada veya hücrede bulunan organik bileşiklerdir. Karbon dioksit ve karbon monoksit hariç yapısında karbon atomu bulunduran her türlü madde **organik madde** iken (örneğin, glukoz, amino asitler, etanol, asetik asit vb.) yapısında karbon atomu bulunmayan ( $\text{CO}_2$  ve  $\text{CO}$  hariç) her türlü madde **inorganik madde** olarak adlandırılır (örneğin,  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{O}_2$ ,  $\text{NaCl}$ , bütün elementler, vb.). Diğer bir deyimle organik moleküller daima karbon ve hidrojen içerirler. İnorganik bileşikler tipik olarak karbon içermezler.

Hücresinin organik materyalinin hemen hemen hepsi yukarıdaki dört çeşit makromolekülden (proteinler, nükleik asitler, lipidler ve polisakkaritler) oluşmuştur. Bunlara ve bunları yapan monomerlere organik materyal denmesinin sebebi, hepsinin temel yapısında karbon atomunun bulunmasıdır. Başlangıçta organik maddelerin sadece canlılar tarafından sentezlenebileceği düşünülmüştü. Ancak, günümüzde sayıları milyonlarla ifade edilen organik moleküllerin büyük çoğunluğu laboratuvar şartlarında sentezlenmektedir. Organik moleküllerin çoğu H, O ve N'un C atomu ile bağ yapabileme özelliğinden yararlanılarak elde edilmişlerdir. Miller'in primitif atmosferi stimule ederek yapmış olduğu deneyi hatırlayınız:

Miller su bölümünde toplanan maddeleri incelediğinde oluşan organik asitlerin (örneğin, amino asitlerin bazıları, HCN, aldehitler ve siyano bileşikleri) karbonlarının % 10'dan fazlasının metandan geldiğini belirlemiştir.

Biyomoleküller, karbon bileşikleridir. Hücre kuru ağırlığının 1/3'ü bu elementtir. Metan ( $\text{CH}_4$ ) da dört çift elektron dört hidrojen atomu ile birer bağ kurar. Karbon aynı zamanda oksijen ve azotla da bir ve iki bağ kurabilir. Ancak, en önemlisi bir karbon

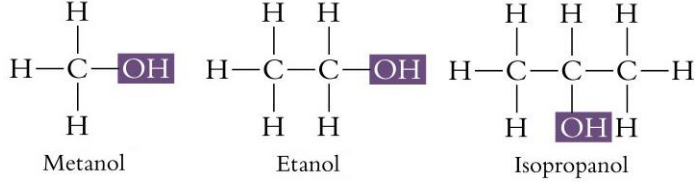
atomu başka bir karbon atomu ile, iki, üç ve dört bağ kurabilir. Kovalent bağlanmış karbon bağları lineer, dallanmış veya halkasal yapılar oluşturabilirler. Karbon-karbon bağları iki-üç adet olabilir.



Üçlü bağlar biyomoleküllerde az rastlanan bir durumdur. Bu şekilde oluşmuş karbon iskeletlerine daha sonra diğer atomlar ve fonksiyonel gruplar eklenmiş olur ki bunlar sayesinde her makromoleküle özel bir özellik kazandırılmış olur. Bu şekilde karbon içeren yapılara organik bileşikler denir (CO ve CO<sub>2</sub> hariç).




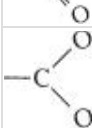



### 3.4 Fonksiyonel gruplar

Bir organik bileşikteki karbon zinciri karbon iskeleti olarak bilinir. Bir bileşiğin kendine özgü kimyasal karakterinin ortaya çıkmasını fonksiyonel gruplar sağlar.



Kimyasal bağlar fonksiyonel gruplar arasında olan reaksiyonlarla oluşurlar. Çoğu makromolekül (Mol Ağ > 10,000 D) olmakla beraber insan vücudunda milyonun üzerinde kimyasal olarak farklı molekül vardır. Her ne kadar bu moleküller oldukça farklı büyüklük ve komplekslikte olsalar da, hepsi periyodik cetvelde bulunan 92 elementten sadece 3-6 tanesini içerirler. Karbon (C), hidrojen (H), and oksijen (O) hepsine bulunan elementler iken, kükürt (S) ve fosfor (P) sadece bazılarında bulunur. Bir moleküldeki atomlar **kovalent bağlar**la bir arada tutulurlar.

**Tablo: Biyomoleküllerdeki fonksiyonel gruplar**

1. Hidrokarbon grupları	
-CH <sub>3</sub>	Metil
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	Etil
-CH <sub>2</sub> -	Metilen
-CH=	Methine
2. Oksijen içeren gruplar	
R-OH	Hidroksil (alkolik)
	Hidroksil (fenolik)
	Keto
	Aldehit
	Karboksil
3. Azot içeren gruplar	
-NH <sub>2</sub>	Birincil amin
	İkincil amin
	Üçüncül amin
	Dördüncül amonyum tuzu
4. Kükürt içeren gruplar	
-SH	Sulfidril (tiol) grubu

### Bölüm 3: BİYOMOLEKÜLLER

Kovalent bağlar molekülü oluşturan atomlar arasında elektron paylaşımı ile sağlanan bağlardır. Biyomoleküller belli sayıda **fonksiyonel gruplara** sahiptirler ve bunlar sayesinde moleküllere kendilerine özgü yapı ve kimyasal reaktivite özeliği kazandırılır. Macromoleküller, daha küçük moleküllerin fonksiyonel grupları arasında oluşan **kondensasyon** (su çıkması) **reaksiyonları** sonucu oluşurlar. Bu bağlar su molekülünün girmesi (hidroliz) ile tekrar kırılabilirler.

Küçük organik moleküller bir araya gelerek daha büyük makro molekülleri yaparlar. Makro moleküller genellikle tekrar eden küçük alt ünitelerden meydana gelirler ve polimer olarak da adlandırılırlar. Küçük alt ünitelere ise monomer denir. Monomerler polimerleri meydana getirmek için ya dehidrasyon (su çıkması) ya da kondensasyon reaksiyonları ile bir araya gelirler.

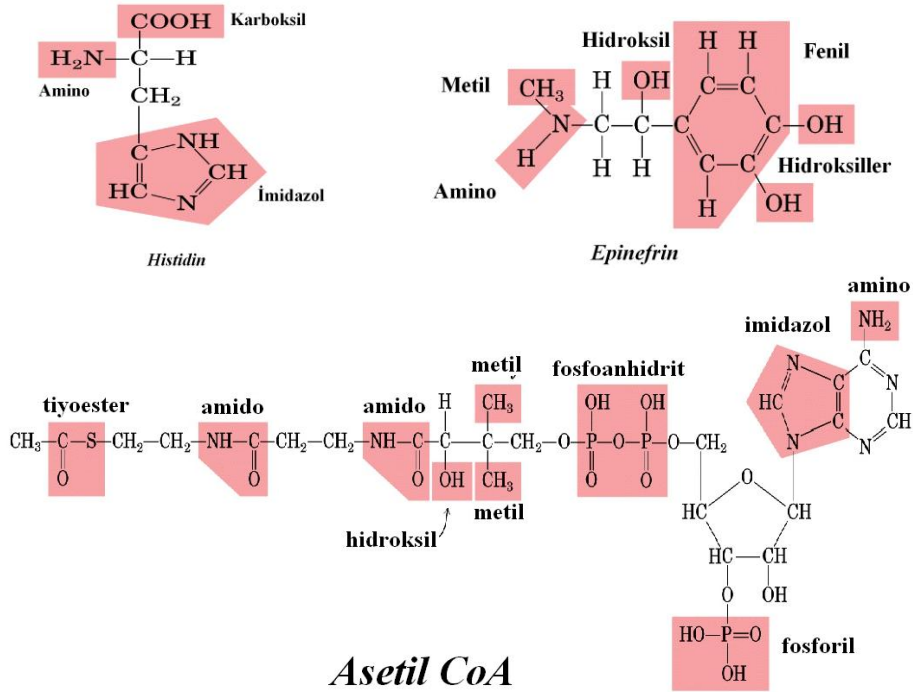
Fonksiyonel gruplar kimyasal özelliklerin ortaya çıkmasında rol alırlar. En önemlileri:

Tablo	BAZI FONKSİYONEL GRUPLAR VE BULDUKLARI BİLEŞİKLER				
Yapı	Grubun adı	Biyolojik önemi	Yapı	Grubun adı	Biyolojik önemi
$R-O-H$	Alkol	Lipidler, karbohidratlar	$R-C(H)(H)-O-C(H)(H)-R'$	Eter	Arkeik bakterilerin hücre zarı
$R-C(H)=O$	Aldehit	Glukoz gibi indirgenebilen şekerler, polisakkarit	$R-C(H)(H)-SH$	Sülfidril (tiyol)	Enerji metabolizması, protein yapısı
$R-C(=O)-R$	Keton*	Metabolik ara ürünler	$R-C(H)(OH)=O$	Karboksil	Organik asitler, lipidler, proteinler
$R-C(H)(H)(H)$	Metil	DNA, enerji metabolizması	$R-O-P(O)(O^-)(O^-)$	Fosfat	ATP, DNA
$R-C(H)(H)-NH_2$	Amino	Proteinler			
$R-C(H)(O)=O-R'$	Ester	Hücre zarı			

\* Bir aldehitte C=O molekülün ucunda bulunurken, bir ketonda C=O molekülün iç kısmında bulunur

Kaynak: Tortura et al. (2004), Microbiology: An introduction, 8th ed., Pearson Education

**Bazı biyolojik moleküllerde fonksiyonel grupların yapıya katılması:**

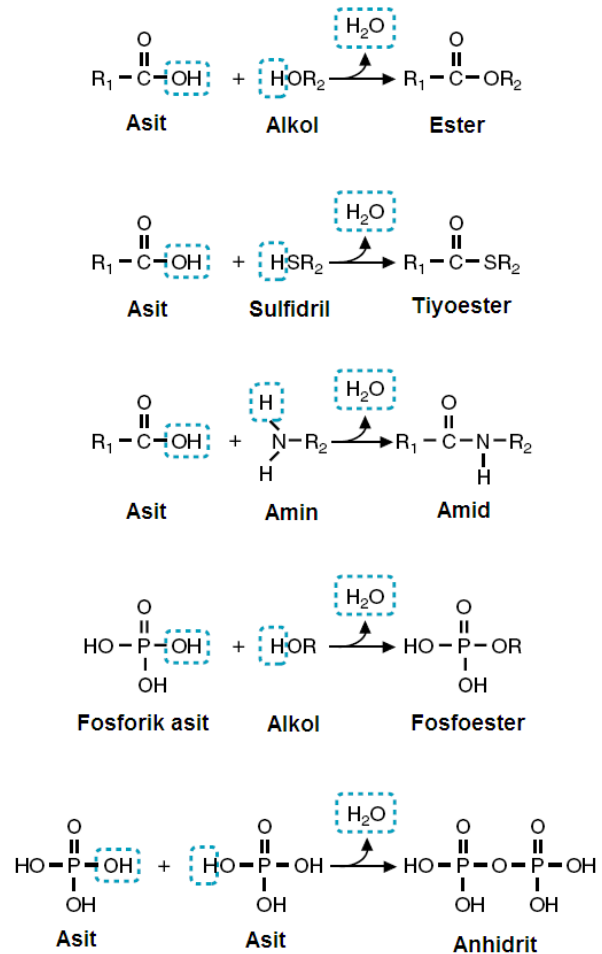


Biyomoleküllerin çoğuna hidrokarbon (C-H omurgalı yapılar) türevleri olarak bakılabilir. Bu omurga oldukça kararlı bir yapıdır. Hidrojen atomları bir çok fonksiyonel grupla değiştirilebilirler ve bu değişim sonucu çeşitli organik moleküller ortaya çıkar. Bu çeşit tipik organik moleküllere bir veya daha fazla hidroksil grubu içeren alkoller, amino grubu içeren aminler, karbonil grubu içeren aldehit ve ketonlar ve karboksil grubu içeren karboksilik asitler örnek verilebilir:

**Şekil:** Ester, tiyoester, amid, fosfoester ve anhidritlerin oluşumu.

**3.5 Hücrenin kimyasal içeriği**

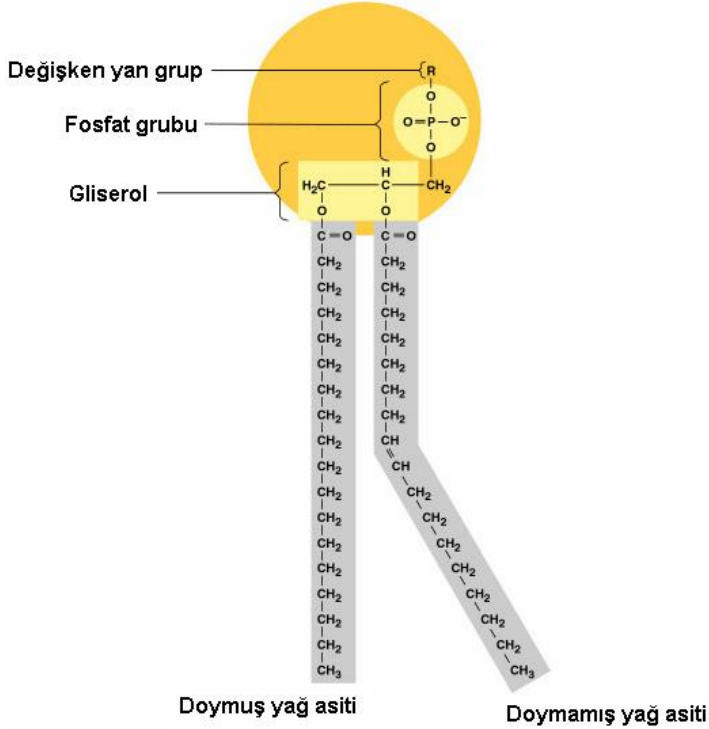
Su hariç, moleküllerin çoğu hücre içinde makromolekül olarak bulunurlar. **Lipidler** hidrokarbon yapılarıdır (yani genel olarak C ve H'den oluşmuşlardır) ve dolayısı ile suda erimezler. Bundan dolayıdır ki, lipidlerin girmiş olduğu yapılar (ör, hücre zarı) genellikle hücreyi sulu ortamdan izole eder. **Karbonhidratlar** da lipidler gibi C-H omurgasına sahiptirler, ancak, ilave olarak birçok polar (-OH) grup taşıdıklarından suda kolayca erirler. Glikozidik bağlarla bir çok monosakkarit'n birebirine





## Bölüm 3: BİYOMOLEKÜLLER

bağlanıp oluşturdukları uzun zincirli yapılara "polisakkarit" denir. Bu şeker polimerleri daha çok şekerlerin depo edilmesinde (ör, glikojen, nişasta) veya hücreye dayanıklılık kazandıran (ör, selüloz) yapıların oluşmasında rol alırlar. **Proteinler** canlı sistemde en çok bulunan ve en kompleks makromoleküllerdir. Amino asitlerin birbirine peptid bağı ile bağlanması sonucu oluşan uzun polipeptid zincirlerinden oluşmuşlardır. Kimisi enzimlerde olduğu gibi işlevsel, kimisi de kollajen, keratin gibi yapısal roller üstlenmiştir. **Nükleik asitler** hücrede bulunan en büyük makromoleküllerdir. Örneğin tek bir molekül bakteri DNA'sı (bakteri kromozomu) 3000 adet farklı protein molekülünü kodlayabilir. Genetik bilginin nesilden nesile aktarılmasında rol alırlar. Makromoleküllerin, yapı, işlev, sentez ve yıkımı bu ders boyunca üzerinde durulacak konulardır.



### Lipidler

Hücre membranlarının esas bileşenleridir. C, H ve O'dan oluşurlar. Polar olmayan bileşikler olup suda erimezler. Yağlar veya trigliseritler (trigliseroller) olarak bilinirler. Bir gliserol molekülü ve buna bağlı üç adet yağ asidinden oluşurlar. Doymamış yağ asitleri bir veya daha fazla sayıda çift bağ içerirler. Kompleks Lipidler C, H, O + P, N, veya S içerebilirler Membranlar fosfolipidlerden oluşmuştur.

**Şekil:** Membranda bulunan fosfolipid molekülü.

### Karbohidratlar

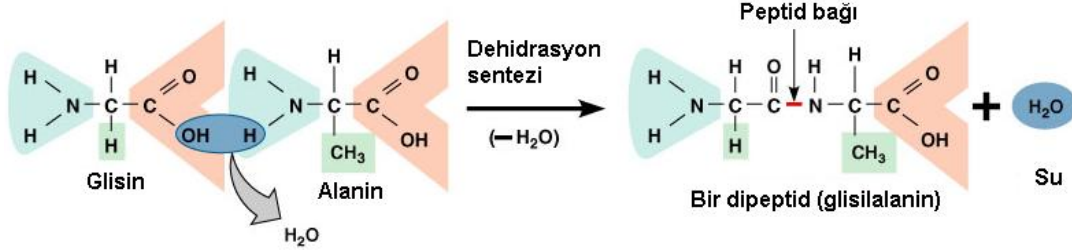
Yapı ve enerji kaynağı olarak kullanılırlar. Genelde C, H, ve O içerir ve  $(CH_2O)_n$  genel formülü ile gösterilirler. Monosakaritler basit şekerler olup 3-7 karbon atomundan oluşurlar.

Disakkaritler iki monosakaritin dehidrasyon sentezi sonucu birleşmesi ile oluşurlar. Disakkaritler hidrolizle parçalanabilirler. Oligosakkaritler 2-20 monosakkaritten oluşurlar. Polisakkaritler onlarca hatta yüzlerce monosakaritin dehidrasyon sentezi sonucu birleşmesi ile oluşurlar. Nişasta, glikojen, dekstran ve selüloz hepsi glukoz polimerleridir ve glukoz monomerlerinin farklı kovalant bağlanmaları ile meydana gelirler. Kitin iki şekerin tekrarlanan polimeridir.

## Proteinler

Hücre yapı ve fonksiyonu için esas moleküllerdir. Enzimler kimyasal reaksiyonları hızlandıran katalizörler olup, proteinlerden yapılmışlardır. Transporter proteinler membran boyunca kimyasal maddelerin akışına izin verirler. Flagella proteinlerden oluşur. Bazı bakteriyel toksinler protein yapıdadır. Amino Asitler D veya L- stereoisomerleri olarak bulunurlar. Doğada en yaygın olanları L- formunda olanlardır. Amino asitler biri birlerine peptid bağı ile bağlanarak değişik uzunluklarda polipeptid zincirleri yaparlar. Genellikle 30 amino asit ve üzeri polipeptidlere "protein", daha az sayıda amino asitten oluşanlara ise "oligopeptid" denir.

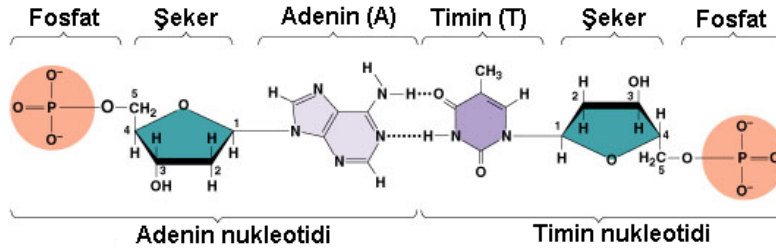
Peptid bağları iki amino asit arasında bir dehidrasyon sentezi reaksiyonu sonucu oluşurlar.



## Nükleik asitler

Nükleik asitler (DNA ve RNA), nükleotid alt ünitelerinden oluşurlar. Nükleotidler:

- Pentoz (5 karbonlu bir şeker)
- Fosfat grubu
- Azot (nitrojen) içeren bir bazdan (purin (A, G) veya pirimidin (C, T, U)) oluşurlar



## DNA

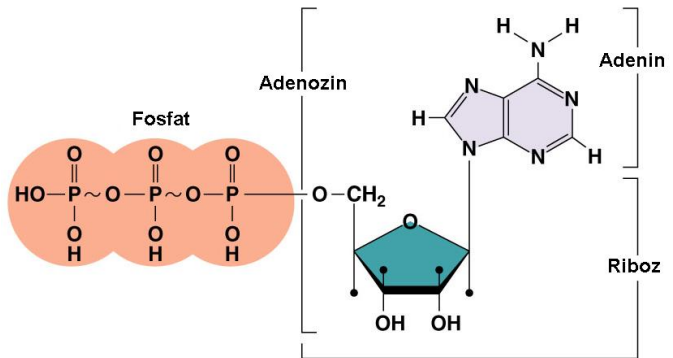
- Deoksiriboz taşıy
- Çifte sarmal yapı
- A = T
- C ≡ G

## RNA

- Riboz şeker taşıy
- Tek zincir
- A = U
- C ≡ G

**ATP**, tüm hücrelerde esas enerji molekülü olarak kullanılan bir biyomoleküldür (nükleotid). Dehidrasyon sentezi ile oluşurken hidrolizis ile parçalanır ve hücre için kullanışlı enerji ortama salar.

Tüm yukarıdaki biyomoleküller ileriki derslerimizde daha ayrıntılı olarak ele alınacak, bunların fiziksel ve kimyasal yapıları, sentezleri, parçalanmaları, hücredeki rolleri daha kapsamlı bir şekilde



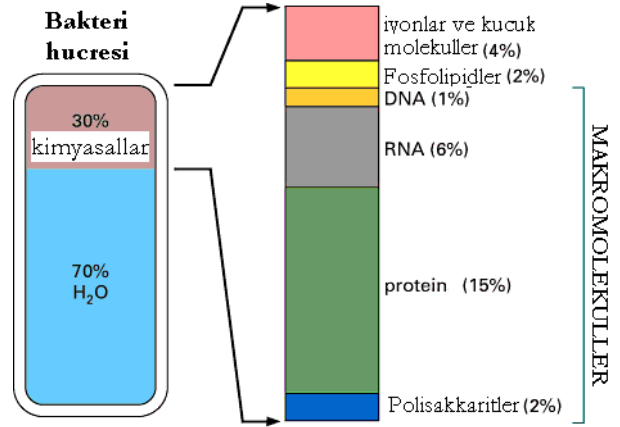
## Bölüm 3: BİYOMOLEKÜLLER

işlenecektir. Esas itibarı ile “**Biyokimya**” bu moleküllerin (daha çok hücreden izole edilerek) çalışıldığı bir bilim dalıdır. Bu nedenle, bu dönem ve önümüzdeki dönem bu dersimizde işlenecek konuların merkezinde bu moleküller (amino asitler→proteinler, nükleotidler→nükleik asitler, yağ asitleri→lipidler, polisakkaritler→monosakkaritler) olacaktır.

**Şekil:** Tipik bir bakterinin kimyasal kimyasal içeriği.

### 3.6 Kimyasal bağlar

Atomları bir birine özel bir şekilde tutturarak **kovalent bağlar** sayesinde kararlı organik maddeler oluştururlar. Kovalent bağlar atomlar arasında (dış yörüngede) elektron paylaşımı ile olurlar. Tek bağlarda (ör, C-C) 2, çift bağlarda (ör. C=C) 4, üçlü bağlarda (ör. C≡C) 6 elektron paylaşımı söz konusu olur. C-C, C=C, C-H, H-H, N≡N gibi bağlar kuvvetli kovalent bağlardır. Bu bağlar en kuvvetli kimyasal bağlar olup, her birinin kırılması için yaklaşık 100 kal enerjiye ihtiyaç vardır. Bağ oluşumu *endergonik* (enerji gerektiren) bir olaydır. Yani, küçük moleküllerden daha büyük moleküllerin yapılması metabolik enerjiye ihtiyaç duyar. Bunun tersine, bağ kırılması (hidroliz) *ekzergonik* bir olaydır ve bunun sonucunda enerji salınır. Ör. Sindirim enzimleri hidrolitik bağ kırılmasını katlıze ederler.



**Tablo:** Aynı bakteri hücresinde bu maddelerin çeşit ve sayısı.

Madde	Molekül sayısı/hücre	Çeşit
Su	40 milyar	1
Proteinler	2-3 milyon	2000-3000
Nükleik asitler		
DNA	1-2 adet	1
rRNA	100,000	3
tRNA	400,000	40
mRNA	100,000	1000
Amino asit ve metabolitleri	30 milyon	100
Nükleotid ve metabolitleri	10 milyon	200
Lipid ve metabolitleri	25 milyon	50
Monosakkaritler	200 milyon	200
İnorganik iyonlar	250 milyon	20

**Tablo:** Biyolojik önemi olan atomlar arası bağların enerjileri. Bu bağların hepsi kovalent tiptedir.

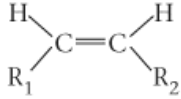
Nükleotidleri, amino asitleri, şekerleri yapan bu tür bağlardır. Ayrıca, nükleotidler arasındaki **fosfodiester**, amino asitler arasındaki **peptid**, ve monosakkaritler arasındaki **glikozidik** bağlar da kovalent yapıdadırlar.

	(kcal/mol)		(kcal/mol)
O—O	34	O=O	96
S—S	51	C—H	99
C—N	70	C=S	108
S—H	81	O—H	110
C—C	82	C=C	147
C—O	84	C=N	147
N—H	94	C=O	164

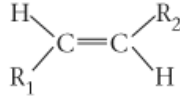
Kovalent olmayan bağlar (iyonik bağ, hidrojen bağı, hidrofobik bağ, Van der Waals kuvvetleri) kovalent olan bağlara göre 10-100 kat daha zayıf olsalar da bu bağlar, biyolojik makromoleküllerin ikincil ve üçüncül yapılarının kazanılmasında en önemli rolleri alırlar.

**İzomerler** aynı kimyasal yapıya ancak farklı geometrik yapıya sahip olan kimyasal olarak farklı moleküllerdir. Üç çeşit izomer vardır:

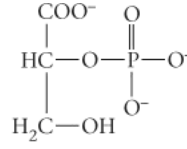
**1. Pozisyonel izomerler** fonksiyonel grubunun farklı pozisyonunda olduğu izomerlerdir:



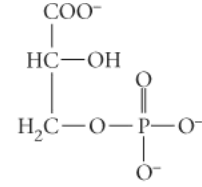
*cis* çift bağ



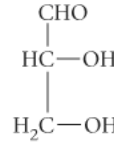
*trans* çift bağ



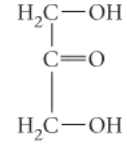
2-Fosfoglisarat



3-Fosfoglisarat



Gliseraldehit

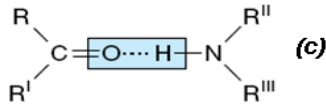
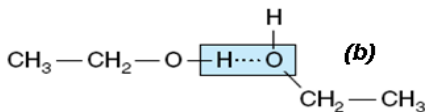
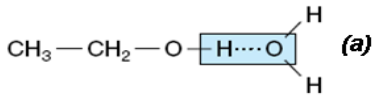


Dihidroksi aseton

## Bölüm 3: BİYOMOLEKÜLLER

**Tablo:** Biyomoleküllerde bulunan önemli bağlar.

Bağ	Yapı	Oluşan form	Nerede oluşur
<b>Eter</b>	$R_1-O-R_2$	$R_1-OH + HO-R_2$	Metil eterleri, bazı membran lipidleri
<b>Karboksilik ester</b>	$R_1-C(=O)-O-R_2$	$R_1-C(=O)-OH + HO-R_2$	Trigliseridler, diğer yağlar
<b>Asetal</b>	$R_2-O-C(R_1)(H)-O-R_3$	$R_2-O-C(R_1)(H)-OH + HO-R_3$	Disakkarit, oligosakkarit ve polisakkaritler (Glikozidik bağlar)
<b>Karışık anhidrit</b>	$R-C(=O)-O-P(=O)(O^-)-O^-$	$R-C(=O)-OH + HO-P(=O)(O^-)-O^-$	Bazı metabolik ara ürünler
<b>Fosfoanhidrit</b>	$R-O-P(=O)(O^-)-O-P(=O)(O^-)-O^-$	$R-O-P(=O)(O^-)-OH + HO-P(=O)(O^-)-O^-$	Nukleotidler (ör. ATP)
<b>Posfat ester</b>	$R-O-P(=O)(O^-)-O^-$	$R-OH + HO-P(=O)(O^-)-O^-$	Birçok metabolik ara ürün, fosfoproteinler
<b>Fosfodiester</b>	$R_1-O-P(=O)(O^-)-O-R_2$	$R_1-OH + HO-P(=O)(O^-)-OH + HO-R_2$	Nukleik asitler, fosfolipidler
<b>Amid</b>	$R_1-C(=O)-N(H)-R_2$	$R_1-C(=O)-OH + H-N(H)-R_2$	Polpeptidler (peptid bağı)
<b>Tiyoester</b>	$R_1-C(=O)-S-R_2$	$R_1-C(=O)-OH + HS-R_2$	Astil-CoA, diğer "aktive" asitler
<b>Tiyoeter</b>	$R_1-S-R_2$	$R_1-SH + HO-R_2$	Metionin

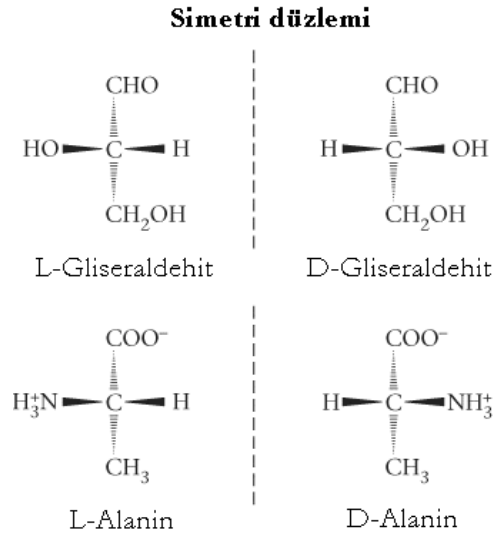


Hidrojen bağı kurmada polar gruplar rol oynar. Yanda bir alkol ile su arasında (a), iki etanol molekülü arasında (b) ve bir amino asitin peptid karbonil oksijeni ile diğer amino asitin peptid azot atomuna bağlı hidrojenler arasındaki (c) hidrojen bağları gösterilmiştir. Biyomoleküller yaygın olarak izomerik formlarda bulunurlar. Biyokimyada önemli olan kompozisyon değil fakat geometridir.

**2. Geometrik izomerler** molekülün kararlı bölgesindeki farklı dizilimden meydana gelirler. Buna tipik bir örnek alt köşedeki karbon-karbon çift bağının *cis-trans* izomerleri verilebilir. Bu iki form biri birine dönüşmez. Çünkü, çift bağın etrafında serbest hareket (rotasyon) mümkün değildir. Bu

yapıya bağlanan tüm atom veya moleküller (H, R<sub>1</sub>, and R<sub>2</sub>) aynı düzlem üzerinde fiske olmuşlardır. Halkasal sistemler de geometrik izomerizm gösterirler. Geometrik izomerler **diastomer** olarak adlandırılırlar.

**3. Optik izomerler** asimetrik bir karbon atomuna bağlı atom veya moleküllerin farklı konumda olması ile oluşurlar. Asimetrik karbon demek dört farklı atom veya moleküle bağlı karbon atomudur. Daha sonra göreceğimiz gibi, glisin hariç diğer amino asitlerin hepsi bu şekilde asimetrik bir karbon atomuna sahiptir. Eğer bir molekül sadece bir adet asimetrik karbon atomuna sahipse, izomerler biri birinin ayna görüntüleridir. Bunlara **enantiomerler** denir. Bunlar biri birine sağ ve sol el gibi bir benzerlik gösterirler ve dolayısı ile optik izomerlere **kiral moleküller** adı da verilir.

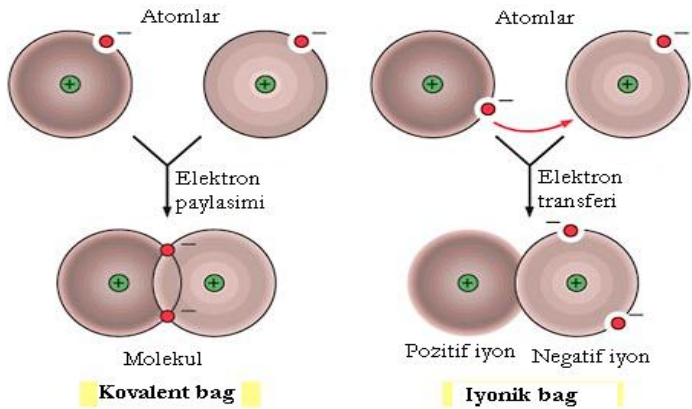


Farklı erime, kaynama, erime ve kristal yapı özellikleri gösteren pozisyonel ve geometrik izomerlerden farklı olarak enantiomerlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri aynıdır. Enantiomerler sadece polarize ışığı sağa ve sola kırmaları ile biri birlerinden ayrılırlar. Ancak, enantiomerlerin biyolojik özellikleri biri birinden farklı olabilir.

Eğer molekülde birden fazla asimetrik karbon atomu varsa izomerler biri birinin ayna görüntüsü (enantiomerler) değil ancak geometrik izomerleri (diastomerler)'dir ve farklı fiziksel ve kimyasal özellikler sahiptir.

**Fischer projeksiyonunda**, asimetrik karbon atomun üstünde ve altında yer alan gruplar arkaya doğru bulunurken, bu karbon atomunun sağında ve solunda bulunan gruplar öne doğru bulunurlar. Asimetrik karbon köşeleri dört grupla sonlanan bir **tetrahedronun** ortasında bulunur:

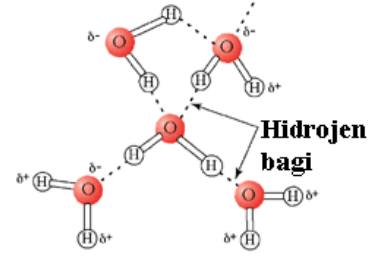
Biyomoleküllerin özellikleri kovalent olmayan bağlanmalarla sağlanır . Bu yapılar kovalent bağlar girmez. Bir biyomolekülün biyolojik özelliği onun diğer moleküllerle interaksiyonuna bağlıdır. Her ne kadar biyomoleküller biri biri ile konuşma kabiliyetinde değilse de, bir molekülün değer bir moleküle ilişki kurması ikisi arasındaki "dokunma" ile olur. Bu şekilde ilişkiye giren moleküller temas eden yüzeyleri komplementer olmalıdır ve bu yüzeyler arasında "kovalent olmayan" interaksiyonlar kurulur. Bu çeşit interaksiyonlar zayıftır, kolayca kırılabilirler. Dolayısı ile kovalent olmayan interaksiyonlar daima tersinirdir. Kovalent olmayan bağların en kuvvetlisi **iyonik bağdır**. Bu bağ pozitif ve negatif yüklü iyonlar arasında kurularak bir iyon çifti oluşması sağlanır (ör, NaCl).



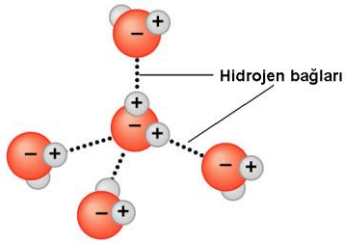
### Bölüm 3: BİYOMOLEKÜLLER

**Hidrojen bağı** sadece iki su molekülü arasında bulunmaz. İki DNA zinciri arasında kurulan tüm bağlar, proteinlerde alfa-sarmal ve beta-tabakalarını oluşturan bağlar hepsi genelde hidrojen bağlarıdır.

Hidrojen bağları genellikle bir moleküle bağlı hidrojen atomu ile diğer molekülün daha elektronegatif olan azot veya oksijeni arasında kurulurlar. Polar ve polar olmayan sıvılar aynı ortama konduklarında biri birine karışmazlar (suyu ve yağı düşününüz).



Suda erimeyen bir tabiatta olan polar olmayan maddeler **hidrofobik** etkileşim veya bağlanmalarla bir araya toplanma eğilimi gösterirler. Hücre membranının ve proteinlerin uç boyutlu yapılarının kazanılmasında önemlidirler. **van der Waals** kuvvetleri bütün moleküllerde bulunur. Burada, bir atomun elektronlarının diğer atomun çekirdeğine olan ilgisi söz konusudur. Atomlar biri birine yaklaştıkça bu ilgi (kuvvet) artarken, tersi durumda azalır. Ancak, iki atom biri birlerine dış yörünge elektronları çakışacak kadar yaklaşırlarsa, bu defa da iki atom biri birini iter.

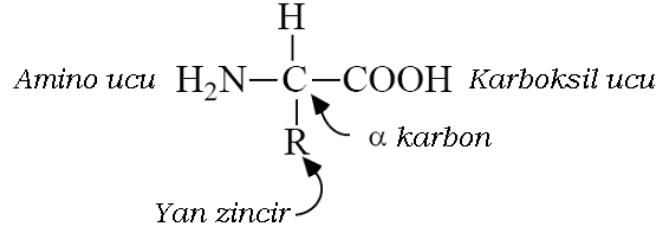




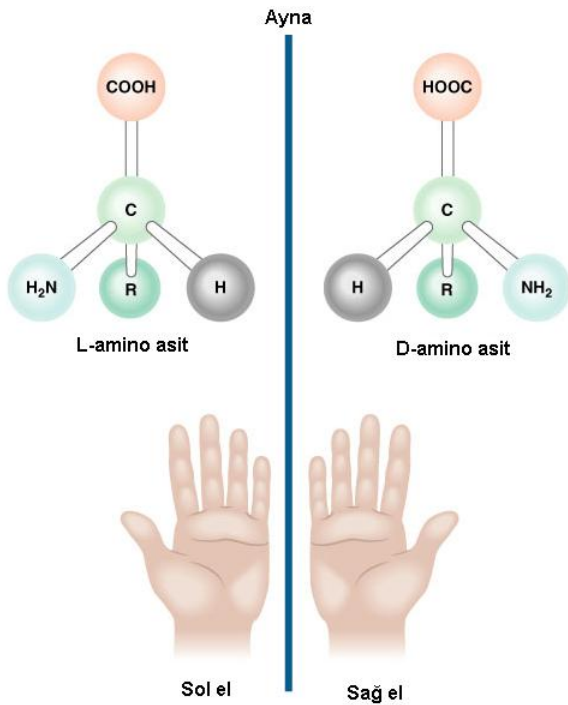
## 4 AMİNO ASİTLER VE PEPTİDLER

### 4.1 Amino asitler

Bütün proteinler doğal olarak oluşan 20 çeşit amino asitten oluşmuşlardır. Dolayısı ile proteinleri bir zincire, amino asitleri ise o zinciri yapan halkalara benzetebiliriz. Ancak, 20 amino asitin hemen hepsi ortak bir omurgaya sahipse de, yan zincirleri (R) farklılık gösterir. Bu yan zincirler sayesinde her protein farklı bir yapı ve fonksiyon kazanır.



Yukarıdaki genel yapı 19 amino asit için geçerli iken, prolinde yan zincir (R) azot atomuna bağlıdır ve dolayısı ile prolin bir "imino asit"tir. Alfa-karbon atomuna **asimetrik karbon** atomu denir ve glisin hariç tüm amino asitlerde vardır. Bu nedenle alfa karbon atomuna **kiral merkez** (dört farklı gruba bağlı) de denir. Böyle bir yapının birbiri üstüne çakıştırılmayan iki ayna görüntüsü vardır. Bu iki forma **enantiyomer** veya **stereoizomer** denir:



**Stereoizomerler** aynı moleküler formüle ve aynı çeşit atomların herhangi bir moleküle bağlı olduğu maddeler olup, sadece bu atomların uzaydaki (üç boyutlu yapıdaki) dizilişleri bakımından farklılık gösterirler. **Enantiyomerler** ise en az bir kiral atomun varlığına ihtiyaç duyan stereoizomerler olup birbirlerini ayna görüntüsü olan iki maddeyi ifade eder. **Kiral karbon** (asimetrik karbon) dört farklı grubun bağlandığı karbon atomudur. **Enantiyomerler** birbirlerinden D veya L formu olarak ayrılırlar. **Diastereomerler** birbirinin ayna görüntüsüne sahip olmayan stereoizomerler olup kiral atomun olmasına gerek göstermezler. **Epimerler** birden fazla asimetrik atoma sahip diastereoizomerler olup sadece bir asimetrik karbon atomunun konfigürasyonu (karbona bağlı grupların ayrı konumlarda olması, örneğin sağda veya solda) ile birbirlerinden farklıdır. **Anomerler** karbonhidrat epimerlerinin özel bir formu olup özellikle anomerik karbon atomu bakımından farklıdır. **Cis-trans izomerizm** çift

bağ tarafından sağlanan bir özelliktir. Eğer çift bağın iki ucundaki gruplar aynı yönde ise *Cis*, ters yönde ise *trans* konfigürasyon meydana gelir.

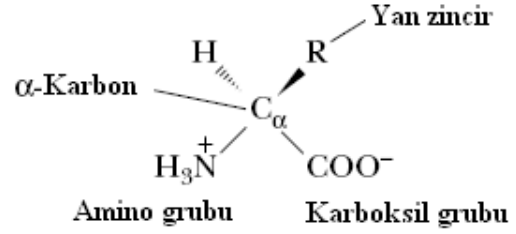
Proteinlerin hepsi L-amino asitlerden meydana gelmişlerdir. L-amino asitlerde (L=levo yani sol) alfa-amino grubu asimetrik karbon atomunun solunda, D-amino asitlerde (D=dekstro yani sağ) ise sağında bulunur. Kiral merkezler ayrıca **optik aktivite** gösterirler (her izomer ışığı farklı kırar).



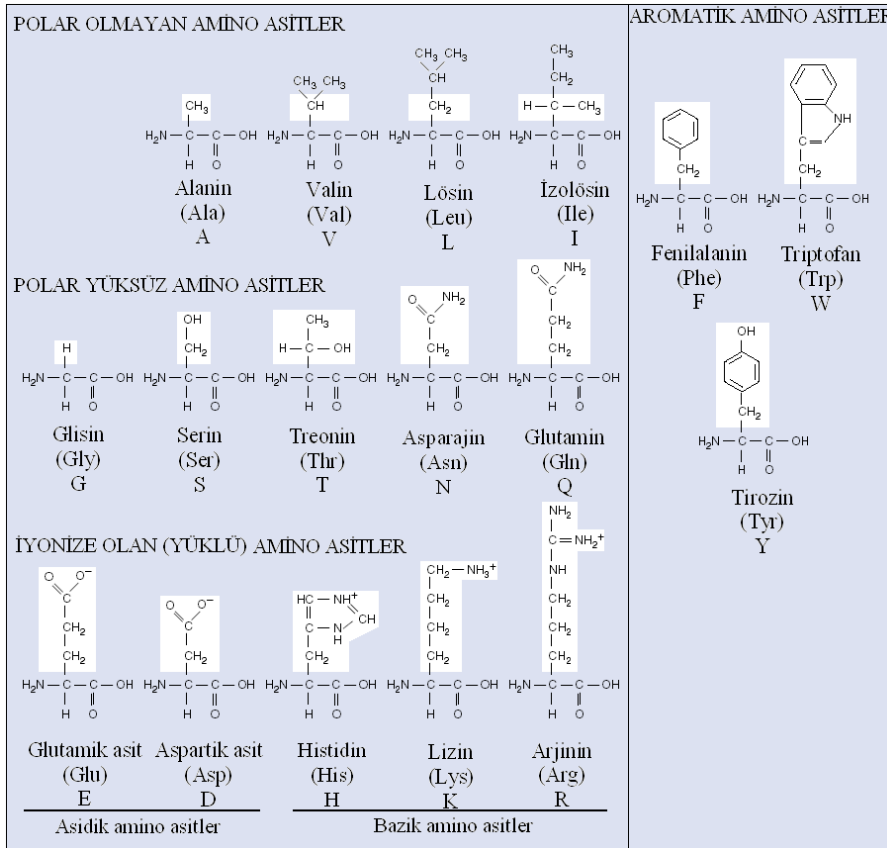
## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

### 4.1.1 Amino asitlerin genel yapısı

Glisin hariç, tüm amino asitlerde alfa karbon atomu vardır. Glisinin yan zincirinde H atomu bulunduğu için asimetri bozulmuştur. Alfa karbonu ( $\alpha$ -C), karboksil ( $\text{COOH}$ ) grubuna bağlı ilk karbon atomunu ifade eder. Karboksil grubundan itibaren 2. karbona  $\beta$ -karbon, 3. karbona  $\gamma$ -karbon, vb. adı verilir. Prolin hariç, diğer tüm 19 amino asitler  $\alpha$ -C atomuna bağlı karboksil, amino ve yan zincir (R) taşırlar. Diğer bir deyimle prolin hariç diğer bütün amino asitler serbest bir  $\alpha$ -amino ve serbest bir  $\alpha$ -karboksil grubuna sahiptir. Fizyolojik pH'da (yaklaşık pH 7.4) karboksil grubu ( $\text{COOH}$ ) ayrışırken ( $\text{COO}^-$ ), amino ( $\text{NH}_2$ ) grubu protone olur ( $\text{NH}_3^+$ ). Tüm proteinlerde bu karboksil ve amino grubu arasında peptid bağı oluştuğundan, bu tür reaksiyonların (ayırışma veya proton kazanma) olması mümkün değildir. Dolayısıyla bir proteinin özelliğini belirleyen, esas olarak amino asitlerin yan zincirleri (R)'dir. Dolayısıyla amino asitler, yan zincirlerinin özelliklerine göre sınıflandırılırlar.



### 4.1.2 Amino asitlerin sınıflandırılması



Yanda verilmiş olan 20 çeşit amino asit proteinlerin yapısına giren standart amino asitlerdir. Ancak, bilinmektedir ki, protein sentezinden sonra bazı standart amino asitler modifiye olabilmektedir. Yine, canlıda bulunup da proteinlerin yapısına girmeyen başka amino asitler de mevcuttur. Ancak, doğada her ne kadar 300 kadar farklı amino asit çeşidi tanımlanmışsa da, bunlardan sadece yukarıdaki 20 tanesi genetik kodun deşifre edilmesi ile protein sentezine girerler.

Yukarıda verildiği gibi, amino asitler yan

zincirleri (R)'nin yapısına göre sınıflandırılabilirler. Protein yapısına giren 20 amino asit sahip oldukları farklı yan zincirlerden dolayı farklı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bu standart 20 çeşit amino asit farklı şekilde gruplandırılabilir. En yaygın gruplamalardan biri onların yan zincir polaritesine dayanarak yapılan dördü gruplamadır: (1) Polar olmayan veya hidrofobik amino asitler, (2) Polar fakat yüksüz (nötr) amino asitler, (3) Asidik amino asitler ve (4) Bazik amino asitler.

#### 4.1.2.1 Polar olmayan amino asitler

Bunlar yan zincir olarak alkil (-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) grupları içeren amino asitleri (ör. alanin, valin, lösin ve izolösin), halkasal bir yan zinciri olan prolini, sülfür atomu içeren iki amino asitten biri olan metionini, ve üç aromatik amino asitten ikisini (fenilalanin ve triptofan) içerir. Triptofan bu grupta sınırdadır bulunur. Çünkü, bu amino asit indol halkasındaki N-H'nin konumundan dolayı su ile kolayca bağ yapar.

#### 4.1.2.2 Polar, yüksüz (nötr) amino asitler

Amino asitlerin molekül ağırlıkları 90-140 arasında değişir. Aşağıda her amino asit kendilerine has özellikleri ile ele alınmışlardır.

##### **Glisin**

Glisin en küçük ve aynı zamanda en basit amino asittir. Yan zincirinde bir hidrojen atomu bulunur. Dolayısı ile alfa-karbon atomuna sahip olmayan yegane amino asittir. Küçük yapısından dolayı bazı proteinlerde helezon (sarmal) oluşumunda rol oynar (ör. kollajen). Nispeten küçük yapısından dolayı bu amino asitin girmiş olduğu bölgelerde polipeptid zincirine daha elastik bir konformasyon kazandırır. Her ne kadar birçok proteinin yapısında az miktarda bulunsada bazı proteinlerde oldukça yüksek oranlarda bulunur. Ör. kollajendeki toplam amino asit kompozisyonunun % 30'undan fazlası bu amino asittir.

##### **Alanin**

Alanin glisinden sonraki en küçük amino asittir. Yan zincirinde bir tane metil grubu vardır. Dolayısı ile hidrofobik olan bu amino asit lösinde sonra proteinlerin yapısında en bol bulunan amino asitlerden biridir. Alanin kaslarda piruvatın glutamatla transaminasyonundan meydana gelirken, karaciğerde tersi reaksiyonla alanin piruvata dönüşür.

##### **Valin, lösin, izolösin ve metionin**

Bu amino asitlerin yan zincirleri metilen (-CH<sub>2</sub>-) ve metil (-CH<sub>3</sub>) gruplarından oluşur ve en önemli özellikleri alifatik (hidrofobik) bir yan zincire sahip olmalarıdır. Bu nedenle bu amino asitler yan zincirleri ve diğer polar olmayan amino asitler (ör. Aromatik amino asitler) ile bir araya toplanırlar ve suyu iterler. Dolayısı ile bu amino asitler proteinlerin hidrofobik bölgelerinde daha yoğun bulunurlar. R grubu hidrokarbon (C ve H'den oluşan) böyle amino asitlere **alifatik amino asitler** adı da verilir. Metionin sistein gibi kükürt içeren bir amino asittir. Bir metionin türevidir olan *S-adenozil metionin* çeşitli karbon transfer reaksiyonlarında "metil grubu sağlayıcısı" olarak görev yapar. Aynı zamanda bir şelatlama ajanı olan metionin, karnitin, lesitin, fosfatidilkolin ve diğer fosfolipidlerin sentezinde önemli role oynar. Metionin yan zincirindeki kükürt (sülfür) atomu hava ve peroksidlerle kolayca oksidasyona uğrayabilir.

##### **Prolin**

Prolin amino grubu yerine bir "imin" grubu taşıyan tek amino asittir. Bu halkasal amino asit kompakt bir alifatik yan zincire sahiptir. Kaba yan zincirinden dolayı, proteinlerdeki alfa-sarmal yapıyı bozan bir özelliği vardır. Yani diğer bir deyimle, prolin sahip olduğu geniş yan grup nedeni ile proteinlerde düz zincirde şişkinliklere neden olur. Bu amino asit girmiş olduğu proteinlerde glisine tam zıt bir etki yapar (yani protein elastikiyetini azaltır).

Bir proteinde (ör. kollajen) bir çok prolin veya hidroksi-prolin araka arkaya gelirse bir prolin sarmali oluşur.

## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

### Serin ve treonin

Bu amino asitlerin de yan zincirleri küçük ve alifatiktir. Ancak, yan zincirler farklı olarak polar bir hidroksil grubu taşırlar. Bu hidroksil grupları post-translasyonel (translasyon sonrası) modifikasyonların (ör. fosforilasyon ve glikozilasyonun) gerçekleştiği yerlerdir.

### Sistein

Sistein yan zincirinde hidrofobik  $-CH_2-$  ve bir sülfidril (tiol,  $-SH$ ) grubu içerir. Tiol grubu amino asit yan zincirleri içinde en reaktif olanıdır ve bu özellik birçok enzim tarafından kullanılır. Sisteinlerdeki bu tiol grubu birçok metal iyonu (bakır, demir, çinko, molibden, mangan) ile değişen karrallıklarda kompleksler oluşturur. Bu durum bazı proteinlerin (ör. çinko-parmak transkripsiyon faktörleri) metalleri yüksek spesifite ile bağlamalarında rol oynar. Sisteinin sülfür atomu birçok oksidasyon durumunda bulunabilir. Ancak, disülfid oksidatif ortamda en yaygın bulunan formudur. **Disülfid bağları** iki sistein arasında sülfidril gruplarının karşılıklı gelerek oksidasyonu ile oluşurlar ve daha çok hücre dışına salınan proteinlerde görülürler. İki adet sisteinin bir disülfid bağı ile bağlanmasından oluşan yapıya **sistin** denir.

**Şekil:** Disülfid bağı. Bir kovalent bağ olan disülfid bağı iki sistein amino arasında oluşur. Dolayısı ile birden fazla sistein içeren bir proteinde bu çeşit bağ yapısını görmek olasıdır. İki bağımsız sisteinin sülfidril (tiyol) grupları arasında oluşan oksidasyonla oluşan disülfid köprüleri ile bu bağımsız amino asitler (sistein) bir arada tutulur. Bu yeni bileşiğe "sistin" denir.

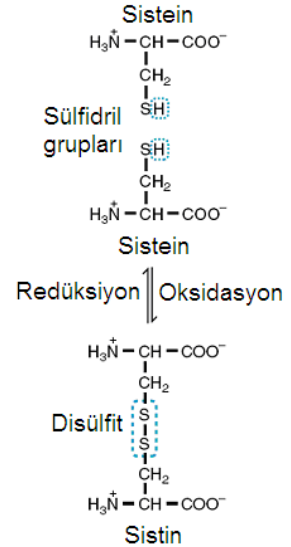
Bu şekilde oluşan köprüler bir çok proteinde (örneğin, insülin) görülür ve o proteini daha kararlı bir hale getirirler. Bu amino asit (sistein) en fazla yapısal özelliği olan proteinlerde bulunur (ör. keratin). Kovalent yapıda olan bu disülfid bağları sülfidril gruplarının hava ile temas etmesi ve böylece oksitlenmesi sonucu oluşurlar ve protein ikincil ve üçüncül yapıyı oluşturacak katlanmaları yaparken proteine büyük bir dayanıklılık kazandırır.

### Aspartik asit ve glutamik asit

Fizyolojik pH'da (pH 7.0) bu amino asitlerin yan zincirleri negatif yüklü olup oldukça poladırlar. Dolayısı ile aspartik asit ve glutamik asit aynı zamanda **asidik amino asitler** olarak bilinirler (her biri fazladan birer karboksil grubuna sahip olduğu için). Bu iki amino asit aynı zamanda oldukça etkili birer metal **şelatör**lerdir (aynı metl iyonlarını bağlarlar). Her ne kadar glutamik asit yan zincirinde bulunan ekstra bir metilen ( $-CH_2-$ ) grubu ile aspartik asitten farklılık gösterse de, her iki amino asit girdikleri peptidi yapıya oldukça farklı özellikler kazandırır. **Aspartik asit** (iyon formu **aspartat** olarak bilinir) asparajinin karboksilik asit analogu olup, bir nörotransmitter olarak görev yapar. Aynı zamanda bir üre döngüsü metaboliti olup, glukoneogenezde de rol alır. **Glutamik asit** (iyon formu **glutamat** olarak bilinir) beyindeki en önemli nörotransmitterlerden biridir. Aynı zamanda diğer bir nörotransmitter olan GABA'nın (gama amino butirik asit) da prekürsörüdür.

### Asparagin ve glutamin

Asparagin ve glutamin, asidik amino asitler olan aspartik asit ve glutamik asitin "amid formları"dır. Yani bunların yan zincirleri birer amiddir. Glutamin, amino gruplarının transferinde glutamatla beraber önemli rolü olan bir amino asittir. Her iki amino asit (asparagin ve glutamin) asit veya bazla kolayca asit formlarına (aspartik asit ve glutamik asit) dönüştürülebilirler. Amid yan zincirleri polar olup hidrojen bağı sağlayıcısı veya hidrojen bağı alıcısı olarak davranabilirler. Asparagin yan zincirleri bazı yaygın post-translasyonel modifikasyonların olduğu yerlerdir.



### **Lizin ve arginin**

Fizyolojik pH'da (pH 7.0) bu amino asitlerin yan zincirleri pozitif yüklü olup oldukça polardırlar. Dolayısı ile lizin, arginin ve aynı zamanda histidin **bazik amino asitler** olarak bilinirler (her biri birden fazla amino grubuna sahip olduğu için). Arjinin üre döngüsünde ornitinden sentezlenebilse de esansiyel bir amino asit olarak kabul edilir (özellikle çocuklarda). Bu amino asit vücuttaki amonyağın dönüştürülmesinde görev alır ve aynı zamanda damar gevşetici bir rolü olan nitrik oksit'in (NO) sentezinde görev yapar. Bazik karakter gösteren proteinler bu 3 amino asidi yüksek oranlarda içerirler (örneğin, histon proteinler). Bu nedenle bir proteinde bazik amino asitlerin asidik amino asitlere oranı 1.0'dan büyükse (lizin+arjinin/glutamik asit + aspartik asit) bu proteine bazik protein, 1.0'den küçük ise asidik protein denir.

### **Histidin**

İmidazol yan zincirine sahip tek amino asittir. Bu yan zincirinden dolayı bir çok enzimin katalitik merkezinde ve mettalloproteinlerin (ör. hemoglobinin) metal koordinasyon bölgelerinde bulunur. Bu özelliklerinden dolayı histidin genellikle enzim katalizi ile ilişkili bir amino asittir. Histidinin imidazol yan zinciri genellikle metal iyonlarının şelatlanmasında kullanılırlar. Bu amino asit aynı zamanda histamin ve karnozinin prekürsürüdür.

### **Fenilalanin, tirozin ve triptofan**

Nispeten polar olmayan alifatik (hidrofobik) yan zincirlere sahip diğer amino asitler ise bu aromatik amino asitlerdir. Yukarıdaki diğer alifatik amino asitler gibi bu amino asitlerin yan zincirleri de sudan çok kendi aralarında ve diğer alifatik yan zincirlerle interaksiyona girerler. Bu hidrofobik karakterlerinden dolayı bu amino asitler katlanmış (yani sekonder ve tersiyer yapıda) bir proteinde genellikle kor kısımda (suyun olmadığı kısımda) bulunurlar. Fenilalaninin aromatik yan zinciri rekatif değilken, tirozinin aromatik halkasına bir hidroksil (OH) grubu bağı olduğundan ve hidrojen bağı yapabildiğinden bu amino asit nispeten reaktiftir. Dolayısı ile birçok enzimin aktivitesinde bu amino asitin (tirozinin) özel önemi olup yan zinciri çeşitli post-translasyonel modifikasyonlar (ör. tirozin kinazlarla fosforilasyon) için uygun bir ortam oluşturmaktadır. Fenilalaninin önemli kısmı vücutta enzimatik olarak tirozine dönüşür. Bu dönüşüm gerçekleşmezse yaygın olarak bilinen bir amino asit metabolizma bozukluğu olan *fenilketonüria* oluşur. Fenilalaninden oluşan veya doğal olarak bulunan tirozin **L-DOPA**, **epinefrin (adrenalin)** ve **norepinefrin (noradrenalin)** gibi bazı katekolaminlerin öncül maddesidir. Ayrıca, tiroid (ör. tiroksin) hormonları, deriye renk veren "melanin" pigmenti da tirozinden yapılırlar. Triptofanın en önemli özelliği tüm amino asitler içinde en büyük yan zincire sahip olmasıdır. Triptofan büyük bir "indol" yan zincire sahip olup, girmiş olduğu proteine o bölgede büyük bir hacim kazandırır. Triptofan bir nörohormon olan **melatonin** ve bir nörotransmitter olan **serotonin**in prekürsürüdür. Bu aromatik amino asitler (fenilalanin, tirozin ve triptofan) insanlar tarafından üretilemezler. Yani bunlar **esansiyel amino asitler**dir. Ancak bitkiler ve bakteriler bu amino asitleri sentezleyebilirler. Her 3 amino asit de ultraviyole ışığı (UV)\* absorbe eder (soğurur). Bundan dolayı 280 nm dalga boyunda proteinlerin konsantrasyonunun ölçülmesi bu amino asitlerin aromatik yan zincir özelliklerinden yararlanılarak yapılan bir işlemdir.

## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

### Absorpsiyon spektroskopisi

Işık absorbansının ölçülmesi biyolojik moleküllerin analizinde önemli bir araçtır. Bir solüsyonun belli bir dalga boyundaki ışık absorpsiyonu, o solüsyondaki madde konsantrasyonu ve ışığın geçmiş olduğu alanın kalınlığı ile direkt ilişkilidir. Bu iki ilişki Beer-Lambert kanununda,

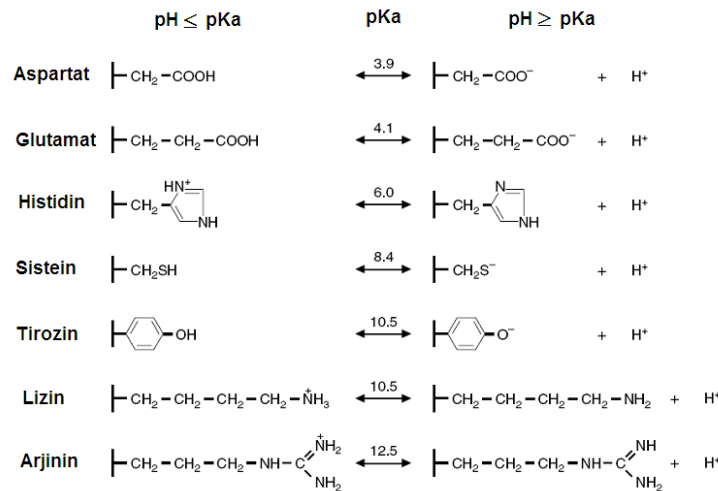
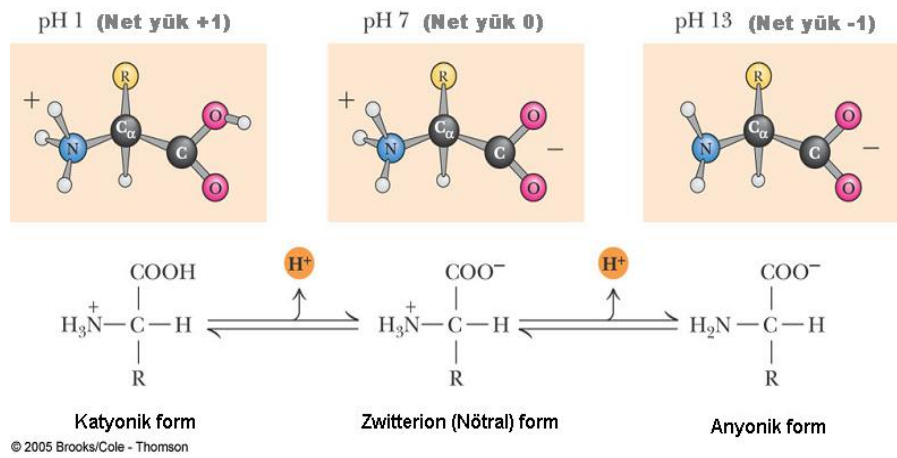
$$\log I_0/I = \epsilon cl \text{ ve } \log I_0/I = A \text{ (absorbans) olduğundan, } A = \epsilon cl$$

denkleminde anlamını bulur. ( $I_0$ = solüsyona gelen ışık yüzdesi,  $I$ = solüsyondan çıkan ışık yüzdesi,  $\epsilon$ = molar absorpsiyon sabitesi veya diğer bir deyimle ekstinksiyon sabitesi,  $c$ =molar konsantrasyon,  $l$ =ışık yolu veya küvet kalınlığı ki genellikle 1 cm olarak alınır). Absorbans (A) direkt olarak ışığı absorbe eden maddenin konsantrasyonu ile orantılı (lineer)'dir.

### 4.1.3 Amino asitlerin iyonik özellikleri

Amino asitler sulu ortamda iyonize halde bulunurlar ve asit veya baz şeklinde hareket edebilirler. Amino asitlerden bir adet karboksil ve bir adet amino grubu içerenleri böyle bir ortamda tamamen iyonize halde bulunur ki buna **zwitteryonlar** (hibrit) denir. Her biri bir pozitif ve bir negatif yük içerir.

Dolayısı ile net yükü sıfır (nötr) olan bu formlar elektrik alanda hareket etmezler.



**Şekil:** yan zincir (R)'i iyonize olabilen amino asitler ve ayrışım sabiteleri ( $K_a$ ). Ortam pH değeri arttıkça bazı amino asitlerin yan zincirinin yükü sıfırdan -'ya bazılarının ise +'dan sıfıra gider.

Hücreler ayrıca **hidroksiprolin**, **hidroksilizin**, **metilizin** gibi standart olmayan amino asitleri de içerirler. Fibröz bir protein olan elastinde bulunan ve dört adet lizinden oluşan **desmozin** de bir standart olmayan amino asittir. **Selonosistein**, sisteindeki oksijen yerine bir selenyum içeren ve glutasyon peroksidaz ve birkaç diğer enzimin yapısına giren diğer bir amino asittir. Bu gibi, hücrede bulunan ancak direkt protein yapısına girmeyen 300 kadar standart olmayan amino asit keşfedilmiştir. Üre döngüsünde ve argininin sentezinde önemli **ornitin** ve **sitrullin** de birer amino asittir ancak proteinlerin yapısına girmezler.

**Tablo** Amino asitlerin yan zincirleri ve diğer özellikleri ile ilgili faydalı bilgiler

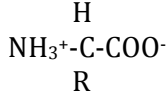
Amino asit	Kısaltma-Sembol	M <sub>r</sub>	pK <sub>a</sub> değerleri			pI	Hidropati indeksi	Proteinlerdeki yaklaşık bulunma oranı
			pK <sub>1</sub> (-COOH)	pK <sub>2</sub> (-NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )	pK <sub>R</sub>			
<b>Polar olmayan, alifatik yan zincirli</b>								
Glycine	Gly G	75	2.34	9.60		5.97	-0.4	7.2
Alanine	Ala A	89	2.34	9.69		6.01	1.8	7.8
Proline	Pro P	115	1.99	10.96		6.48	1.6	5.2
Valine	Val V	117	2.32	9.62		5.97	4.2	6.6
Leucine	Leu L	131	2.36	9.60		5.98	3.8	9.1
Isoleucine	Ile I	131	2.36	9.68		6.02	4.5	5.3
Methionine	Met M	149	2.28	9.21		5.74	1.9	2.3
<b>Aromatik yan zincirli</b>								
Phenylalanine	Phe F	165	1.83	9.13		5.48	2.8	3.9
Tyrosine	Tyr Y	181	2.20	9.11	10.07	5.66	-1.3	3.2
Tryptophan	Trp W	204	2.38	9.39		5.89	-0.9	1.4
<b>Polar, yüklü yan gruplar</b>								
Serine	Ser S	105	2.21	9.15		5.68	-0.8	6.8
Threonine	Thr T	119	2.11	9.62		5.87	-0.7	5.9
Cysteine	Cys C	121	1.96	10.28	8.18	5.07	2.5	1.9
Asparagine	Asn N	132	2.02	8.80		5.41	-3.5	4.3
Glutamine	Gln Q	146	2.17	9.13		5.65	-3.5	4.2
<b>Pozitif yüklü yan gruplar</b>								
Lysine	Lys K	146	2.18	8.95	10.53	9.74	-3.9	5.9
Histidine	His H	155	1.82	9.17	6.00	7.59	-3.2	2.3
Arginine	Arg R	174	2.17	9.04	12.48	10.76	-4.5	5.1
<b>Negatif yüklü yan gruplar</b>								
Aspartate	Asp D	133	1.88	9.60	3.65	2.77	-3.5	5.3
Glutamate	Glu E	147	2.19	9.67	4.25	3.22	-3.5	6.3

## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

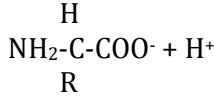
**Tablo:** Proteinlerde iyonize olan grupların tipik pKa değerleri.

Ayrışan grup	pKa aralığı
α- Karboksil	3.5–4.0
Asp ve Glu R karboksili	4.0–4.8
Histidin imidazolu	6.5–7.4
Sistein SH'ı	8.5–9.0
Tirozin OH'i	9.5–10.5
α-Amino	8.0–9.0
ε-Amino (lizin için)	9.8–10.4
Arjinin guanidinyum'u	~12.0

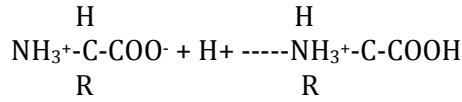
Amino asitler hem asit ve hem de baz gibi davranabilirler. Örneğin, alaninin zwitteryon formu (nötr hali),



Hem bir asit (proton verici),

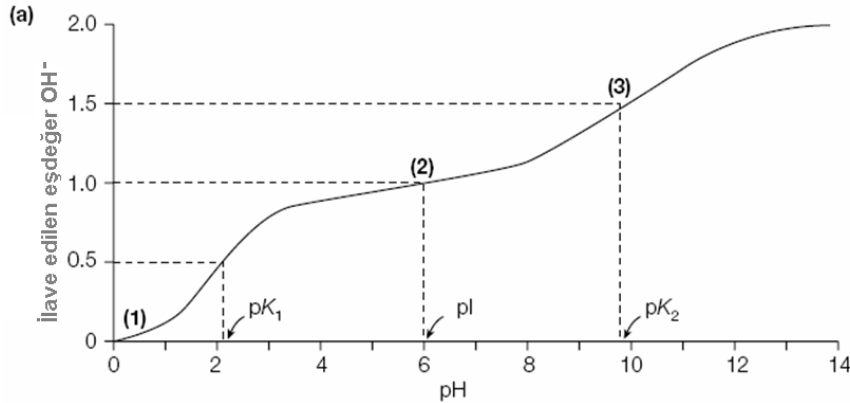


Hem de bir baz (proton alıcı),

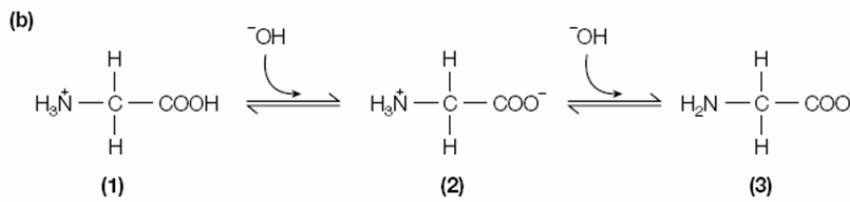


olarak davranabilir. Bu çeşit ikili özellik gösteren maddelere **amfoterik** veya **amfolit** adı verilir.

Amino asitler bu asit ve baz gruplarından dolayı karakteristik titrasyon eğrilerine sahiptirler. Titrasyon, ortama azar azar proton ilavesi veya ortamdan proton alınması ile olur. Her molekül baz eklenmesine karşılık amino asit molekülünden bir adet proton ayrılır. Örneğin glisinini ele alırsak, asetik asit gibi monoprotik asit olan bu amino asit düşük pH (yüksek H<sup>+</sup> iyon konsantrasyonlu bir ortamda) tamamen protone halde bulunur: NH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH. Titrasyon eğrisinin ilk basamağının ortasında COOH grubu protonunu kaybeder ve dolayısı ile eşit mol konsantrasyonda NH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH ve NH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup> bulunur. Bu nokta aynı zamanda tamponlama kapasitesinin yüksek olduğu ilk pKa değerini verir ve pH titre edilen grubun pKa'sına eşittir. (pKa'nın iyonizasyon reaksiyonunun denge sabitesi olduğunu hatırlayınız ve aynı zamanda bir grubun proton verme eğilimini ifade eder. pKa'da 1 ünitelik artış, örneğin, 4.8'den 5.8'e çıkması deprotonasyonda 10 kat etki yapar).



**Şekil:** Glisinini iyonizasyonu. (a) Glisinini titrasyon eğrisi, (b) glisinini ayrışması. Titrasyon eğrisinde (a) verilen (1), (2) ve (3) ayrışımındaki (b) yapılara karşılık gelmektedir.

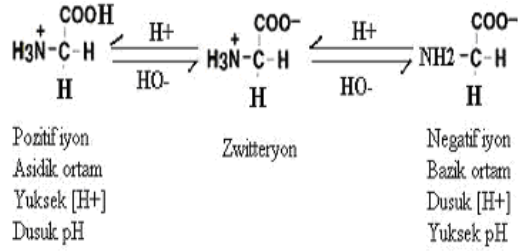


Titrasyona devam edersek, yani baz eklemeye (örneğin NaOH) devam edersek, ikinci bir noktaya ulaşıyoruz ki, bu noktada glisin hemen hemen tamamen NH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup> formunda bulunur, yani dipolar bir iyon şeklinde. İki pKa arasındaki bu nokta izoelektrik nokta veya



izoelektrik pH olarak bilinir ve pI şeklinde ifade edilir. Bu noktada glisin tamamen iyonize formda bulunur ancak bir adet negatif ve bir adet pozitif yük taşıdığından, net bir elektrik yükü taşımaz (zwitteryon formunu hatırlayınız). İzoelektrik nokta (pI) değeri iki pKa'nın aritmetik ortalaması alınarak bulunur. Örneğin glisin için pKa1= 2.34 ve pKa2=9.60 olduğundan, bu amino asitin pI'sı,  $pI = (pK_{a1} + pK_{a2})/2 = 5.97$ 'dir.

Titrasyon eğrisinin ikinci basamağında glisinin  $NH_3^+$  grubundan bir proton ayrılır ki bu noktada ikinci tamponlama bölgesi ( $pK_{a2}$ ) bulunur. Titrasyon yaklaşık pH =12'de tamamlanır. Burada en yoğun bulunan iyonik bileşik  $NH_2-CH_2-COO^-$ 'dur.



Değişik pH ortamlarında glisin amino asitinin bulunduğu 3 durum (asidik, bazık, ve nötr) esasen bütün amino asitler için geçerlidir. Ancak, nötr amino asitler iyonize olabilen birer amino ve karboksil gruplarına sahipken, bazık amino asitler bir karboksil ve en az iki amino grubu, asidik amino asitler ise bir amino ve en az iki karboksil grubuna sahiptirler. Dolayısı ile nötr amino asitler 2 adet pK değerine (biri asidik diğeri bazık), asidik ve bazık amino asitler en az 3 adet pK değerine sahiptirler (bulundukları ikinci amino veya karboksil gruplarından dolayı). Amino asitler buldukları ortama göre hem asidik ve hem bazık karakter gösterebilirler. Bu üç formun ortamdaki miktarları ortam pH'sına bağlıdır. Amino asitlerin zwitteryon formunda bulunduğu (nötr) bölge onların aynı zamanda izoelektrik noktasını (pI) verir. Burada amino asitler net negatif veya pozitif yük taşımadıklarından elektrik ortamda hareket etmezler (pozitif yük= negatif yük olduğundan). Asidik ortamda (pH<pI), pozitif iyon taşıyan türlerin konsantrasyonu artarken, zwitteryon formunda bulunan moleküllerin konsantrasyonu azalır (denge sola kayar). Ancak, bazık bir ortamda (pH>pI) negatif iyonun konsantrasyonu artarken yine zwitteryon formun konsantrasyonu azalır (denge sağa kayar). nötr amino asitler için bu yapısal değişimler pH değişimlerine direnç gösterir (yani tampon gibi davranırlar). pI değerinin 2 pH birimi altındaki ve 2 pH üzerindeki pH'larda amino asitin % 98'inden fazlası zwitteryon formunda bulunurken, oldukça asidik ortamda (pH $\approx$  1.0) nötr amino asitler % 90'in üzerinde pozitif iyon olarak bulunur. Oldukça bazık ortamda (pH $\approx$  12.0) nötr amino asitler % 90'in üzerinde negatif iyon şeklinde bulunurlar. Bir nötr amino asit için:

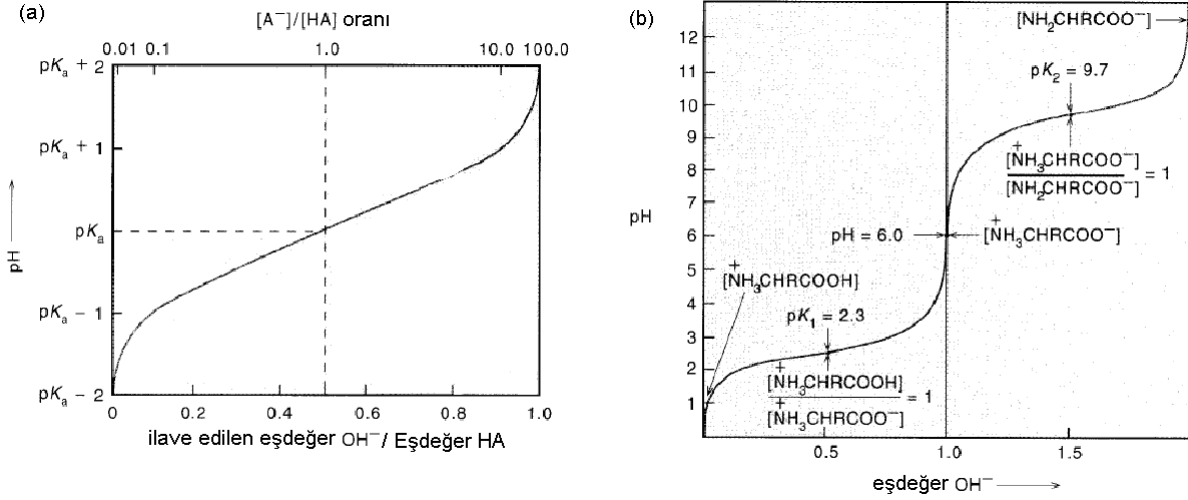
pH= pI  $\pm$  2.0 ise > % 98 zwitteryon

pH $\approx$  1.0 ise > % 90 pozitif iyon

pH $\approx$ 12.0 ise > % 90 negatif iyon

Asidik ve bazık amino asitlerin yapısı pH değişimlerinden daha değişik (hızlı) etkilenir. pH=pI olduğu zaman bu amino asitlerde bir amin veya karboksil grubu yüksüz bulunurken amino asit zwitteryon formunda bulunur (genellikle önce alfa karbon atomuna bağlı amino veya karboksil grupları iyonize olur). Ortam pH'sı daha da artarsa ((H<sup>+</sup> iyon konsantrasyonu düşerse) asidik amino asitlerin ikinci karboksili de COO<sup>-</sup> iyonize olur ve amino asit net negatif yük taşır. Ancak, ortam pH'sı düşerse (H<sup>+</sup> iyon konsantrasyonu artarsa) bazık amino asitlerin ikinci amino grubuna da bir proton (H<sup>+</sup>) bağlanır ve amino asit net pozitif yük taşır. nötr amino asitlerin tersine, pI değerinin 2.0 birim altındaki veya üstündeki pH'larda bu amino asitlerin % 90 fazlası net yüklü iyonlara dönüşmüş haldedirler (zwitteryon değil). Hatırlanması gereken önemli bir nokta, bütün amino asitlerin (asidik, bazık veya nötr) amino ve karboksil grupları fizyolojik pH'da (pH $\approx$  7.0) iyonize halde bulunurlar.

## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER



**Şekil:** Tipik bir zayıf asit solusyonunda eklenen eşdeğer orandaki baza bağlı olarak pH değişimi (a). pKa'da  $[A^-] = [HA]$  olduğuna dikkate ediniz; Alaninin titrasyon eğrisi (b). Her önem noktadaki iyonik türlerin oranı belirtilmiştir.

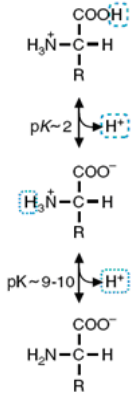
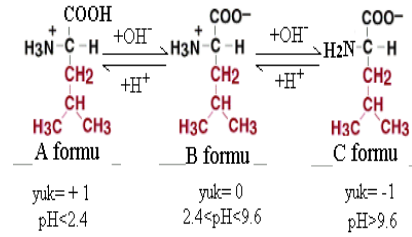
Bir önceki sayfadaki gibi titrasyon eğrilerinden önemli bilgiler sağlanabilir. İyonize olabilen grupların (ör,  $NH_3$  ve  $COOH$ ) pKa'larının hesaplanmasının yanında, bu grupların özellikleri hakkında da bize bilgi verir. Örneğin, pKa'sı 2.34 olan glisin COOH grubu, pKa'sı 4.76 olan asetik asitin COOH grubundan 100 kattan daha fazla asidiktir (yani daha kolay iyonize olur). Bunu nedeni, amino asitte COOH'a yakın bölgede bulunan pozitif yüklü amino ( $NH_3^+$ ) grubundan kaynaklanır. Titrasyon eğrisinden sağlanabilecek ikinci önemli bilgi ise titre edilen maddenin tamponlama özelliğinin bulunmasıdır. Örneğimizde glisin için iki tamponlama bölgesi vardır (iki adet iyonize grup içerdiğinden). Bir tanesi pKa<sub>1</sub> bölgesinde ikincisi ise pKa<sub>2</sub> bölgesindedir. pKa ± 1.0 tamponlaşmanın en iyi yapıldığı bölgeye denk gelir (yani  $2.34 \pm 1.0$  ve  $9.60 \pm 1.0$ ). Bu aralıklarda, tampon ilave edilecek asit veya baza karşı maksimum direnç göstererek pH'nın büyük ölçüde değişmemesini sağlar. pH > pI ise amino asit negatif yüklü, pH < pI ise amino asit pozitif yüklü duruma geçer (bu durum proteinler için de geçerlidir). Örneğin, arjinin ve lizin yan zincirinde bulunan bazik gruplardan ( $NH_2$ ) dolayı fizyolojik pH'da (pH=7.5) pozitif yüklüdürler ( $NH_3^+$ ).

Bir adet karboksil ve bira adet amino grubu içeren amino asitlerin hepsi, glisine benzer titrasyon eğrilerine sahiptir. Ancak, R grubu da iyonize olabilen amino asitler daha kompleks titrasyon eğrilerine sahiptirler. Bu çeşit amino asitlerde iki yerine üç titrasyon basamağı ve dolayısı ile üç adet pKa'ya sahiptirler. Çünkü böyle amino asitlerde (örneğin asidik ve bazik amino asitler), R grubunda bir veya daha fazla  $NH_3^+$  veya  $COOH$  bulunur. Bir amino asitin veya proteinin iyonik formu herhangi bir pH değerinde belirlenebilir.

Amino asitlerden lösin için aşağıda verilen titrasyon eğrisinden anlıyoruz ki, bu amino asitin  $\alpha$ -COOH grubu pKa<sub>1</sub>= 2.4,  $\alpha$ -NH<sup>3+</sup> grubu ise pKa<sub>2</sub>= 9.6 değerine sahiptir.

Düşük pH'da (pH= 1) en çok bulunacak iyonik form A formu olup +1 yüke sahiptir ve elektrik alanında katoda (negatif kutba) doğru hareket eder. 0.5 eşdeğer baz ilavesi halinde karboksil grupların yarısı titre edilmiş olur (yani,  $[COO^-] / [COOH] = 1$ ) ve dolayısı ile Henderson-Hasselbach eşitliğine göre pH= pKa<sub>1</sub>= 2.4 olur. Amino asitin eşdeğeri miktarda (yani 1.0 eşdeğer) baz ilavesi halinde bütün karboksil grupları titre olur ( $COO^- \rightarrow COOH$ )'ken,  $NH_3^+$  gruplarında yine bir değişim meydana gelmez. Bu amino asit sadece bir adet karboksil ve bir adet amino grubuna sahip olduğundan burada  $COO^- = NH_3^+$  olur (B formu). Dolayısı ile net yük sıfır (zwitteryon) olur ve molekül elektrik alanında hareket

etmez (diğer bir deyimle nötr form). Ortama (yani zwitteryon formuna) 0.5 eşdeğer daha baz (toplam 1.5 eşdeğer) ilavesi halinde,  $\alpha$ -NH<sup>3+</sup> gruplarının yarısı titre edilmiş olur (yani, [NH<sub>2</sub>]/ [NH<sup>3+</sup>] = 1) ve dolayısı ile pH= pK<sub>a2</sub>= 9.6 olur. Ortama 0.5 eşdeğer baz daha ilavesi halinde (toplam 2 eşdeğer baz) ise yüklü amino gruplarının hemen hepsi bazik karakterli NH<sub>2</sub>'ye titre olur (C formu). Bu formda ortam pH'sı 11'den büyük olup amino asit net negatif (-1) yük (NH<sub>2</sub> ve COO<sup>-</sup>) taşır ve elektrik alanında anoda doğru hareket eder.

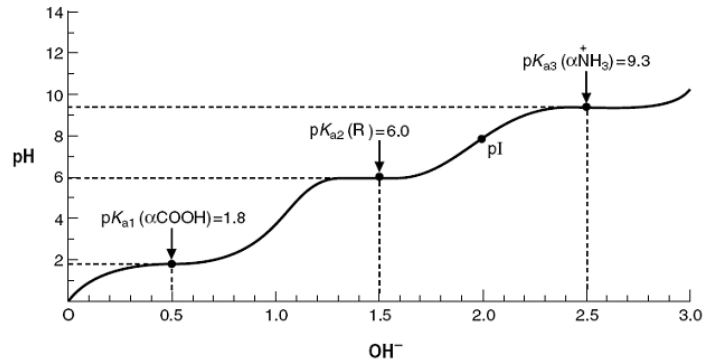


**Şekil.** Amino asitlerin  $\alpha$ -karbon atomuna bağlı karboksil (COOH) ve amino (NH<sub>2</sub>) gruplarının ayrışımı. Her iki grubun da fizyolojik pH'da (pH=7.0) iyonize durumda bulunur (COO<sup>-</sup> ve NH<sub>3</sub> şeklinde). Bazı amino asitler (ör. bazik ve asidik olanlar), bu pH'da iyonize olmuş yan zincirlere sahiptir.

Bir amino asitin nötr (zwitteryon) olduğu pH'yı tam olarak bilmek önemlidir. çünkü bu pH değeri izoelektrik pH (pI) olarak bilinir. yukarıdaki lösin gibi basit moleküller için pI değeri basit olarak iki pKa değerinin ortalamasıdır (yani, pI= pK<sub>a1</sub> + pK<sub>a2</sub>/2= 2.4 + 9.6/2= 6.0). Bazı amino asitler 3 adet pKa değerine sahip olduğundan iki adet pI değerlerine sahiptirler. (pI<sub>a</sub>= pK<sub>a1</sub>+ pK<sub>a2</sub>/2; pI<sub>b</sub>=pK<sub>a2</sub>+pK<sub>a3</sub>/2).

Amino asitlerin bir karışımdan izolasyonu, miktarlarının belirlenmesi için en geniş şekilde kullanılan teknik iyon-değişim Kromatografisi'dir (diğerleri, kağıt kromatografisi, ince-tabaka kromatografisi, vs). Bu teknikle amino asitler taşıdıkları yük ve elektrik özelliklerine göre diğerlerinden ayrılırlar. Bir amino asitin yükü ve net elektrik yükü onun titrasyon eğrisinden elde edilen pKa'sından belirlenir. Kromatografik kolonlar, belli sentetik reçinelerle doldurulur, pH'ları ayarlanır. Anyonik grupları içeren kolonlara katyon-değişim, katyonik grupları içeren kolonlara ise anyon-değişim kromatografisi denir. Her amino asitin bu kolondaki reçineye ilgisi farklıdır. Bu ilgi ortamın pH'sı ile veya tuz konsantrasyonu ile hem arttırılabilir ve hem de azaltılabilir.

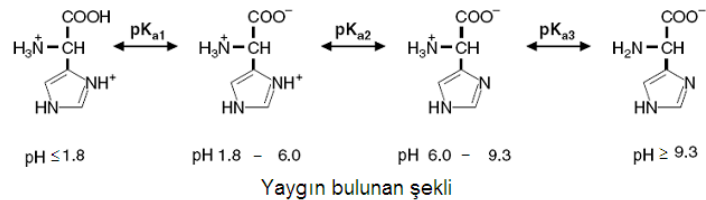
**Şekil.** Histidin için titrasyon eğrisi. En yaygın bulunan iyonik yapılar grafiğin altında verilmiştir. pI izolektrik nokta olup, buna denk gelen pH'da (9.3 + 6.0/2= 7.65 pH) histidin net bir yük taşımaz.



Amino asidin nasıl bir yüke sahip olduğu basitçe amino asidin pI'sı ile tamponun pH'sından saptanır:

$$\Delta p = pI - pH$$

$\Delta p$  pozitif ise ilgili amino asit net pozitif yük taşır. Dolayısı ile böyle bir amino asit katyon-değişim kromatografisinde reçineye daha kuvvetli bağlanır. Eğer  $\Delta p$  negatif ise amino asit net negatif yüke sahiptir ve bu kolona daha az ilgi duyar ve dolayısı ile kolondan en erken bu amino asit ayrılır.



## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

Amino asit gibi yüklü moleküller onların bir elektrik alandaki hareket farklılıklarına göre de ayırt edilir. Buna elektroforetik hareket (EH) denir. Tamponlanmış yarı katı (jet) bir ortamda bu çeşit moleküllerin hareketi yük/kütle oranına bağlıdır:

$$EH = -\Delta p / MA, \quad (MA = \text{Molekül ağırlık})$$

Eğer EH pozitif bir değere sahipse, molekül yani amino asit veya protein pozitif kutba doğru hareket eder, tersi durumda negatif kutba doğru hareket eder.

Örnek: pI değeri 9.74, MA'sı 146 olan lizin ile pI değeri 3.22 ve MA'sı 147 olan glutamik asit pH 4.7 olan bir ortamdaki hareketleri (EH) nasıl olacaktır? yukarıdaki eşitlikten görebiliriz ki,  $EH_{\text{lizin}} = -0.0345$  iken  $(-(9.74-4.7))/146 = -0.0345$ ,  $EH_{\text{glut}} = +0.01$  dir  $(-(3.22-4.7))/147 = +0.01$ . Dolayısı ile buradan çıkarabiliriz ki, lizin negatif kutba doğru hızlıca hareket edecekken, glutamik asit pozitif kutba doğru gidecektir.

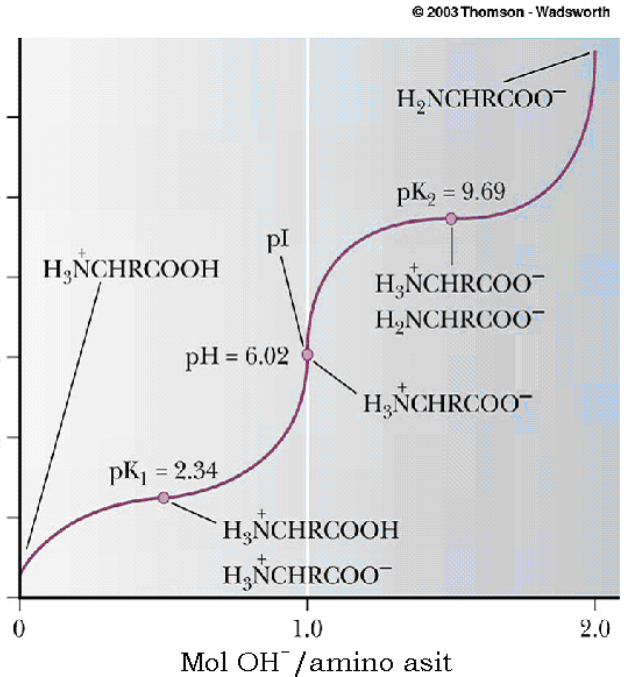
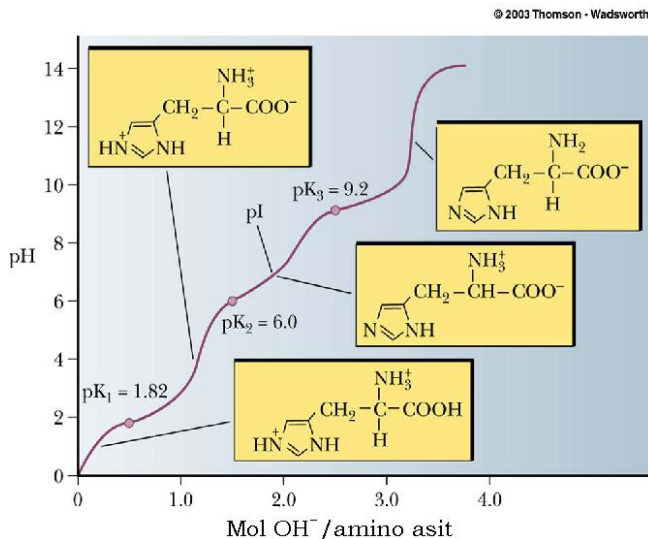
### Şekil. Alanin amino asitinin NaOH ile titrasyonu

Bu tekniğin en gelişmiş şekli yüksek performanslı sıvı kromatografisi veya İngilizce deyim ile high-performance liquid chromatography (yüksek performanslı sıvı kromatografisi)'dir. Bu teknik daha kuvvetli reçinelerle yüksek basınç altında madde ayırımına dayanır.

Tüm amino asitler karboksil ve amino grubu taşıdıklarından, kimyasal reaksiyonlara uğrayabilirler. Amino grupları asetil ve formillenirken, karboksil grupları esterleşebilir. Ninhidrin reaksiyonu en yaygındır. Bu reaksiyonla mikrogram miktarında amino asit belirlenebilir. Amino asitler ninhidrinle

beraber ısıtıldıkları zaman, serbest amino grubu taşıyan amino asitlerin hepsi menekşe renk alırlar. Proline serbest bir amino grubu içermediğinden (bu amino asit bir amino grubu içerir) sarı renk alır.

Oluşan rengin yapmış olduğu absorpsiyon ortamdaki amino asit konsantrasyonu ile direkt orantılıdır (bu tekniği, 260 em'de protein konsantrasyonun bulmaya yarayan ve aromatik amino asitlere dayanan yöntemle karıştırmayınız).



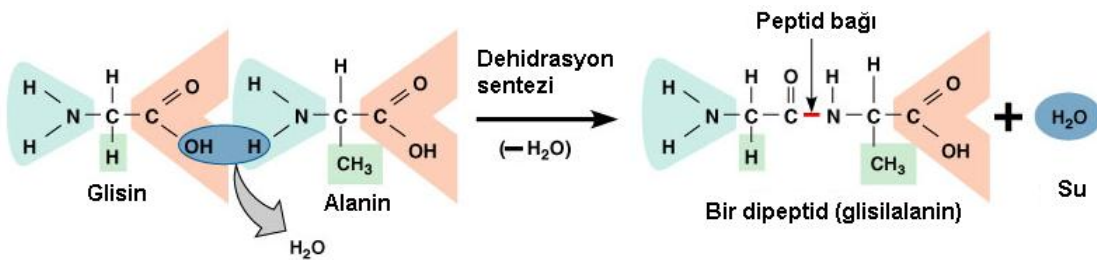
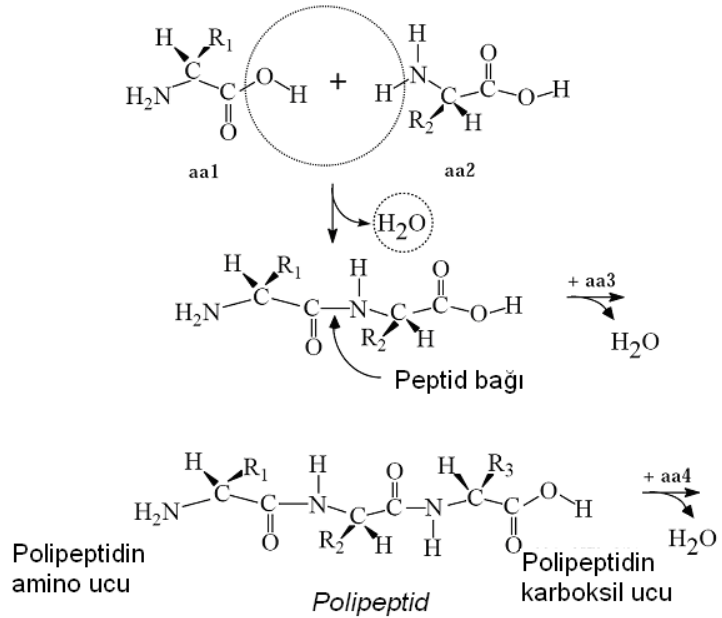
### Şekil. Histidin amino asitinin NaOH ile titrasyonu

## 4.2 Peptidler

Hücreler yüzeylerinde bulunan spesifik reseptörlere bağlanan bir çok hormon, büyüme faktörü, nörotransmitterler ve bazı toksinlerle regle olurlar. Bu maddelerin çoğu ye peptid yapıdaki hormonlar yada amino asit türevleridir. Peptid ve polipeptid arasında kesin bir ayırım yapılmamasına rağmen, 5000 daltondan küçük zincirlere peptid, daha büyük zincirlere ise polipeptid denir. Protein yapıda olmayan steroid hormonlar (örneğin kolesterol türevleri olan progesteron, testosteron, aldosteron, kortizon) ise daha çok hücre membranından içeri girme kabiliyetinde olup hücre içinde kendi spesifik reseptörlerine bağlanırlar (bu konular hormonlar ve metabolizmanın hormonal regülasyonu konularında daha detaylı verilecektir). Peptidler Amino asit polimerleridir. Büyüklükleri birkaç Amino asitlik zincirden yüzlerce Amino asitlik zincirlere kadar değişir. Bu dersimizde daha çok biyolojik olarak aktif küçük peptidlerden bahsedeceğiz. büyük peptidler genellikle proteindir ve bir sonraki dersimizde bunlar üzerinde durulacaktır. İki amino asit biri birine **peptid bağı** ile bağlanır.

Kovalent olan bu bağ böylece bir **dipeptid** oluşturur. Bu reaksiyon sonucu bir su molekülü çıkar (birinci amino asitin COOH grubundan OH ve ikinci amino asitin NH<sub>2</sub> grubundan H). Üç amino asit birbirine böyle bağlanarak bir **tripeptid**, veya birkaçı bağlanarak **oligopeptidleri** oluşturur. Bir çok sayıda amino asitin bu şekilde bağlanması ile de **polipeptidiler** oluşur.

**Şekil: Peptid Bağı.**



Bazı küçük polipeptidiler biyolojik olarak aktivite gösterirler. Yani daha çok bir mesaj taşıma işinde rol alırlar. Örneğin, **insülin** 30 ve 20 amini asit içeren iki zincirden oluşur. İnsulinin tersi bir fonksiyon yapan **glukagon** hormonu ise 29 amino asitten oluşmuştur. Diğer bazı aktif peptidler sadece birkaç amino asitten oluşmuşlardır. **Glutasyon** bir tripeptid (Glutamik asit-Sistein-glisin) olup NADPH' yi kofaktör olarak kullanan *glutasyon redüktaz* enzimi ile redüklenir (indirgenir). İndirgenmiş glutasyon hücrede oksitlenmiş glutasyonun 500 kati daha fazla miktarda bulunur ve sitoplazmada indirgeyici ajan olarak görev yapar. Glutasyon hemoglobini indirgenmiş ve demiri (Fe) ferrus (Fe<sup>++</sup>) durumda tuttuğu için eritrositlerin fonksiyonunda hayati önem taşır. Ayrıca bu tripeptid detoksifikasyonda da önemlidir. Metabolik olarak organik peroksitler daha az zararlı olan



## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

maddelere (örneğin, alkollere) glutatyonla indirgenirler. Bu reaksiyon sırasında glutatyonun kendisi oksitlenir. Yapay bir tatlandırıcı olan **aspartam** sadece iki amino asitten (Aspartik asit-Fenilalanin) meydana gelir ve sukrozdan 200 kat daha tatlıdır. Merkezi sinir sisteminde bulunan ve beyin hücrelerindeki reseptörlerine bağlanıp acı ve ağrıyı dindiren **enkafalinler** de birer küçük peptiddirler. Birçok **antibiyotik** ve **mantar zehiri** gibi yapılar da birer peptiddirler. Diğer biyo-aktif peptidlere;14 amino asitten oluşan ve glukagon, insülin, büyüme hormonu gibi hormonların salınımını baskılayan **somatostatin**, kas kasılmından sıvı ve elektrolit dengesini sağlamada önemli 9 amino asitten oluşan **bradikinin**, açlık, susuzluk, seks, ağrı, ve mutluluk gibi duyuşal ve ruşsal durumları düzenleyen nöropeptidlerden olan 5 amino asitten oluşan **enkefalinler**, 16 amino asitten oluşan **endorfin**, kan basıncının düzenlenmesi ve su dengesinde önemli 9 amino asitten oluşan **vazopressin** örnek olarak verilebilir. Bu peptidlerin hemen hepsi sentetik olarak yapılabilir. Zaten ticari olarak da bu peptidler pazarlanmaktadır. Amino asit türevi olan hormonlar (örneğin tirozinden orijin alan epinefrin, norepinefrin, dopamin) ileriki derslerimizde (hormonlar ve metabolik regülasyon) işlenecektir.

### ÇÖZÜMLÜ SORULAR

1. Bir amino asitin kiral yapısı onun alfa karbonunun:

- A) bir karboksilik asit olmasıdır
- B) dört farklı kimyasal gruba bağlı olmasıdır
- C) simetrik olmasıdır
- D) doğal olarak bulunan proteinlerde sadece L-amino asitlerin bulunmasıdır
- E) net bir yüke sahip olmamasıdır

2. 20 amino asit arasında optik aktivite göstermeyen yegane amino asit hangisidir ve bu durum amino asitin yan zincirinin hangi özelliğinden kaynaklanır?

- A) prolin; amino grubu ile kovalent bağ oluşturması
- B) alanin; basit bir metil grubu olması
- C) glisin; dallanmamış olması
- D) alanin; sadece hidrojen içermesi
- E) glisin; bir hidrojen atomu olması

3. Nötr yan zincirlere (R)sahip amino asitler pI değerlerinin altındaki bir pH'da nasıl bulunurlar?

- A) Yüksüz ve nötr
- B) Net yükü olmaz
- C) Net pozitif yüke sahip olurlar
- D) Pozitif ve negatif yük eşit konsantrasyonlarda bulunur
- E) Net negatif yüke sahip bulunurlar

4. Ninhidrin bulunan bir ortamda ısıtıldıkları zaman mor renk alan en son üründeki gruplar hangileridir?

- A) alfa karbonu ve ona bağlı hidrojen atomu
- B) amino gruplarındaki azotlar
- C) karboksilik asit karbonu ve amino grubu
- D) yan zincirdeki karbonlar
- E) karboksilik asitteki oksijenler

5. Bir tanesi hariç, 20 amino asitin hepsinin optik aktivite göstermeleri neye bağlıdır? Kısaca açıklayınız.

6. Polar olmayan amino asitlerin yan zincirleri en iyi nasıl kategorize edilir?

- A)aromatik
- B)pozitif yüklü
- C)negatif yüklü
- D)yüksüz
- E)hidrofilik

7. İzolektrik pH'da (pI) bulunan bir tetrapeptitte:

- A)amino ve karboksil uçları yüksüzdür
- B)orta kısımda bulunan iki amino asit iyonize olabilen yan zincirlere (R) sahip olamazlar.
- C)toplam net yük sıfırdır
- D)dört adet iyonik yük vardır
- E)yükleri sadece amino ve karboksil uçlar sağlarlar



## Bölüm 4: AMİNO ASİTLER ve PEPTİDLER

8. Bazik amino asitlerin (arg, his, liz) yan zincirleri en iyi nasıl kategorize edilebilir?

- A) halkasal yapılardır
- B) nötr pH'da pozitif yüklüdürler
- C) nötr pH'da negatif yüklüdürler
- D) nötr hidrokarbon yapılardır
- E) hidroksil, karboksil ve kükürt (sülfür) içeren gruplardır

9. Amino asitler "amfoterik maddeler" olarak bilinirler. Çünkü:

- A) nötr pH'larda pozitif yüklüdürler
- B) hem asit hem de baz gibi davranırlar
- C) D- veya L konfigürasyonunda bulunurlar
- D) proteinlerin yapısına girmezler
- E) hepsi optik aktivite gösterir

10. Oldukça asidik bir solüsyonda (ör. pH = 1.2), glisinin esas formu hangisidir?

- A) NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH
- B) NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-COOH
- C) NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sup>-</sup>
- D) NH<sub>3</sub><sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-COO<sup>-</sup>
- E) NH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub><sup>+</sup>-COO<sup>-</sup>

11. Sistin için hangisi doğrudur?

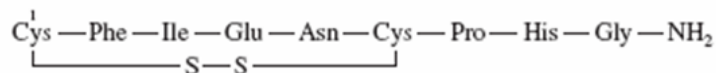
- A) Sistin iki sistein arasında oluşan peptid bağı ile oluşur
- B) Sistin, sisteindeki -CH<sub>2</sub>-SH yan zincirlerinin oksitlenerek iki sistein arasında -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>- disülfid köprüsünün kurulması ile oluşur
- C) -CH<sub>2</sub>-S-S-CH<sub>2</sub>- disülfid köprüsü -CH<sub>2</sub>-SH'ya indirgendiği zaman iki sistin açığa çıkar
- D) Sistin standart bir amino asit değildir ve iki farklı standart amino asitin bir araya gelmesi ile oluşur
- E) Cistin sisteindeki karboksilik asit grubunun oksidasyonu ile oluşur

12. pH spesifik bir grubun pKa'sının 2 birim altında ise, bu spesifik grubun protone olmuş formu ile olmamış formu oranı nedir?

- A) 10:1 protone form lehine
- B) 100:1 protone olmamış form lehine
- C) 1000:1 protone olmamış form lehine
- D) 100:1 protone form lehine
- E) protone ve protone olmayan formlar eşit miktarlarda

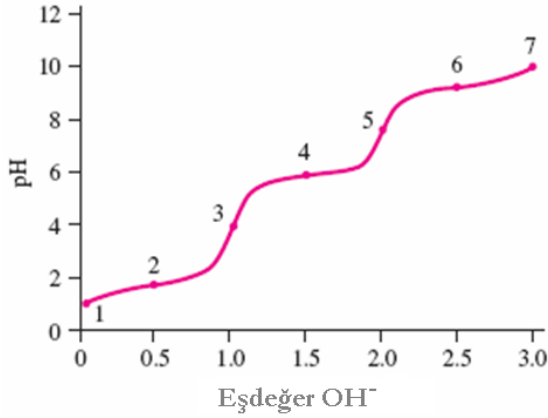
13. Amino asitlerin kiral olmalarının nedeni?

14. Oksitosin bir nanopetid (dokuz adet amino asitten oluşan) olup doğumda memelilerin süt salgılamasında görev yapan bir hormondur. Oksitosinin dizisi aşağıda gösterilmiştir:



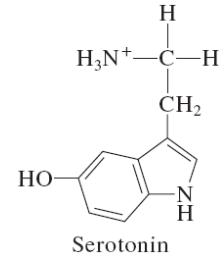
Bu peptidin net yükü (a) pH 2.0, (b) pH 8.5 ve (c) pH 10.7'de nedir? İyonize grupların pKa değerlerini kitabın sonundaki tablodan bulabilirsiniz. (Not: Disülfid bağı her üç pH'da da karardır ve C-ucu, yani karboksil ucu amid formundadır).

15. Aşağıdaki titrasyon eğrisi histidine aittir. Histidin için pKa değerleri sırası ile 1.8 (-COOH), 6.0 (-R) ve 9.3 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)'tür.



- Histidinin yapısını her iyonizasyon basamağında belirtiniz?
- Dört adet iyonik türün de bulunduğu bölgeleri belirle.
- Ortalama net yükün +2, 40.5, 0 ve -1 olduğu bölgeleri belirle.
- pH değerinin yan zincirin pKa'sına eşit olduğu noktayı belirle.
- Yan zincirin tam olarak titre olduğu noktayı belirle.
- Hangi pH aralığında histidin iyi bir tampon görevi görür?

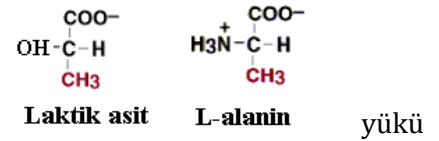
16. Bazı amino asitler hücreler tarafından modifiye edilerek biyolojik olarak önemli aminlere dönüştürülürler. **Serotonin** beyinde sentezlenen önemli bir nörotransmitterdir. Düşük miktarlarda serotonininin depresyona, saldırganlığa ve hiperaktiviteye neden olduğu bulunmuştur. Serotonin hangi amino asitten yapılır? Bu amino asitle serotonin arasındaki fark nedir?



17. (a) serin, (b) arginin ve (c) glutamatın izoelektrik noktalarını (pI) hesaplayınız? (Not; bu soruyu çözmek için kitabın sonundaki amino asitlere ait pKa değerlerinin verildiği tablodan yararlanınız).

### Sorular

- Bir adet karboksil grubu içeren bir zayıf asitin 10 mM'lik solüsyonunun pH'sı 3.0 ise, bu asitin Ka ve pKa'sını hesaplayınız.
- Yukarıdaki asit solüsyonunun 1 litresine 0.06 g NaOH eklerseniz pH ne olur? (NaOH= 40 g/mol).
- Amino asitlerden hangileri pH 2.0'de hangileri pH 7.0'de ve hangileri pH 12.0'de yüklü yan zincirlere sahiptirler? Neden?
- Prolin diğer 19 α-amino asitten nasıl farklılık gösterir? (Hem yapısal olarak ve hem de girmiş olduğu proteinin yapısında sebep olduğu değişim bakımından)
- Alanin ve laktik asit (amino asit değil) hemen aynı moleküler ağırlığa sahip olduğu halde, alaninin erime noktası 314 °C iken, laktik asitin 53 °C'dir. Neden?
- Fizyolojik pH'da (pH≅ 7.0) asidik ve bazik amino asitlerin net nedir? Neden?
- Valinin pH=1, pH=6.0 ve pH=12.0'daki yapılarını belirtiniz.
- pI değerleri verilen amino asitler pH= 3.0 olan bir tamponda çözülmüşler ve aynı tamponla ayarlanan bir katyon-değişim kromatografi kolonuna yüklenerek ayırt edilmişlerdir. Amino asitler kolondan hangi sıra ile ayrılırlar? (pI<sub>asp</sub>= 2.98, pI<sub>glisin</sub>= 5.97, pI<sub>tre</sub>= 6.53, pI<sub>los</sub>=5.98, pI<sub>liz</sub>= 9.74).



## 5 PROTEİNLER

Proteinler canlı hücrede en çok bulunan makromoleküllerdir. Hücrenin tüm kısımlarında bulunurlar. Bir hücrede binlerce farklı protein bulunabilir (örneğin *E. coli*'de 3000, insan hücresinde 100,000 kadar farklı protein bulunur). Proteinlerin hepsi hücrede doğal olarak bulunan 20 çeşit amino asitten oluşurlar (bütün proteinler L-amino asitlerden oluşurlar. Ancak, bazı özel hücre ve hücre yapılarında D-amino asitler de bulunur, örneğin, bazı antibiyotikler). Bu amino asitlerin farklı şayi ve dizilimde protein yapısında bulunması ile bir proteinin sayısız kombinasyonda zincirini yapımı pratikte mümkündür. Her protein özel bir göreve ve dolayısı ile yapıya sahiptir. Bir bakıma, proteinler genetik bilgiyi anlamlı hale getiren yapılardır. Protein çalışmaları biyokimyanın en baştaki konusunu teşkil eder.

Canlı hücrede oluşan her şeyde bir veya daha fazla protein rol alır. Proteinler yapısal, işlevsel (kataliz) gibi bir çok olayda rol alırlar. Genetik bilginin kendini en son ifade şekli proteinlerle olur. Tipik bir hücrede her biri farklı miktarlarda olmak üzere binlerce farklı protein bulunur. Biyolojik makromoleküller içinde proteinler hücrede en çok bulunanlarıdır.

Proteinler bir çok biyolojik fonksiyona sahiptir. Biyolojik rollerine göre proteinleri genel olarak sınıflandırabiliriz:

**Enzimler:** Bunlar en özelleşmiş ve çeşitli sayıda olan ve katalitik aktivite gösteren proteinlerdir. Hücredeki organik moleküllerin uğradığı tüm kimyasal reaksiyonlar bunlar aracılığı ile olur.

**Transport proteinleri:** Kan plazmasındaki proteinler özel molekül ve iyonları bağlayıp bir organdan bir organa taşırlar. Eritrositlerdeki hemoglobin, kan akciğerden geçerken oksijeni bağlar ve onu periferel dokulara taşıyarak orada salıverir. Böylece, besin maddelerinin oksidasyonu (yakımı) sağlanarak enerji elde edilir. Ayrıca kan plazması karaciğerden diğer organlara yağ taşıyan lipoproteinleri içerir. Diğer transport proteinlerine, hücre membranında yerleşik ve bir çok madde ve iyonun hücre içine veya dışına transferini sağlayan proteinler örnek verilebilir.

20 amino asitten oluşan bir zincirde her amino asit sadece bir adet bulunuyorsa bu zincir  $20!$  ( $20$  faktoriyel), yani  $20 \times 19 \times 18 \times 17 \times \dots \times 1 = 2 \times 10^{18}$  adet farklı sayıda bulunabilirken,  $100$  amino asitten ve  $20$  doğal amino asidin herhangi bir şayi ve sırada bulunmasından oluşan normal boyuttaki bir protein  $20^{100}$  farklı zincire sahip olabilir. Bu sayıda farklı protein zincirinin oluşmasının  $10^{77}$  yıl alacağı hesaplanmıştır. Evrenin yasinin yaklaşık sadece  $15 \times 10^9$  yıl olduğunu hatırlayınız.

**Besin ve Depo proteinleri:** Bir çok bitki tohumu çimlenme için gerekli besi proteinlerini depolarlar. Yumurta akının en önemli proteini olan ovalbumin ve sütün kazeini diğer besinsel proteinlerdir. Hayvan, bitki ve bazı bakterilerde bulunan ferritin ise dokularda demiri depo eden bir protein çeşididir.

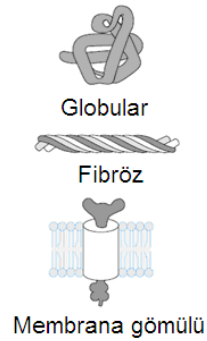
**Kontraktıl ve hareket proteinleri:** bazı proteinler hayvanın veya hücrenin elastikiyetinden, kasılıp gevşemesinden ve hareketinden sorumludurlar. İskelet kaslarındaki aktin ve miyozin en önce akla gelenlerdendir. Ağ iplikçiklerinin oluşmasından, flagella oluşmasına kadar önemli yapılara giren mikrotübüllerin yapısı da tübülün deneni protein moleküllerinden meydana gelmiştir.

**Yapısal proteinler:** Biyolojik yapılara güç, destek ve sağlamlık kazandıran bir çok filament ve zar da protein yapıda bulunurlar. Tendon ve kartilajın büyük kısmı esnek bir fibröz protein olan kollajen'den meydana gelmiştir. Sac, tırnak ve tüyler oldukça dayanıklı keratinden meydana gelmişlerdir.

**Koruyucu proteinler:** Bu proteinler hücreleri ve organizmaları yaralanmaya ve diğer organizmalara karşı korurlar. Immunoglobulinler (antikorlar) en bilinenleridir. Fibrinojen ve trombin kanama sırasında kan pıhtılaştırıcı olarak görev yapan iki proteindir.

**Düzenleyici proteinler:** Bazı proteinler hücreSEL ve fizyolojik aktiviteyi düzenlerler. Bunların içinde en bilinenleri hormonlardır. Şeker metabolizmasını düzenleyen insülin ve büyüme hormonu örnek verilebilir. Hormonal sinyal genellikle hücreler tarafından aracı **G proteinleri** (GTP bağlayan proteinler) yardımı ile olur.

Proteinler içeriklerine göre **konjuge** (protein ve protein olmayan iki kısımdan oluşan) ve **konjuge olmayan** (sadece amini asitlerden oluşmuş zincire sahip) olarak sınıflandırılabilirler gibi, yapılarına göre de iki genel grup altında toplanabilirler. Bunlar **globüler proteinler** (yoğun, küresel) ve **fibröz proteinler** (fibrilli, düz) dir. İleride de açıklanacağı gibi, fibröz proteinler genellikle biyolojik yapıya, sağlamlık, kararlılık, elastikiyet kazandıran ve suda çözünemeyen proteinleri içerirken, globüler proteinler grubuna ise çoğu suda eriyen enzim gibi proteinler girer.



**Şekil:** Proteinlerin genel şekilleri.

Proteinler oldukça büyük moleküllerdir. Bir protein 100 ila 1000'den fazla amino aside sahip olabilir. Bazı proteinler tek bir zincirden (polipeptid zinciri) oluşurken, diğer bazıları bir kaç alt zincirden oluşur ki bunlara çok alt birimli (multi subunit) proteinler denir. İki alt ünitesi olan proteinlere **dimer**, üç alt ünitesi olanlara **trimer**, dört alt üniteden meydana gelenlere ise **tetramer** denir. Alt üniteler genellikle birbirinin benzeri zincirler olduğu gibi (homomer), bazen alt üniteler farklılık gösterebilir (heteromer).

Proteinler karakteristik amino asit içeriklerine ve dizilerine sahiptirler. Amino asitlerin proteinden proteine sayısı çeşit ve sayı bakımından farklılık gösterir. Hiç bir zaman bir proteinde 20 çeşit amino asit aynı sayıda ve çeşitte bulunmaz.

Bir çok protein sadece amino asit içerirler ve diğer herhangi kimyasal bir grubu aktif yapılarında bulundurmazlar. Ancak, bazı proteinler amino asitlerin yanında başka kimyasal grupları da içerebilirler. Bu çeşit proteinlere **konjuge proteinler** denir. Bu proteinler içerdikleri **prostetik gruba** (protein veya amino asit karakteri taşımayan) göre sınıflandırılırlar. Örneğin, **lipoproteinler** lipid, **glükoproteinler** şeker ve **metalloproteinler** metal grupları içerirler. Bu gruplar, genellikle, proteinin aktivitesinde önemli rol oynarlar.

### 5.1 Proteinlerin aktif konformasyonlarını kazanması

Proteinlerin kovalent omurgası yüzlerce bağdan oluşur. Bir proteinin üç boyutlu yapısında tüm moleküller aynı şekilde dizildikleri için kusursuz kristal yapıları oluşabilmektedir. Bir proteindeki atomların özel dizilimi ile o protein belli bir kon formasyon kazanır. Fonksiyonel konformasyonunda bulunan proteinlere doğal protein denir. Proteinlerin yapılarını kazanmasında

## Bölüm 5: PROTEİNLER

dört basamak vardır. Primer yapı amino asitlerin biri birine kovalent bağla (peptid) bağlandığı düz zincir yapısıdır.

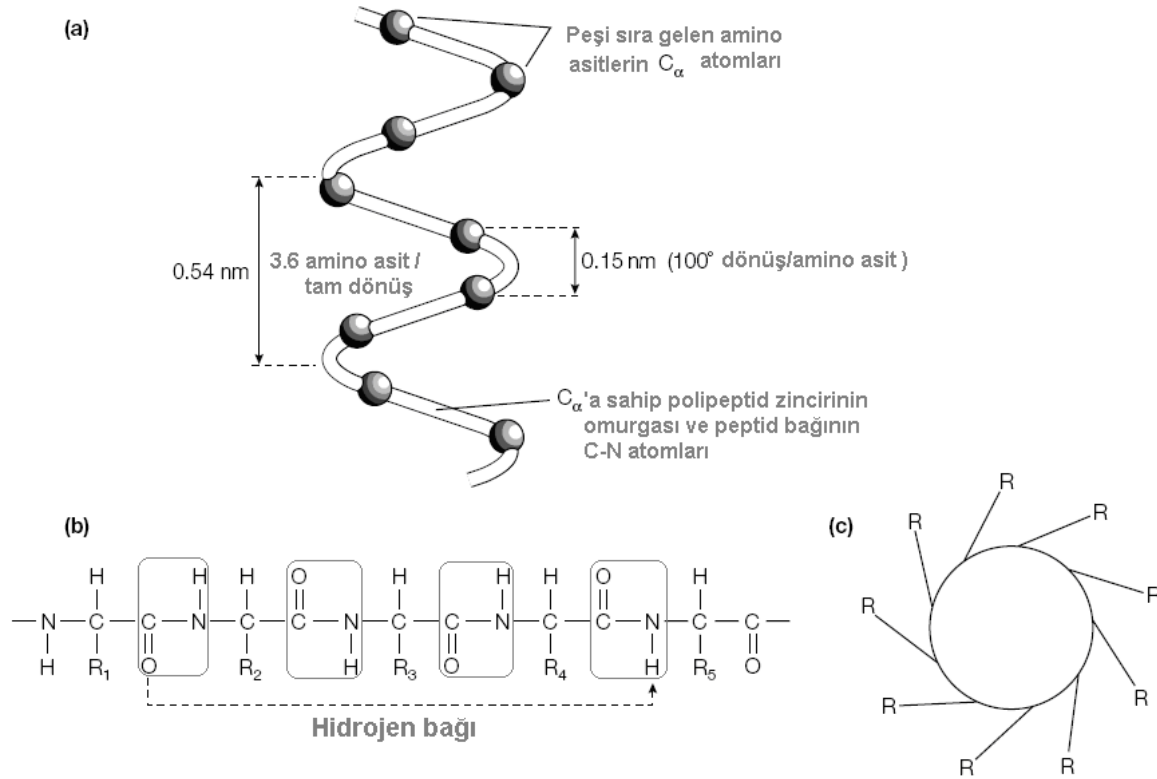
### 5.1.1 Primer yapı (birincil yapı)



### 5.1.2 Sekonder yapı (ikincil yapı)

Bir proteinin 2-4° konformasyonu daha çok zayıf bağlarla (hidrojen, iyonik, hidrofobik) sağlanır. Kovalent bağlar bu yapıya pek girmezler. Örneğin sekonder yapıda önemli rol oynayan proteinlerin **alfa-sarmal** ve **beta-büzcülü** kısımları hidrojen bağlarından oluşmuştur. Alfa-sarmal yapıda polipeptid omurgası uzun eksen boyunca kuvvetli bir şekilde molekül etrafında sarılmıştır ve amino asitlerin R grupları bu omurgadan dışarı doğru bulunurlar. Her alfa-sarmal donumu 0.55 nm uzunluğunda olup yaklaşık 3.6 amino asite denk gelir. Her peptitdeki >N-H grubu 4 amino asit uzaktaki peptidin karbonil (>C=O) grubuna hidrojen bağı ile bağlanmıştır. Yani, H-bağları aynı zincir üzerindeki bu gruplar arasında kurulur. Bazı polipeptidler alfa-sarmal yapıyı oluşturamazlar. Dolayısı ile bu yapının oluşmasında amino asit dizisi önemlidir.

Proteinin ikincil (sekonder) yapısı düzenli ve daha kararlı bir yapı verir (örneğin. alfa-sarmal ve beta yapılar). Üçüncül (tersiyer) yapı, proteinin fonksiyonel yapısını verir. Bazı birden fazla alt üniteye sahip proteinlerde dördüncül (kuaterner) yapıdan da bahsedilir.

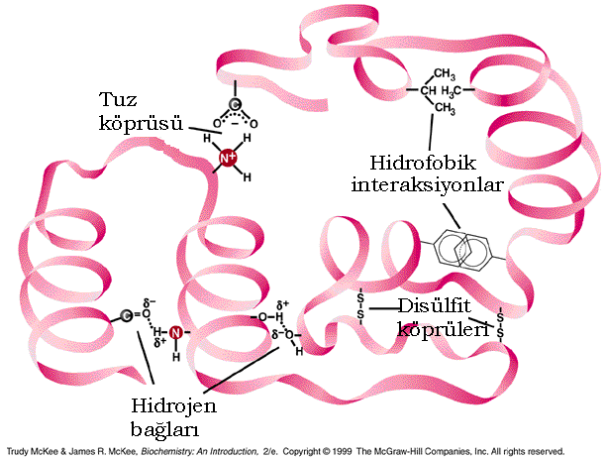


**Şekil: Bir polipeptid zincirinin alfa-sarmal yapıya dönüşmesi.** (a) Omurgası boyunca sadece  $C_{\alpha}$  atomlarının gösterildiği  $\alpha$ -sarmal; (b) bu  $\alpha$ -sarmalda  $x$  amino asitinin CO grubu ile  $x+4$  amino asitinin NH grubu arasında *hidrojen bağı* kurulur; (c)  $\alpha$ -sarmal yapının üstten görünüşü (R'ler eksenden dışarıya doğru bulunan amino asit yan zincirlerini göstermektedir).

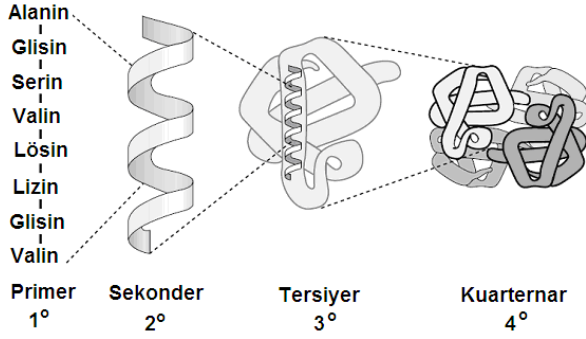
### 5.1.3 Tersiyer yapı (üçüncül yapı)

**Şekil:** Tersiyer yapıyı yapan bağlar

### 5.1.4 Kuarternar yapı (dördüncül yapı)



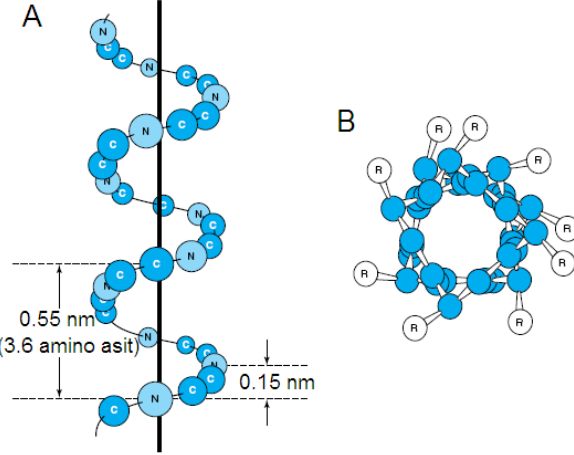
Trudy McKee & James R. McKee, Biochemistry: An Introduction, 2/e. Copyright © 1999 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.



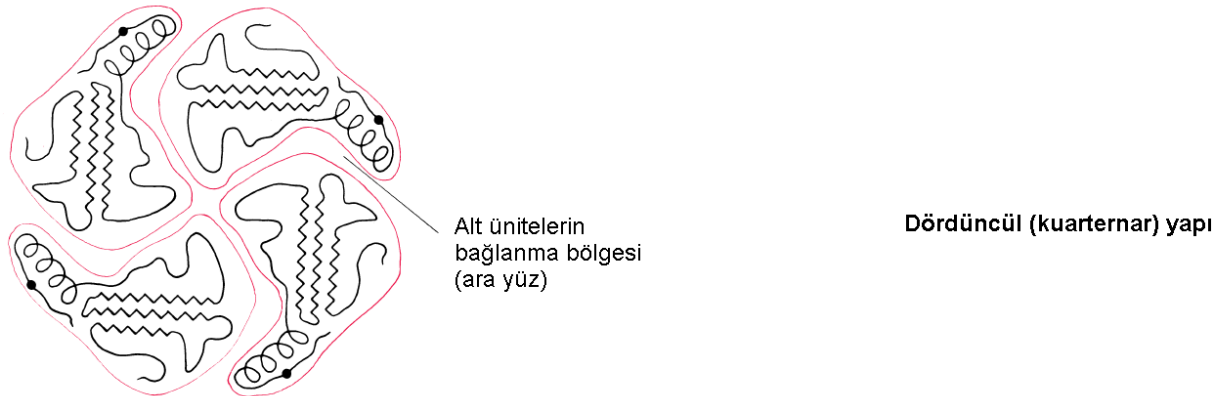
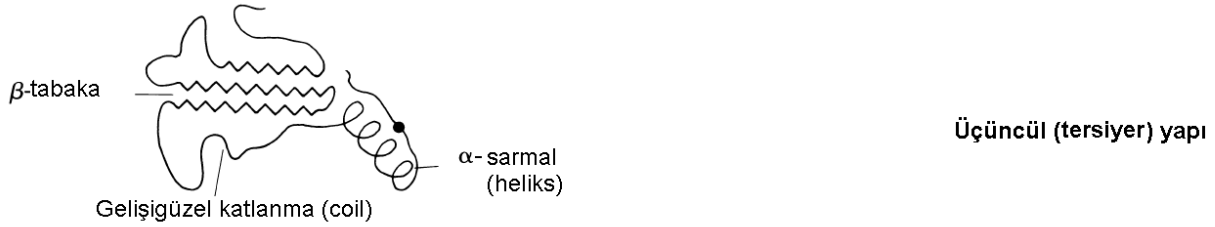
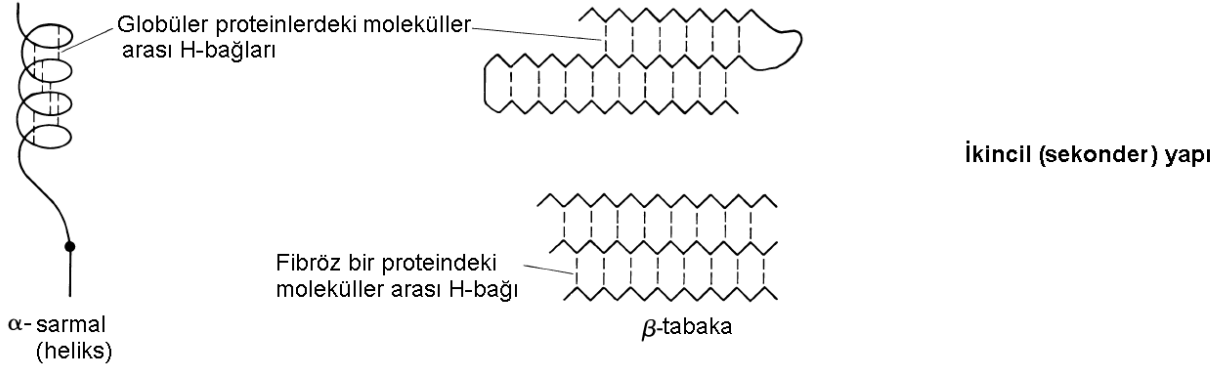
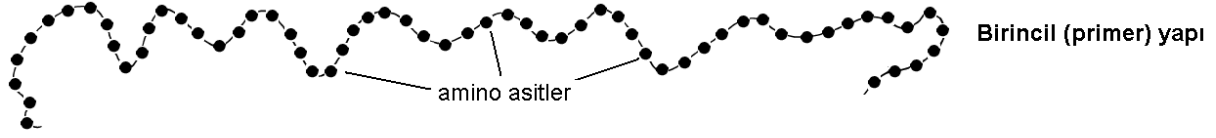
**Şekil:** Proteinlerde yapının oragnizasyonuna götüren 4 basamak.

**Şekil:**

Proteinlerin katlanmasında önemli bir yapı olan  $\alpha$ -sarmalin yandan (A) ve üstten (B) görünümü.  $\alpha$ -sarmalin her tam dönüşü 0.55 nm olup yaklaşık 3.6 amino asite denk gelir. Her iki amino asit arasındaki mesafe ise yaklaşık 0.15 nm'dir. Amino asitlerin yan zincirleri (R) sarmal ekseninden dışarıya doğru bulunurlar. Atomların "van der Waals" çapları burada gösterilenden büyük olduklarından, sarmalin ortasında görülen boşluk normal şartlar altında yoktur.



## Bölüm 5: PROTEİNLER

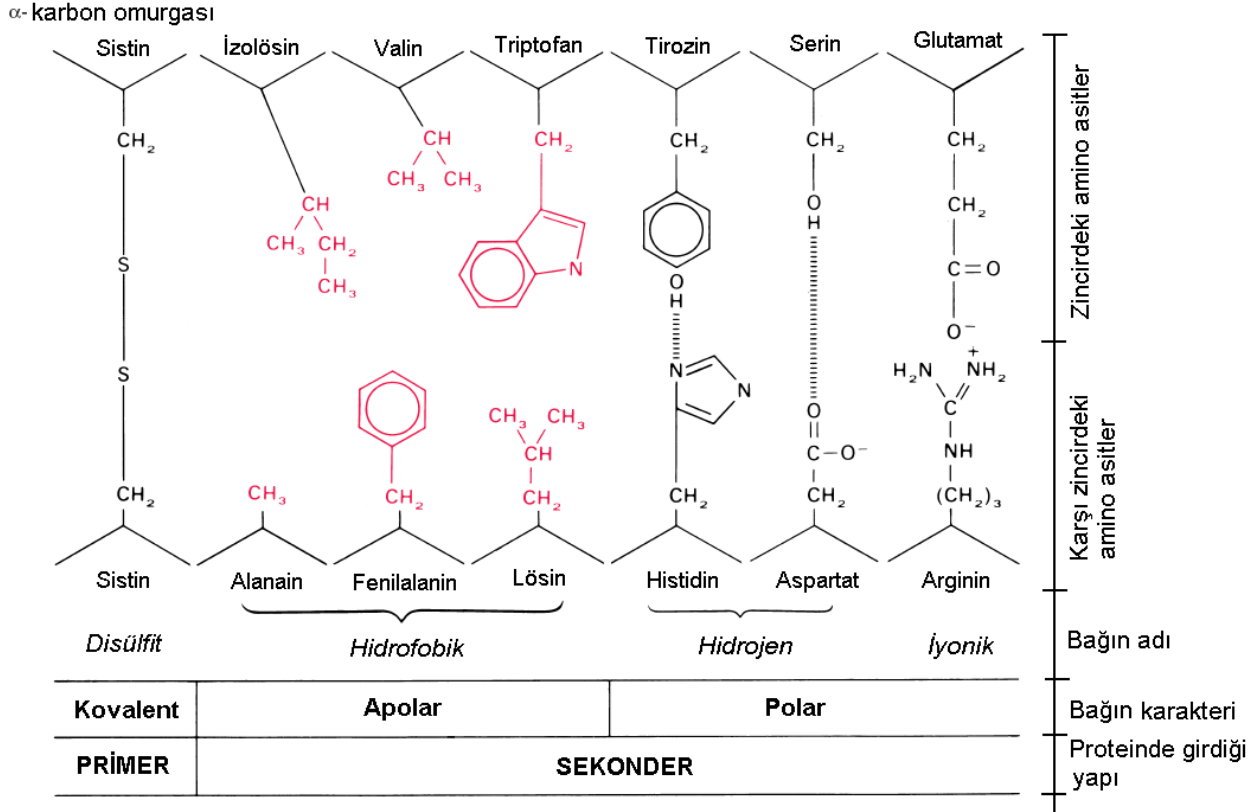


**Şekil:** Proteinlerin konformasyon hiyerarşisi

Proteinlerdeki beta-tabakalar, proteinlerin o bölgesinin bir düz tabaka gibi olmasına neden olur. Alfa ve beta yapılar proteinlerde en yaygın bulunan sekonder yapılarıdır. Beta yapılar, alfa-sarmalın tersine, yapının uzatılmasına sebep olurlar. Yine,  $\alpha$ -sarmallardan farklı olarak, her bir tam dönüm başına 2 adet amino asit bulunur ve ayrıca  $>N-H$  ve  $>C=O$  grupları arasındaki H-bağları aynı zincir üzerinde değil, birbirine paralel veya anti paralel zincirler üzerindeki bu gruplar arasında veya kendi üzerine U dönüşü ile katlanan bu katlanma yerlerine zincirde bu gruplar arasında kurulur



(>N-H...O=C<) (4 amino asiti içeren bu katlanma noktalarına  **$\beta$ -dönüşler** denir ki bu özellik, hem alfa ve hem de  $\beta$ -yapıyı yapan zincirlerin proteinin dış yüzüne ulaştıkları zaman kendi üzerlerine dönüp katlanmaları ile meydana gelir) Tekrar eden ünitelerden oluşan beta zincirleri birbirine paralel veya anti paralel olarak hidrojen bağları ile bağlanırlar.



**Şekil:** Proteinlerin üç boyutlu yapı kazanmasında kovalent olmayan bağların (hidrojen bağı, iyonik bağ, hidrofobik etkileşim) önemi büyüktür. Burada iki protein zinciri üzerinde bulunan amino asitlerin biri biri ile yaptığı bağlar şematize edilmiştir. Bu şekilde bir çok zincirin bir araya gelmesi tabaka (sayfa) gibi düz bir yapı oluşturduğundan, böyle yapılara  **$\beta$ -pileli ( $\beta$ -büzgülü,  $\beta$ -tabakalı)** yapılar adı verilmiştir. Hem alfa-sarmal ve hem de beta yapılar proteinleri daha kararlı hale sokarlar. Çünkü, moleküller arasındaki itme kuvveti bu sayede azaltılmakta ve oluşan bir çok sayıdaki hidrojen bağı yapıyı daha da kararlı hale sokar.

## 5.2 Fibröz (iplik şekline) proteinler

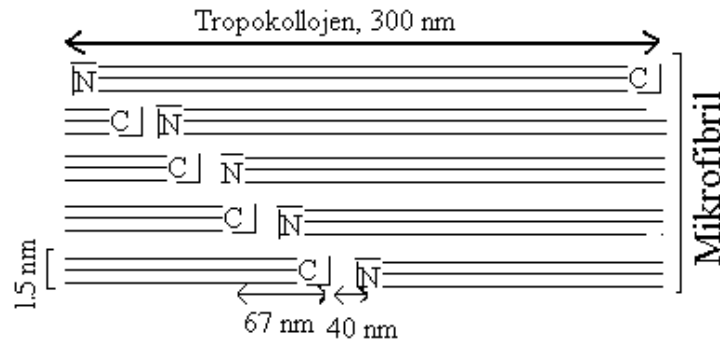
fibröz proteinleri yapan polipeptid zincirleri tamamen beta-büzgülü (örneğin, ipek), alfa-sarmal (keratin) veya sarmal yapı (kollajen) içerirler. En iyi bilinen 3 fibröz protein olan  **$\alpha$ -keratin**, **kollajen** ve **elastin**'in yapıları onların fonksiyonları hakkında bilgi verir. Bu proteinler girmiş oldukları yapılara kuvvet ve elastikiyet kazandırır. Hepsini, içerdikleri yüksek orandaki hidrofobik amino asitlerden dolayı suda çözünmezler. Omurgalı hayvanlarda saç, yün, tüy, tırnak, mahmuz, boynuz ve derinin dış tabakası gibi yapıların hemen hepsi **alfa-keratin ( $\alpha$ -keratin)**'den oluşmuşlardır (insan saçı yılda 15-20 cm uzar. Bu nedenle saç kökü hücreleri vücutta en yüksek aktiviteye sahip hücrelerdir. Bir hücre bir saniyede yaklaşık  $10^9$  dönüşten oluşan keratin  $\alpha$ -sarmal'ı sentezler. Her donumun yaklaşık 3.6 amino asite denk geldiğini hatırlayınız). Epidermal hücreler tarafından üretilen bu proteinler, dolayısıyla genellikle destek ve koruma gibi işlevler için

## Bölüm 5: PROTEİNLER

vardır. Keratinlerin sitoplazmik iskeletin oluşumunda da önemli rolleri vardır. Keratinlerin sekonder yapısı genelde  $\alpha$ -sarmal olup, 3-4 sarmal bir araya gelerek bir mikrofilament oluşur. Hem bir mikrofilamentteki  $\alpha$ -sarmal yapılar kendi içinde ve hem de mikrofilamentler arasında disülfid (-S-S-) bağları kurulur.

Kollajen, alfa-keratinlerin tersine yüksek glisin amino asidi içeriğinden dolayı alfa-sarmal içermez. Kollajen tendon, kartilaj, kemiklerin organik matriksi gibi bağ dokusu ve gözün korneasının büyük kısmını oluşturur. Bu nedenle, bir çok canlının toplam vücut proteininin 1/3'ünü ve toplam vücut ağırlığının % 6'sini kollajen oluşturur. Yapısı en iyi bilinen fibröz protein kollajendir. Bir yiyecek ürünü olan jelatin kollajenden meydana gelir. Ancak, bir çok esas amino asidi içermedikleri için, kollajen ve jelatin iyi birer besin kaynağı sayılmazlar.

Kollajenin amino asit içeriği, örneğin, tipik bir globuler proteininkinden oldukça farklıdır. Enzimatik olarak oluşan **hidroksiprolin** ve **hidroksilizin** amino asitleri kollajenlere özgüdür ve ayrıca bu protein glisin ve prolin bakımından zengindir ve bu yönü ile diğer bir fibröz protein olan  $\alpha$ -keratinden farklıdır (tüm yapının neredeyse % 50'si bu iki amino asitten meydana gelir). Glisin en küçük amino asit olduğundan kollajenin 3 polipeptid zincirinin birbiri etrafına sarılarak (ve hidrojen bağları ile bir arada tutulması ile) **süper sarmal** oluşturması bu şekilde mümkün olur ( $\alpha$ -keratin gibi  $\alpha$ -sarmal yapı göstermezler. Dolayısı ile **tropokollogen** ismi buradan gelir (kollajenin her biri yaklaşık 1000 amino asitten meydana gelen sola dönümlü molekül segmentleri ki yaklaşık 300 nm uzunluktadırlar ve 3'lu sarmal yapıdadırlar). Kollajenin yapımı **fibroblast hücrelerinin prokollajeni** sentezi ile başlar. Kollajenin prekürsörü olan bu protein amino ve karboksil ucunda kollajende bulunmayan ilave peptid zincirleri taşırlar. Fibroblast hücrelerinde prokollajen molekülleri bir araya gelir ve disülfid (-S-S-) bağları ile karboksil uçlarından birbirlerine bağlanırlar. Bu 3'lu sarmalin ucundaki sinyal (ilave) peptidler enzimatik olarak koparılır. Böylece tropokollajen yapılır. Tropokollajen molekülleri yana yana gelerek mikrofibrilleri oluştururlar. Bir miyofibrildeki tropokollajen molekülleri birbirlerine göre 67 nm yatay olarak kaymış pozisyonda bulunurlar ve bir tropokollajenin amino ucu ile aynı düzlem üzerindeki diğer tropokollajen molekülünün karboksil ucu arasında 40 nm aralık vardır:



Kollajen fibrilleri birbirine kovalent bağlanan farklı polipeptid zincirlerinden oluşmuşlardır. Bu nedenle kollajen kuvvetli bir yapıya sahip olup çekildiği zaman fazla uzamaz. Kollajende 3 amino asitte bir glisin amino asidi gelir. Yani, her üç amino asitte bir, bir tekrar vardır. 3'lu sarmal yapı oluşmadan önce iki enzimle her bir zincirdeki prolin ve lizin amino asitlerinin R grupları hidroksilasyona uğrar (**hidroksiprolin** ve **hidroksilizin** normalde diğer proteinlerin yapısına girmeyen amino asitlerdir). Her iki enzim gerekli OH için oksijene ve optimum aktivite için C vitaminine ihtiyaç duyar.

İpek de bir çeşit fibröz protein (**fibroinin**) olup beta-keratin fibrillerinden oluşmuştur. Bu çeşit fibröz proteinlere  **$\beta$ -keratinler** de denir. Yün (alfa-keratin) içeren kumaşlar ütülendikleri zaman paralel beta-yapıların oluşması düzgün bir yapı kazanmalarına neden olur. Elastik bağ

dokusu ise **elastin** içerir. Kollajen gibi, bu protein de glisin ve alanin amino asitleri bakımından zengindir. Bu protein doku ve organların yırtılmadan kasılmalarını sağlar. **Tropomiyozin** kaslarda bulunan bir fibröz protein olup alfa-keratin gibi iki alfa-sarmalin birbiri etrafına sarılması ile oluşmuştur.

### 5.3 Globüler proteinler

Fibröz proteinlerin yapılarının tersine, globuler proteinlerde yapı daha karmaşıktır. Yukarıda yeni keşfedilen bakteri hemoglobininin **kristalizasyonu** sonucu elde edilen muhtemel alfa-sarmal ve beta-dönüşlerden oluşan yapısı görülmektedir (atomik rezolüsyon mümkün olmadığından, bunlar bir takım veriler yardımı ile çizilmiş modellerdir ve hiç bir zaman makromoleküler yapıları bu derece ayırt edecek ayrıntılı yapıları gözlenemez). Proteinlerin moleküler veya submoleküler düzeyindeki aktivitelerini veren yapılar ancak bir kaç protein için aydınlatılabilmektedir (kristalizasyon metodu ile). Bunların başında hemoglobin ve miyoglobin gelir. Bu iki protein, aktiviteleri, yapıları en çok çalışılan enzimatik olmayan proteinlerdendir. Proteinlerin primer yapılarının (amino asit dizilerinin) diğer yapıları (sekonder, tersiyer, kuarterner) belirlediğine dair deliller, amino asit dizisinde bir veya birkaç amino asit farkı olan aynı proteinlerle sağlanmıştır.

Örneğin **orak hücre anemisi** genetik bir hastalık olup, hemoglobin zincirindeki küçük bir değişim sonucu kırmızı kan hücrelerini etkilenmesi ile ortaya çıkar. Normal kırmızı kan hücreleri (eritrositler) ortası çukur bir diski andırırken, orak hücre anemisinde bu hücreler orak şeklinde görünürler. Bunun olması şu moleküler temele dayanır: DNA üzerinde bulunan ve hemoglobini kodlayan gen bir nokta mutasyona uğrar ve bu mutasyon sonucunda hemoglobinin beta alt ünitesindeki bir **valin** amino asidi yerine bir **glutamik asit** girer. Bu değişim, proteinin tüm durumunu etkiler. Deoksihemoglobin (oksijen bağlanmamış hemoglobin)'in eririliliği azalır ve bu da hemoglobinin kırmızı kan hücrelerinde çökmesine (presipite) neden olur. Bu durum kırmızı kan hücrelerinin orak gibi görünmesine sebep olur ve onların elastikiyetini azaltarak ince kılcal damarlardan geçişini yavaşlatır veya tamamen durdurur. Bunun sonucu yeterince oksijen dokulara taşınmaz ve ağrı baslar. Çoğu zaman hayatın kaybı söz konusudur. Orak seklini alan bu çeşit hücrelerdeki defektli hemoglobine **S hemoglobin** denir. Primer yapının, proteinin fonksiyonunu nasıl etkilediğini bu örneğimizde gördükten sonra, şimdi de globuler proteinlerin reaksiyon aktiviteleri üzerinde duralım. Globuler proteinlerin çoğunun (örneğin enzimler) başlangıç aksiyonu, onların diğer bir maddeye bağlanma özellikleridir. Örneğin, enzimler için bu maddeler **substrat** denirken, hemoglobin ve miyoglobine bağlanan maddelere (ör, oksijen) **ligand** denir. Enzimler konusunda (bir sonraki derste), enzim aktivitesi, enzim-substrat yapı ve ilişkisi üzerinde detaylı durulacaktır.

Organizmalar (hücreler) enerji sağlamak için oksijen yardımı ile yiyecekleri oksidize ederler. Omurgalılarda oksijeni bağlayarak onu doku ve organlara taşıyan en önemli iki protein hemoglobin ve miyoglobindir. Bu proteinlerin her ikisinde de proteinik bir kısım (polipeptid) ve protein olmayan (prostetik) bir kısım bulunur. Tek fark, hemoglobin dört alt ünite (iki alfa ve iki beta)'den yapılmışken, miyoglobin tek zincirlidir. Prostetik grup bir **porfirin halkasından** oluşmuştur ki, bu halkaya eğer demir ( $Fe^{+2}$ ) bağlanmış ise **hem** grubu denir.

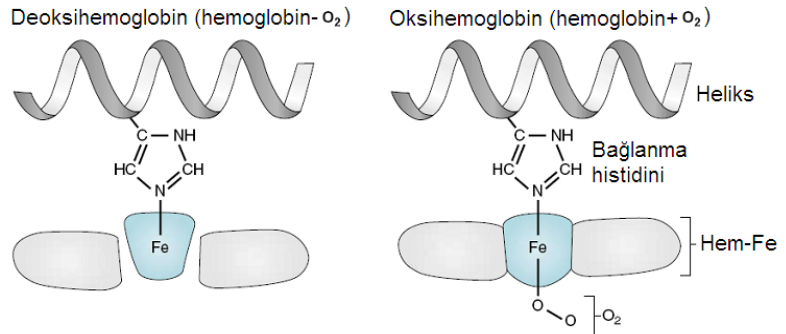
## Bölüm 5: PROTEİNLER

### 5.3.1 Hemoglobin

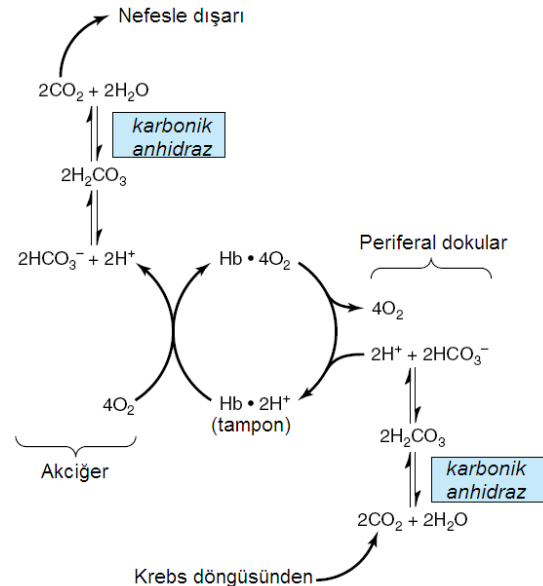
Kırmızı kan hücrelerinin yaklaşık % 90'i bu proteinden oluşmuştur. İnsanda dört alt ünite yan yana gelerek ( $\alpha_2\beta_2$ ) fonksiyonel proteini oluşturur. Yani burada kuartern bir yapıdan bahsetmekteyiz. Her bir alt ünite bir "hem grubu" içerir ve oksijeni reversibl olarak bağlar. Oksijen saturasyon eğrisi **sigmoidal** bir karakter gösterir.

Bunun nedeni oksijenin hemoglobine bağlanmasının **kooperatif** bir olay olmasıdır. Bu durum fizyolojik olarak oldukça yarar sağlar. Çünkü, bu özelliğinden dolayı hemoglobin, akciğerler ve dokularda oluşan farklı oksijen basınçları aracılığı ile büyük miktarlarda oksijen bağlar ve ihtiyaç duyulan yere salar. Grafikte de görüldüğü gibi oksijenin yokluğunda hemoglobin oksijen için oldukça düşük bir affiniteye (ilgiye) sahiptir. Bir molekül oksijen dört alt üniteden herhangi birine bağlandığı zaman, diğer üç alt ünite de öyle bir yapısal değişim olur ki, bu yapı oksijeni daha kolay bağlar. Oksijenli ortamlarda (ör, akciğer) bu olay düşük basınçlar altında olur. Bir oksijen molekülünün bağlanarak diğerlerinin bağlanmasını kolaylaştırıcı etkisi kooperativiteye örnek olduğu gibi, buna benzer olaylara **allosterik etkileşim** denir. Ortamda  $\text{CO}_2$  veya eşdeğer fonksiyondaki **difosfogliserat (DFG)**'in bulunması halinde sigmoid eğri sağa doğru kayar. Yukarıdaki her iki molekül hemoglobine öyle bir şekilde bağlanır ki onun oksijene karşı olan ilgisinde azalma olur. Düşük pH 'da aynı olay gözlenir. Burada DFG'nin örnek olarak verilmesinin nedeni, kırmızı kan hücrelerinde bu biyomolekülün hemoglobinle eşit molar oranda bulunmasındandır. Dolayısı ile bu molekül bir hemoglobin regülatörü gibi hareket eder.

**Şekil:** Hemoglobinin "hem paketi"indeki  $\text{Fe}^{2+}$ 'ye oksijenin bağlanması. Bağlanma histidini (İng. proximal histidine) porfirin halkasının bir yüzündeki  $\text{Fe}^{3+}$ 'e bağlanırken, oksijen diğer yüz üzerinden  $\text{Fe}^{3+}$ 'e bağlanır. Oksijenin bağlanması  $\text{Fe}^{3+}$ 'ü tekrara halkanın merkezine çeker.

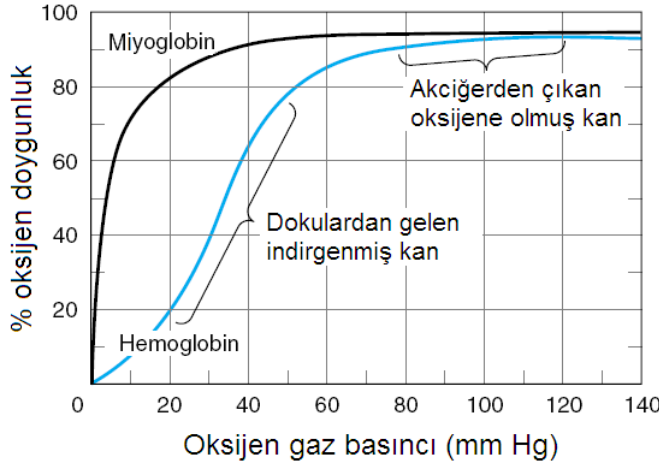


**Şekil:** Bohr etkisi. Periferel dokularda oluşan karbon dioksit su ile birleşerek karbonik asiti oluşturur. Karbonik asit de bikarbonat ve protonlara ayrışır. Deoksi-hemoglobin bir tampon gibi davranarak protonları bağlar ve onları ciğerlere taşır. Ciğerlerde hemoglobin oksijen bağlayıp protonları ortama salar. Ortama salınmış olan protonlar ise bikarbonat iyonuna bağlanarak karbonik asiti oluşturur. Eğer karbonik asitten "karbonik anhidraz" enzimi yardımı ile su uzaklaştırılırsa geriye karbon dioksit kalır ki, bu da solunumla dışarı verilir. Karbonik anhidraz enzimi aynı zamanda bu reaksiyonu tersine de mümkün kılar. Yani, karbon dioksite suyu ekleyerek karbonik asiti oluşturur.



### 5.3.2 Miyogloblin

Hemoglobine göre daha basit bir proteindir. Tek bir zincirden meydana gelmiş ve tek bir "hem grubu" taşır. Bunun sonucu olarak, bir molekül hemoglobinin bir kerde 4 molekül oksijen taşıma kapasitesine karşın, miyogloblin 1 molekül oksijen taşır. Oksijenin miyoglobline bağlanma eğrisi de hemoglobinden farklıdır.



**Şekil:** Hemogloblin ve miyogloblin için oksijen bağlama eğrileri. Atar damarlardaki oksijen basıncı yaklaşık 100 mm cıva (Hg) basıncına eşitken, toplar damarlarda bu değer 40 mm Hg'dir. Aktif bir kastaki kılcal damarın oksijen basıncı 20 mm Hg'dir. Sitokrom oksidaz için gerekli minimum oksijen basıncı ise 5 mm Hg'dir. Zincirlerin tetramerik bir yapıyı oluşturmak üzere bir araya geldiği yapı (hemoglobinde olduğu gibi) tek zincirli yapı (miyogloblin)'ya göre çok elverişli oksijen taşımaya sağlar.

Burada hiperbolik bir eğri vardır. Bunun nedeni, her bir miyogloblin molekülünün diğerlerinden bağımsız olarak oksijen bağlamasıdır. Böyle saturasyon eğrilerine daha çok ileride göreceğimiz enzim-substrat çalışmalarında rastlanır. Miyogloblin daha çok kırmızı kas hücrelerinde bulunur. Fazla kas faaliyetinin olduğu durumlarda, miyogloblin hemoglobine göre daha hızlı oksijen kullanımına imkan verir. Bunun nedeni, hemoglobine göre oksijenin kısmi basıncının düştüğü dokularda miyogloblinin oksijeni daha kolay salıvermesidir.

Ancak bazı proteinler vardır ki hem fibröz protein ve hem de globuler protein karakteri gösterirler. Bunlardan en iyi bilineni esas kas proteini olan hareketten (kas kasılması) sorumlu **miyozindir**. Hücre konusunda (2. Hafta) gördüğümüz gibi sitoplazmik iskeletin önemli bir proteini olan aktin filamentleri ile miyozin kas kasılmasını gerçekleştiren iki önemli proteindir. Bu konu ikinci dönem daha detaylı anlatılacaktır.

### 5.4 Proteinlerin çalışılması- Kromatografik, Spektroskopik ve Elektroforetik Yöntemler

Bir hücre ve dokudan istenilen bir proteinin saf halde izole edilmesi oldukça güç bir olaydır. Bu proteinin konsantrasyonu düşük ise binlerce farklı protein arasından ayırmak ve saf halde elde etmek için bu proteine uygun olan saflaştırma tekniklerinin seçilmesi gerekir. Proteinlerin saflaştırılmasında bugün kullanılan yöntemler oldukça gelişmiştir. Saflaştırmada kullanılan yöntemlerden bir veya birkaçı arka arkaya kullanılarak protein saf halde veya safa yakın bir şekilde elde edilmektedir. Bugün pekçok enzim ve enzim olmayan proteinin saf ve kristal halde izole edilmesi başarılmıştır. Bir proteinin amino asit kompozisyonunu ve dizilişini, molekül ağırlığını ve diğer fiziksel özelliklerini çalışmak için öncelikle proteinin saflaştırılması gereklidir.

Yukarıda da belirtildiği gibi protein saflaştırmanın temel amacı istenen bir proteini diğer birçok protein arasından izole etmektir. Böylece o proteinin yapısı ve diğer özellikleri çalışılabilir. Bu işlem proteinin diğer kontamine maddelerden bir seri farklı fraksiyasyon ve ayırım teknikleri kullanılarak yapılır. Bu ayırmalar protein temel özelliklerinin bir veya birkaçına dayanır örneğin proteinin erirliliği, yükü, büyüklüğü veya onun özel bağlanma afinitesi. Bu yöntemler iyon değişimi, jel filtrasyon veya afinite kromatografisi gibi kromatografik teknikler olabilir veya izoelektrik fokuslama gibi elektroforetik tekniklerde kullanılabilir. Diğer elektroforetik

## Bölüm 5: PROTEİNLER

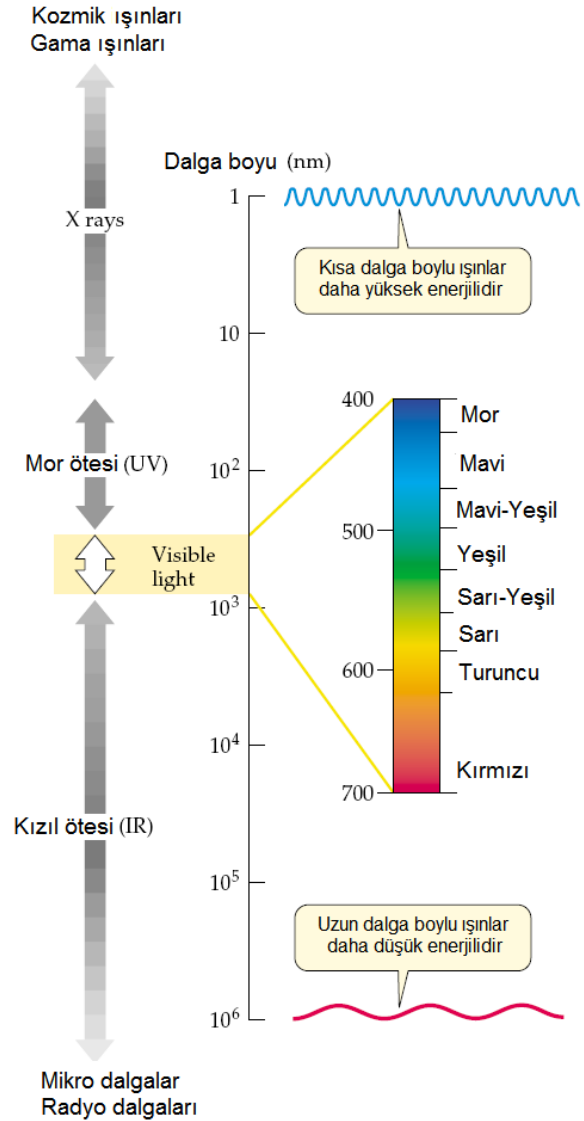
yöntemlerde esas olarak poliakrilamik jel elektroforezi kullanılabilir. Bu yöntemle bir proteinin saflaştırma oranı, moleküler büyüklüğü ve varsa alt üniteler belirlenebilir.

Kan serumu gibi biyolojik sıvılardaki protein kolayca ayrılabilirlerken, doku ve hücrelerdeki proteinlerin büyük kısmının izolasyonu için hücrelerin parçalanması gerekir. Hayvan hücreleri su veya hipotonik solüsyona konuldukları zaman su daha yoğun olan sitozol için difüz olur ve hücreyi şişirerek patlatır. Santrifigasyonla hücre organelleri ayrılabilir. Membrana bağlı proteinlerin ayrılması ek bir eritme basamağına ihtiyaç duyar. Bunun için genellikle bir deterjan olan triton x100 kullanılır ve lipid tabaka eritilerek integral membran proteinlerinin solüsyonun içine dağılması sağlanır. Hücre duvarına sahip hücrelerde (örneğin birçok bakteri ve bitkilerde olduğu gibi) hücre duvarını eritmek için ek enzimatik veya mekanik işlemlerin kullanılması gerekir.

Protein saflaştırmalarında en yaygın kullanılan yöntemlerden biri de onların iyonik özelliklerini hesaba katarak yapılan tuzla presipitasyon (çöktürme)'dir. Bu amaçla genel olarak amonyum sülfat,  $(NH_4)_2SO_4$  kullanılır. Diğer bir deyimle, proteinlerin ayırımında ilk basamak genellikle amonyum sülfat çöktürmesidir. Bu teknik, düşük tuz konsantrasyonlarında proteinlerin çoğunun eririliğinin düşmesine dayanır. Proteinler yüklü yan gruplarından dolayı içinde erimiş oldukları solüsyonlarla polar birleşmeler yaparlar. Proteinler izoelektrik pH'da (pI) minimum erime gösterirler. Ayrıca bir proteinin eriyebilirliği ortamdaki tuz konsantrasyonundan etkilenir. Örneğin, birçok globüler protein saf suda çok az erirler. Ortama tuz ilavesi ile proteinin erirliliği artmaya baslar. Ancak, daha yüksek tuz konsantrasyonları protein zincirlerinin bir araya gelmesini ve dolayısı ile çökelmesine neden olur (oldukça yüksek tuz konsantrasyonlarında, proteinler içinde buldukları solventten çok kendileri arasında birleşirler ve presipite olurlar). Her protein presipitasyon için kendine has bir tuz konsantrasyonuna sahiptir (bu özelliğini bildiğimiz bir proteini diğer tüm proteinlerden uygun tuz konsantrasyonu seçerek saflaştırabiliriz). Tuz konsantrasyonu arttırıldığında belli bir noktada protein solüsyondan ayrılır ve çöker. Bu çökme noktası her proteinin kendi özelliğine bağlıdır. Örneğin; 0.8M amonyum sülfat ile pıhtılaşma proteini olan *fibrinojen* kan serumundan çöktürülürken, 2.4 M amonyum sülfat ile aynı sıvıdaki *albümin* çöker.

### 5.4.1 Spektrofotometri

Elektromanyetik spektrum farklı özelliklere sahip dalga boylarından oluşmuştur: bunlardan radyo dalgaları metrelere, mikrowave dalgaları milimetreye tekabül ederken, infra-red (kızıl ötesi) bölge 800-100000 nm, Görünen ışık 400-800 nm, ultraviöle (mor ötesi) 100-400 nm, X ışınları 1-100 nm



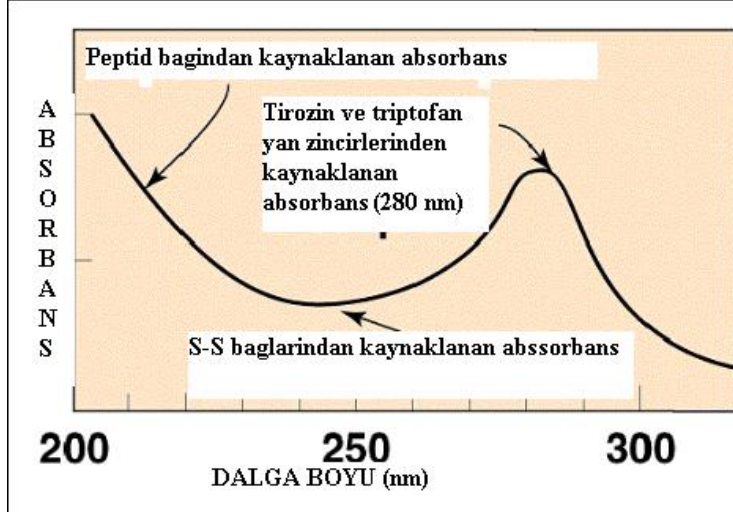


gama ışınları <1 nm dalga boylarına tekabül eder. Işığın dalga boyu küçüldükçe enerjistik seviyeleri artar (neden UV camdan gedmez veya perifer hücrelerde timin dimerlerinin oluşmasına neden olur?). Biomoleküller (protein, nükleik asit, klorofil, vs) hiç bir işleme tabi tutulmadan UV bölgesinde belirlenebilirler. Ya da çeşitli işlemlerden geçirilip renkli solüsyonlara dönüştürülen bu moleküller görünen ışığın belli dalga boyları yardımı ile konsantrasyonları belirlenebilir. Yani, biyolojik moleküllerin konsantrasyonlarını ölçmede en çok kullandığımız dalga boyları 200-700 nm dalga boyları arasına denk gelmektedir.

#### 5.4.1.1 Ultraviyole (Mor ötesi) Spektroskopi

Tirozin, fenilalanin ve triptofan ultraviyole (UV) ışığı absorbe ederler. Peptid bağı da belli dalga boyunda (230 nm) ışığı oldukça kırar (absorbe eder). Solüsyonlardaki protein konsantrasyonları 280 nm'de bu aromatik amino asitlerden kaynaklanan absorpsiyon yardımı ile bulunabilir. Genel olarak 1 absorpsiyon 1 mg/ml proteine denk gelir (ancak, proteinlerin bu amino asitleri yapılarında farklı oranlarda bulundurmasından dolayı bu değer 0.7 ila 1.3 mg/ml arasında değişir).

UV Spektroskopi yardımı ile proteinlerin sekonder ve tersiyer yapıları da çalışılabilir. Protein **denature** edildiği (yapısı bozulduğu) zaman, sarmal yapısı da bozulur ve farklı bir absorpsiyon verir.



**Şekil:** Bir protein solüsyonunun tipik absorpsiyon eğrisi. Burada 260 nm ile 300 nm arasındaki absorpsiyon aromatik amino asitlerin yan zincirlerinden (benzen halkası) kaynaklanmaktadır. Peptid bağları ışığı en çok 180-230 nm arasında absorbe ederler.

Birçok biyolojik molekül (amino asit, nükleotid, bunların polimerleri olan protein ve nükleik asit, NAD, NADH, FAD gibi

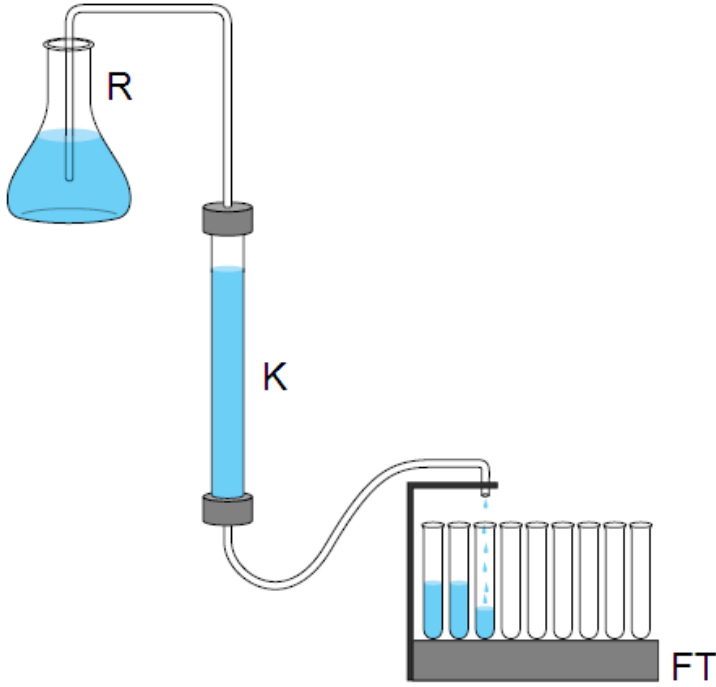
kofaktörler) belli dalga boylarında UV'yi maksimum absorbe ederler ve özel absorpsiyon (ekstinksiyon) sabitelerine sahiptirler. Bu maddeler ışığı konsantrasyonları ile orantılı olarak absorbe ederler (Maddelerin konsantrasyonlarını onların absorpsiyonu ile ilişkilendiren Beer-Lambert kuramını daha önceki derslerimizde gördük).

#### 5.4.1.2 Floresan Spektroskopi ve Nükleer Manyetik Rezonans

Floresan Spektroskopi ve Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) diğer iki önemli Spektroskopi metodu olup, birincisinde belirlenecek maddeye floresan yayan bir özellik kazandırılıp onun miktarı belirlenirken, ikincisinde ise manyetik bir merkeze verilen dalgaların durumundan o molekülün yapısı belirlenir. Yine **X ışını difraksiyon** metodu da moleküllerin üç boyutlu yapılarını belirlemede kullanılan önemli bir tekniktir. Bu teknikte ise belirlenecek molekülün (ör, DNA sarmal yapısının aydınlatılması) kristal formu kullanılır.



## Bölüm 5: PROTEİNLER



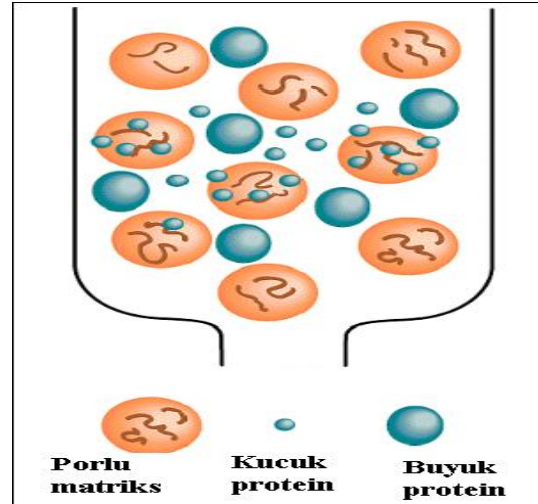
Bir proteini çalışmak için önce hücredeki binlerce farklı protein içinden saflaştırılması gerekir. Bunun için yeterli tekniğe sahip bulunmaktayız. Protein izolasyonu bir proteinin eririliliği, yükü, büyüklüğü göz önüne alınarak yapılır. Birçok protein diğer biyomoleküllere bağlanabildiğinden, proteinlerin ayırımı bunların bu bağlanma özellikleri ile de başarılabilir. Protein saflaştırma için doku veya hücreler (örneğin bakteri) kullanılabilir. Doku veya hücrenin parçalanıp (mekanik veya enzimsel olarak) proteinlerin sıvı içine salınmasına **hücre ekstresi** denir. Santrifugasyonla değişik organel veya kısımlar saflaştırılabilir. Amino asit bölümünde açıkladığımız gibi bir iyon-değişim kromatografisi burada da uygulanabilir ve protein elektrik

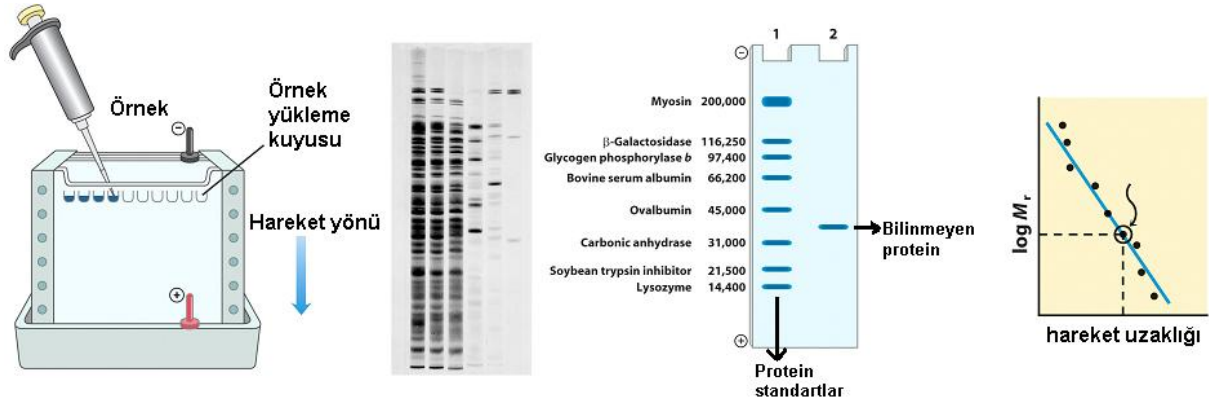
yüküne göre saflaştırılabilir veya aşağıdaki şekilde görüldüğü gibi porlu bir matriks (örneğin Sefadex) içeren bir ortamda proteinler büyüklüklerine göre ayrılabilirler. Burada küçük proteinler matriksin porları içine girip zaman kaybederken, büyük proteinler matriks aralarından geçtikten daha önce aşağıya akmış olacaklardır. Standart proteinlerin böyle bir matriks ortamından ayrılış sürelerine göre bilinmeyen proteinlerin molekül ağırlıkları belirlenir.

**Şekil:** Proteinleri ayırmak için kullanılan tipik bir kolon kromatografisi şeması. R, proteinlerin bulunduğu rezervuar, K, belli bir dolgu maddesi (matriks) ile paketlenmiş kolon, FT; fraksiyon toplayıcı.

### 5.4.2 Protein elektroforezi

Proteinler ayrıca elektroforez yöntemi ile karakterize edilebilirler. Bu yöntemle proteinler hem molekül büyüklüklerine göre ve hem de taşıdıkları elektriksel yüke göre bir jel ortamında elektrik akımı verilerek yürütülürler. Protein standartları da yani jele uygulanarak bilinmeyen proteinlerin molekül ağırlıkları bulunabilir. Jöle gibi bir yapısı olan matriks (poliakrilamid) içinde proteinler molekül ağırlıkları ile orantılı ancak logaritmik bir ayrılma bantları oluştururlar. Büyük proteinler en geride kalırken küçük proteinler elektrik alanında daha hızlı hareket ederler. Bu yöntemle proteinler doğal yapıları (üç boyutlu yapıları) veya denatüre edilerek özellikleri araştırılabilir.



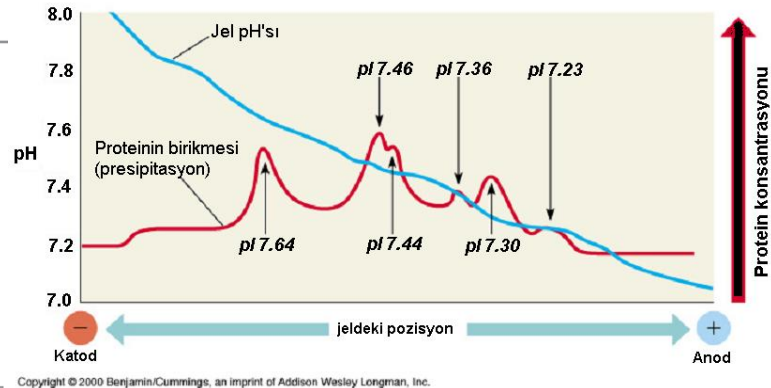


Elektroforezde bir hareketli bir de hareketsiz faz vardır. Sabit faz olarak kağıt, asetat, selüloz, poliakrilamid, agaroz gibi dolgu maddeleri kullanılır. Sabit ortamdaki en önemli özellik moleküllerin porlardan kolaylıkla geçmesine dayanır. Hareketli faz olarak genellikle tamponlar kullanılır. Elektroforezin diğer yöntemlerden farkı bir elektriksel alan yaratılmasıdır. Protein çözeltisi bu elektriksel alanda farklı hızlarla bir elektrottan diğerine hareket ederek molekül ağırlıklarına ve taşıdıkları elektrik yüklerine göre birbirlerinden ayrılırlar. Daha sonra boyama yaparak protein bantları görünür hale gelmektedir.

**İzoelektrik fokus tekniği** bir proteinin izoelektrik noktasını (pI) belirlemeye yarar. Bunun için amfoterik (amfolit) maddeler kullanılır (Bkz. Amino asitler). Bu yöntemde bir pH gradiyenti oluşturularak proteinlerin belli bir pH'da takılıp daha ileri hareket etmediği noktalar (pI) saptanır. Her protein için farklı bir pI değeri olduğundan, proteinler de bu gradiyenti içinde farklı tabakalar halinde kalırlar. İzoelektrik fokuslama, proteinlerin bir pH gradientinde izoelektrik noktalarına göre ayrılması prensibine dayanır. Bu yöntemde; yüksek mobilitelere sahip sentetik poliaminopolikarboksilik asitlerin karışımları olan amfoterik bileşikler içeren jel polimerleştirilir. pH gradienti oluşturmak için sisteme akım verilir. ve amfolitler izoelektrik noktalarına göre jelde düzenlenirler. En asidik olan anoda, en bazik olan katoda doğru ilerlerler. Daha sonra örnek proteinler jele uygulanır ve yüklerine göre anoda ve katoda doğru hareket ederler. Proteinler jel üzerinde net yüklerinin sıfır olduğu pH değerine ( pI ) kadar göç ederler ve bu noktada hareketsiz kalarak dururlar. En son aşamada protein bantlarının gözlenmesi için boyama yapılır fakat boyamanın olması için öncelikle jelden amfolitlerin uzaklaştırılması gerekir. Çünkü amfolitler jelin tamamen boyanmasına neden olur.

**Bazı proteinlerin izoelektrik noktaları**

Protein	pI
Pepsin	<1.0
Egg albumin	4.6
Serum albumin	4.9
Urease	5.0
β-Lactoglobulin	5.2
Hemoglobin	6.8
Myoglobin	7.0
Chymotrypsinogen	9.5
Cytochrome c	10.7
Lysozyme	11.0



**Jel filtrasyonu** proteinlerin molekül ağırlıklarına göre ayrılmasını sağlar. Jel filtrasyon kromatografisi ile proteinler büyüklüklerine şekillerine göre porlu marrikslerle doldurulmuş bir kolondan

## Bölüm 5: PROTEİNLER

geçirilerek ayrılabilirler. büyük ve geniş bit şekli olan proteinler bu porlara giremez ve dolayısıyla kolonun altından en önce bunlar çıkarlar. daha küçük proteinler ise bu porların içine girdiklerinde ve sıvıyla daha fazla temas halinde kaldıkların daha yavaş hareket ederler ve en son kolondan ayrılırlar. Bu yöntemde proteinlerin birbirinden ayrılması, sabit fazdaki jelin oluşturduğu porların çapına göre moleküllerin belirli derecede engellenmesine dayanır. Sabit faz olarak kullanılan sefadeks, biojel, agaroz gibi dolgu maddeleri kolona doldurulduktan sonra uygun bir tampon ile yıkanır ve kararlı hale geçirilir. daha sonra protein çözeltisi tampon ile birlikte kolonun üzerinden yavaş yavaş ilave edilir. Yer çekimine göre aşağı doğru hareket eden protein çözeltisi içerisinde bulunan küçük protein molekülleri kolon doğu maddesinin küçük oyuklarına girerken, büyük proteinler bu oyuklara hiç girmeden kolondan ilk çıkan moleküller halinde ayrılırlar.

*İyon-değişim kromatografisi* proteinleri asit ve baz özelliklerine göre ayırmak için kullanılan bir yöntemdir. Diğer bir deyimle, iyon-değişim kromatografisinde proteinler net yüklerine göre ayrılırlar. Bu yöntemde kolon içine pH= 7 de pozitif yük taşıyan bir selüloz türevi olan DEAE- selüloz ( dietilaminoetil selüloz ) konur. Bu bileşiğe negatif yük taşıyan proteinler bağlanırken diğer proteinler kolondan çıkar. Kolonun içerisine konan diğer bir bileşik ise pH= 7'de negatif yük taşıyan CM-selüloz (karboksimetil selüloz) dur. Bu bileşiğe de pozitif yük taşıyan proteinler bağlanır. Diğer proteinler ise kolon dolgu maddesine bağlanmadan kolondan çıkar. Daha sonra kullanılan tamponların iyonik kuvveti değiştirilerek kolon materyaline geçici olarak bağlanmış olan bu proteinler kolonun dolgu maddesinden ayrılarak kolondan çıkmaya başlarlar. Fraksiyon toplayıcısı ile küçük miktarlar halinde tüplerde toplanan proteinler asidik yada bazik özelliğine göre diğer proteinlerden ayrılmış olur. İyon-değiştirme kromatografisi aynı zamanda amino asitlerin ve peptitlerin de birbirinden ayrılmasını sağlar. Bu tip kromatografisi özellikle molekül ağırlıkları birbirine çok yakın olan molekülleri ayırmak için kullanılmaktadır. Anyon-değişim kromatografisi pozitif yüklü matriks içeren bir kolondan oluşur ve bu matrikse net negatif yüklü proteinler bağlanır. Katyon-değişim kromatografisinde ise negatif yüklü matriks kullanılır ve bu matrikse net pozitif yüklü proteinler bağlanır. Bbağlanmış proteinlerin kolonlardan ayrışması sodyum klorür eklenmesi veya ortam pH'sının değişmesiyle gerçekleştirilir.

*Affinite kromatografisi* ile çok kompleks bir karışım içinde bulunan bazı proteinler tek basamakta oldukça saf halde elde edilirler. Affinite kromatografisi için polisakkarit yapısındaki agaroz taneciklerine kimyasal bir reaksiyon ile bir enzimin koenzimi bağlanır. Üzerine koenzim bağlanmış olan agaroz tanecikleri kolon dolgu maddesi olarak kullanılır. Protein karışımı bu kolona uygulandığı zaman yalnız ilgilendiğimiz enzim proteinleri koenzimin serbest ucuna spesifik olarak bağlanmaktadır. Bu bağlanma kovalent bir bağlanma değildir. Diğer proteinler koenzimin serbest ucuna bağlanma özelliğine sahip olmadıkları için kolondan ayrılırlar. Daha sonra serbest koenzim içeren çözelti kolona ilave edildiğinde, agaroz taneciklerine bağlı koenzime bağlanmış olan enzim molekülleri bu defa rekabetten dolayı çözelti ile birlikte gelen serbest koenzime bağlanarak kolondan çıkar. Böylece koenzime spesifik olarak enzim proteini diğer yüzlerce proteinden affinite kromatografisi ile tek basamakta saflaştırılmış olmaktadır. Affinite kromatografisinde bir protein başka bir moleküle (ligand) bağlanıp saflaştırılması ile gerçekleştirilir. Ligand kolon içerisindeki suda erimeyen bir desteğe bağlanır. Protein solüsyonu içindeki tüm proteinler içinde sadece liganda özgü olan protein liganda bağlanırken tüm diğer proteinler akar geçer. Bağlı protein daha sonra kolondan yıkanarak oldukça saf bir biçimde elde edilir.

### 5.4.3 Santrifüjasyon

Santrifüj hız ve süresi de proteinleri büyüklüklerine göre ayırt etmeye yarayan bir yöntemdir. Bağışıklık olayındaki antijen-antikor bağlanımının dışında, proteinlerin bir matriks üzerinde hangi bölgede ve ne miktarlarda olduğunu araştırmak için ilgili proteine karşı geliştirilen işaretli (örneğin, radyoaktif işaret) bir antikor kullanılır. DNA hibridizasyonuna (Southern blot) eşdeğer olan bu olaya

**Western blot** (protein hibridizasyonu) denir. Antikorlar vücuda giren yabancı moleküle karşı vücutta oluşturulan ve kanda bulunan protein molekülleridir. Bunlara çoğu zaman **immunoglobulinler** de denir. Antikor üretimi vücudun bir savunma mekanizması olup canlının bağışıklık sisteminde rol oynar. Günümüzde **monoklonal** ve **poliklonal** antikor üretimi yapılabilmektedir. Poliklonal antikorlar yabancı bir madde (antijen) örneğin, protein enjekte edilmiş bir hayvanda bir çok antikor üreten hücre tarafından üretilir ve her antikor antijenin spesifik küçük bir bölgesine bağlanır. Tersine, monoklonal antikorlar ise benzer hücre topluluğu (**klon**), örneğin hücre kültürü tarafından yapılır ve tüm antikorlar benzerdir ve hepsi antijen protein veya madde üzerinde aynı özel bölgeyi tanıyıp bağlanırlar.

Proteinlerin hepsi 20 çeşit amino asitten oluşmuştur. Ancak, bildiğiniz gibi, kimisi bir enzim, kimisi hormon, kimisi yapısal bir protein ve kimisi ise bir antikor olarak hareket eder. Peki bu nasıl olmaktadır?. Bu sorunun cevabı, bunları her birinin farklı bir amino asit kompozisyonuna ve dizilimine sahip olmaktan kaynaklanır. Dolayısı ile bir biyokimyacı için, bir proteinin amino asit dizisi (**primer yapısı**) önemli bilgiler verebilir. İki ve üç boyutlu yapı dahil proteinlerin hiç bir özelliği onların primer yapısı kadar birbirinden farklı değildir.

Bir proteinin fonksiyonu onun primer yapısı tarafından belirlenir. *E. coli* gibi bir bakteride 3000 kadar farklı protein varken, insan hücresinde bu sayı 30,000 kadardır. Proteinleri ikincil ve üçüncül (aktif yapı) yapıları, primer (birincil) yapılarından belirlenebilir. Birincil yapıdaki bir değişiklik (bazen tek bir amino asidin bile değişmesi) ikincil, üçüncül ve dolayısı ile o proteinin tüm aktivitesini etkileyebilir. 1400'den fazla insan genetik hastalığının çeşitli proteinlerdeki bu amino asit değişimlerinden kaynaklandığı sanılmaktadır. Proteinlerin amino asit dizileri karşılaştırıldığında, aynı görevi gören proteinler tüm canlılarda benzer amino asit dizilerine sahiptirler. Ancak, hatta aynı tür içinde bile bir proteinin amino asit dizisi kısmi farklar (polimorfik) gösterebilir. Fakat bu farklar çoğu zaman onun fonksiyonuna engel olmayan değişimlerdir. Yine örneğin, bakterinin DNA polimerazı, insan DNA polimerazından önemli ölçüde dizi farkı gösterir ancak her iki canlıda da bu enzimler aynı fonksiyonu üstlenmişlerdir (yani DNA sentezi).

Bir polipeptid zincirindeki amino asit dizisi belirlenebilir. Protein hidrolize (asitle) edilerek amino asit içeriği belirlenir. Ayrıca Sanger sıvısı (flürodinitrobenzen) kullanılarak amino üç amino asiti belirlenebilir. Adaman yönteminde, amino ucundaki amino asitten başlanarak amino asitler tek tek zincirden koparılır. Bunun için de fenilizotiyosiyanat kullanılır. Bu işlem için bir sequanator (yani maddeleri uygun miktarlarda karıştıran, ayrılan amino asidi belirleyen makine) kullanılır. Büyük proteinlerin dizilerinin saptanması için öncelikle büyük proteinlerin 50 kadar amino asitlik küçük zincirlere kırılmaları (proteazlar kullanılabilir) gerekir. Disülfid köprülerine sahip proteinlerde bu yapının kırılması için ilave işlemler yapılır (ör, Oksidasyon, asetilasyon).

#### 5.4.4 Diyaliz ve ultrafiltrasyon

Proteinleri daha küçük molekül ağırlığa sahip moleküllerden ayırmak için diyaliz yöntemi kullanılır. *Diyaliz membranlar* hücre membranı gibi seçici geçirgen özellikte olup sentetik maddelerden, örneğin selüloz asetatından yapılmış olabilirler. Ancak hayvan bağırsağı da diyaliz torbası olarak kullanılabilir. Bu yöntem yarıgeçirgen bir membran içerisine konan protein çözeltisi içerisinden küçük moleküllerin membranın ultramikroskopik porlarından suyla ve tamponla ortam suyuna geçirilmesi tekniğine göre çalışır. Glukoz ve NaCl gibi küçük moleküller membrandan geçerken büyük protein molekülleri diyaliz porlarından geçemediği için içeride kalır. ortam suyunun birkaç kez değiştirilmesi ile küçük moleküllerin protein çözeltisi içerisinden uzaklaştırılması mümkün hale gelmektedir. Ultrafiltrasyon yöntemi de diyaliz tekniğine göre çalışır. Aradaki fark, diyaliz tüpünden küçük moleküllerin çıkması için hidrostatik basınç veya santrifüj gibi transmembran kuvvetlerinin etkisiyle proteinleri molekül büyüklüklerine göre diyalize göre daha hızlı ve daha yüksek

## Bölüm 5: PROTEİNLER

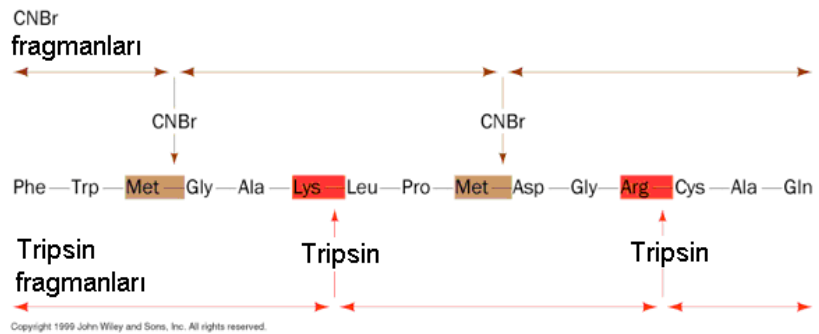
verimlilikte ayrılmasını sağlar. Bu basınç sayesinde küçük moleküllerle birlikte bir miktar sıvı kaybedildiği için protein daha konsantre bir şekilde elde edilir. Birçok diyaliz membranındaki porlar yaklaşık 10 kda büyüklüğündeki molekülleri serbestçe geçirirken daha büyük moleküller içeride tutuklu kalır. Proteinlerin çoğu 10 kda üzerinde olduğundan bu teknik proteinlerin fraksiyasyonu için uygun değildir. Ancak, çöktürme için kullandığımız tuz (amonyum sülfat) gibi moleküller diyalizle proteinden uzaklaştırılabilir.

### Proteinlerde amino asit dizi analizi

Bir protein örneğindeki her aminoasit sayısı aminoasit içerik analiziyle belirlenebilir. Saflaştırılmış protein örneği 6 M HCl içinde 100 °C 24 saat boyunca havası alınmış ve kapalı tüp içinde ısıtılarak hidroliz edilir. Bunun sonucu açığı çıkan amino asit karışımı iyon değişim kromatografisine tabii tutulur. Bunun için sülfonatlanmış polisitilen bir kolan üzerinde 20 standart amino asit ayrılabilir. Ayrılan amino asitler daha sonra ninhidrin ile reaksiyona sokularak belirlenir. Her amino asidin miktarı o amino asit için elde edilmiş standart optik absorbans eğrisinden hesaplanabilir. Ninhidrinle 10 nmol amino asit belirlenebilir. Amino asit kompozisyon analizi ile bir peptidteki her amino asidin sayısı belirlenebilir. Fakat bu yöntemle amino asit dizisi hakkında her hangi bir bilgi elde edilemez.

Bir proteinin amino ucundaki amino asitin belirlenmesi bu amino asidin serbest amino grubuyla kovalent olarak reaksiyona giren bir madde sayesinde olabilir. Ancak bu olayın 6 M HCl ile hidrolizden önce yapılması gerekir. İşaretli N-ucu amino asit daha sonra diğer standart amino asitlerle karşılaştırılarak belirlenebilir. N-terminal analiz için en yaygın olarak kullanan maddeler *floronitrobenzen* ve *dansilklorittir*. Bu teknikle peptidin ucundaki amino asit belirlenebilir fakat geri kalan amino asitler belirlenemez. Asit hidrolizden dolayı peptid tamamen parçalandığından dansil kloritle reaksiyon daha ileri derece mümkün olmayacaktır. Bu problem Edman tarafından N-terminal ucunun işaretlendiği ve uçtaki amino asidi koparan fakat peptidin geri kalan amino asitlerine zarar vermeyen bir metotla çözüldü. Bu metotla N- ucundaki her bir amino asit peptid zincirinden tek tek koparılır ve tanımlanır. Yüksüz N-terminal amino grup *fenilizosiyanatla* reaksiyona sokulur ve bu amino asit bir siklik fenol hidantoyin (PTH) amino asit olarak orta derecede asidik şartlar altında proteinden ayrılır. Orta derecede asidite peptidin geri kalan kısmını bozmaz ve böylece bu olay tekrar edilir. Salınan PTH amino asit HPLC ile belirlenir. Bu teknikle 50 adet amino asit N-ucundan kırılarak belirlenebilir.

Bir proteinin ortalama büyüklüğü 50 kda olup yaklaşık 500 amino asit içerir. Bu nedenle yukarıdaki Edman yöntemiyle böyle bir proteinin sadece 1/10'i belirlenebilir. Daha büyük bir protein dizilemek için onu 20-100 adet küçük parçalara bölmek gerekir. Bu parçalama kimyasal ya da enzimatik metotlarla olabilir. Örneğin *siyanojenbromid* (CNBr) C-ucundaki metiyonin aminoasitlerinden zinciri kırarken, tripsin enzimi ve kimotripsin C-ucundaki bazik (arginin ve lizin) ve aromatik (fenilalanin ve tirozinden parçalar).



Tripsinle parçalama sonucunda 6 lizini, 5 arjinini olan bir protein 12 peptidden oluşan bir triptik peptik çıkaracaktır. Her bir triptik peptid arginin ve lizin ile sonuçlanacaktır. Özel kimsiyal ve enzimatik kesmelerle elde edilen peptid parçaları kromatografi ile birbirinden ayrılırlar ve her birinin dizisi Edman yöntemiyle belirlenir.

## ÇÖZÜMLÜ SORULAR

1. Bir polipeptidin veya proteinin amino ucundaki amino asite bağlı serbest amino grubu fluoro dinitrobenzene (FDNB) ile işaretlenebilir. Böyle durumlarda proteinde veya peptitdeki başka hangi amino asitler de işaretlenir?

- A) Lizin
- B) Arjinin
- C) Glutamik asit
- D) Alanin
- E) Lösin

2. Bir proteinin izoelektrik noktasını (pI) belirlemek için kullanılan bir jel sisteminde hangi özelliğe sahip olmalıdır?

- A) amfolitler bir elektrik alanda dağılım gösterdiğinde kararlı bir pH'ya sahip olması
- B) proteinin yüzeyi boyunca homojen negatif yük oluşturmak için içinde denatüre edici bir ajan (ör. SDS) içermesi
- C) molekül ağırlığı bilinen bir takım protein standartlarının bulunması
- D) istenen proteine özgü (spesifik) bir antikorla yıkanması
- E) bir protein üzerindeki tüm iyonik grupların kuvvetli bir bazla titre edilmesi

3. Bir biyokimyacı DNA'ya bağlanan özel bir X proteinini aynı ortamda bulunan diğer üç proteinden (A, B, C) ayırmak (izole etmek) istiyor. Bu proteinler aşağıdaki gibi özelliklere sahiptir:

	pI	$M_r$	DNA'ya bağlanma
A proteini	7.4	82,000	evet
B proteini	3.8	21,500	evet
C proteini	7.9	23,000	hayır
X proteini	7.8	22,000	evet

(pI, izoelektrik nokta;  $M_r$ , moleküler büyüklük)

(a) X proteinini A proteininden, (b) X proteinini B proteininden ve (c) X proteinini C proteininden ayırmak için nasıl ayırma teknikleri kullanırsınız?

4. Biyokimya deneylerinde glisin amino asiti genellikle bir tampon maddesi olarak kullanılır. Bu amino asitin amino grubunun pKa değeri 9.6 olup ya protone olmuş formda ( $NH_3^+$ ) ya da serbest baz ( $NH_2$ ) olarak bulunur.

a. Amino grubuna bağlı olarak hangi pH veya pH aralığında glisin etkili bir tamponlama aracı olarak kullanılabilir?

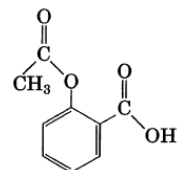
b. Bu amino asitin 0.1 M ve pH'sı 9.0 olan solüsyonunda, amino gruplarının % kaçını  $NH_3^+$  formunda biliriz?

c. Bu pH'da bulunan 1 litre 0.1 M glisine 5 M KOH'tan ne kadar eklemeliyiz ki pH 10 olsun?

d. Glisin % 99 oranında  $NH_3^+$  bulunursa, solüsyonun pH'sı ile amino gruplarının pKa'sı arasında nasıl bir ilişki olur?

5. Aspirin, zayıf bir asit olup pKa değeri 3.5'tir.

Aspirin mide ve bağırsak mukoza hücrelerinden emilerek kana karışır. Bu emilim plazma membranından geçişi gerektirir ve emilim oranı aspirinin polarlığı ile

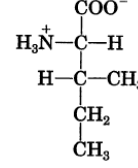


## Bölüm 5: PROTEİNLER

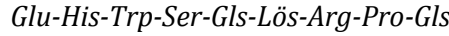
ilişkilidir. Bilindiği gibi polar moleküller membrandan yavaş geçebilirken, hidrofobik nötr moleküller daha hızlı geçerler. Mide ortamının pH'sı 1.5 iken, ince bağırsak ortamının pH'sı yaklaşık 6.0'dır. Kana karışan aspirin en çok mideden mi yoksa ince bağırsaktan mı gelir?

6. Bir amino asit olan lösinin yapısı:

- Lösin kaç kiral merkeze sahiptir?
- Kaç optik izomere sahiptir?
- Bu izomerlerin kimyasal formüllerini gösteriniz.



7. Bir peptid aşağıdaki gibi bir diziyeye sahiptir;



- Bu peptidin pH 3; 8 ve 11'de net yükü nedir? (Her bir amino asit için yan zincirlerin ve uç amino ve karboksil gruplarının pKa değerleri:
- peptidin pI değeri nedir?

8. Bir biyokimyacı yeni bir enzim keşfetmiş ve onu aşağıdaki tabloda görüldüğü metotlarla değişik derecelerde saflaştırmıştır:

- Tabloda verilen bilgilere göre, her saflaştırmadan sonra enzimin spesifik aktivitesini hesaplayınız.
- En etkili saflaştırma hangisidir? (saflıktaki en yüksek değer)
- En az etkin saflaştırma hangi basamakta olmuştur?
6. basamaktan sonra enzimin saf olduğunu gösteren bir veri var mıdır? Enzimin saflık derecesinin ölçümü için başka bir şeyler yapılabilir mi?

Metot	Toplam protein (mg)	Aktivite (ünite)
1. Kaba özüt	20,000	4,000,000
2. Tuz presipitasyonu	5,000	3,000,000
3. pH presipitasyonu	4,000	1,000,000
4. İyon-değişim kromatografisi	200	800,000
5. Afinite kromatografisi	50	750,000
6. Büyüklüğe bağlı ayırım kromatografisi	45	675,000

9. Bir proteini detaylı çalışmak için önce o proteinin:

- bilinen bir moleküle konjugasyonu (bağlanması) sağlanır
- amino asit içeriği belirlenir
- amino asit dizisi belirlenir
- moleküler ağırlığı belirlenir
- saflaştırılması yapılır

10. Doğal olarak bulunan proteinlerin yapısına giren tüm amino asitlerde ortak özellik nedir?

11. Suda çözündükleri zaman amino asitler neden "zwitterion form" kazanırlar?

12. Proteinlerde aşağıdakilerden hepsi "zayıf" olarak değerlendirilebilir. Bir tanesi hariç:

- van der Waals kuvvetleri
- hidrojen bağları
- iyonik bağlar
- peptid bağları
- hidrofobik etkileşimler



13.  $\alpha$ -sarmali sağalayan hidrojen bağları:

- A) sarmalin eksenine dik konumda bulunurlar
- B) yan zincirlerin (R) elektronegatif atomları arasında kurulurlar
- C) omurganın elektronegatif atomları arasında kurulurlar
- D) sarmalin sadece bazı amino asitleri arasında kurulurlar
- E) sadece amino ve karboksil uçlarına yakın bölgelerde oluşurlar

14. Proteinin doğal yapısını (konformasyonunu) kararlı kılan dört faktörü (bağ veya kuvvetler) ve bu bağ veya kuvvetleri bozmak için ne tür kimyasallar veya şartlar gerektiğini kısaca belirtiniz.

15. Bir ligandın bir proteine bağlanması kooperatif bir şekilde ise aşığıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) Olay genellikle bir kaç alt üniteden meydana gelen proteinlerde olur
- B) Genellikle allosterik bir etkileşim söz konusudur
- C) Lineer olmayan bir Hill Eğrisi ile sonuçlanır
- D) Sigmoidal bir bağlanma eğrisi ile sonuçlanır
- E) Enzimlerde nadiren görülür

16. Orak-hücre anemisinin altındaki temel neden:

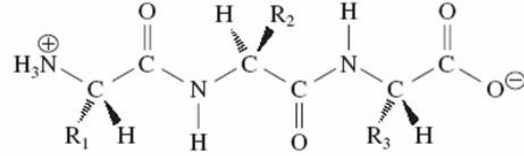
- A) kırmızı kan hücreleridir
- B) hemoglobindir
- C) kılcal damarlardır
- D) kandır
- E) kalptir

17. Karbon monoksit (CO) aerobik organizmalar (ör. İnsanlar) için neden toksiktir?

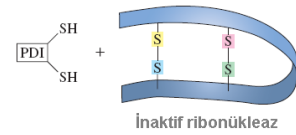
18. (a) Oksijenin hemoglobine bağlanmasında pH'nın etkisi (Bohr etkisi) nadir? (b) Bu mekanizmayı kısaca açıklayınız.

19. Yandaki tripeptidi inceleyiniz.

- a.  $\alpha$ -karbon atomunu belirtiniz ve peptid bağı yapan bölgeyi daire içine alınız.
- b. R grupları neyi temsil etmektedir?
- c. Karbonil grubu (C=O)'nun N amid bağlar yönündeki serbest rotasyonu neden sınırlıdır?
- d. Bu yapıdaki peptid grupları cis veya trans yapıdadır?
- e. Hangi bağlar peptid gruplarının biri biri ile rotasyonuna imkan tanır?

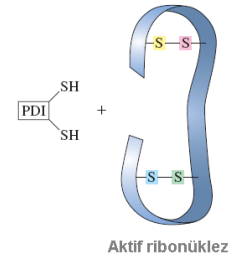


20. Karbon diositle suyun reaksiyonu bize Bohr etkisi açıklamada nasıl yardımcı olur? CO<sub>2</sub> ve sudan bikarbonat oluşumunu gösteriniz ve hemoglobinin oksijenisasyonu üzerine H<sup>+</sup> ve CO<sub>2</sub>'nin etkisini gösteriniz.



21. Alfa-sarmallarda glisin ve prolin amino asitleri pek bulunmaz. Neden?

22. Yandaki şekilde de gösterildiği gibi protein disülfid izomeraz (PDI) gelişüzel disülfid bağlanmalarına imkan tanıyarak inaktif ribonükleazın doğru biçimde katlanarak aktif konformasyon kazanmasını sağlar. PDI tarafından katalizlenen bir mekanizma ile proteinin bu şekilde yeniden düzenlenerek inaktif bir yapıdan aktif yapıyanasıl geçtiğini göster.



## Bölüm 5: PROTEİNLER

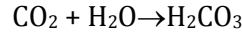
### SORULAR

---

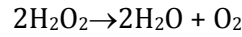
1. 300 amino asitten oluşan bir polipeptid veya proteinin yaklaşık molekül ağırlığı nedir?
2. Globüler bir proteinde hangi amino asitleri molekülün iç kısmında bulmayı beklersiniz? Neden?
3. Ultrasantrifügasyonla maya alkol dehidrojenaz enziminin moleküler ağırlığı 145,000 olarak belirlenmiştir. Ancak, bu enzim kompleksi denature edildiği zaman sadece 36,000 dal tonluk moleküller belirlenebilmiştir. Bu enzimin muhtemel kuarterner yapısı nasıldır?
4. Bir segmentinin yapısında -Ala-Val-Tre-Asp-Olu-Pro-Glu-Ile-Gly-Arg- bulunan bir proteinde bu kısım nasıl bir sekonder (ikincil) yapıda bulunur?
5. fibröz proteinlerin çoğu neden düşük besinsel değere sahiptirler?
6. Tırnak ve deri her ikisi de esas olarak  $\alpha$ -keratin içerdikleri halde tırnak neden deriden daha serttir?
7. pH'daki değişimler (örneğin, oldukça asidik veya bazik ortam) neden genel olarak proteinlerin denaturasyonuna neden olur?
8. 122 amino asitten oluşan bir polipeptid tümü ile alfa-sarmal konformasyonunda bulunuyorsa uzunluğu ne kadardır? Ayrıca bu alfa-sarmal yapıyı tamamen çekip uzatırsak uzunluğu ne kadar olur? (her alfa-helik dönüşünün yaklaşık 3.6 amino asit ve 5.5 °A olduğunu ve uzatılmış bir zincirde iki alfa-karbon atomu arasındaki mesafenin 3.6 °A olduğunu hatırlayınız).

## 6 ENZİMLER

Enzimler biyokimyasal katalizörlerdir. Yani kendileri değişime uğramadan bir reaksiyonu hızlandıran katalist moleküllerdir. Enzimlerin hemen hepsi proteindir ve Globüler yapıdadırlar. Ancak, proteinlerin hepsi enzim değildirler. Enzimlerin katalitik özellikleri şaşırtıcıdır. Örneğin, kırmızı kan hücrelerimizde bulunan **karbonik anhidraz** karbon dioksiti karbonata çevirerek zararsız hale getirir:



Bu enzimin bir molekülü 1 saniyede  $10^6$  molekül  $\text{CO}_2$ 'i çevirir. **Katalaz** da böyle yüksek aktiviteli bir enzimdir ve dokularda oluşan zararlı hidrojen peroksidi suya ve oksijene çevirir:



Bir molekül katalaz bu reaksiyonu 1 saniyede  $10^7$  kez tekrarlar (turnover). Enzimlerin çoğu bu ve buna benzer yüksek oranlarda reaksiyonları hızlandırılırsa da, bazı istisnalar da vardır. Örneğin, bakteri hücre duvarındaki glikozidik bağları eriten **lizozim** enziminin 1 molekülü sadece saniyede 1 bağ kırabilmektedir.

Enzimlerin en önemli özelliklerinden bir tanesi de yüksek spesifite göstermeleridir. Her enzim sadece bir çeşit reaksiyonu katalizler ve o reaksiyonun substrat (reaktan) ve ürünlerine karşı özel spesifite gösterir. Örneğin, **tripsin** enzimi bir polipeptidi daima lizin veya arjinin amino asitlerinin bulunduğu yerden keser. **Kimotripsin** ise aynı işi fenilalanin, tirozin ve triptofan bölgelerinden yapar. **Fumaraz** ise daima fumaratın çift bağına bir su sokarak malatın oluşmasını sağlar. Biyoloji derslerinizde görmüş olduğunuz tüm enzim çeşitleri (metabolik enzimler, sitokromlar, vs) hepsi bu şekilde özgün spesifite gösterirler.

Hücrenin canlılığı birçok kimyasal reaksiyonun koordineli olması ile mümkündür. Bu işbirliğinin herhangi bir noktasında meydana gelecek bir bozukluk (örneğin, o basamaktaki enzimin yapısının önemli ölçüde bozulması) tüm hücre veya tüm canlıyı olumsuz etkiler. Aşırı sıcaklıkta veya ateş halinde insanda klima görevi yapacak enzimatik reaksiyonlardan (örneğin, terleme böyle bir reaksiyonun sonucudur), kas kasılması, gözün görmesi, güneş ışığını kimyasal enerjiye dönüştüren enzimlere kadar birçok enzim reaksiyonu vardır. Ancak, kolaylık olması açısından enzimler katalizledikleri ana reaksiyon tipine göre uluslar arası Enzim Komisyonu (EC) tarafından 6 ana gruba yerleştirilebilirler:

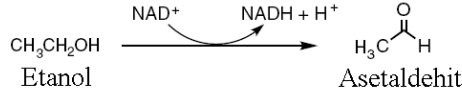
1. **Oksidoreduktazlar** (Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını katalizlerler)
2. **Transferazlar** (fonksiyonel bir grubun bir molekülden diğer bir moleküle transferini katalizlerler)
3. **Hidrolazlar** (moleküle su molekülü sokarak bağ kırarlar)
4. **Liyazlar** (çift bağ yapar veya kırarlar)
5. **İzomerazlar** (molekülleri izomerlerine çevirirler)
6. **Ligazlar** (iki molekül arasında bağ oluşumunu katalize ederler)

EC sisteminde enzim numaralaması her enzim için biri birinden nokta ile ayrılan ve önüne EC konan 4 sayıdan oluşan bir yöntemle yapılır. Ör. Bir hidrolaz olan ve L-asparajin amino asitini aspartik asit ve amonyağa çeviren L-asparajinaz enziminin EC sistemi ile gösterimi, **EC. 3.5.1.1** şeklindedir.

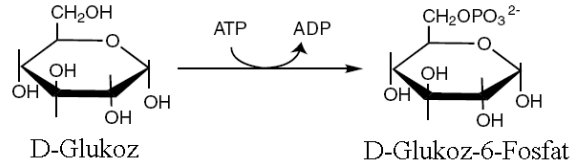
## Bölüm 6: ENZİMLER

Hücrede birçok enzim sentezlenir. Ayrıca, birçok enzim doku veya organ spesifitesi gösterirler. Yani, belli enzimler belli doku veya organlar tarafından daha çok sentezlenirler. Bazı enzimlerin hücrede sürekli üretilmesi gerekir (örneğin, enerji üretiminden sorumlu enzimler). Çünkü bunlar sayesinde hücre termodinamik yapı ve fonksiyonunu korur. Bunlar hücrenin içinde bulunduğu duruma göre az veya ileri derecede sentezleri söz konusudur. Diğer bazı enzimler ise gerekli oldukları zaman ancak yapılırlar ki, gen regülasyonu konusunda bunlar üzerinde duracağız (örneğin, DNA replikasyonu için gerekli enzimler hücre çoğalmaya başlayacağı zaman en aktif şekilde yapılırlar).

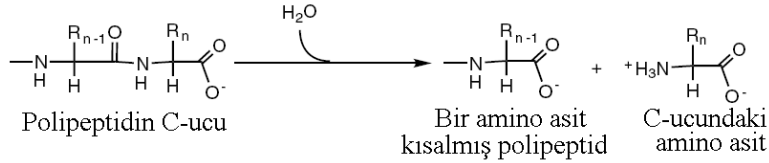
1. Oksidoredüktazlar  
ör. Alkol Dehidrogenaz  
EC 1.1.1.1



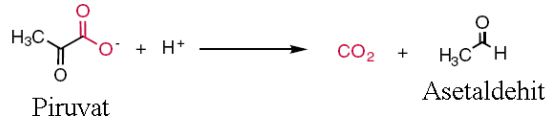
2. Transferazlar  
ör. Hekzokinaz  
EC 2.7.1.2



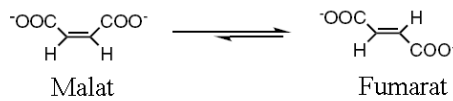
3. Hidrolazlar  
ör. Karboksipeptidaz A  
EC 3.4.17.1



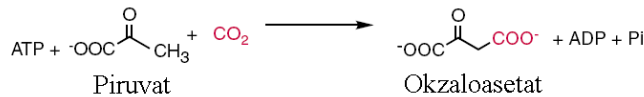
4. Liyazlar  
ör. Piruvat Dekarboksilaz  
EC 4.1.1.1



5. İzomerazlar  
ör. Malat İzomeraz  
EC 5.2.1.1



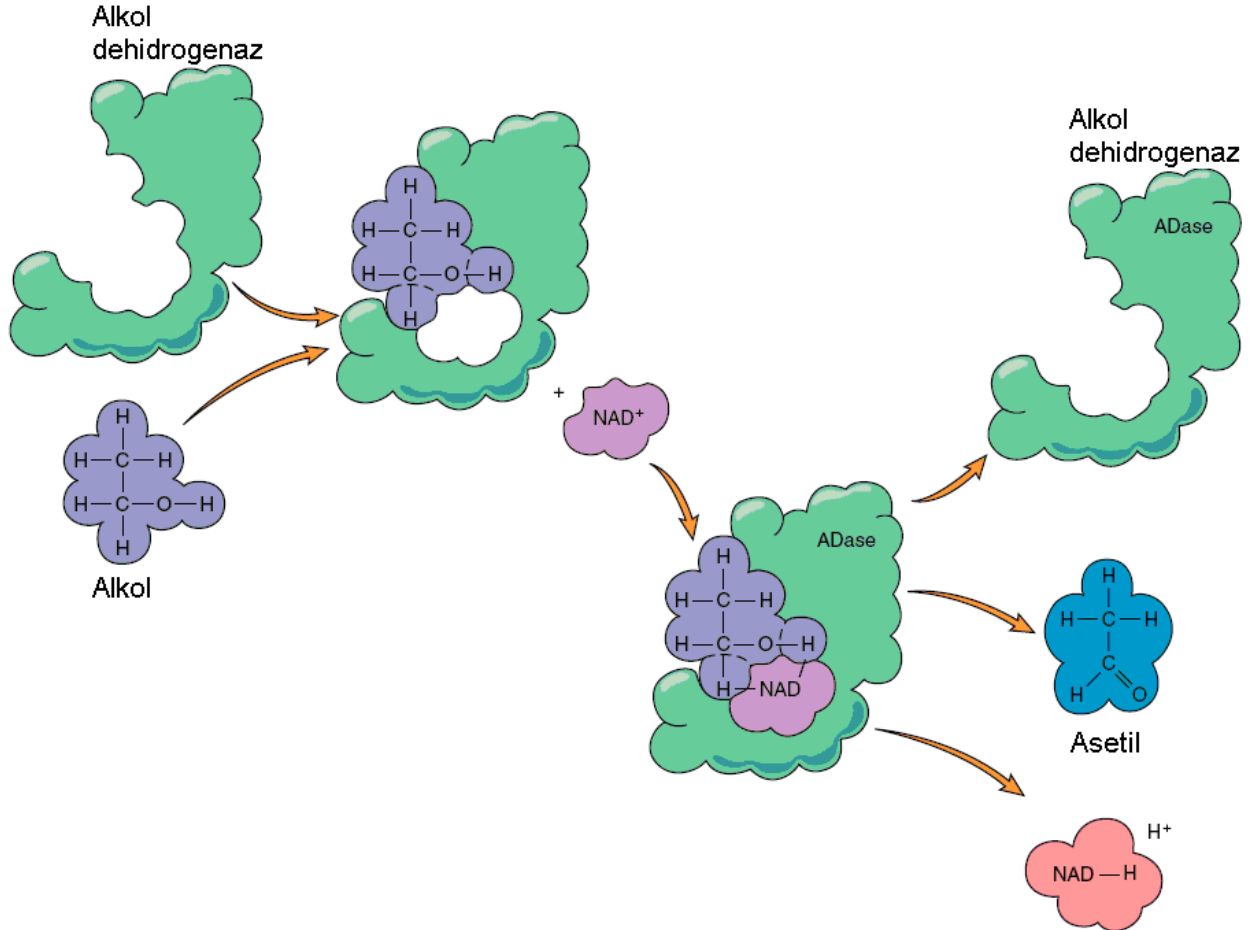
6. Ligazlar  
ör. Piruvat Karboksilaz  
EC 6.4.1.1



Enzimlerin bazıları aktivite için bazı küçük moleküllere ihtiyaç duyarlar ki bunlara **kofaktör** (prostetik grup) denir. Kofaktörler Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup> gibi basit inorganik iyonlar veya **koenzim** denen daha kompleks organik moleküller olabilirler. Koenzimler memeli beslenmesinde de önemli moleküllerdir. Çünkü ileride de (vitaminler ve metabolizma konularında) üzerinde duracağımız gibi bu kofaktörler bazı suda eriyebilen vitaminlerden yapılmaktadırlar. Örneğin B<sub>2</sub> vitamini (riboflavin)

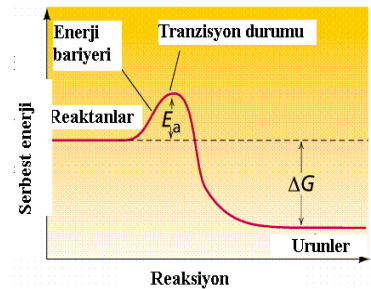
FAD (flavin adenin dinükleotid) ve FMN (flavin mononükleotid) kofaktorlerine dönüştürülür. Aktivite için gerekli kofaktörü taşımayan enzime **apoenzim** denir. Enzim bu şekilde inaktif haldedir. Aktif halde bulunan enzime ise (kofaktör + apoenzim) **holoenzim** denir.

Reaksiyonların enzimatik katalizi canlı sistemler için esastır. Canlılarda enzimlerin girmediği reaksiyonlar yavaş yürürler. Yiyeceklerin sindirimi, sinir impulslarının iletimi, kas kasılması gibi olayların hepsi enzimler olmadan önemli bir oranda gerçekleşmezler. Enzimler bu bariyeri ilgili moleküller etrafında uygun bir ortam oluşturarak reaksiyonların enerjistik olarak uygun duruma gelmelerini sağlarlar.



**Şekil: Koenzimlerin rolü.** Alkol dehidrogenaz enzimi alkoldü parçalama sırasında koenzim olarak NAD kullanır. Enzim tarafından alkolden koparılan hidrojen koenzim aracılığı ile taşınır. NAD koenzimi bu reaksiyonu daha etkin kılar. Çünkü reaksiyonun yan ürünlerinden biri olan hidrojen NAD tarafından bağlanarak reaksiyon bölgesinden başka yere taşınır. Hidrojen artık reaksiyona giren moleküllere yakın bulunmadığından, reaksiyonun yönü asetil oluşturma yönünde olur. Bu da daha çok alkolün yıkılmasını sağlar.

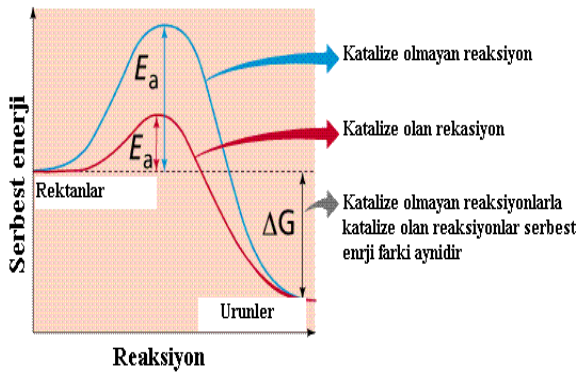
Enzimle katalize olan reaksiyonda bu olay enzimin **aktif bölgesi** denen bir özel kısımda gerçekleşir. Enzimin aktif bölgesine bağlanan ve islenen moleküle **substrat** (reaktan, S) denir. **Enzim-substrat kompleksi** enzimatik reaksiyonda merkezi rol oynar ve enzimatik reaksiyonların mekanizmasının matematiksel ifadesini (enzim kinetiği) sağlar. Basit bir enzimatik reaksiyon,



## Bölüm 6: ENZİMLER

şeklinde ifade edilebilir (P= ürün). Burada tek bir substrat tek bir ürüne (S ----P) dönüştürüldüğü için **bire-bir reaksiyon** denir. Ancak, enzimlerle katalizlenen reaksiyonların çoğu birden fazla (daha çok iki) substratı içerir. Örneğin,  $S_1 + S_2 \rightarrow P$  reaksiyona **ikiye-bir reaksiyonu**,  $S_1 + S_2 \rightarrow P_1 + P_2$  reaksiyonuna **ikiye-iki reaksiyonu** adı verilir. Enzim gibi bir katalizörün görevi **reaksiyon oranını** arttırmaktır. Enzimler kimyasal bir reaksiyonun **denge**sini değiştirmezler.

Bir önceki şekilde enzimle katalize olan ve kimyasal olarak katalize olan reaksiyonun aktivasyon enerji farkı görülmektedir. Bu şekilde bir reaksiyonun enerjistik oluşum şekli gösterilmiştir. İleride üzerinde duracağımız gibi biyolojik sistemlerde enerji, serbest enerji (G) olarak ifade edilmektedir. Herhangi bir molekül (örneğin, reaktan veya ürün) kararlı durumunda (eşik seviyesi) kendine has bir serbest enerji içerir. Denge halinde reaktan (substrat) ve ürün arasındaki enerji farkına, serbest enerji farkı ( $\Delta G$ ) denir (bu kavrama Biyoenerjistik konusunda daha detaylı değineceğiz). Eğrinin en tepe noktası **tranzisyon noktası**dır. Bu noktada madde eşit şansa hem geri reaktana ve hem de ürüne dönüşebilir. Tranzisyon noktası ile substrat veya ürünün eşik seviyesi (kararlı yapı) arasındaki enerji farkı **aktivasyon enerjisi** olarak bilinir.



Pratikte herhangi bir reaksiyon **ara bileşik**leri içeren birkaç basamakta gerçekleşebilir (örneğin, glikozun glikolizis yolu ile piruvata oksidasyonu, triptofan sentezi, vs.). Böyle bir reaksiyonda reaksiyonun **oran-belirleyici basamağ**ından bahsedilir ki, bu basamak en yüksek aktivasyon enerjisine sahip olanıdır. Dolayısı ile enzimlerin hücrenin canlılığı için önemi olan böyle reaksiyonları mümkün kılmak (onların aktivasyon enerjisini düşürerek) için ortaya çıktıkları kabul edilmektedir.

### Enzim aktivitesi, aktivitenin regülasyonu ve enzim kinetiği

Enzimatik çalışmaların çoğunda (örneğin rutin enzim yöntemlerinde) çalışılan enzimin molar konsantrasyonu bilinmez. Bu nedenle, enzimin miktarı **aktivite** cinsinden ifade edilir. Aktivite genellikle standart **ünite** olarak verilir. Dolayısı ile **1 ünite (U) enzim, dakikada 1 mikromol ( $\mu\text{mol}$ ) ürün oluşumunu katalizleyen enzim miktarı anlamına gelir** (1 U enzim=  $\mu\text{mol P/dak}$ , burada P, ürün anlamındadır). Diğer protein veya enzimlerle karışık halde bulunan bir enzimin (örneğin, hücre ekstraktındaki bir enzimin) konsantrasyonu **ünite/ml** cinsinden ifade edilir. Eğer böyle bir karışımdaki hücre protein konsantrasyonunu belirlersek (örneğin ml ekstraktta kaç mg protein olduğunu) ve 1 mg proteindeki enzim ünite sayısını hesaplırsak spesifik aktiviteyi elde ederiz. **Yani diğer bir deyimle bir enzimin spesifik aktivitesi= ünite/mg protein veya  $\mu\text{mol P/dek/mg}$  anlamına gelir.** Her enzim kendine has spesifik bir aktiviteye ve dolayısı ile **turnover sayısı ( $k_{\text{cat}}$ )**'na sahiptir. Bir enzimin turnover sayısı, 1 mol enzim tarafından dakikada çevrilen mol substrat sayısıdır (veya 1  $\mu\text{mol}$  enzim tarafından dakikada çevrilen  $\mu\text{mol}$  substrat sayısıdır). Diğer bir deyimle bu sayı  $V_{\text{max}}/[E]_t$ 'a eşittir ( $[E]_t$ = ortamdaki toplam enzim, yani  $[ES]+[E]$ ). Ancak, bildiğiniz gibi çoğu zaman bir enzime birden fazla substrat bağlanabilir (yani enzim, birden fazla katalitik bölge taşıyabilir). Bu durumda, esas turnover sayısı 1 mol katalitik bölge tarafından çevrilen mol substrat sayısı olarak ifade edilebilir.

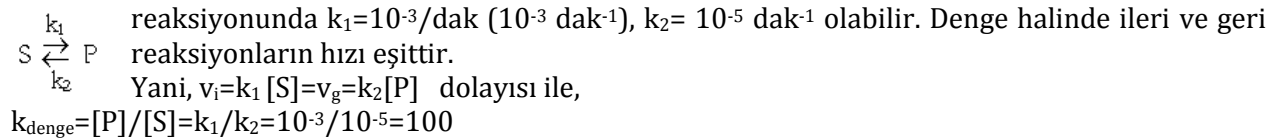
Vücut (veya hücre) enzim aktivitesini birçok şekilde düzenler (regüle eder). Bunu o ilgili enzimin **sentez/parçalanma oranını** değiştirerek yapar. Bazı durumlarda ise enzim molekülünde yapılan **kovalent bir modifikasyon** özelliğine göre o enzimin aktivitesi azalabilir veya tersi artabilir. Diğer

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

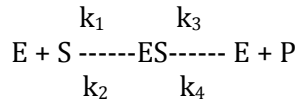
bir alternatif yol ise, enzime başka moleküllerin bağlanarak onun aktivitesini azaltmaları (negatif regülasyon) veya arttırmaları (pozitif regülasyon)'dir. Enzim aktivitesine bu şekillerde etki eden bu moleküllere **efektör moleküller**, aktiviteleri bu şekilde düzenlenen enzimlere ise **allosterik enzimler** denir.

Enzimler biyokimyasal reaksiyonları katalizleyen özel proteinlerdir. Reaksiyon hızını  $10^6$ - $10^{10}$  kat hızlandırır. Bütün biyolojik reaksiyonlar enzimler tarafından katalizlenir, bu nedenle farklı amaçlar için çok sayıda enzim görev yapar. Enzimatik reaksiyonlar, enzim reaksiyonlarının anlaşılması, enzim aktivitesi, değişik şartlar altında (pH, ısı, inhibitör, vb) bu aktivitelerin nasıl etkilendiğini anlamak için çalışılır. Enzimle katalize olan bir reaksiyonda, enzimin etki edip bir ürüne (P) çevirdiği maddeye **substrat** (S) denir. Her enzim spesifik bir substratı işleyebilir. Enzim ile substrat arasındaki komplekse **enzim-substrat kompleksi** denir. Enzimler reaksiyon hızını milyonlarca kere arttırırken, reaksiyonların enerji seviyelerine ve hangi yönde olacaklarına etki etmezler.

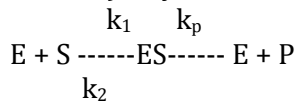
Örneğin,



Enzimatik reaksiyonda  $k_1$  ve  $k_2$  aynı oranda etkilenir. Eğer  $k_1$  bir milyon kez artarsa ( $10^3$ ),  $k_2$  de bir milyon kez artar (10) ve dolayısı ile denge sabitesi (100) sabit kalır. Reaksiyon oranını arttırmak için iki yol vardır. **a.** ıyı yükseltmek **b.** aktivasyon enerjisini düşürmek. Hücreler genellikle düşük ısılarda yasayabildiklerinden (0-100 °C), bu ısı aralığında hemen hemen hiç bir kimyasal reaksiyon enzimler olmadan olmaz. Enzim olmadan bir reaksiyonun kimyasal katalizasyonu oldukça yüksek sıcaklıkları ( $>>100$ ) ve ekstrem şartları (ör, H) gerektirir. Optimum ısılarda reaksiyonlar ancak enzimler aracılığı ile olur. Enzimler reaksiyona girecek maddenin (yani substrat veya reaktan) aktivasyon enerjisini düşürerek fonksiyon yaparlar. Substratın tranzisyon durumuna geçip ürüne dönüşmesi için gerekli enerji seviyesine **aktivasyon enerjisi** denir (bkz. Enzimler).En basit Enzimatik reaksiyon bir substratın bir ürüne (P) çevrildiği reaksiyon seklidir.



$k_1$  ve  $k_4$  ES kompleksinin oluşma sabiteleri (her biri farklı değere sahiptir),  $k_2$  ve  $k_3$  ES kompleksinin ayrışma (disosasyon) sabitelerine denk gelir ve bunlar da farklı değerlerdedir. Çoğu reaksiyonda  $k_4 \ll k_3$  olduğundan,  $k_3=k_p$  olarak ifade edilir ( $k_4$  ihmal edilecek derecededir). Dolayısı ile  $k_p$  (urun oluşma sabitesi) ile yukarıdaki reaksiyon esas olarak



şeklinindedir.



## Bölüm 6: ENZİMLER

Bu son reaksiyondan enzim aktivitelerini bulmak için kullanılan ünlü **Michaelis-Menten (M&M) eşitliğini** ( $v/V_{max}=[S]/K_m + [S]$ ) bulalım:

$$K_m=[E] [S]/[ES], \text{ veya } K_m= k_p + k_2/k_1 [ES]=[E] [S]/K_m$$

$$\begin{aligned} [ES] \text{ oluşumu} &: k_1 [E] [S] \\ [ES] \text{ yıkımı} &: k_2[ES]+ k_p [ES]= (k_2+k_p)[ES] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} k_1[E] [S] &= (k_2+k_p)[ES] \\ [ES] &= k_1[E] [S]/ k_2+k_p \\ [ES] &= [E] [S]/K_m \text{ (eşitlik 1)} \end{aligned}$$

Herhangi bir zamandaki hız ( $v$ )  
 $v= [ES] k_p$  olduğundan ve  $[ES]= v/k_p$   
eşitlik 1'de yerine konursa,  
 $v/k_p=[E] [S]/K_m$  (eşitlik 2)

$$\begin{aligned} [E]_{\text{toplam}} &= [ES] + [E] \\ [E] &= [E]_t - [ES] \end{aligned}$$

eşitlik 2'de yerine konursa  
 $v/k_p= ([E]_t - [ES]) [S]/K_m$   
 $v= (k_p[E]_t - k_p[ES]) [S]/K_m$   
olur.

Biliyoruz ki,  $k_p[E]_t=V_{max}$ 'a  
 $k_p[ES]= v$ 'ye eşittir. Dolayısı ile,  $v= (V_{max}-v) [S]/K_m= V_{max} [S]- v[S]/K_m$   
 $vK_m= V_{max} [S]- v[S]$   
 $V_{max} [S]= vK_m + v[S]$   
 $V_{max}[S]= v (K_m+ [S])$

$$\boxed{v= V_{max}[S]/ (K_m+ [S])}$$

Burada  $K_m$ 'e M&M sabitesi denir.  $K_m$  reaksiyonun maksimum hızının ( $V_{max}$ ) yarısına tekabül eden substrat konsantrasyonudur. Dolayısı ile birimi de  $[S]$  ile aynıdır. Bir çok enzim için  $K_m$  değeri  $10^{-1}$  ila  $10^{-6}$  M arasında değişir. Enzimatik reaksiyonlarda  $K_m$  en önemli reaksiyon sabitesidir. Bu sabite ile reaksiyon hızı ( $v$ ) ve substrat konsantrasyonu  $[S]$  anlaşılabilir gibi, enzimin substrata olan ilgisi de anlaşılır.  $K_m$  değerinin bilinmesi ile hücre içi  $[S]$  konsantrasyonunun belirlenmesi mümkündür. Çünkü  $[S]$ 'in  $K_m$ 'den büyük ölçüde büyük veya küçük olması mümkün değildir. Çünkü  $K_m$ 'in  $[S]$ 'den çok büyük veya küçük olmasının hücreye hiç bir pratik faydası yoktur. Örneğin,  $[S]$ 'yi  $K_m$ 'in 1000 katı yaparsak, enzim reaksiyon hızında sadece 2 kat artış olur;

$[S]= K_m$  halinde  $v= V_{max} [S]/K_m + [S]$ 'den  $v= V_{max} K_m/K_m + K_m= 1/2 V_{max}$  iken,  
 $[S]= 1000K_m$  halinde  $v=V_{max} (1000K_m)/K_m + 1000 K_m \cong V_{max}$  olur.

Eğer bir enzim-substrat reaksiyonunda  $K_m$ 'i biliyorsak, reaksiyonun şartlarını  $V_{max}$ 'ı hesaplamak için ayarlayabiliriz. Spesifik bir enzimin alternatif substratlarının bulunup bulunmadığını da  $K_m$ 'i bilmekle mümkün olur. En düşük  $K_m$ 'e sahip reaksiyonlarda enzimin substrata olan ilgisi en yüksek derecededir. Dolayısı ile en spesifik enzimler en büyük  $v_{max}/K_m$  oranına sahip olanlardır. Yukarıda elde edilmesini gördüğümüz M&M eşitliği bir grafiğe aktarılabilir. Grafiğin x eksenine  $[S]$  ve y eksenine ise hız ( $v$ ) yani birim zamanda açığa çıkan ürün miktarı yazılabilir. Tipik M&M eşitliğine göre,

enzim-substrat reaksiyonlarında (eğer enzim miktarı sabit, substrat miktarı değiştiriliyorsa) hiperbolik bir eğri elde edilir ve bu eğri aracılığı ile enzimatik reaksiyonların çok önemli kinetik sabiteleri olan  $V_{max}$  ve  $K_m$  hesaplanabilir.

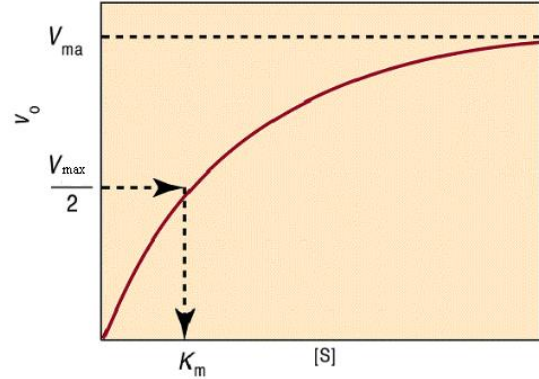
$v = V_{max}[S] / (K_m + [S])$ 'i veren eğri aşağıdaki gibi bir yapı gösterir;

$[S]$  = substrat konsantrasyonu M, mM, nM (daha seyrek olarak mg/ml veya  $\mu\text{g/ml}$ ) ifade edilir.

$v$  = herhangi bir andaki reaksiyon hızını ifade eder. Birimi absorbana artışı/dak, mmol/litre/dak,  $\mu\text{mol/ml/dak}$ , nmol/ml/dak gibi bir çok şekilde ifade edilebilir.

$V_{max}$  = Ortamdaki tüm enzimin (katalitik bölgelerin) substratla dolu olduğu andaki reaksiyon hızını ifade eder.

$K_m = V_{max}$ 'in yarısına denk gelen  $[S]$ 'dir.

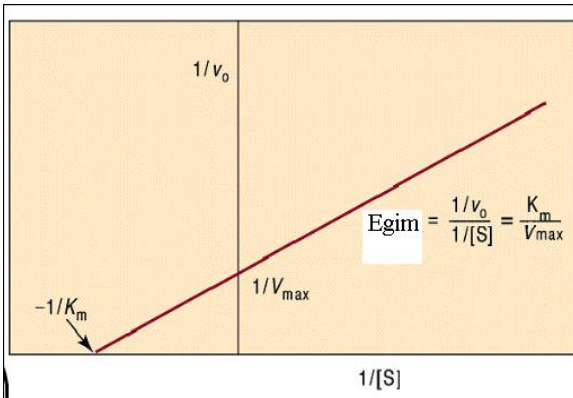


Yukarıdaki eğride görüldüğü gibi, reaksiyonların  $K_m$  ve  $v_{max}$ 'ını tipik hiperbolik M&M eğrileri ile tam olarak belirlemek zordur. Bu nedenle orijinal eşitlik lineer grafik verecek şekilde sonradan çeşitli modifikasyonlara uğramıştır. Bunlardan

**Lineweaver-Burk** eğrisi ve **Eadie-Hofstee** en yaygın bilinenleridir. Lineweaver-Burk eğrisi kısaca M&M eşitliğinin ters çevrilimi (1'e bolunuzu) ile elde edilir ve grafiğin x eksenini  $1/[S]$ , y eksenini ise  $1/v$  olarak işaretler. Dolayısı ile orijinal eşitlik,

$$1/v = 1/V_{max} + K_m/V_{max} (1/[S]) \text{ seklini alır.}$$

Yukarıda görüldüğü gibi, orijinal M&M hiperbolik eğrisini veren veriler, Lineweaver-Burk eğrisinde grafiği lineer bir forma dönüştürmüşlerdir ve  $K_m$  ve



$V_{max}$  değerleri sırası ile eğimin x ve y eksenini kesim noktalarından hesaplanabilir. Eadie-Hofstee eğrisi de lineer bir formdadır. Burada  $v$  verileri y ekseninde  $v/[S]$  verilerine karşı konularak eğri çizilir. Bunun için de orijinal M&M eşitliği,

$$v = V_{max}[S] / (K_m + [S])$$

$v = -K_m v/[S] + V_{max}$  sekline dönüştürülür. Eğrinin y eksenini kesen bölgesinden  $V_{max}$  hesaplanabilirken, x eksenini kesen noktasından  $K_m$  hesaplanır.

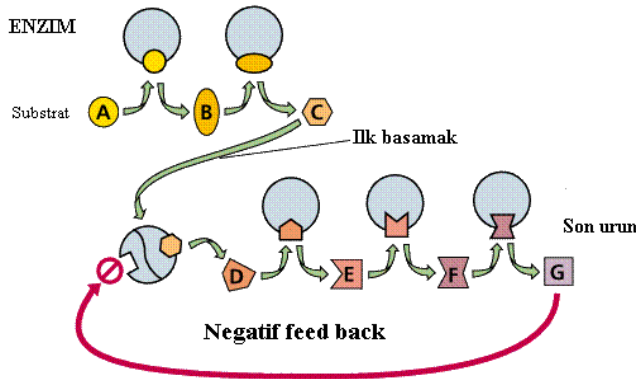
Yukarıda  $K_m$ 'in bilinmesinin veya hesaplanmasının önemi üzerinde durduk.  $V_{max}$ 'ın bilinmesi (veya hesaplanması) da eşit derecede önemlidir. Farklı enzimlerin karşılaştırılması ancak onların  $V_{max}$ 'larının karşılaştırılması ile mümkündür. Bu da su demektir: aynı molar miktarda olan değişik enzimlerin maksimum hızları (yani birim zamanda ürüne çevrilebilecek maksimum substrat miktarı) farklılık gösterir. Buna daha önce değindiğimiz gibi enzimin **moleküler aktivitesi** veya **turnover sayısı** denir. Bunu bir örnekle izah edersek, kanda *karbonik anhidraz* ile katalizlenen  $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{H}_2\text{CO}_3$  gibi bir reaksiyonu verelim. Bu enzim *katalazla* beraber en yüksek turnover sayısına sahip olan bir enzimdir. *karbonik anhidrazın* 1  $\mu\text{g}$ 'nın böyle bir reaksiyonda  $1.2 \times 10^{-3}$  mol  $\text{CO}_2/\text{dak}$   $V_{max}$ 'a sahip olduğunu kabul edelim (yani bu miktar enzim dakikada  $1.2 \times 10^{-3}$  mol  $\text{CO}_2$ 'yi ürüne çeviriyor olsun). Bu enzimin molekül ağırlığı 30,000 dalton veya kimyasal bir ifade ile 30,000 g/mol'dur. Dolayısı ile 1  $\mu\text{g}$  enzim,  $1 \mu\text{g} \times (10^{-6} \text{ g}/\mu\text{g}) \times 1 \text{ mol}/30,000 \text{ g} = 3.33 \times 10^{-11}$  mol enzim

## Bölüm 6: ENZİMLER

demektir. Yani bu kadar mol enzim dakikada  $1.2 \times 10^{-3}$  mol  $\text{CO}_2$ 'yi çeviriyor demektir. Dolayısı ile enzimin moleküler aktivitesi (turnover sayısı) diğer bir deyimle  $k_p$  veya  $V_{\max}/[E]$ ,  $(1.2 \times 10^{-3} \text{ mol } \text{CO}_2/\text{dak})/3.33 \times 10^{-11} \text{ mol enzim} = 3.6 \times 10^7 \text{ mol } \text{CO}_2/\text{dak}/\text{mol enzim}$ 'dir Yani, bir molekül enzim dakikada 36 milyon substrat ( $\text{CO}_2$ )'i ürüne ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ) çevirmektedir.

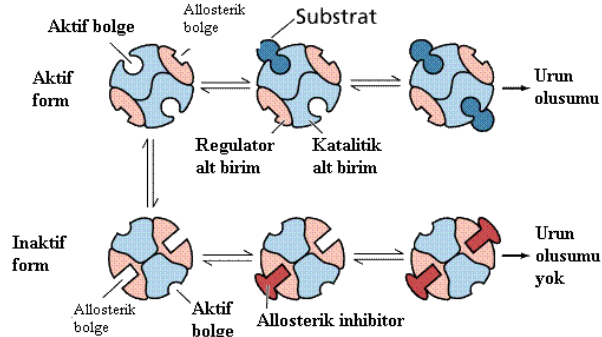
Hücrede enzim aktivitesini etkileyen en önemli faktörler arasında kısaca substrat ve ürün konsantrasyonundaki değişimler, son-ürün inhibisyonu (aşağıdaki şekil), allosterik aktivasyon veya inhibisyon, irreversible inhibisyon, pH değişimi, enzimin kovalent modifikasyonu, enzimin sentez veya parçalanmasındaki değişim sayılabilir.

Hücre veya vücut pH değişimlerini tamponlama özelliği taşısa da (örneğin, kanda hemoglobin ve genelde vücuttaki karbonat tampon sistemi:  $\text{CO}_2$ 'nin karbonata dönüşümünü ve karbonatın

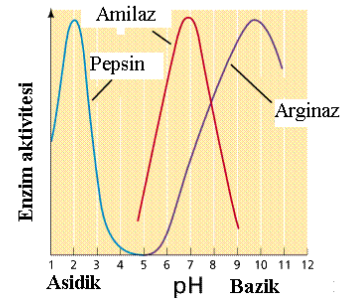


2.0, midede) aktif bir **proteaz** (protein parçalayan enzim) iken, aynı enzim ortam pH'sı nötr olduğundan sentezlenmiş olduğu hücrelerde inaktif durumdadır.

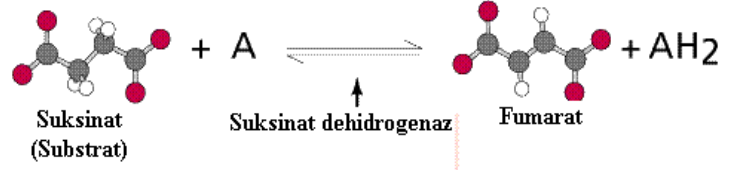
Bazı enzimlerin spesifik **metabolitler** (metabolik maddeler) tarafından inhibisyonu ana metabolizma (glikolizis, krebs, vb)'in regülasyonunda oldukça önemlidir. Bu enzimlerin çoğu "kooperatif olarak regüle olan allosterik enzimlerdir". Ancak, **Michaelis-Menten (M&M) eşitliği** (Bkz. Enzim Kinetiği) eşitliğine göre davranan (hiperbolik bir aktivite eğrisi veren) enzimlerin hepsi **kooperatif olmayan enzimlerdir** (kooperatif durum için Bkz. Proteinler: hemoglobinin oksijene karşı ilgisi). Kooperatif olmayan enzimlerin reversibl inhibisyonu üç grup altında toplanabilir: **kompetitif** (substratla yarışan veya aktif bölgeye bağlanan inhibitörden kaynaklanan inhibisyon), **kompetitif olmayan** (aktif bölgenin dışında bir bölgeye bağlanan, dolayısı ile substratla aynı bölgeye bağlanmak için yarışmayan), ve **unkompetitif** (enzime değil fakat ES kompleksine bağlanan inhibitörün sebep olduğu inhibisyon). Enzimatik inhibisyon bir çok ilaç tedavisinde başvurulan bir yöntemdir. Bir enzimin inhibisyon mekanizması çalışılarak o enzimin kendi substratı için ne kadar affiniteye sahip olduğu ve inhibisyonun ne tür bir inhibisyon olduğu anlaşılır. Böylece, o enzime uygun inhibitörler geliştirilebilir. Şekilde, süksinat dehidrogenaz için inhibitör görevi yapan çeşitli yapılar verilmiştir. Burada, bu yapıların enzimin doğal substratları olan süksinat veya fumarata benzerliğine dikkat ediniz:



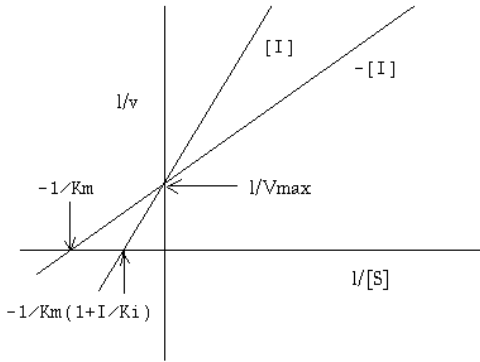
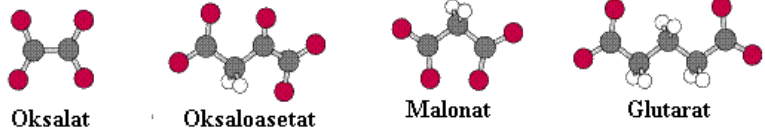
bir tamponlayıcı ajan olduğunu hatırlayınız), çoğu kez az da olsa hücre (veya doku) bu pH değişimlerinden dolayı negatif etkilenir. Burada en çok etkilenen moleküller ise, aktiviteleri ancak belli pH'larda olabilen enzimlerdir. Bir sonraki sayfadaki şekilde de görüldüğü gibi verilen üç enzimin her biri belli pH'larda **optimal aktivite** gösterirler. Örneğin *pepsin* oldukça düşük pH'da (pH=



Böylece, bu dört madde substratın bağlandığı aktif bölgeye bağlanarak süksinat dehidrogenazın süksinat veya fumarata bağlanmasına engel teşkil ederler. Ancak, bunların hepsi kompetatif inhibitör olduklarından, eğer doğal substrat konsantrasyonunu bu maddelerin çok üzerinde alırsak enzim yine maksimum hızına yakın bir hızla çalışır (yani süksinatu fumarata çevirir).



**KOMPETATIF INHİBİTÖRLER**



Yandaki grafikte de gösterildiği gibi, inhibitörün varlığında ([I]) veya yokluğunda (-[I]), eğri y eksenini (intersept, 1/v eksenini) aynı noktadan keser. Ancak eğim inhibitör (I) varlığında farklılık gösterir ve Km değişir. Bu grafik tipik bir kompetatif inhibisyon seklini ifade eder (inhibitörün varlığında Vmax aynı, fakat Km büyür). Dolayısı ile inhibitörün varlığında herhangi bir zamandaki hız (v);

$$v = V_{\max} [S] / K_m (1 + I/K_i) + [S] \text{ olur.}$$

Normal M&M için geçerli bu formülü, formülü yukarıdaki çift-tarafli Lineweaver-Burk grafiğine uyarlırsak,

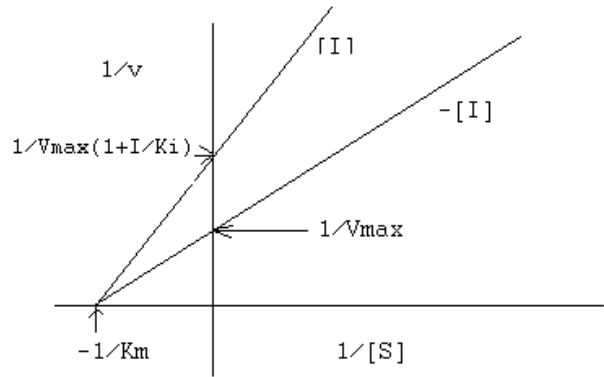
$$1/v = 1/V_{\max} + K_m/V_{\max} (1 + I/K_i)(1/[S]) \text{ olur.}$$

Burada K<sub>i</sub> (EI kompleksinin ayrışım sabitesi, EI → E + I), K<sub>i</sub>=[E] [I]/[EI]. Dolayısı ile, kompetatif inhibitörün varlığında yukarıdaki eğrinin eğimi (1+[I]/K<sub>i</sub>) kadar artmaktadır (K<sub>m</sub> değerinde aynı oranda artış gözlenir). Örneğin, K<sub>m</sub> değeri 1 x 10<sup>-4</sup> M olan bir enzim 1 x 10<sup>-4</sup> M [S] varlığında hızı v= V<sub>max</sub>/2 iken, K<sub>i</sub> değeri 1 x 10<sup>-3</sup> olan 2 x 10<sup>-3</sup> M [I] varlığında aynı enzimin hızı, v= V<sub>max</sub>/4 ve yaklaşık Km'si de 3 x 10<sup>-4</sup> M olacaktır.

Yandaki grafikte verildiği gibi, kompetatif olmayan inhibisyonda ise V<sub>max</sub> azalırken, Km'de değişiklik olmaz:

Eğim (K<sub>m</sub>/V<sub>max</sub>), inhibitör varlığında kompetatif inhibisyondaki gibi artmakta, ve bu artış V<sub>max</sub>'ı değiştirirken, Km'ı etkilememektedir. Bu çeşit inhibisyonun kompetatif inhibisyondan diğer bir farkı substrat konsantrasyonu artışı ile inhibisyon önlenemez. Yani kompetatif inhibisyona nazaran daha kuvvetli bir inhibisyondur. Çünkü, inhibitör ve substrat enzim üzerinde farklı bölgelere bağlanırlar. Kompetatif olmayan inhibisyonda herhangi bir zamandaki hız (v);

$$1/v = 1/V_{\max}(1+I/K_i) + K_m/V_{\max}(1+I/K_i)(1/[S])$$



**Enzim Kinetigi fizyolojik öneme sahiptir**

## Bölüm 6: ENZİMLER

Eğer bir enzimin hücre içi substrat konsantrasyonunu biliyorsak, o enzimin  $K_m$  değerinden enzimin substrat ile doyurulmuş durumda olup olmadığını anlayabiliriz. Bunu bilmek bu enzimatik reaksiyonun metabolik bir yolda **oran-belirleyici basamak** olup olmadığı konusunda da bize bilgi verir. Bu çeşit enzim Kinetiği ile belirlenen önemli reaksiyonlardan biri glukozun glukoz-6-fosfata fosforilasyonudur. Glukoz kullanan tüm hücrelerde bu is **heksokinaz** enzimi ile olur (bu enzimin glukoz için  $K_m$ 'si  $500 \mu M$ 'dir). Ancak karaciğer hücreleri (hepatositler) aynı reaksiyonu katalizleyen ikinci bir enzim (**glukokinaz**)'e sahiptir ki bu enzimin glukoz için  $K_m$  değeri  $100 mM$ 'dir. Diğer bir fark ise, glukoz-6-fosfat heksokinazı inhibe ederken, glukokinazı etkilemez. Açlık halinde, kan şekeri seviyesi  $40 mM$  kadardır ve heksokinaz tamamen doyurulmuş halde bulunur ( $[S]$   $K_m$ 'in 80 misli kadardır). Bu nedenle heksokinaz maksimum aktivite ile kendi aktivitesini inhibe edecek glukoz-6-fosfat ortamda birikinceye kadar çalışacaktır. Karbonhidrat bakımından zengin bir yemekten sonra kandaki glukoz konsantrasyonu  $100-120 mM$ 'ya kadar çıkar. karaciğer glukokinazının  $K_m$ 'i  $100 mM$  olduğundan glukoz konsantrasyonu arttıkça bu enzim hızı da artarken, düşük  $K_m$  değerine sahip heksokinaz önemli bir miktarda substrat çevirimi yapamaz. Bu nedenle fazla glukoz başlangıçta glukoz-6-fosfat olarak karaciğerde birikecek ve daha sonra glikojene çevrilecektir. Bu kinetik sistemin bizler için önemi, hormonal kontrole gerek olmadan kandaki fazla glukozun karaciğerde bir nevi inaktif forma dönüştürülmesidir.

### ÇÖZÜMLÜ SORULAR

1. Bir hücre ekstresinin protein içeriği  $20 mg/ml$ 'dir. Toplam  $0.5 ml$  reaksiyon karışımında bulunan  $10$  mikrolitre ( $\mu l$ ) ekstrakt dakikada  $30 nmol$  ürün oluşumunu katalizlemektedir. a. reaksiyon hızını ( $v$ )  $nmol/dak/reaksiyon$ ,  $nmol/ml/dak$ ,  $nmol/l/dak$ ,  $\mu mol/l/dak$  cinsinden hesaplayınız. b. aynı miktar ekstrakt toplam  $1 ml$  reaksiyon karışımında olsaydı, reaksiyon hızı ne olurdu? c. ünite/ml cinsinden ekstrakttaki enzim konsantrasyonu ne olurdu? d. enzimin spesifik aktivitesi nedir?

2. Bir enzim reaksiyonunda spesifik aktivite  $42$  ünite/mg protein olarak bulunmuştur. Solüsyonun protein konsantrasyonu  $12 mg/ml$ 'dir. a.  $20 \mu l$ , b.  $5 \mu l$  solüsyon içeren ve toplam hacmi  $1 ml$  olan reaksiyonların hızını ( $v$ ) hesaplayınız.

3. Elinizde saf bir enzim bulunmakta ve bunun  $1$  mikrogramı bir reaksiyonu  $0.5 \mu mol/dak$  oranında katalizlemektedir. Molekül ağırlığı  $92,000$  olan bu enzimin spesifik aktivitesini a. ünite/mg protein (enzim), ünite/mol cinsinden hesaplayınız. b. enzimin turnover sayısı nedir? c. bir dakikadaki katalitik çevirim sayısı nedir?

4. Michealis-Menten eşitliğini kullanarak,

- $[S] \gg K_m$  olduğu zaman  $v_o$ 'ın  $[S]$ 'den bağımsız olduğunu
- $[S] \ll K_m$  olduğu zaman reaksiyonun  $S$  itibarı ile "birinci derecede" olduğunu
- $v_o$   $V_{max}$ 'ın yarısı ise  $[S]=K_m$  olduğunu gösteriniz.

5. Alfa-kimotripsinin (E) tirozin benil ester (S)'le reaksiyonu sonucu gözlenen hızlar 6 farklı substrat konsantrasyonu için belirtilmiştir:

$mM [S]$	0.00125	0.01	0.04	0.10	2.0	10
$v_o$ ( $mM/dak$ )	14	35	56	66	69	70

Bu enzimin  $V_{max}$  ve  $K_m$  değerlerini hesaplayınız.

- Neden  $k_{cat}/K_m$  değeri bir enzimin katalitik etkinliğini ölçmede baz alınır?
- Enzimlerin  $k_{cat}/K_m$  değerleri için üst sınır nedir?

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

c.  $k_{cat}/K_m$  değerleri üst sınıra yaklaşan enzimlerin "mükemmel katalizörler" olduğu söylenir. Neden?

7. M-M kinetiği ile uyumlu bir enzimin  $K_m$  değeri  $1 \mu M$ 'dir.  $0.1 \mu M \text{ dak}^{-1}$  başlangıç hızına  $100 \mu M$  substratla varılmıştır. a.  $1 \text{ mM}$ , b.  $1 \mu M$  ve c.  $2 \mu M$  substrat konsantrasyonunda reaksiyon hızı?

8. (a) Fumaraz bir Krebs döngüsü enzimi olup fumaratın malata dönüşümünü katalizler. Aşağıda bu enzimin değişik substrat (fumarat) konsantrasyonlarında verdiği reaksiyon hızları verilmiştir. Bu verilerden yararlanarak bir Lineweaver-Burk eğrisi oluşturun ve buradan enzimin  $V_{max}$  ve  $K_m$  değerlerini belirleyin.

Fumarat (mM)	Reaksiyon oranı ( $\text{mmol L}^{-1} \text{ dak}^{-1}$ )
2.0	2.5
3.3	3.1
5.0	3.6
10.0	4.2

(b) Fumarazın molekül ağırlığı  $194,000$  olup 4 benzer alt ünitelerden yapılmıştır. Her bir alt ünite bir adet katalitik bölge bulunmaktadır. Eğer yukarıda (a) şıkında verilen deneydeki enzimin konsantrasyonu  $1 \times 10^{-8} \text{ M}$  ise, fumarazın fumaratla reaksiyonundaki  $k_{cat}$  değerini hesaplayınız. (Not:  $k_{cat}$  değerlerinin  $\text{saniye}^{-1}$  cinsinden olduğuna dikkat ediniz).

9. P450 sitokrom ailesine ait monooksijenazlar yabancı maddelerin parçalanıp vücudumuzdan uzaklaştırılmasında görev yaparlar. P450 enzimleri özellikle karaciğerde etkindirler. Hemen piyasaya sürülen her ilacın P450 sistemi tarafından yıkılabildiği gösterilmelidir. Bu sistemle yıkıldığı bilinen sedatif bir ilaç midazolamdır. Bu ilaç P450 sistemi ile hidroksillenmiş bir ürün olan 1'-hidroksimidazolama çevrilir.

Midazolam ( $\mu M$ )	Ürün oluşumu ( $\text{pmol}^{-1} \text{ dak}^{-1}$ )	$0.1 \mu M$ ketokonazol varlığında ürün oluşumu ( $\text{pmol}^{-1} \text{ dak}^{-1}$ )
1	100	11
2	156	18
4	222	27
8	323	40

(a) İlk iki sütundaki verileri göz önüne alarak Lineweaver-Burk eğrisi ile enzimin  $K_m$  ve  $V_{max}$ 'ını hesaplayınız.

(b) Ketokonazol funguslar üzerine etkili bir madde olup, midazolamla birlikte verildiğinde şiddetli ilaç alerjisine sebep olur. Tablodaki değerlerden bu antifungal maddenin midazolamla olan ilaç hidroksilasyonu nasıl etkilenmektedir?

### SORULAR

- İsledikleri substratlara nazaran enzimler neden oldukça büyük moleküllerdir? (Örneğin, hekzokinaz  $52,000$  dalton iken, bu enzimin substratı olan glukoz sadece  $180$  daltondur).
- Hemen her gün kullandığımız deterjan, diş macunu, sentetik renkle kaplı şekerler, bira gibi ürünlere çeşitli enzimler sonradan ilave edilir. Bunlar ne tür enzimlerdir ve neden kullanılırlar?
- Hemen bütün enzimlerin aktivitesi su ortamında olur. Enzimler organik solventlerde (etanol, metan, bütanol, vb.) bu aktivitelerini tamamen kaybederler. Ancak uygun olmayan şartlar (örneğin, yüksek ısı) altında organik solventler enzimin yapısının kararlı halde kalmasını sağlarken, sulu ortamlar enzimlerin denaturasyonuna (aktif yapılarının bozulması) daha kolay sebep olurlar (örneğin, çoğu enzim sulu ortamda  $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 'de anında tamamen denature olup inaktif duruma gelirken, sadece %  $0.01$  su içeren bütanol içinde aynı ısıda  $12$  saat boyunca tutulup uygun ortama alındıklarında orijinal aktivitelerinin en az % $50$ 'sine hala sahip oldukları görülür). Neden?

## Bölüm 6: ENZİMLER

4. Elde ettiğiniz bir enzimin M&M bağıntısına göre hareket ettiğini varsayın. [S]'in a)  $K_m$ , b)  $\frac{1}{2} K_m$ , c)  $2 K_m$ , d)  $1/10 K_m$ , e)  $10 K_m$ 'e eşit olması durumlarında  $V_{max}$ 'ın % kaç gözlenir?
5. Aşağıdaki deneysel verileri kullanarak grafik kağıdında Leenwaver-Burk eğrisini çizin ve  $K_m$  ve  $V_{max}$ 'in a) inhibisyonlu, b) inhibisyonlu reaksiyonda ne olduklarını hesaplayınız. c) reaksiyonun inhibisyon şekli nedir?

[S] (mM)	v(inhibisyonlu) ( $\mu\text{mol/dak/mg}$ )	v(inhibisyonlu) ( $\mu\text{mol/dak/mg}$ )
3.0	$2.29 \times 10^{-3}$	$1.83 \times 10^{-3}$
5.0	$3.20 \times 10^{-3}$	$2.56 \times 10^{-3}$
7.0	$3.86 \times 10^{-3}$	$3.09 \times 10^{-3}$
9.0	$4.36 \times 10^{-3}$	$3.49 \times 10^{-3}$
11.0	$4.75 \times 10^{-3}$	$3.80 \times 10^{-3}$

6. Bir enzimin  $K_m$  değeri  $4.7 \times 10^{-5} \text{ M}$ 'dir. Eğer reaksiyonun  $V_{max}$ 'ı  $22 \mu\text{mol/l/dak}$  ise, substratın  $2 \times 10^{-4} \text{ M}$  olduğu bir reaksiyonda a)  $5 \times 10^{-4} \text{ M}$  kompetatif inhibitör, b)  $5 \times 10^{-4} \text{ M}$  kompetatif olmayan inhibitör varlığındaki hızını hesaplayınız (Not: hem kompetatif ve hem de kompetatif olmayan inhibitör için  $K_i$ 'yi  $3 \times 10^{-4} \text{ M}$  olarak kabul ediniz). c) her iki durumda inhibisyon derecesi (%) nedir?
7. Substrat konsantrasyonu  $1.5 \times 10^{-3} \text{ M}$  olan enzimatik bir reaksiyonda % 75 inhibisyon sağlamak için  $K_i$  değeri  $2 \times 10^{-5} \text{ M}$  olan inhibitörün konsantrasyonunun ne olması gerekir? (Enzimin  $K_m$  değerini  $2.9 \times 10^{-4}$  kabul ediniz) cevap:  $3.7 \times 10^{-4} \text{ M}$



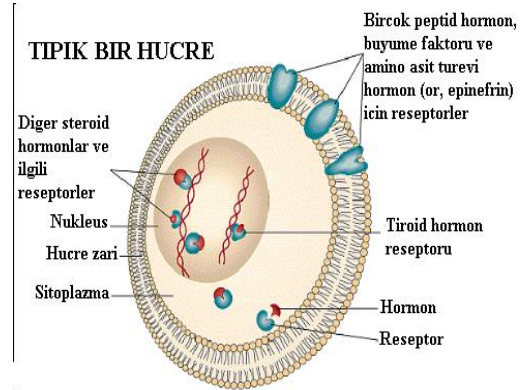
## 7 HORMONLAR, NÖROTRANSMİTTERLER VE AKTİF PEPTİDLER

Hormonlar nöroendokrin sistem (yani sinir hücresi olarak bilinen nöronlar ve çeşitli salgı bezleri) tarafından yapılırlar. Hormonlar özellikle yüksek yapılı hayvanlarda sinyal iletimi, davranış ve enerji metabolizmasında önemli roller üstlenmişlerdir ve kanla hedef dokulara taşınırlar (metabolizmanın hormonal regülasyonu ikinci dönem daha detaylı islenecektir).

Ekstraselüler (hücre dışı) sıvı ve kanda hormonların konsantrasyonu genellikle  $10^{-9}$ - $10^{-15}$  M konsantrasyonda bulunur. Bu konsantrasyon diğer benzer yapılarla (örneğin, glukoz, amino asitler, peptidler, proteinler,  $10^{-3}$ - $10^{-6}$  M) karşılaştırıldığında oldukça düşük bir konsantrasyondur. Bu nedenle hücreler bu kadar düşük konsantrasyonda bulunan molekülleri hem kendi aralarında ve hem de diğer benzer moleküllerden ayırt etmek zorundadırlar. Hücreler bu tanımayı hücre membranında yerleşik alıcı yapılarla sağlarlar. Bu alıcı moleküller protein olup **reseptör** olarak adlandırılırlar. Hücresel seviyede hormonun etkisi onun kendine has reseptöre bağlanması ile başlar.

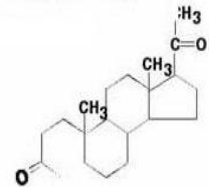
En basit prokaryotik hücrede bile herhangi bir zamanda zıt metabolik yolların işlememesi için metabolik olayların koordineli olarak düzenlenmesi gerekir. Böylece organizma değişen çevresel şartlara uyum sağlar (örneğin, değişen besin miktarı ve çeşidi). Ayrıca, organizmanın **genetik olarak programlanmış** büyüme ve üremesi için gerekli metabolik aktivitenin olması şarttır. Çok hücreli organizmalarda, hücrelerin birbiri ile ilişki içinde olması gerekir ve dolayısı ile bu canlılarda enerji yapım ve kullanımı daha karmaşıktır. Bitki ve hayvanlarda bu durumun değişik doku ve organlara paylaşılması ile üstesinden gelinir. Hayvanlarda çeşitli dokular arası ilişki sinirsel ve hormonal sinyallerle olur. Bu çeşit regülötör sistemler hücreleri basitçe aktive veya deaktive etmezler. Bunun yerine, bu regülötör sistemler etkilerini sonsuz sayıda uyarılarla yaparlar. Herhangi bir hücrenin bir uyarıya cevabı onun algılamış olduğu **sinergistik** (dayanışmalı, kooperatif) veya **antagonistik** (sinergizmin tersi) sinyale bağlıdır.

Hormonlar kimyasal yapı, eriyebilirlik, reseptörlerinin lokalizasyonu ve hücre içinde verdikleri hormonal sinyalin tabiatına göre çeşitli gruplar altında sınıflandırılabilirler. Esas olarak hormonları hücre içi reseptörlere sahip **lipofilik** (yağda eriyen) hormonlar **grup 1**, hücre membranında yerleşik reseptörleri olan **peptid hormonlar grup 2** olarak sınıflandırabiliriz.

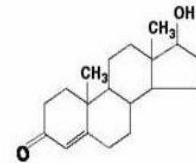


Bazı üreme hormonları

progesteron



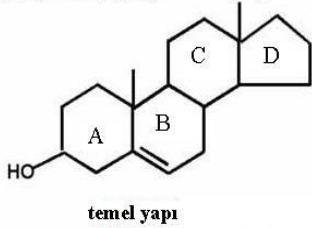
testosteron



## Bölüm 7: HORMONLAR, NÖROTRANSMİTTERLER ve AKTİF PEPTİDLER

### STEROIDLER

Aynı temel yapıya sahip geniş bir bileşik grubu



Lipofilik hormonların hemen hepsi ( $T_3$  ve  $T_4$  tiroid hormonları hariç) **kollesterol** türevleridir ve dolayısı ile suda erimezler. Bunlar çeşitli proteinlere bağlanarak dolaşım yolu ile hedef dokulara taşınarak etkilerini orada gösterirler.

Bunlardan başlıcaları cinsiyet gelişimi ve fonksiyonunu sağlayan **androjenler** (testosteron) ve **östrojenler** (östradiol), karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasında önemli fonksiyonları olan **Glukokortikoidler** (örneğin, **kortizol** veya

**kortizon**) ve böbrekler tarafından su ve tuz atılımını düzenleyen **mineralo-kortikoidlerdir** (örneğin, **aldosteron**).

### Hormonların kimyasal yapılarına göre:

#### 1) Peptid veya protein yapısındaki hormonlar:

Hipotalamus hormonları, hipofiz ön lobe ve arka lobe hormonları, pankreas hormonları, parathormon, kalsitonin, hormon olarak kabul edilen gastrointestinal polipeptidler.

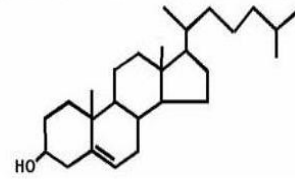
2) **Amino asit türevi hormonlar:** Adrenal medulla hormonları (Katekolaminler), tiroit hormonları ( $T_4$  ve  $T_3$ )

3) **Steroid hormonlar:** Adrenal korteks hormonları (Kortikosteroidler), cinsiyet hormonları.

4) **Eikozanoidler:** Prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar olarak sınıflandırılabilirler.

#### Örnek; Kollesterol

Membran sıvılığını sağlayan önemli bir bileşik ve bir çok steroid hormona prekürsör



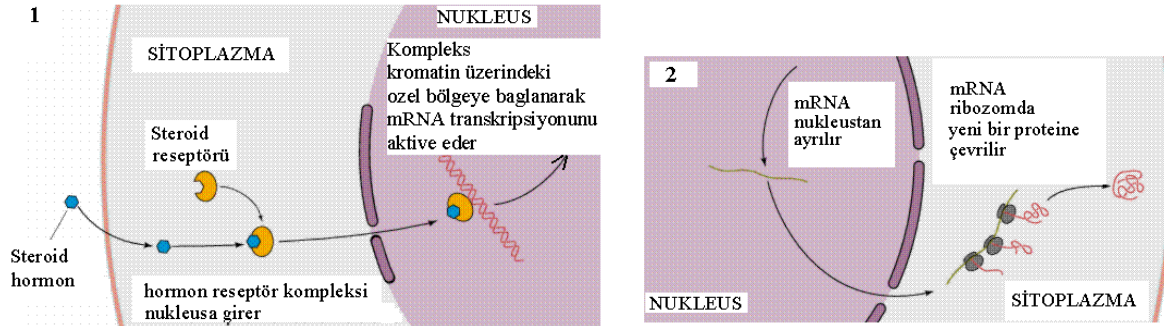
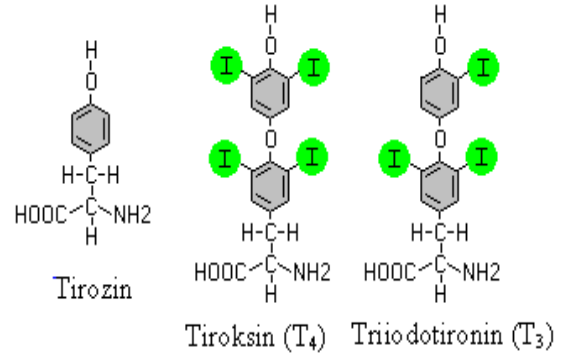
Bazı hormonlar, etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler; bazı hormonlar ise nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösterirler. Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonların bazıları intrasellüler ikinci haberci olarak cAMP üzerinden etkili olurlar, bazıları intrasellüler ikinci haberci olarak  $Ca^{2+}$  üzerinden etkili olurlar. cAMP ile  $Ca^{2+}$  ilişkisi de gösterilmiştir; cAMP, mitokondri gibi hücre içi  $Ca^{2+}$  depolarından sitozole  $Ca^{2+}$  mobilize eder; dolayısıyla adenil siklazı aktive eden bazı hormonlar cAMP üzerinden etkili oldukları gibi  $Ca^{2+}$  üzerinden de etkili olurlar. Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonların bazılarının ise intrasellüler ikinci habercisi kesin değildir. Ancak, bu hormonların etkilerinin ortaya çıkmasında, G proteinler denen proteinler önemli rol oynar.

cAMP üzerinden etkili olan hormon, hedef hücreye gelir ve hedef hücrenin plazma membranındaki spesifik reseptörle birleşir. Hedef hücre plazma membranındaki **adenilat siklaz** enzimi aktive olur. Aktif adenilat siklaz,  $Mg^{2+}$  varlığında ATP'den cAMP oluşturur. cAMP, hormonal etki oluşturmak üzere ikinci haberci olarak hücre içine girer. Hücre içine giren ikinci haberci cAMP, kendine özgü protein kinazları aktive eder. Aktif protein kinaz, enzim ve transport proteinleri gibi sellüler substratları fosfatlayarak aktifler. Aktif son enzim etkisiyle ilgili reaksiyon yürür ve böylece hormona özgü biyolojik etkiler ortaya çıkmış olur.

Hücre içi ikinci haberci olarak  $Ca^{2+}$  üzerinden etkili olan hormonun uyarısıyla ekstrasellülerden intrasellülere  $Ca^{2+}$  geçişi olur veya intrasellüler  $Ca^{2+}$  depolarından sitozole  $Ca^{2+}$  mobilizasyonu olur ve böylece intrasellüler  $Ca^{2+}$  konsantrasyonu artar. Intrasellülerde artan  $Ca^{2+}$ , kalmodulin denen reseptör proteinle birleşir. Oluşan kompleks, ilgili  $Ca^{2+}$  bağımlı enzimin aktivitesini modifiye etmek üzere enzim ile etkileşir. Kalsiyuma bağımlı protein kinaz, adenilat kinaz,  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  ATPaz,  $Ca^{2+}$ /fosfolipid bağımlı protein kinaz, glikojen sentaz, gliserol-3-fosfat dehidrojenaz, pirüvat kinaz gibi enzimlerin etkili olduğu metabolik olaylar etkilenir.

Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormonlar, steroid hormonlar ve tiroit hormonlarıdır. Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormon, plazma membranından diffüzyon yoluyla hücre içine girer. Hormon, spesifik sitoplazmik reseptör ile birleşir ve hormon-reseptör kompleksi oluşur. Hormon-reseptör kompleksi aktive olur. Aktif hormon-reseptör kompleksi nükleusa transfer olur ve nükleer kromatin ile reaksiyonlaşarak genoma bağlanır. Spesifik protein sentezi için mRNA uyarılır. Ribozomlarda spesifik protein sentezi artar. Yeni sentezlenen proteinler ile, sellüler işlevlerde değişiklikler ve böylece hücrenin hormona yanıtı oluşur. Tiroit hormonları, nükleer düzeyde hormonal etkiyi kısa yoldan başarırlar; sitozoldeki basamağı atlarlar; hormon-reseptör kompleksi oluşmaz ve hormon, nükleer kromatindeki genoma direkt bağlanır.

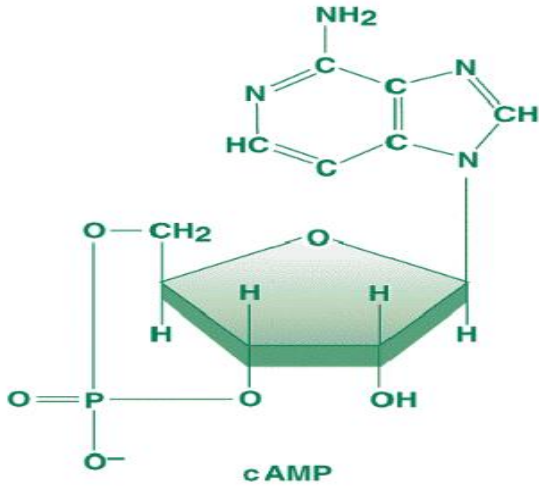
Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler böbrek üstü bezin dış tabakasından (adrenal korteks) sentezlenirler. **D vitamini**nin çeşitli formları gerçekte birer hormon olup sterol türevleridirler. Bunlar, steroidin B halkasında 9. ve 10. karbon arasındaki bağın kırılması ile meydana gelirler. Hayvanlarda D<sub>2</sub> vitamini (ergokalsiferol) deri altında enzimatik olmayan bir yolla kolesterolün (bitkilerden almış olduğumuz ergosterolün) B halkasının UV (mor ötesi) ışıkla kırılması sonucu oluşur (230 ila 313 nm dalga boyları arasında). D<sub>3</sub> vitamini de (kolkalsiferol) benzer şekilde oluşur. Hem D<sub>2</sub> ve hem de D<sub>3</sub> inaktiftirler ve bunların aktivasyonu karaciğer ve böbrekte enzimatik birer hidroksilasyonla olur (1. ve 25. karbon atomlarına sırası ile böbrek ve karaciğerde hidroksil grubu eklenmesi ile). D vitamini'nin esas fonksiyonu Ca<sup>2+</sup> metabolizmasını düzenlemesidir. Aktif D vitamini besinlerle alınmış kalsiyumun ince bağırsakta absorpsiyonunu ve kemiklerden salınımını stimule eder. D vitamini eksikliği çocuklarda kendini gelişim bozukluğu ve **raşitizm** adı verilen kemik yapı deformasyonu şeklinde gösterir. Hayvansal yağlarla veya yeterli mor ötesi ışığa maruz kalmakla bu durum önlenbilir (ancak mor ötesi yukarıda verilen dalga boylarında oldukça etkilidir ve deri kanseri gibi birçok duruma neden olabilir. Dolayısı ile direkt UV radyasyonu yerine güneşe belli oranda maruz kalmak yeterli olacaktır). Yine lipofilik hormon grubuna giren **tiroit hormonları** (T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>) ise amino asit **tirozinden** sentezlenirler.



Tiroit hormonlar metabolik enerji stimulatörleri olduklarından, bu hormonların eksikliği **bazal metabolik oranın** düşmesine, fazlalıkları ise artmasına neden olur. Bu grubun hormonları serbest olarak hücre membranından geçer ve sitoplazmadaki veya nükleustaki proteinlere bağlandıklarından plazma yarı ömürleri uzundur. Sitoplazmada veya nükleoplazmada reseptörleri ile birleşirler. Bu yapıya **ligand-reseptör kompleksi** denir ve hücre içi mesaj molekülü olarak

## Bölüm 7: HORMONLAR, NÖROTRANSMİTTERLER ve AKTİF PEPTİDLER

görev yapar. Bu kompleksler nükleusa geçerek DNA üzerinde kendine özel bölgelere bağlanarak ilgili geni ya aktive ya da deaktive ederler.



Hormonların çoğu suda eriyebilir tabiatta olan ve transport proteinleri ile birleşmeyen formlardır. Dolayısı ile plazma yarı ömürleri kısadır. Birinci grup hormonların tersine, bu hormonlar (grup 2) sitoplazmaya girmeden ancak membran üzerindeki kendilerine özgü reseptörlerine bağlanabilirler. Bu hormonların hemen hepsi peptid yapıdadır ve 3-300 amino asit uzunluğunda olabilirler. **İnsulin** (glukoz alım ve kullanımını stimule eder), **glukagon** (karaciğerde glukoz yapımını stimule eder), **somatostatin** (glukagon ve İnsulinin pankreas tarafından yapımını inhibe eder), **vazopressin** (kan basıncını artırır, böbrekler tarafından suyun reabsorpsiyonunu stimule eder), **kortikotropin** bu tür hormonlardır. Bu hormonların etki

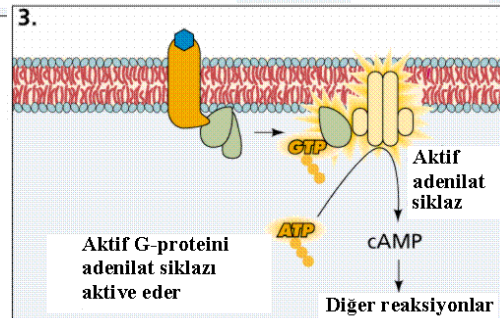
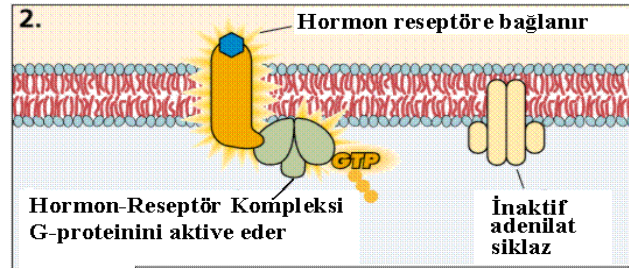
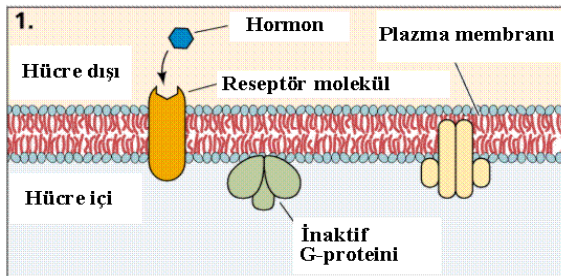
mekanizması en iyi hücre içi **ikincil mesaj molekülleri** ile açıklanabilir. Bir çok böyle hormon için **cAMP** ikincil mesaj molekülü olarak görev yapar. Bu molekül adenilat siklaz enzimi ile ATP'den elde edilir.

Etki mekanizmalarına göre hormonlar:

1. Grup: **Hücre içi reseptörlere bağlanan hormonlar**; androjenler, östrojenler, Glukokortikoidler, progestinler, tiroid hormonlar (T<sub>3</sub> ve T<sub>4</sub>).

2. Grup: **Hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanan reseptörler**; A. cAMP'yi ikincil mesajcı olarak kullanılanlar; Asetilkolin, adrenarjik katekolaminler, ACTH, anjiotensinler, glukagon, PTH, TSH.

B. Kalsiyumu veya fosfatı ikincil mesajcı olarak kullanılanlar; Gastrin, oksitosin, vazopressin. C. Hücre içi mesaj molekülü bilinmeyenler; EGF, FGF, büyüme hormonu, insülin.



Çeşitli hormonlar hücre içi cAMP'nin ya artmasına ya da azalmasına neden olabilir. Örneğin epinefrin kas hücrelerinde önemli cAMP artmasına neden olurken, glukagon tam tersi bir etki yapar. Bu artış veya azalış daha çok ilgili hormon tarafından **adenilat siklaz** enziminin aktivitesinin düzenlenmesi ile olur. Bu durum



hormonun hücre yüzeyinde yerleşik reseptöre bağlanması sonucu oluşan sinyal sisteminin adenilat siklaz enzimini aktive veya deaktive etmesi şeklinde olur. Bu sinyali taşıyan başlıca moleküller **G-proteinleri** olarak bilinirler (GTP-bağımlı proteinler). Bu proteinlerin konformasyonel özelliğine göre hücre membranının sitoplazmaya bakan yüzeyi üzerinde bulunan adenilat siklaz ya aktive olur ya da inaktive (deaktive) olur:

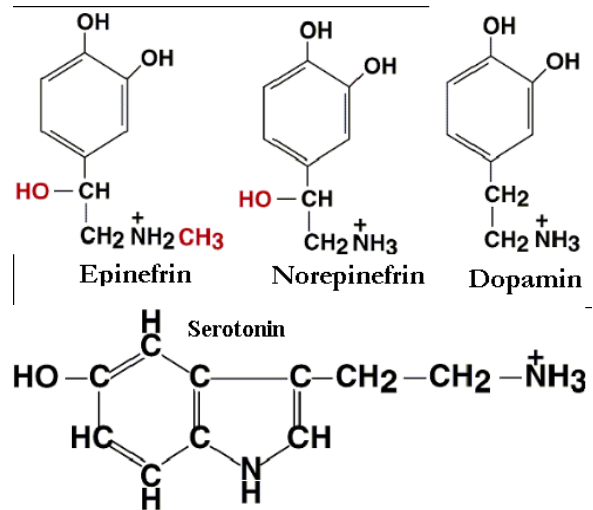
Prokaryotik hücrelerde cAMP **katabolit regülatör protein** (CRP) olarak adlandırılan özel bir proteine bağlanır. CRP direkt olarak DNA'ya bağlanarak gen ekspresyonunu (transkripsiyonunu) etkiler. Okaryotik hücrelerde cAMP bir **protein kinaza** bağlanır (kinazlar bildiğiniz gibi bağlandıkları maddelere veya substratlara fosfat grubu eklerler yani fosforilaz enzimleridirler). cAMP'nin protein kinaza bağlanması genellikle onların aktivitesini artırır. Yukarıda verildiği gibi, bir kaç hormonun etkisi kalsiyum veya fosfat iyonları ile düzenlenir. Bildiğiniz gibi kalsiyumun aynı zamanda kas kasılması, kan pıhtılaşması sürecinde, bazı enzimlerin aktivitesi ve membran elektrik iletiminde önemli fonksiyonu vardır. Aktivitesi kalsiyumla düzenlenen en iyi bilinen proteinlerden biri **kalmodulin**dir. Yapı (alfa- sarmal) ve fonksiyon olarak bir kas proteini olan troponin C'ye benzeyen kalmodulin, 17,000 daltonluk büyüklükte düzenleyici bir proteindir ve 4 adet  $Ca^{+2}$  bağlama bölgesine sahiptir. Kalsiyumu bağlaması ile oluşan konformasyonel değişim bu proteinin diğer proteinleri (örneğin, kinazları) aktive etmesini düzenler. Ca-kalmodulin, düz kaslardaki aktin-miyozin komplekslerinin regulasyonundan, hücre hareketine, mitoz ve endositozise kadar birçok biyoprosesde rol oynar.

## NÖROTRANSMİTTERLER

Nörotransmitterler sinir sisteminde sinaptik aktarımdan sorumlu sinyal molekülleridir. Nöron-nöron veya nöron-kas arasındaki hızlı sinaptik aktarım genellikle **katekolamin nörotransmitterler** (adrenalin, noradrenalin ve dopamin), **uyarıcı amino asitler** (glutamat ve aspartat), **hidroksitriptamin** (serotonin) ve  **$\gamma$ -amino butirik asit** (GABA)'dir. Nöronlar arası iletişim için sağlayan diğer maddeler arasında nükleotid ve nükleosidler (ATP, adenosin), **nitrik oksid** (NO)'in serbest radikalleri ve çeşitli küçük nöropeptidler (opioidler, P maddesi) sayılabilir. Katekolamin (monoamin) nörotransmitterler olan dopamin, noradrenalin ve adrenalin'lerin 3'ü de dihidroksifenil (iki hidroksil grubu içeren benzen halkası) yapıya sahiptirler:

**Şekil: Katekolaminler.** Bu halkasal yapıya **katekol** denir. Bunların 3'ü de tirozin amino asidinden sentezlenirler.

Dopamin özellikle hareket ile ilgili bir nörotransmitterdir. Beyinde bu molekülü yapan hücrelerin olumu halinde ortaya çıkan en önemli fonksiyonel bozukluk **Parkinson hastalığı** olarak bilinir (kontrol edilemeyen aşırı titreme şeklinde kendini gösterir). Şizofreni gibi karmaşık ruhsal bozukluklarda da dopaminin rolünün olduğu sanılmaktadır. Adrenalin ve noradrenalin (diğer isimleri ile epinefrin ve norepinefrin) hem birer hormon ve hem de bir nörotransmitter olarak davranırlar. Beyinde salgılanan epinefrin daha çok nörotransmitter olarak davranırken, adrenal bez (böbrek üstü bezi) tarafından salgılanan epinefrin hormon (adrenalin) olarak davranır. Hormon olarak hareket eden çeşitli dokulardaki hücre yüzeyindeki **adrenarjik reseptörlere** bağlanır ve kas ve karaciğer hücrelerinde glikojen



## Bölüm 7: HORMONLAR, NÖROTRANSMİTTERLER ve AKTİF PEPTİDLER

yıkımından, kalbin atışını hızlandırmaya kadar birçok fonksiyonda bulunur. **Serotonin** de katekolamin nörotransmitterler gibi ancak tirozinin yerine triptofan amino asidinin hidrosilasyonu ve dekarboksilasyonu ile oluşur (bir katekol halkasına kaynaşmış azotlu 5'li halka). Hem nöral ve hem de nöral olmayan hücreler tarafından sentezlenebilir.

**Nitrik oksit** bir gaz molekülü olup hem nöronlar ve hem de diğer hücreler tarafından arjinin amino asidinden yapılır (nitrik oksit sentaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonla). Nitrik oksit kas gevşemesi, kas sertleşmesi gibi birçok olayda rol alır. Ancak, nitrik oksidin serbest radikalleri (örneğin, NO<sup>-</sup>, NO<sup>+</sup>) birçok nörotoksik sonuçlar ortaya çıkarabilir (nöron parçalanmasına sebep olması, superoksit anyonları ile birleşip toksik peroksi nitratı yapması gibi). **P maddesi** düz kas kasılmasından ve ağrıyı hissetmeye kadar bir çok fonksiyona sahip küçük aktif bir peptiddir ve sinir hücreleri (nöronlar) tarafından salgılanır. G-proteinlere bağlı reseptörlere bağlanır. **Opioid peptidlerinin** memelilerdeki üç ana sınıfı **endorfinler**, **enkefalinler** ve **dinorfinlerdir**. Bu peptidler hem beyinde ve hem de periferal dokularda bulunmaktadır ve ağrıdan strese kadar birçok olayı kontrol ettikleri yönünde deliller vardır.

### SİNYAL İLETİMİNİN MOLEKÜLER MEKANİZMASI

Gün geçtikçe yeni hormonlar keşfedilmekte ve bunların sebep olduğu fizyolojik ve biyokimyasal olaylar aydınlatılmaktadır. Bu kadar farklı sayıdaki hormonun etki mekanizması ise benzerlikler gösterir. **Steroid hormonlar** hidrofobik (yağimsı) karakterlerinden dolayı hücre membranından serbestçe hücre içine geçip kendilerine özgü reseptörlere bağlanırken, hücre yüzeyinde dış membrana bağlı reseptörlere bağlanarak etki eden **peptid hormonlar** ve **katekolaminler** etkilerini hücre içine ikincil (sekonder) mesaj (sinyal) molekülleri ile iletirler. Bu mekanizmalardan en iyi anlaşılanlardan biri cAMP'nin ikincil (sekonder) mesajcı olarak kullanıldığı epinefrinin hücreleri etkileme mekanizmasıdır. **Epinefrin** ve **norepinefrin** stres durumunda böbrek üstü bezi tarafından kana salınan "**dövüş veya kaç**" hormonları olarak bilinirler. Bu hormonlar iki çeşit reseptöre sahiptirler: adenilat siklaz enzimine bağlı **β-adrenarjik reseptör** ve ikincil mesajcı hücre içi kalsiyumun artışına sebep olan **α-adrenarjik reseptör**. β-adrenarjik tip reseptöre sahip olan kas hücreleri epinefrinle uyarıldıklarında glikojenin yıkılımı (glikolizis ile) stimule edilir ve böylece yapılan ATP kasların stresinin azaltılmasında yardımcı olur.

"Savun veya kaç" durumu karaciğerde ve kas dokusunda epinefrinin sebep olduğu iki durumla açıklanır. Karaciğerde glikojen parçalanmasının son ürünü glukoz iken, iskelet kasında piruvattır. Savun veya kaç durumunda, kas aktivitesinin gerçekleşmesi için glikolitik prekursorların yüksek oranda bulunması gerekir. Diğer taraftan karaciğer oluşan glukozu kana vererek kan şekerini belli bir oranda tutmak zorundadır. Glukoz-6-fosfattan glukoz yapılır ve karaciğer hücrelerinden (hepatositler) kana salınır.

İnsulinin etki mekanizması glukagonunkine tam zıt bir etki gösterir. Yani, İnsulinin salgılanması kan şekerinin etkin kullanımı veya glikojene çevrilimi ile sonuçlanır.

## 8 LİPİDLER

Biyolojik lipidler birçok farklı kimyasal yapıda bulunabilirler. Ancak, lipidlerin en yaygın bilinen özellikleri sudaki erimezlikleridir. Bu hidrofobik (suda erimeyen) özelliklerinden dolayı diğer biyolojik moleküllerden hem yapı ve hem de fonksiyonel farklar gösterirler. Lipidlerin fonksiyonları da, kimyasal yapıları gibi farklılıklar gösterir.

### LİPİDLERİN FONKSİYONLARI

#### HÜCRE MEMBRAN YAPISI

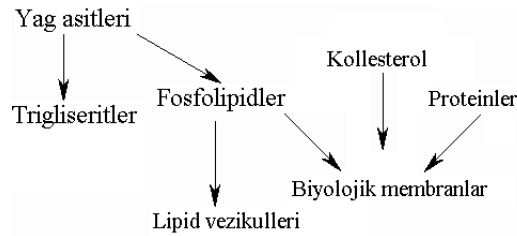
- Hücreye bir bariyer görevi görür
- Hücre içine ve dışına madde taşımını kontrol eder

#### ENERJİ DEPOLAMA

- Yağ (adipoz) dokusunda depolanmış yağlar

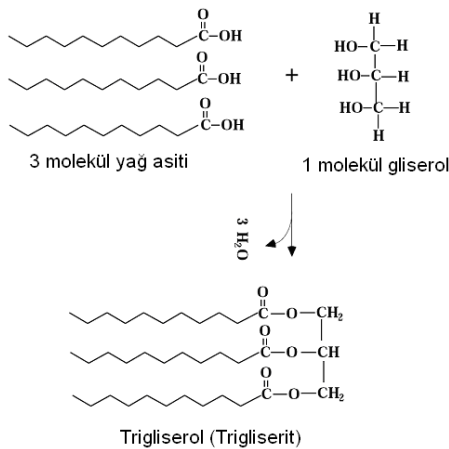
#### HORMONLAR VE VİTAMİNLER

- Hormonlar- hücreler arası mesaj
- Vitaminler- biyolojik proseslerin düzenlenmesinde yardımcı rol

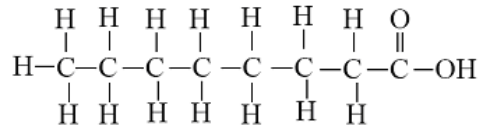


Trigliseroller (trigliseridler) depo edilen yağları oluştururken, fosfolipidler ve steroller biyomembranların (hücre zarı) % 50 sini oluştururlar.

Diğer lipidler canlıda veya hücrede az miktarlarda bulunurlarsa da, bunların enzim kofaktörleri, elektron taşıyıcılar, ışık absorbe eden pigmentler, bazı hormonlar ve hücre içi mesaj molekülleri olarak davrandıklarından oldukça önemlidirler.

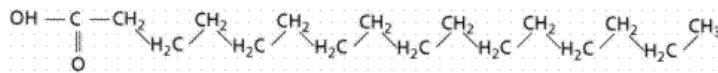


Depo edilen yağlar oldukça redüklenmiş çeşitli yağ asidi türlerinden

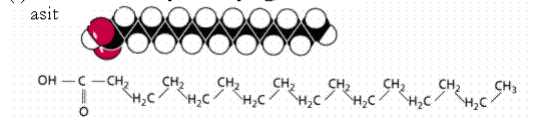


Yağ asiti

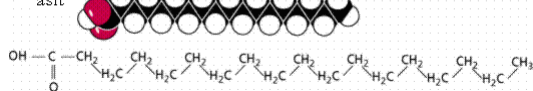
oluşmuşlardır. Yağ asitleri genelde 12-24 karbonu hidrokarbon zincirine sahip **karboksilik asitler**dir (bir alkil zincirin ucunda bir karboksil grubu (COOH) vardır). Yüksek bitki ve hayvanlarda en çok bulunan yağ asitleri C<sub>16</sub> ve C<sub>18</sub> çeşitleridir. Örnek, palmitik asit (16:0):



### (a) Palmitik asit Doymuş yağ asitleri



### (b) Stearik asit

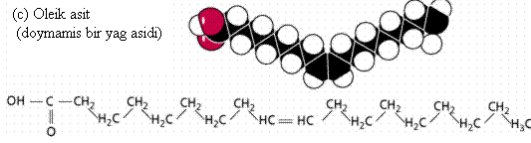


Bazı yağ asitleri yukarıda olduğu gibi doymuşken (yani yapıda çift bağ bulunmaz) ve dallanmamış bir yapı gösterirken [örneğin, palmitik asit (16:0) ve stearik asit (18:0)],

Diğer bazılarında bir veya bir kaç çift bağ bulunur ki bunlara doymamış yağ asitleri denir. Örneğin, oleik asit (18:1Δ<sup>9</sup>):



## Bölüm 8: LİPİDLER



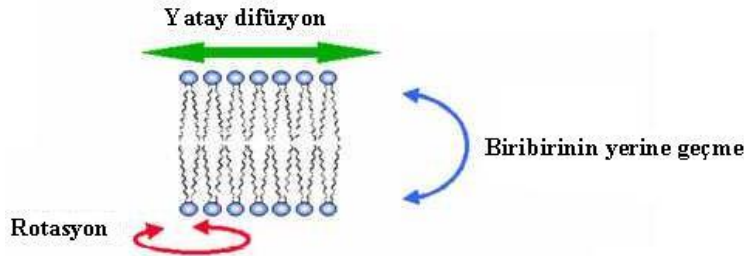
Lipidlerdeki yağ asidi zincirini tanımlamada kullanılan bu çeşit numaralandırma metodunda ilk rakam zincirdeki toplam karbon sayısını gösterirken, iki noktadan sonraki rakam ise çift bağ sayısını ve delta işaretinin üstündeki rakam ise çift bağın pozisyonunu (karboksil ucundan başlayarak kaçınıcı karbonunda çift bağın oluştuğu) gösterir.

Örneğin, palmitik asit (16:0), 16 karbondan oluşur ve hiç çift bağ taşımaz. Ancak, oleik asit (18:1 $\Delta^9$ ), 18 karbondan oluşmakta ve 1 adet çift bağ içermekte ve bu çift bağ karboksil ucundan (COOH) başlanarak 9. karbonunda (yani dokuzuncu karbonla onuncu karbon arasında) bulunur.

Doymuş yağ asitleri ile doymamış yağ asitleri arasındaki en önemli yapısal fark, doymuş yağ asitleri düz zincirli olduklarından daha yoğun paketlenmiş durumda bulunurlar. Bu yoğunluk, doymamış yağ asitlerinde çift bağın yapıda sebep olduğu kıvrılmadan dolayı bulunmaz. yoğun paketlenen yağlar (yani hiç veya az sayıda çift bağ taşıyanlar) ileri derecede doymamış yağ asitleri içeren

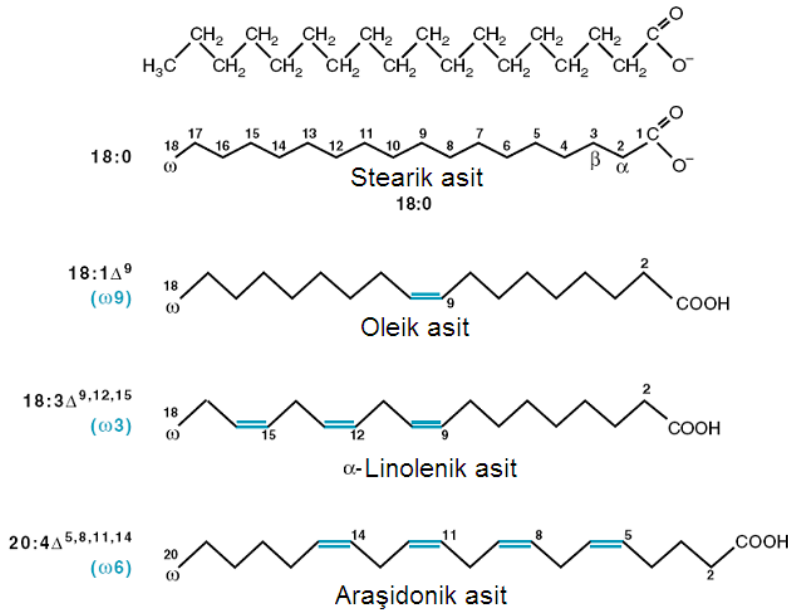
### MEMBRANLARIN SIVI YAPISI

Tabakalar biri biri üzerine kayarlar ve fosfolipidler yer değiştirebilirler  
Membranlar statik değildir



yağlara göre suda daha az erirler. Örneğin, stearik asit (18:0) 70 °C, oleik asit (18:1) ise 13 °C erime sıcaklığına sahiptir. Bu nedenledir ki, oda sıcaklığında doymamış yağ asidi içeren yağlar sıvı halde bulunurken, doymamış yağ asitlerinden meydana gelen yağlar kati veya mumumsu halde bulunurlar. Dolayısı ile, aşağıda da verildiği gibi hücre zarının **SIVI mozaik** halini koruması daha çok

doymamış yağ asitleri iler mümkündür ve doymuş yağ asitlerinin doymamış yağ asitlerine oranı bu durumun sağlanmasında önemlidir.



**Şekil:** Doymuş ve doymamış yağ asitleri. En üstte bulunan ve doymuş bir yağ asiti olan stearik asitte tüm moleküller gösterilmiştir. Hemen altında ise aynı yağ asitinin daha yaygın kullanılan gösterimi vardır. Karbon atomları, ya karboksil grubundan başlanarak numaralandırılırlar ya da karboksil grubuna bitişik karbon atomundan başlanarak Yunan harflerinin harfleri ile başlanarak işaretlenirler. Ör. Yunan alfabesinde ilk harf alfa ( $\alpha$ ) olduğundan, karboksil grubuna bağlı ilk karbon alfa karbonu, daha sonraki beta ( $\beta$ )

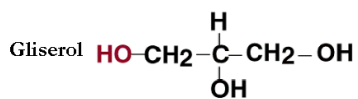
karbonu şeklinde bir işaretleme ile devam edilerek belirtilir. Zincirin sonundaki metil karbonu zincirin

uzunluğuna bakılmaksızın  $\omega$ -karbonu (omega karbonu) olarak adlandırılır. (18) ve (20) toplam karbon sayısını ifade ederken, iki noktadan (:) sonra gelen sayı çift bağ sayısını ifade eder. Ör. 18:0, 18 karbonluk ve hiç çift bağ içermeyen bir yağ asitini ifade ederken, 18:1 $\Delta^9$  yağ asiti zincirinin yine 18 karbondan oluştuğunu fakat, karboksil ucundan başlayarak 9. pozisyonda (yani 9 ila 10. karbonlar arasında) bir çift bağ olduğunu ifade eder.

Ayrıca, hücreler ortam şartlarına göre (örneğin, ısı) bu oranları değiştirme özelliği taşırlar. Hayvan ve bitkilerdeki yağ asitlerinin yarısından fazlası doyurulmamış yağ asitleridir (yani bir veya genellikle birden fazla C=C çift bağı taşırlar).

**Tablo:** Bazı önemli yağ asitleri ve erime dereceleri

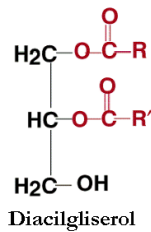
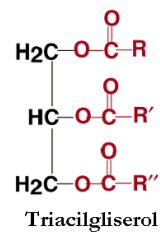
Doymuş yağ asitleri	Erime noktası, (°C)
12:0Laurik asit (Hindistan cevizi)	44
14:0 Milistik asit	52
16:0Palmitik asit (tüm yağlar)	63
18:0 Stearik asit (tüm yağlar)	70
20:0 Arasidik asit (fıstık yağı)	75
22:0 Behenik asit (tohumlar)	81
24:0 Lignoserik asit (fıstık yağı)	84
Doymamış yağ asitleri	
16:1 Palmitoleik asit (tüm yağlar)	-1
18:1 Oleik asit (tüm yağlar)	13
18:2 Linoleik asit (bitkisel yağlar)	-9
18:3 Linolenik asit	-17
20:4 Arasidinok asit	-50
24:1 Nervonik asit	39



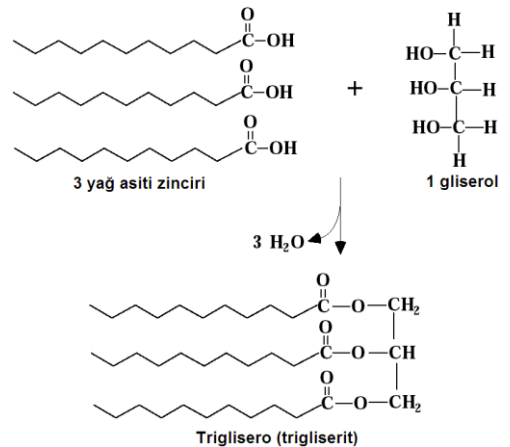
Yağ asitlerinden meydana gelmiş en basit yağlar **triasilgliserollerdir**. Bunlara ayrıca **trigliseridler** de denir (gliserolün yağ asidi triesterleri).

Bir yağ molekülü (trigliserol veya trigliserid) genel olarak üç adet **yağ asidi** molekülünün **ester bağları** ile bir adet **gliserol** molekülüne bağlanmaları ile meydana gelir:

Burada gliserole bağlı yağ asitlerinin ucu de farklı olabilir ve bu farklılığa göre adlandırılırlar. Örneğin, R pozisyonunda

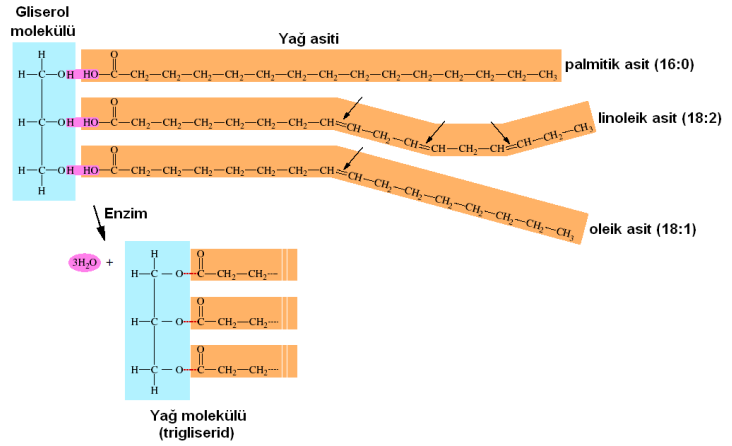


palmitik asit, R' pozisyonunda linoleik asit ve R'' pozisyonunda stearik asit içeren bir trigliserol **1-palmitoleoil-2-linoleoil-3-stearoil gliserol** olarak adlandırılabilir.



## Bölüm 8: LİPİDLER

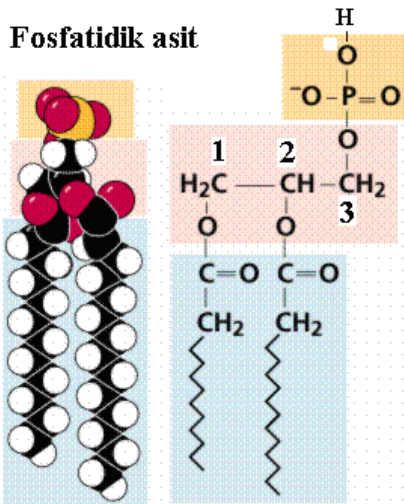
Esas olarak insan veya hayvanlarda yağlardan bahsedilirken trigliseroller kast edilir ve kilolu insanlarda bu yağ miktarı 15-20 kg kadar olabilir. Bu yağın çoğu **adipoz dokusu (yağ dokusu)**'nda bulunur. Hayvanlarda yağ dokusu hücreleri (adipositler) triaçilgliserollerin sentezi ve depolanması için özelleşmişlerdir. Diğer vücut hücrelerinde sadece bir kaç yağ damlacığı sitozolde bulunmasına rağmen, adipositler neredeyse tamamen yağla dolu bulunurlar. İnsanların yağ içeriği (erkeklerde % 21, kadında % 26) onların bir şey yemeden 2-3 ay yaşamasını mümkün kılar. Halbuki vücudumuzdaki glikojen miktarı bize ancak bir gün yetecek kadar enerji depolamıştır.



Bazen (örneğin fosfolipidlerde), iki yağ asidi zinciri gliserolun iki karbonu ile ester bağı oluştururken, diğer karbon atomuna bir fonksiyonel grup (örneğin, fosfat) bağlanır. Bu tür iki zincirli lipid moleküllerine **diaçilgliserol** denir.

Triaçilgliserollerin enzimatik sindirimi genellikle nötr pH'larda (örneğin, ince bağırsakta) çeşitli **lipazlar**la olur. Enerji kaynakları olarak kullanılabilmesi için, triaçilgliserollerin en önce böyle bir enzimatik reaksiyonla yağ asitlerine ve gliserole parçalanmaları gerekir (bildiğiniz gibi triaçilgliseroller yağ asitlerinin bir gliserol molekülüne ester bağı ile bağlanmaları sonucu oluşurlar). Daha sonra yağ asitleri aktivasyon gibi işlemlerden geçerek içerdikleri enerji ileriki basamaklarda açığa çıkar (bu işlemler uzun zaman aldığından, lipidler karbonhidratlar gibi hazır enerji kaynakları değildirler).

Bir gram yağın 1 gram karbonhidrattan 3 kat daha fazla enerji içerdiği düşünülürse, yukarıdaki miktardaki bir yağ aylarca yetebilecek enerji anlamına gelir. Ancak, glukoz ve glikojenin başlıca enerji kaynağı moleküller olarak kullanılmalarının nedeni bunların suda daha kolay erimesi ve enerji açığa çıkmasının daha kısa süre alması ile açıklanabilir. bazı hayvanlarda deri altına stoklanmış lipidler sadece enerji rezervleri olarak değil, aynı zamanda o hayvanları çok düşük ısılarla karşı bir izolasyon bariyeri gibi korur (örneğin, penguenler, balinalar, deniz fokları, kaz, ördek gibi rutin olarak soğuk su ile temasa gelen hayvanlar).



Biyolojik mumlar (örneğin, **balmumu**) uzun zincirli (14-36 karbonlu) doymuş ve doymamış yağ asitleri ile uzun zincirli (16-30 karbon) bir alkol zincirinden oluşmuş esterlerdir. Mumlar triaçilgliserollerden daha yüksek erime noktalarına (60-100 °C) sahiptir. Suyu tutmayan özelliklerinden dolayı çeşitli amaçlar için kullanılırlar. Ayrıca, yünden elde edilen **lanolin** ve balmumu çeşitli losyonların ve boyaların yapımında kullanılır. ördek gibi suda yaşayan ve tüyleri ıslanmayan kuşların bu özellikleri salgıladıkları ve kendilerini ıslanmaktan koruyan (su tutmayan) mumumsu maddelerden dolayıdır.

Eğer  $R_1$  ve  $R_3$  yağ asitleri farklı zincirlerse, molekülün C-2'si asimetrik olup  $R_2$  molekülün soluna yazılarak doğal olarak oluşan yağ asitlerinin **L-konfigürasyonunu** verir. Karbon atomları (gliserolun) stereospesifik numaralandırma (1, 2, 3) veya daha eski bir isimlendirme ile ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\alpha'$ ) verilir. Doğal olarak 100'e yakın yağ asidi çeşidinin hücrede olduğu belirlenmiştir. Triasilgliserollerin ester bağları asit ve alkali hidrolizi ile parçalanabilir. Hayvansal orijinli yağların NaOH ve KOH ile ısıtılması sonucu gliserol ve yağ asitlerinin  $Na^+$  ve  $K^+$  tuzları ortaya çıkar ki bunlar **sabun** olarak bilinirler. Bu olaya aynı zamanda **saponifikasyon** denir.

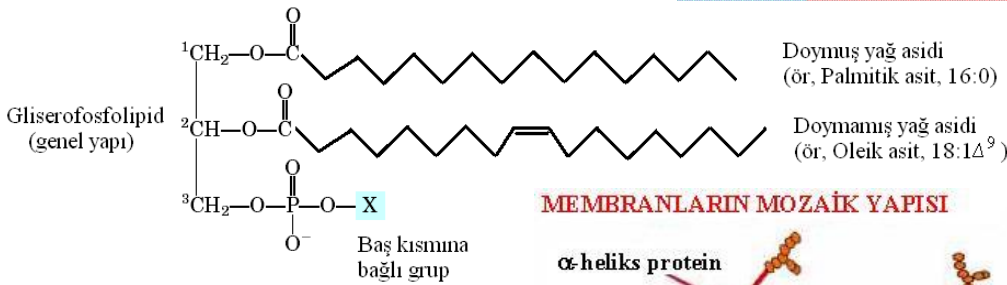
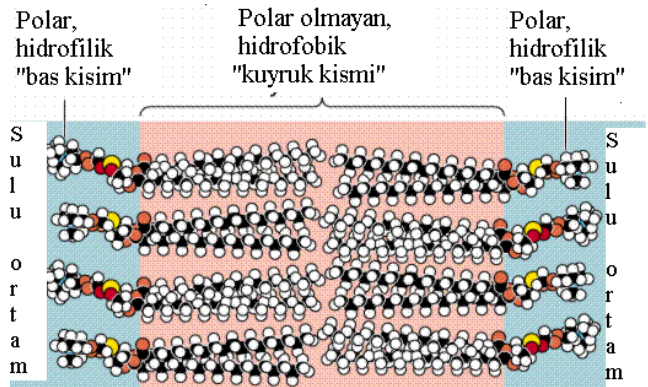
## MEMBRAN LİPİDLERİ

Biyolojik membranların esas yapı maddesi **gliserofosfolipidler** (fosfolipid) dir. Bunlar gliserolun 1. ve 2. karbon atomunda esterleşmiş yağ asitleri taşıyan gliserol-3-fosfat molekülleridir. Buradaki fosfat grubuna ayrıca başka bir molekül de bağlanmış olabilir (örneğin, H, etanolamin, kolin, serin, inositol, gliserol gibi, bkz. Sayfa 6). Örneğin, sadece bir H bulunursa **fosfatidik asit** oluşur:

Membran lipidleri hem polar ve hem de polar olmayan karakterleri bir arada taşırlar. Aşağıdaki şekilde de görüldüğü gibi, polar olmayan hidrofobik 'kuyruk kısmı' ve hidrofilik ve polar bir 'baş kısmı'ndan meydana gelmişlerdir.

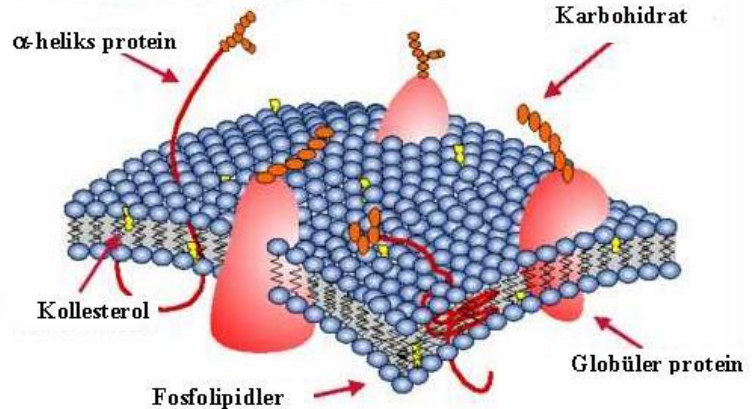
Bu duruma sahip moleküllere yaygın olarak "**amfipatik**" (çift karakterli) moleküller denir. Hücre zarlarının tabakalı yapısını oluşturan bu yapıda hidrofobik bariyer lipidlerden (yağ asidi zinciri) meydana gelirken, hidrofilik kısım (hücre dışı ortam ve sitoplazmaya bakan kısım) lipid molekülünün baş kısımlarını taşır.

Bu membran bariyeri moleküllerin hücre içine ve dışına transferini düzenlediği için, aynı zamanda iyon, molekül ve sinyalleri membran boyunca transfer eden protein yapıları da bulundurlar.



Şekil: Tipik bir fosfolipid

## MEMBRANLARIN MOZAİK YAPISI

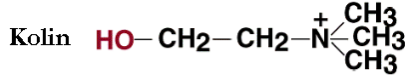


Moleküllerin membrandan taşınım olayı tüm canlılar için kritik bir fonksiyondur. Transport proteinindeki tek bir genetik mutasyon önemli hastalıklar ortaya çıkarabilir. Örneğin, **sistinuriya** durumunda **sistin** amino asidi onu hücre içine taşıyan transport

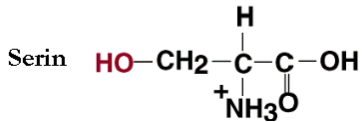
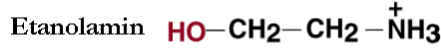




**kistik fibrozis** yaygın genetik bir bozukluk olup ABC transportu denen bir membran protein sistemindeki arızadan kaynaklanır ve epitel hücrelerde klorid kanalı olarak gören bu transporterin çalışmamasına neden olur. Nörotransmitterlerin sinapslardan difüzyonu ve alıcı hücrenin membranında yerleşik iyon proteinlerine bağlanması da böyle bir transport mekanizmasının çalışması ile olur. Dolayısı ile **sıvı-mozaik modeli** biyolojik membranlar için en yaygın kabul gören model biçimidir. Membranların önemli kısmı **fosfolipid (gliserofosfolipid)** ve **glükolipid**lerden meydana gelmiştir.



Membranların büyük kısmını oluşturan **fosfatidil kolin, sfingomiyelin, fosfatidil serin, ve fosfatidil etanolamin** hepsi birer fosfolipittir.

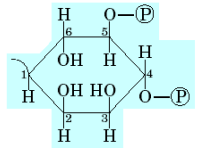
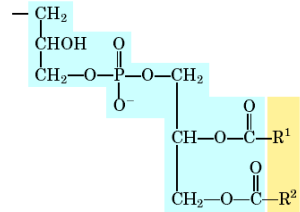


Gliserofosfolipidler fosfatidik asidin türevleridir. Hücre zarlarında bulunan lipidler yukarıda gösterildiği gibi iki yağ asidinin gliserolun 1. ve 2. karbon atomları ile ester bağı ve PO<sub>4</sub> gibi oldukça hidrofilik bir grubun gliserolün 3. karbon atomuna bağlanması ile meydana gelmişlerdir. Bu polar

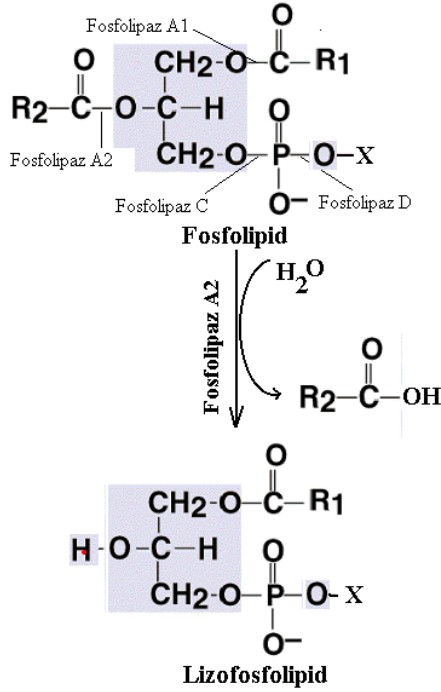
lipidlerin membranlar da en yaygın bulunanı **fosfogliserit** olarak da bilinen fosfolipidlerdir.

**Şekil.** Gliserofosfolipidler.

Farklı canlılarda hatta bir canlının farklı dokularında hücre membranlarında farklı fosfogliseritler bulunur. Bazı hayvan dokularında ve tek hücreli organizmalarda fosfolipidler bir **eter bağı** da içerebilirler (örneğin, **plazmalojenler**). Yani gliserol molekülüne bağlı iki yağ asidi zincirinden biri ester bağı ile bağlanırken diğeri eter bağı ile bağlanır. Kalp lipidlerinin yarısından fazlası **plazmalojen** adı verilen ve bir eter bağı bulunduran lipidden oluşur. Eter bağlarının fosfolipidleri **fosfolipazlara** (ester bağlarını hidroliz eden enzimler) karşı korudukları sanılmaktadır. En yaygın plazmalojenler etanolamin, kolin veya serini baş grup olarak içerenlerdir. Fosfolipazlar (örneğin, fosfolipaz A<sub>2</sub>) fosfolipidlerin, özellikle ikinci karbon atomuna bağlı yağ asidini hidrolitik olarak ayırırlar ve ortaya çıkan **lizofosfolipidler** isimlerinden de anlaşılacağı gibi kuvvetli birer deterjandırlar ve hücre membranlarını bozarak hücrelerin erimesine (lizis) neden olurlar:

Fosfolipidin adı	X grubu	X grubunun formülü
Fosfatidik asit		- H
Fosfatidiletanolamin	Etanolamin	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup>
Fosfatidilkolin	Kolin	- CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -N <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>
Fosfatidilserin	Serin	- CH <sub>2</sub> -CH(NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )COO <sup>-</sup>
Fosfatidilgliserol	Gliserol	- CH <sub>2</sub> -CH(OH)-CH <sub>2</sub> -OH
Fosfatidilinozitol-4,5-bifosfat	İnozitol-4,5-bifosfat	
Kardiyolipin	Fosfatidilgliserol	

## Bölüm 8: LİPİDLER



Bal arısı ve yılan zehirli fosfolipaz A<sub>2</sub> bakımından zengin maddelerdir.

Böyle enzimlerin bir diğer ilginç özelliği ise, substratın (örneğin, fosfolipidin) sudan uzakta bulunan hidrofobik kısımlarına ulaşması ve bu substratları işlemesidir. Triaçilgliserol ve membran lipidlerini yıkan **lipazların** verdiği ürünler, bu enzimler (fosfolipazlar) gibi eritici ürünler ortaya salmazlar. Lipazların hidrolizi sonucu açığa çıkan maddeler genellikle daha ileri derecede hidroliz olmazlar ve hücre içi ve dışı mesaj molekülleri olarak hareket ederler.

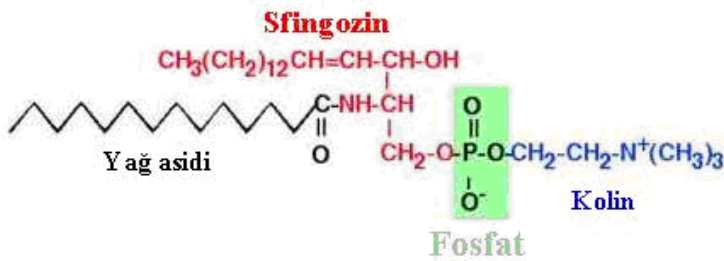
Membran lipidlerinin ikinci büyük sınıfı **sfgingolipidler**dir. Sfgingolipidlerin çoğu 18 karbonlu bir amino alkol olan **sfgingozin** türevleridir. Sfgingosin diğer yağ asitlerinden farklı olarak **trans** durumunda bir çift bağ taşır (yağ asitlerinin çift

bağları genellikle **cis** durumundadır ve eksenine 30° eğim gösterirler. Dolayısı ile doymamış yağ asitleri doymuşlara göre daha az bir paketlenme gösterirler).

### SFİNGOLİPİDLER

- Yağdan oluşmayan tipik bir fosfolipid
- Genellikle sinir dokusunda bulunur; miyelin kılıflar
- İnsanda tüm fosfolipidlerin % 25' ini oluşturur

Tipik bir sfgingolipid: SFİNGOMİYELİN

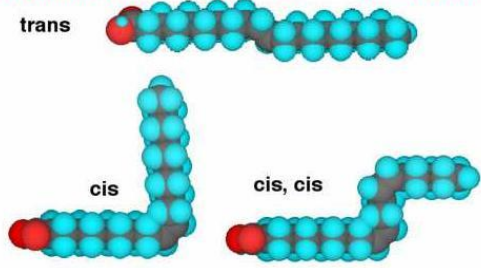


gösterdiklerinden, bu lipidleri keşfeden bilim adamı bunlara karışık yapıyı anlamına gelen ve adını **sfnks**'den alan sfgingolipidler adını vermiştir.

(sfnks: gövdesi aslan, başı insan veya kartal olan yaratık).

Buraya kadar bahsettiğimiz lipidler (triacilgliseroller ve membran lipidleri) hücrede veya organizmada büyük miktarlarda bulunurlar. bazı istisnalar hariç, bu iki gruba bağlı lipidler hücrede pasif bir rol oynar.

### DOYMAMIS YAĞ ASİTLERİNİN CIS VE TRANS KONFİGÜRASYONU



Sfgingosinlerin N-açıl yağ asidi türevleri **seramid** olarak bilinirler. Gliserofosfolipidler gibi bunlar da polar bas kısımlara ve polar olmayan hidrofobik yağ asidi zincirlerine sahiptirler. Ancak fosfolipidlerden farklı olarak bu lipidler **gliserol içermezler**. Bu lipidler gliserol yerine uzun zincirli bir amino alkol olan **sfgingosin** içerirler. **Sfgingomiyelinler** hücre zarında bulunmalarına rağmen, en yoğun olarak nöronların miyelin kılıflarını oluştururlar.

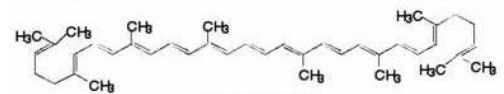
Sfgingolipidler bazı özellikleri ile fosfolipidlere, bazı özellikleri ile de polar olmayan lipidlere benzerlik

### TERPENLER

**Lipidlerin izoprenlerden sentezlenen sınıfı**

**Önemli türleri:**

**Limonen, β-karoten, giberellik asit, likopen**

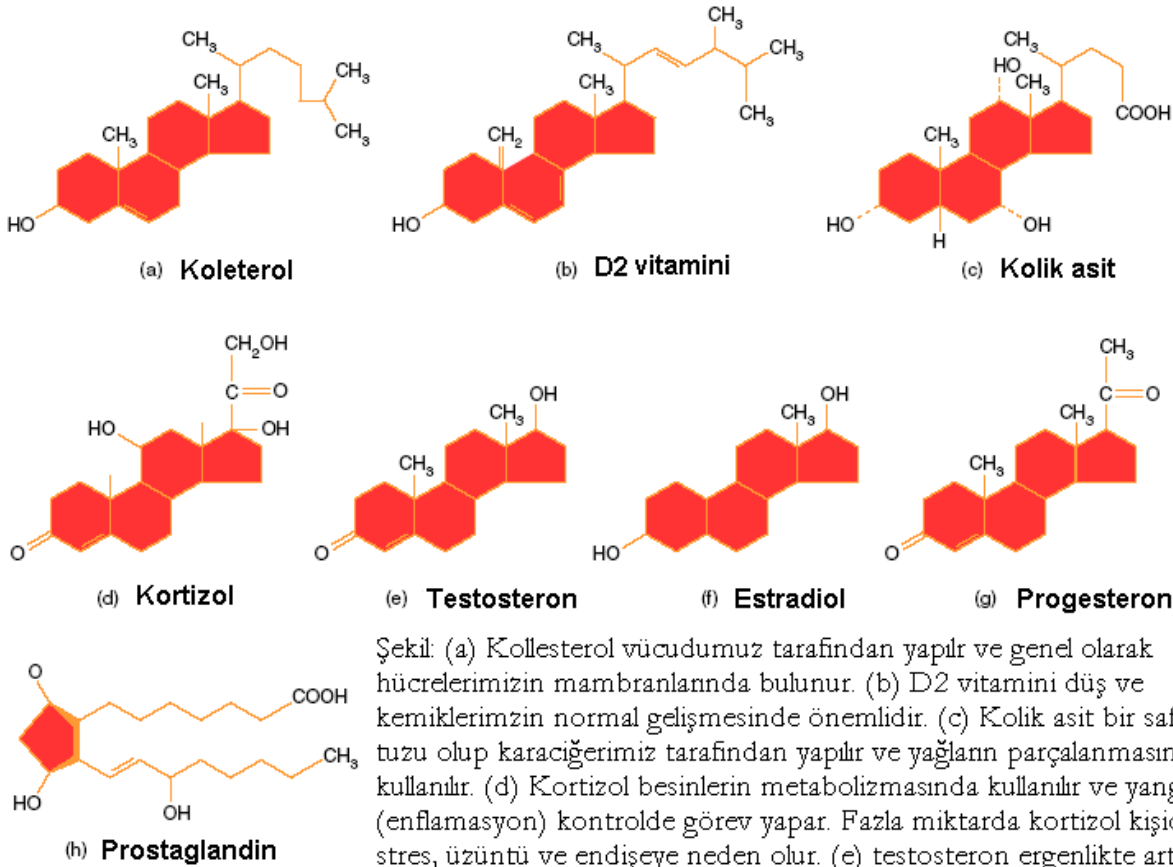
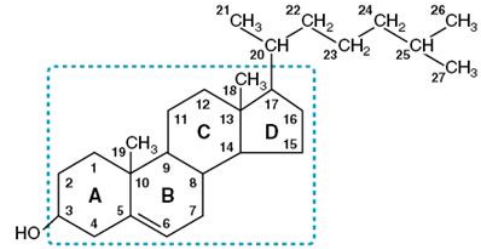


(Domates ve biberin kırmızı renk pigmenti)



Üçüncü lipid grubu kütleli olarak yukarıdaki iki gruba göre daha az miktarlarda bulunmalarına rağmen, spesifik ve aktif biyolojik fonksiyonlara sahiptirler. Bu gruba yüzlerce **steroidin** yanında vitamin A, D, E ve K gibi **izopren türevleri** vitaminler girer (vitaminler için daha detaylı bilgi için Bkz Vitaminler, 9. hafta). Diğer aktif lipidler bazı enzimler için kofaktör, elektron taşıyıcıları olarak ve hücre içi sinyaller olarak hareket ederler.

Membran lipidlerinin üçüncü önemli sınıfı birbirine kaynaşmış dört hidrokarbon halkasına sahip **sterollerdir**. Bu grubun en önemli molekülü **kollesteroldür**. Bunlar bakteri membranlarında bulunmazlar. Kollesterolun oksidasyonu veya fotokimyasal çevrilimi ile çok değişik sayıda steroid hormon (örneğin, testosteron, aldosteron, kortizon, D vitamini) meydana gelir (kollesterol ve kollesterolden yapılan steroid hormonlar için Bkz. Hormonlar, 7. hafta).



Şekil: (a) Kollesterol vücudumuz tarafından yapılır ve genel olarak hücrelerimizin mambranlarında bulunur. (b) D2 vitamini düş ve kemiklerimizin normal gelişmesinde önemlidir. (c) Kolik asit bir safra tuzu olup karaciğerimiz tarafından yapılır ve yağların parçalanmasında kullanılır. (d) Kortizol besinlerin metabolizmasında kullanılır ve yangıyı (enflamasyon) kontrolde görev yapar. Fazla miktarda kortizol kişide stres, üzüntü ve endişeye neden olur. (e) testosteron ergenlikte artar ve erkek eşey karakterlerin olgunlaşmasında görev yapar. (f) Estardiol,

östrojenin bir formu olup bir çok olaydan sorumlu dişilik hormonudur. (g) Progesteron diş eşey hormonu olup yumurtalık ve plasenta tarafından yapılır. (h) Prostaglandin vücutta bir kimyasal mesaj molekülü olup bağışıklık sistemi ile ilişkilidir.

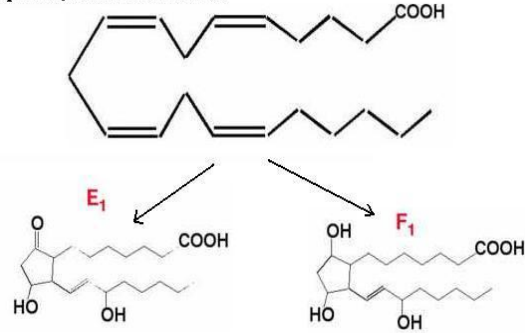
Steroid hormonlar dokular arası mesaj taşınımını gerçekleştirirler. Steroid hormonların en büyük grubunu seks hormonları ve adrenal korteks hormonları meydana getirir Bu hormonların hepsi benzer bir halkasal yapı (kollesterolün dördü halkasal yapısına benzer) içerirler ve her biri bir

## Bölüm 8: LİPİDLER

dokuda yapılarak kan vasıtası ile hedef doku ve organlara taşınırlar (Bkz. Hormonlar, 7. hafta). Her hormon kendisine ait özel bir protein reseptöre bağlandığından, çok düşük konsantrasyonlarda ( $10^{-9}$  M) hormon bulunması sinyalin çekirdeğe ulaşması için yeterlidir. ökaryotik hücre membranlarında bulunan **fosfatidilinozitol** ve türevleri bu şekildeki bir hormon-reseptör etkileşimi ile hücre içine salınırlar ve birer **mesaj molekülü** olarak hareket ederler. **Prostaglandinler** diğer bir çeşit aktif lipiddir. Hepsi beş karbonlu bir halka taşırlar ve isimlerini ilk defa buldukları prostat bezinden alırlar.

En belirgin fonksiyonları hücre içi bir mesaj molekülü olan cAMP'nin sentezlenmesini düzenlemesidir. Bir çok hormon cAMP tarafından etkilenir. Bazı prostaglandinler doğum sırasında uterusun düz kaslarının kasılmasından sorumlu iken, diğer bazıları bazı spesifik organlara kanın akışını, uyku ve uyanma ritmini ve bazı dokuların belirli hormonlara (örneğin, epinefrin ve glukagon) karşı uyarılmasını etkilerler.

PROSTAGLANDİNLER  
Hepsi arasıdonik asit türevidir



Lipidler (fosfolipidler, trigliseridler, kollersterol) suda çok az oranda erirlik gösterirler. Bu nedenle bunlar dolaşımında proteinlerle taşınırlar ve hücreler tarafından reseptörlerin rol oynadığı bir mekanizma ile içeri alınırlar. Bu çeşit lipid-protein komplekslerine **lipoproteinler** denir. Bunların en önemli 5 grubu **kilomikronlar** (dışardan alınan lipidleri ince bağırsaktan dokulara taşırlar), **çok düşük yoğunluklu lipoproteinler**, **düşük yoğunluklu lipoproteinler** ve **orta yoğunlukta lipoproteinler** (VLDL, LDL, IDL) olup vücut tarafından yapılan trigliserit ve kollersterolu karaciğerden diğer dokulara taşırlar. **Yüksek yoğunlukta lipoprotein** (HDL) ise yine hücreler tarafından yapılmış kollersterolu dokulardan karaciğere taşırlar. İkinci bir kompleks lipid grubu olan **glkolipidler** polar baş kısımları olarak karbonhidrat molekülleri taşırlar. Glkolipidler membranın ekstraselular (yani hücre dışına bakan) tabakanın üzerinde yerleşik iken, **inozitol fosfolipidler** sitoplazmaya bakan tabaka üzerinde bulunurlar ki bunlar **hücre-sinyal mekanizmasında** önemli roller oynarlar. Ökaryotik hücre membranı ayrıca **kollersterol** molekülü içerirler.

Yukarıda da verildiği gibi plazma membranı hücreler arası komünikasyonda kritik önem taşır. Komşu hücreler arasında bu komünikasyon direkt temasla olurken, daha uzak hücreler arasında ekstraselular sinyal moleküllerinin kullanılması ile olur. Ekstraselular sinyaller bir hücre veya hücre topluluğu tarafından yapılır ve salınırken diğer hücre veya hücre topluluğu tarafından da alınıp kabul edilir. Bu sinyaller esas olarak iki gruba ayrılabilirler. Birinci grup sinyal molekülleri plazma membranından gecik direkt olarak hücre içinde bulunan reseptör (alıcı molekül)'e bağlanırken (örneğin, steroid hormonlar), diğer grup sinyal molekülleri ise hücre membranından bu şekilde geçemezler ve dolayısı ile hücre dışındaki reseptörlere bağlanarak sinyallerini indirekt olarak (**ikincil mesajcı moleküller (cAMP, G-proteini, vb.)**'in oluşumu ile) hücre içine gönderirler (örneğin, peptid hormonlar). Hem direkt ve hem de indirekt olabilen bu şekil sinyal iletimine **sinyal transdüksiyonu** denir.

Bitki, maya ve bakterilerin çoğunda **hücre duvarı** denen sert bir yapı plazma membranını çepeçevre sarmaktadır. Yine *E. coli* gibi bakterilerde (Gram negatif) çift membran yapısı görülür ki, iki membran arası (dış membranla iç membran arası) bölgeye **periplazmik boşluk** denir.

## MEMBRAN RESEPTÖRLERİ

Hormon, nörotransmitter, büyüme faktörü, psikoaktif ilaçlar, bakteri ve bitki toksinleri ve virüsler gibi biyoaktif yapılara karşı hücrenin ilk teması ve dolayısı ile uyarılması bu maddelerin hücre membranı üzerinde yerleşik spesifik reseptörlere bağlanması ile olur. Genellikle reseptörlere bağlanan böyle biyoaktif maddelere **ligand** adı da verilir. Bazı reseptörler lipid yapıda bulun salarda (örneğin kolera toksinin bağlandığı reseptör), çoğunluğu protein moleküleridir.

Ligand-reseptör kompleksi oluştuktan sonra hücre içinde bir takım olaylar gerçekleşir. Asetilkolin (ligand) ve onun reseptörü en iyi çalışılmış sistemlerdendir. Yüksek yapılı hayvanlarda sinir sistemi merkezi sinir sistemi (beyin ve spinal kord) ve periferel sinir sisteminden oluşur. Her iki sistemde de uyarılabilen nöron (sinir hücreleri)'lerden oluşmuşlardır. Oldukça özelleşmiş bu hücreler hem elektrik ve hem de kimyasal olarak uyarılabilirler ve diğer nöronlarla, duyu organı hücreleri ile ve diğer hücrelerle iletişim (hem elektrikle ve hem de kimyasal olarak) kurabilirler. Bir nöronun uyarılması ile o nöronun içine Na<sup>+</sup> akışı baslarken, dışına ise K<sup>+</sup> akışı olur. Bu durum membran içi ile dışı arasında bir voltaj farkına neden olur. Bu değişim çevredeki dinlenme halindeki nöronlara verilerek onlar da uyarılır. Bu potansiyel fark çoğu zaman nöron- nöron veya nöron-kas teması (**sinaps**) bölgelerinde bulunan **nörotransmitter**lerle transfer edilir. Bu şekilde nörotransmitter molekül olarak asetilkolin'i kullanan sisteme **kolinerjik sistem** denir. Diğer iki önemli transmitter **adrenalin** (epinefrin olarak da bilinir) ve **noradrenalin** (norepinefrin)'dir (nörotransmitterler ve hormonal regülasyon için Bkz. Hormonlar).

## PROTEİN SEKRESYONU VE SİNYAL HİPOTEZİ

Diğer bütün proteinlerde olduğu gibi membran proteinleri ve salgılanan proteinler de kendi mRNA'larından ribozomlar tarafından sentezlenir. Bu ribozomlar sitozolde serbest veya ER'a bağlı halde bulunabilirler (pürüzlü ER'ı hatırlayınız, Bkz. Hücre, 2. hafta). **Serbest ribozomlardan** genellikle mitokondriyal ve sitoplazmik sıvıda erimiş halde bulunan proteinler yapılırken, **ER'a bağlı ribozomlar** tarafından genellikle membranın yapısına girecek proteinler, sekresyon olacak (hücre dışına salgılanacak) proteinler, ER ve lizozoma gidecek proteinler sentezlenir. Mitokondrinin matriksine gidecek olan sitoplazmik proteinler iki membrandan geçmek zorundadırlar (bildiğiniz gibi, mitokondri, kloroplast gibi organeller iç ve dış olmak üzere iki membrana sahiptirler). Bu geçiş için genellikle bu proteinler **ısı-şoku proteinleri (heat-shock)** denen özel proteinlere bağlanarak yaparlar. Dolayısı ile bu ısı-şoku proteinlerine **kavalye proteinler** de (veya **moleküler şaperonlar**) denir. Moleküler şaperonlar genellikle stres durumları (hücrede aşırı protein sentezi, yüksek veya düşük ısıya maruz kalmak gibi) altında sentezlenirler. Prokaryotlarda da varlıkları saptanmıştır.

ER'a bağlı ribozomlar tarafından sentezlenen ve salgılanmaya, membranda, ER veya lizozomlarda yerleşmeye yöneltilmiş proteinler genellikle amino ucunda (N-ucu) bulunan ve 10-40 amino asit içeren ek sinyal peptidleri içerirler. İlgili protein hedefine bu sinyal peptidi ve onu tanıyan bir sinyal tanıma proteini ile beraber ulaştıktan sonra, bu ek peptid hidrolitik bir sindirimle (**sinyal peptidaz** enzimi ile) proteinden ayrılır ve ilgili bölgeye taşınmış olan protein orada tutuklu kalmış olur. Sinyal hipotezi bakteriler için de geçerlidir. Ayrıca genetik mühendislik teknikleri kullanılarak sinyal peptidi eklenmiş bazı rekombinant proteinlerin periplazmik bölgeye (gram-negatif bakterilerde iki membran arası bölge) taşındıkları saptanmıştır.

## LİPİDLERİN ÇALIŞILMASI

Lipidlerin biyolojik olaylardaki etkileri, hangi lipidlerin hangi oranlarda bulunduğunun araştırılması ile mümkündür. Proteinlerin çoğu ve karbonhidratlar suda eriyebildiklerinden bu moleküller sulu ortamlarda çalışılabilirler. Ancak, lipidlerde bu durum söz konusu değildir. Lipidler ancak organik

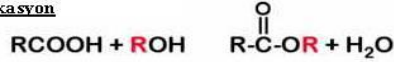
## Bölüm 8: LİPİDLER

solventlerle (eter, kloroform, metanol, benzen gibi) ayrıştırılabilirler. Farklı lipidler polaritelerine ve polar olamayan solventlerdeki çözünürlük kabiliyetlerine göre farklı ayrışımına tabi tutulurlar. Ester bağlı yağ asitlerini içeren lipidler asit veya alkalilerle hidrolize (saponifikasyon) edilerek yapıyı oluşturan bileşimler incelenebilir. Nötr lipidler (triacilgliseroller, mumlar, vb) ise dokulardan etil eter, kloroform ve benzen gibi solventlerle rahatlıkla ayrıştırılabilirler. Organik solventler lipidlerin hidrofobik etkileşimini bozarak (bir yağ lekesinin suyla değil de deterjanla nasıl çıktığını düşünelim) bu etkiyi gösterirler. Membran lipidleri etanol ve metanol gibi daha polar solventlerle çözünürler. Bu solventler hem hidrofobik etkileşimi bozarken, hem de membrandaki lipidlerle proteinler arasında kurulmuş olan hidrojen bağlarını bozarlar.

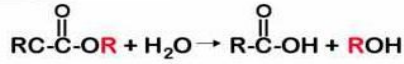
### YAĞ ASİDİ REAKSİYONLARI

Karboksilik asitlere benzer reaksiyonlar verirler

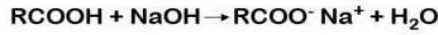
#### Esterifikasyon



#### Hidroliz



#### Asit-Baz



### SORULAR

1. Hem trigliseroller ve hem de fosfolipidler yağ asidi esterlerine sahiptirler. Ancak bunlardan bir grubu amfipatik olarak adlandırılır. Bu grup hangisidir ve neden bu özelliği taşırlar.

2. Yağ asitleri hücrede serbest halde bulduklarında neden hücre veya canlı için tehlikelidirler?

3. Lipazlar ve fosfolipazlar triacilgliserolleri ve membran fosfolipidlerini hidrolize eden enzimlerdir.

Ancak, fosfolipazların işlemiş olduğu yağlar birer deterjan gibi davranıp hücre membranını eritirken (lisis), Lipazların işlemiş olduğu yağlar genellikle hücreyi eritmezler. Neden?

4. Membran sinyal hipotezini açıklayınız.

5. a. 30 °A kalınlığındaki bir membran lipid tabakasını sitoplazmik yüzünden dış yüze kadar geçmek için kaç  $\alpha$ -sarmal döngüsü gereklidir? Bunun için minimum kaç amino asite ihtiyaç vardır?

6. 20 °C'de kültürü yapılan bir bakteriyi 30 °C'ye alıyorsunuz. a. Bu bakteri size göre yeni ortamda muhtemelen doymuş yağ asitlerini mi yoksa doymamış yağ asitlerini mi sentezler? Neden? b. Yağ asitleri uzun zincirli mi yoksa kısa zincirli mi olacaktır?

5. a. 1 dönüş/5.4 °A x (30 °A) = 5.4 dönüş

b. 3.6 amino asit/dönüş x 5.6 dönüş = 20 amino asit

6. a. doymuş yağ asitlerini sentezler. b. Uzun zincirli olurlar. Bakteri doymuş ve uzun zincirli yağ asitlerinin miktarını arttırarak daha yüksek bir ısıda membran sıvılığını sağlamış olur.

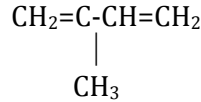
## 9 VİTAMİNLER, MİNERALLER VE KOENZİMLER

Vitaminler, hücre ve organların normal işlevleri ve sağlıklı gelişim için gereksinim duydukları, diyet yoluyla belirli düzeyde alınması gereken, yüksek biyolojik etkinliğe sahip organik bileşiklerdir. Vücudun gereksinim duyduğu miktarın çok altında ürettiği bazı vitaminler dışında vitamin üretmediği için, vitaminlerin dışarıdan alınmaları zorunludur. Yeteri kadar vitamin alınmadığı durumlarda, hücre ve dokularının işlevlerinde bozulmalar ve sonuçta sağlık sorunları ortaya çıkar. Vitaminler meyve, bitkisel, hayvansal kaynaklı ya da vitamin katkılı hazır gıdalar yoluyla vücuda alınırlar.

İnsan beslenmesindeki esas *mikrobesinler* 17 adet mineral ve 13 adet vitaminden oluşur ve bunların besinlerle uygun miktarlarda alınması gerekirler. Bu gruba girmeyen esas olmayan birçok mikrobesinin besinlerle alınması gerekmez. Ancak bunlar ekstradan alındıkları zaman kişiyi daha sağlıklı kılan organik fitokimyasallardır.

Vitamin ailesinde iki ana grup altında 13 vitamin yer alır. Vitaminlerden birinci grupta yer alanlar yağda çözünen vitaminleri (A, D, E ve K), ikinci grupta yer alanlarsa suda çözünen vitaminleri (B-kompleks grubu ve C vitamini) kapsar. B-kompleks grubu içinde, B1 (tiamin), B2 (riboflavin), B3 (niasin), B5 (pantotenik asit), B6 (pidoksin) ve B12 (kobalamin) vitaminleri, biyotin ve folik asit yer alır.

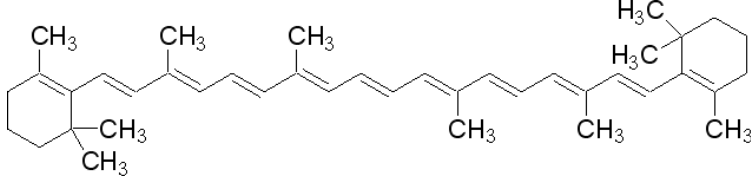
Gecen yüzyılın başında vitaminler belki de en önemli araştırma konusunu oluşturdular. İnsan ve diğer omurgalıların sağlıklı yaşamaları için oldukça önemli olan bu moleküller ne yazık ki bu canlılar tarafından sentezlenemezler ve dolayısı ile dışardan alınmaları gerekir. Çalışmalar sonucunda vitaminler polar olmayan (yağlar gibi) ve ancak **organik solventlerde eriyebilen vitaminler** ve **suda eriyebilen vitaminler** olarak iki gruba ayrılmışlardır. Yağimsı bir yapıları olan ve dolayısı ile yağlarda eriyebilen (suda erimeyen) başlıca vitaminler, bir önceki lipidler konusunda da gördüğümüz gibi, vitamin A, D, E, ve K'dir. Bunların hepsi **izoprenoid bileşikleridir**. İzoprenoidler, izopren alt ünitelerinin kondensasyonu ile oluşmuş yapılardır.



**Karotenoidler** doğal olarak bulunan bir grup pigment olup doğada oldukça yaygın bulunurlar. Bakteri, fungus, alg ve bitkilerde 600'den fazla çeşitte karotenoid belirlenmiştir. Renkleri sarıdan kırmızıya birçok renk tonunda olabilir. Karotenoidler ayrıca renklendiriciler olarak kararlı bir pH değeri ve askorbik asit (C vitamini) gibi indirgeyici ajanlara karşı duyarsızdırlar. Yüz yıllardan beri bu maddeler besin ürünleri ve kozmetiklere katıla gelmişlerdir. A vitamininin yapısında bulunmalarından dolayı beslenmemizde önemli rolleri vardır. **Karotenoidler** insanlar tarafından sentezlenemediklerinden besinlerle dışardan alınmaları gerekir. Karotenoidler 40 karbonlu izoprenoid türevleridir. Renkleri ve biyolojik aktiviteleri (ör. antioksidan olarak) yapılarında bulunan çift bağ sayısına ve bu bağların nerede bulunduğuna, moleküllerin uçlarının kapanma özelliklerine, hidroksil, keto ve epoksi gibi oksijen taşıyan yan gruplara bağlıdır. **Vitamin A** (retinol) görme için önemli bir pigmenttir. görme olayında görev yapan proteinlere bu vitamin reversibl olarak bağlanır ve ışık retinaya çarptığında sinir impulsu yaratacak bir seri kompleks reaksiyon oluşur. Vitamin A eksikliğinin erken belirtilerinden biri, karanlığa karşı adaptasyon bozukluğu ile karakterize **gece körlüğü** (niktalopi)'dir. Gece körlüğünde retinada rodopsin azalmıştır; rodopsinin

## Bölüm 9: VİTAMİNLER, MİNERALLER ve KOENZİMLER

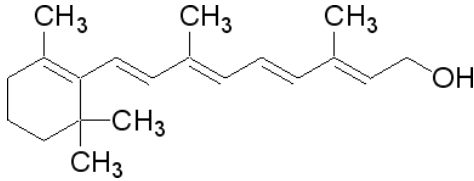
yeniden sentez hızı düşmüştür. Normal insanlarda görme eşiği yani maksimal uyum için gerekli zaman 25 dakika olduğu halde gece körlüğünde bu hemen hemen 100 kat artar. Vitamin A, dört izopren molekülünden kurulmuş bir polienalkol olan retinolün biyolojik aktivesini gösteren bir grup bileşiği ifade eden jenerik bir terimdir. Vitamin A, hayvanlarda retinolün uzun zincirli yağ asidi esterleri halinde, bitkilerde ise bir provitamin olan  $\beta$ -karotenler halinde bulunur.



**Şekil: Beta-karoten.**

Vitamin A bitkilerde bulunmaz, ancak, birçok bitki **karotenoid** denen bir pigment içerir ki bu pigment birçok hayvan tarafından (karaciğerde)

enzimatik bir reaksiyonla A vitaminine ve A vitaminin aktif formları olan **retinol**, **retinal** ve **retinoik asit**'e çevrilir. Retinol ve retinal NAD veya NADP bağımlı dehidrogenaz veya redüktazlarla birbirlerine dönüştürülebilirken, retinaldan oluşan retinoik asit geri dönüştürülemez. Bu nedenle retinoik asit büyüme ve farklılaşmada rol alırken, görmeye fonksiyonu olan retinalin veya üreme sisteminde önemli olan retinolün yerini alamaz.  $\beta$ -karoten bir antioksidandır; oksijenin düşük parsiyel basınçlarında serbest peroksit radikallerinin dokularda yakalanmasında bir rol oynayabilir ve böylece daha yüksek oksijen konsantrasyonlarında etkili olan vitamin E'nin antioksidan etkilerini tamamlar.

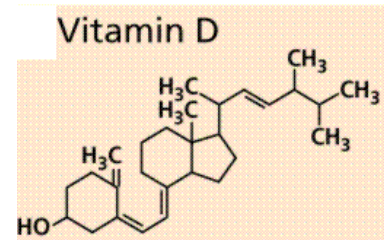


**Şekil: Retinol**

Göz retinasının rod (çubuk) hücrelerinde az ışıkta görmeyi sağlayan rodopsin vardır. Retinal opsin proteinine bağlanarak rodopsini oluşturur. Rodopsin ışığa maruz kaldığında ayrışarak (opsin ve retinala) rod hücrelerin membranındaki bir kalsiyum iyon kanal proteinini stimüle eder (uyarır). Bu durum hücreler içine kalsiyum iyonlarının akışını sağlar ve bu da sinirsel bir impulsla ışığın beyin tarafından algılanmasını sağlar.

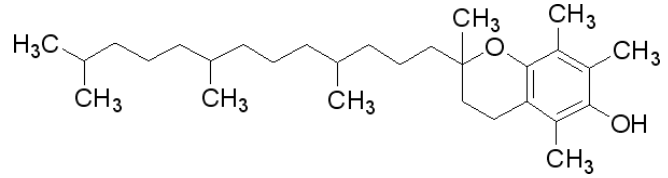
Retinol bakımından zengin kaynaklar arasında karaciğer, yumurta, tereyağı ve süt sayılabilir. Vitamin A'nın ve onu veren karotenlerin **antioksidan** ve **antikanser** özellikleri son yıllarda elde edilen önemli bulgulardandır. Vitamin A eksikliği, gece körlüğünden anemiye kadar birçok malfonksiyona neden olur. Retinoik asit demir transferi için gerekli olan protein olan **tranferrin**'in sentezi için gereklidir.

**Vitamin D**'nin hammaddesi **kolesterol**dur. Dolayısıyla ile D vitamini aynı zamanda bir steroid hormonu gibi fonksiyon yapar (Bkz. Hormonlar). Fotokimyasal (güneş ışığının belli bir dalga boyunda, mor ötesi) bir reaksiyonla deride membranın yapısına giren veya serbest halde bulunan kolesterol D vitaminine çevrilir. Dolayısıyla ile D vitaminin vücutta sentezi güneş ışığına gereksinim gösterir. Yeterince güneş alan insanlarda bu vitaminin ayrıca besinlerle alınmasına gerek kalmaz. Karaciğer, balık ve yumurta bu vitamin için iyi besin kaynaklarıdır. Bu vitamin aynı zamanda böbrekte özel bir hormona çevrilerek (esasen bu vitamin bir hormon olarak da kabul edilebilir) kalsiyum ve fosfatın metabolizmasında (emiliminde) önemli rol oynar. Bu nedenle vitamin D eksikliği çeşitli kemik hastalıklarına neden olabilir.



### Şekil: Alfa-tokoferol

**Tokoferol** gibi lipidlerden biri olan **E vitamini** bir hidrokarbon zinciri ve aromatik halkadan meydana gelmiştir. Çeşitli tokoferollerin biyolojik etkinlikleri arasında farklar vardır. Bir vitamin olarak doğada en yaygın şekilde dağılmış bulunan ve en büyük biyolojik aktiviteye sahip olan tokoferol, ***α-tokoferol***dür. Yumurta, bitkisel yağ bu vitamin bakımından zengin kaynaklardır. Lipidlerin oksidasyonunu engelleme fonksiyonları sayesinde, oksijenin oldukça reaktif formlarını (serbest radikaller gibi) parçalama özelliğine sahiptirler.



Dolayısı ile tokoferoller ve E vitamini iyi birer antioksidan olarak bilinirler. Ticari olarak Tokoferol grubu lipidler bazı besinlerin bozulmasına karşı koruyucu olarak kullanılırlar. E vitamini ve selenyum (bir metal kofaktör) sinergistik olarak fonksiyon yaparlar. Selenyum **glutatyon peroksidazin** kofaktörüdür. Bu enzimin **hidroperoksitlerin** zararlı etkilerine karşı membranları ve diğer hücre yapılarını koruma özelliği iyi bilinmektedir. Yeterli miktarda vitamin E varlığında bile oluşan peroksitler, selenyum gerektiren glutatyon peroksidaz tarafından yok edilirler.

**Vitamin K** kanın pıhtılaşması için gerekli olup, yeşil bitkilerde bulunduğu gibi ince bağırsaktaki bakteriler tarafından da sentezlenirler. Bu vitamin bir plazma proteini olan ve kan pıhtılaşmasında önemli **protrombinin** oluşumunda ve bunun **trombine** çevrilmesinde görev yapar. Esasen, protrobin proteolitik (protein parçalayıcı) bir enzim olup, bir kan proteini olan **fibrinojen**'den bazı peptid bağlarını kırarak onu **fibrin**'e çevirir. Fibrin, suda erimeyen bir protein olup kan pıhtılarını bir arada tutarak pıhtılaşmayı daha ileri basamaklara taşır. Dolayısı ile K vitamini eksikliği, kan pıhtılaşmasında gecikmeye sebep olurken, çeşitli yaralanmalarda canlı ölüme kadar gidebilir. **Warfarin** sentetik olarak üretilmiş ve K vitaminine analog olan bir maddedir.

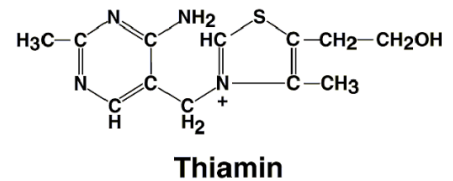
Diğer iki izoprenoid türevi bileşik **ubikinon** ve **plastokinon** olup, sırası ile mitokondride ve kloroplastta elektron taşıyıcıları olarak görev yaparlar. Memelilerde **koenzim Q** olarak da bilinen ubikinon 10 izopren ünitesinden meydana gelmiştir.

Ayrıca, bakteri hücre duvarlarındaki kompleks karbonhidratların oluşması ve bazı proteinlere polisakkaritlerin bağlanması (glikoprotein) için şeker monomerlerinin aktive edilmesi gerekir. Bu şeker üniteleri diğer bir izoprenoid olan **dolikollerle** olur. Oldukça hidrofobik olan bu yapılar membran lipidleri ile ilişkiye girerek çeşitli şekerlerin membrana bağlanmasını sağlarlar.

### SUDA ERİYEN VİTAMİNLER

Suda eriyebilir özelliklerinin yanında, bu vitaminlerin yukarıda verdiğimiz yağda eriyebilen vitaminlerden ikinci önemli farkları ise çoğunun enerjistik reaksiyonlarda kullanılan **koenzimlere** dönüşmesidir. Yani koenzimlerin çoğu vitaminlerin modifiye olmuş şekilleridir ve çoğu zaman enzimlere bağlı bulduklarından enzimlerin **prostetik grubu** olarak da tanımlanırlar.

**Tiamin (B<sub>1</sub> vitamini)**, bir pirimidin halkası ile bir tiazol halkası içeren, baz karakterli bir maddedir; doğada tiamin hidroklorür halinde bulunur. Tiamin kolayca bir koenzim olarak görev yapan **tiamin pirofosfata** (TPP) dönüşür. Bu koenzim asetil CoA'yı veren **piruvat dehidrogenaz** ve alkol fermentasyonundan sorumlu **piruvat dekarboksilaz**



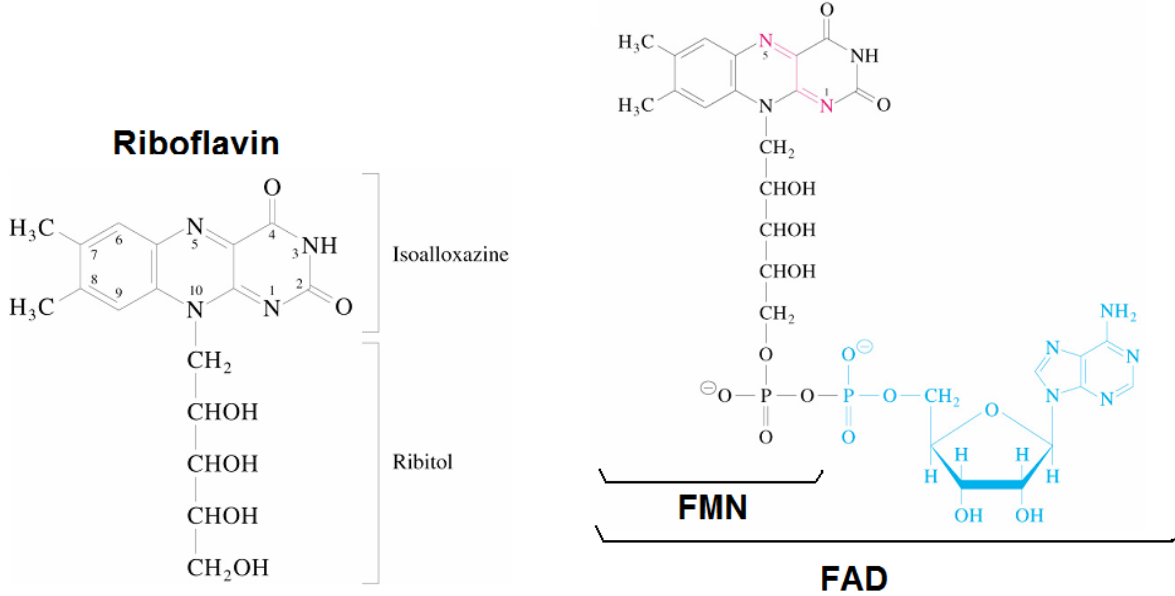


## Bölüm 9: VİTAMİNLER, MİNERALLER ve KOENZİMLER

tarafından katalizlenen önemli reaksiyonlara girer. TPP'nin koenzim olarak görev aldığı  $\alpha$ -keto asitlerin nonoksidatif ve oksidatif dekarboksilasyonu ve transketolaz reaksiyonları önemlidir

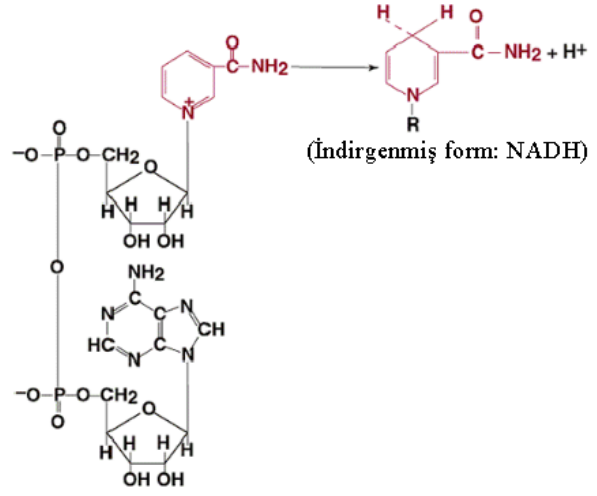
Dolayısı ile tiamin eksikliğinde hücrede enerji üretimi önemli ölçüde etkilenir. "Aktif aldehit grupları" bu koenzim tarafından taşınır ve bir karbon atomundan başka bir karbon atomuna transfer edilir. Bu koenzim dolayısı ile bir karbonil gruba bitişik (örneğin, alfa-ketoasitlerde olduğu gibi) olan C-C bağlarını kırar. Bu vitamin ayrıca **pentoz fosfat yolunda** kullanılır. Pentoz fosfat yolu enerji sağlayan önemli bir metabolik yol olmasa da nükleik asitlerin yapısına giren **riboz şekerini** yaptığı, yağ asitlerinin sentezinde ve diğer biyosentez olaylarında kullanılan NADPH'yi yaptığı için hayati önemi vardır. İleri derecedeki tiamin eksikliği çeşitli kas hastalıklarının olduğu **beriberi** hastalığına sebep olur. Tiamin, mikroorganizmalar ve bitkiler tarafından sentez edilir; bunlarda serbest halde bulunur. Bira mayasında, tohumların embriyo ve kabuk kısımlarında bol miktarda tiamin vardır. Bitki yaprakları ve iyi özellikteki kuru otlar önemli miktarda tiamin içerirler.

**Riboflavin, flavin adenin dinükleotid (FAD)** ve **flavin mononükleotidin (FMN)** prekursoru (öncü molekülü)'dur. Her iki koenzim de birçok redoks reaksiyonuna girerler. Riboflavindeki izoalloksazin halka sistemi, bir pteridin (kondense pirimidin ve pirazin halkası) ile benzen halkası içeren üç halkalı bir sistemdir; ribitil ise ribozun indirgenmesiyle meydana gelen ribitolün kalıntısıdır



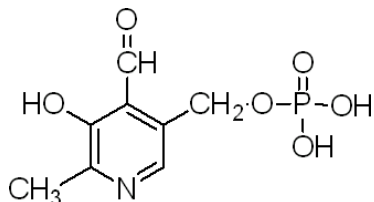
Bu flavin koenzimler hem enerji üretimi ve hem de hücre solunumunda önemlidirler. Flavoproteinlerin çoğu bir veya birden fazla metal (örneğin, molibden ve demir) taşır. Böyle proteinlere **metalloflavoproteinler** denir. Büyümede (ör. Hamilelik, yaraların iyileşmesi, ameliyatlardan sonra) ve görme, saç, deri ve tırnak oluşumunda önemlidir. İnce bağırsakta sentezlenmesinin yanı sıra, riboflavin süt, yumurta et ve işlenmemiş tahıllarda bulunur. Riboflavin, bitkilerde ve mikroorganizmalarda sentez edilir; özellikle yapraklı sebzelerde, mayada, sıcak kanlıların bütün organlarında, balıkta, yumurtada ve sütte bol miktarda bulunur.

**Niasin (nikotinik asit)**, piridin-3-karboksilik asittir; bunun amidi olan niasinamid (nikotinamid) ile birlikte vitamin etkisi gösterirler. Bir miktar **niasin** triptofandan sentezlenebildiğinden bazen bu madde vitamin olarak kabul edilmez. Ancak, bu durum ancak hücrede gerekenden fazla triptofan bulunduğunda meydana geldiğinden (ki çoğu zaman bu böyle değildir) ve niasinin sentezi tiamin, piridoksin ve riboflavinin varlığını gerektirdiğinden diyetle hem triptofan ve hem de niasinin alınması gereklidir. Bu vitamin yaygın olarak bilinen oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında kullanılan koenzimler olan NAD ve NADP' ye çevrilir. NAD<sup>+</sup> bağımlı **dehidrogenaz** enzimleri ilerde de (biyoenerjetik ve metabolizma konuları) daha detaylı üzerinde duracağımız gibi, metabolizmanın oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında rol alırlar (glikolizis, TCA ve ETZ). Niasin ayrıca kolesterol düşürücü etkiye sahiptir. Niasin dolaşımdaki HDL'yi artırırken, LDL, trigliserit ve kolesterol seviyesini düşürücü etki yapar. Vücutta triptofandan sentezlendiği gibi et, yeşil bitki ve baklagillerle de alınır. Kanseri hastalarında önemli miktarda niasin eksikliği görülür. Bunun nedeni, kanserli hücrelerde triptofan daha çok bir nörotransmitter olan serotoninin yapımında kullanılır. Serotonin daha sonra tümör tarafından kullanılır. Pellegrada görülen ishal, akli denge bozukluğu ve deri iltihabı niasin eksikliği ile ortaya çıkar. İnsanda nikotinamid eksikliğinde derinin güneş gören yerlerinde dermatitis, diyare ve demans ile karakterize **pellegra** tablosu oluşur



Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD<sup>+</sup>)

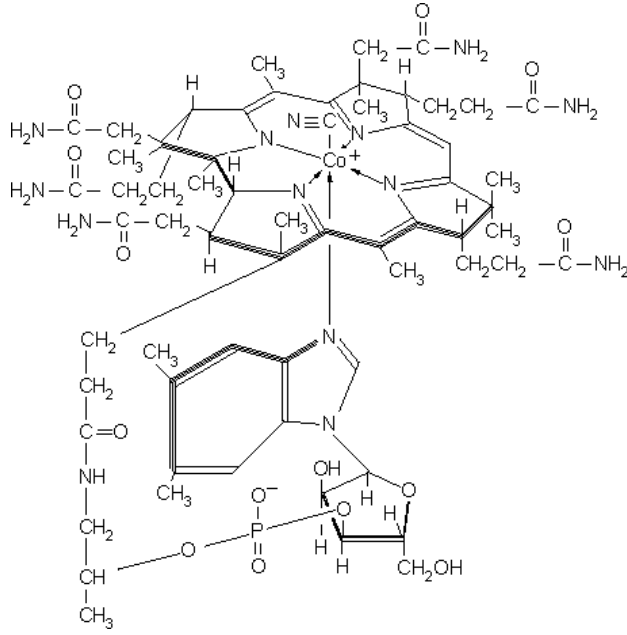
**Pantotenik asit (B<sub>5</sub> vitamini)** ve **biotin** de önemli enerji veren vitaminlerdendir. Pantotenik asit, β-alanin ile pantoik asitten oluşmuştur. Pantotenik asit koenzim A (CoA)'nın bileşimine girer. Dolayısı ile yağların, proteinlerin, karbonhidratların sitrik asit döngüsü üzerinden metabolize olması bu koenzime veya vitamine gereksinim gösterir. Pantotenik asit eksikliği, koenzim A'ya bağımlı enzimlerin aktivitelerinin azalmasına, hücre metabolizmasının bozulmasına neden olur. Ancak, pantotenik asit doğada yaygın olarak bulunduğundan ve bağırsak florası tarafından sentez edildiğinden insanlarda eksikliği görülmez. **Biotin**, heterosiklik, S atomu içeren monokarboksilik bir asittir; birbiriyle kondense olmuş tetrahidroimidazol ile tetrahidrotiyofen halkaları ve tiyofen halkasına bağlı bir valerik asitten oluşmuştur. Biotin, bir seri **karboksilasyon** reaksiyonlarında enzimlerin prostetik grubu olarak görev yapar. (örneğin, sitrik asit döngüsünün oluşumu ve glukoneogenez için gerekli oksaloasetatı veren piruvat karboksilazın yapısına girer). Biotinin diğer bir kullanımı, onun hem proteinleri ve hem de nükleik asitleri işaretlemeye kullanılmasıdır. Biotin bu moleküllere kovalent olarak bağlanabilir. Bu şekilde **biyotinlenmiş proplar** hazırlanır ve bu biyotinlenmiş hibridlerin tayini enzimatik veya kimyasal ışıkta (kemoluminesans) ile yapılabilir. Belirleyici ajan olarak **avidin** (yumurta akından) veya **streptavidin** (bakterilerden) kullanılır. Bunların her ikisi de biotine kuvvetlice bağlanır. Yumurta akında bulunan bir glikoprotein olan avidin, biotin ile birleşerek sindirilemeyen ve dolayısıyla bağırsaktan emilemeyen bir kompleks meydana getirir; yumurta pişirilince avidin denatüre olduğu için biotini bağlayamaz ve bu etki ortadan kalkar.



**Şekil: piridoksal-5'-fosfat**

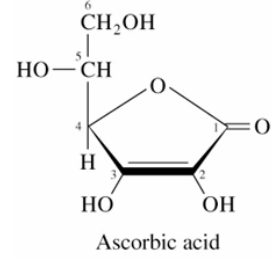
**Vitamin B<sub>6</sub>**, doğal olarak oluşan piridoksol (piridoksin), piridoksamin ve piridoksalin ortak adıdır. B<sub>6</sub> vitamini suda eriyebilen diğer bir vitamin olup değişik formlara sahiptir: piridoksin,





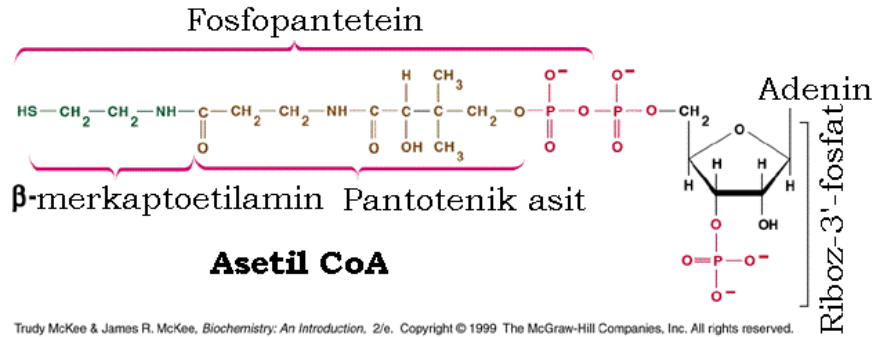
Şekil: B12 vitamini.

**C vitamini** (askorbik asit) glukozu oldukça benzeyen 6 karbonlu bir moleküldür. Bu vitaminin esas önemli biyolojik fonksiyonu vücuttaki bazı önemli hidroksilasyon reaksiyonlarında redükleyici ajan olarak hareket etmesidir.



Bu vitamin olmadan protokollajenin yapısına giren lizin ve prolinin hidroksilasyonu gerçekleşmez. Bu olmadan da protokollajen normal kollajen fibrillerini yapamaz. Dolayısı ile C vitamini normal bağ dokusunun oluşması ve

yaralanmaların iyileşmesi için gerekli bir faktördür. Kollajenin oluşumundaki bu rolünden dolayı, vitamin C eksikliği kemik oluşumu bozukluğundan (kemiğin organik matriksi de kollajen içerir) kılcal damar kırılabilirliğine kadar (kollajen bu damarların dışını çevreler) birçok malfonksiyona neden olur. Sigaranın bu vitaminin serumdaki seviyesinin düşmesine neden olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca bu vitamin en iyi bilinen iyi bir antioksidan ve antionkojenik (antikanser) maddedir.



Trudy McKee & James R. McKee, *Biochemistry: An Introduction*, 2/e. Copyright © 1999 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Koenzimler transfer ettikleri gruba göre sınıflandırılabilirler. Hidrojenden (H) başka grupları transfer edenlere CoA, tiamin pirofosfat, biotin, lipoik asit örnek verilebilirken, H transfer eden koenzimlere NAD, NADP, FMN, FAD, CoA ve lipoik asit örnektir.

## Bölüm 9: VİTAMİNLER, MİNERALLER ve KOENZİMLER

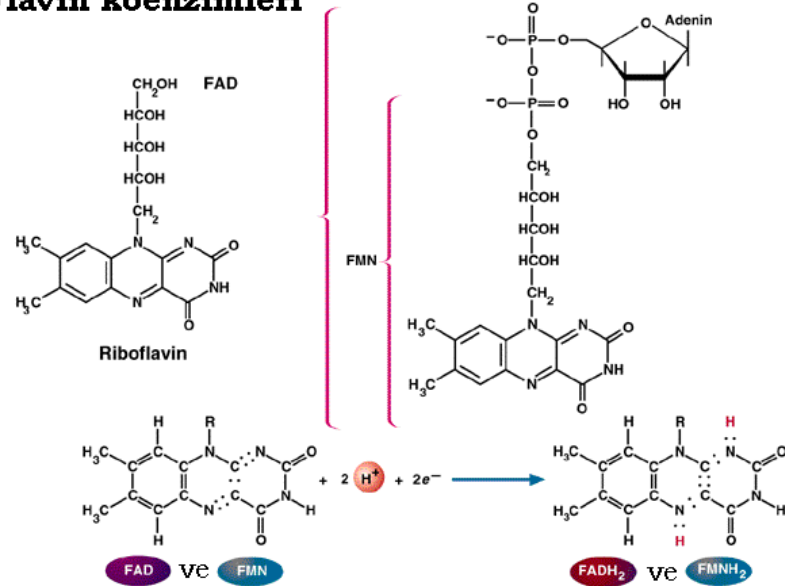
**Tablo: Önemli koenzimler**

<b>Koenzim</b>	<b>Vitamin kaynağı</b>	<b>Önemli metabolik rolü</b>	<b>Mekanistik rolü</b>
Adenozin trifosfat (ATP)	-	Fosforil veya nukleotidil gruplarının transferi	Ko-substrat
S-Adenozilmetionin	-	Metil gruplarının transferi	Ko-substrat
Uridin difosfat glukoz	-	Glikozil gruplarının transferi	Ko-substrat
Nikotinamid adenin dinukleotid (NAD <sup>+</sup> )ve Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat (NADP <sup>+</sup> )	Niasin	İki elektron transferi içeren oksidasyon-reduksiyon reaksiyonları	Ko-substrat
Flavin mononukleotid (FMN) ve Flavin adenin dinukleotid (FAD)	Riboflavin	Bir veya iki elektron transferi içeren oksidasyon-reduksiyon reaksiyonları	Prostetik grup
Koenzim A (CoA)	Pantotenat (B3)	Açıl gruplarının transferi	Ko-substrat
Tiamin pirofosfat (TPP)	Thiamine (B1)	Bir karbonil grubu içeren iki-karbonlu yapıların transferi	Prostetik grup
Piridoksal fosfat (PLP)	Piridoksin (B6)	Amino asitlerden veya amino asitlere grup transfer	Prostetik grup
Biotin	Biotin	Substratların ATP-bağımlı karboksilasyonu veya substratlar arasında karboksil grubu transferi	Prostetik grup
Adenozilkobalamin	Kobalamin (B12)	Moleküler içi düzenlenmeler	Prostetik grup
Tetrahidrofolat	Folat	Tek karbon bileşenlerin, özellikle formil ve hidroksi metil gruplarının transferi; DNA'da timinin metil gruplarını sağlarlar.	Ko-substrat
Metilkobalamin	Kobalamin (B12)	Metil gruplarının transferi	Prostetik grup
Lipoamid	-	TPP'den bir hidroksialkil grubunun oksidasyonu ve takiben onun bir açıl grubu olarak transferi	Prostetik grup
Retinal	A vitamini	Görme	Prostetik grup
K vitamini	K vitamini	Bazı glutamatların karboksilasyonu	Prostetik grup
Ubikinon (Q)		Yağda eriyebilen elektron taşıyıcı	Ko-substrat

Mineral ve eser elementler de, vitaminler gibi vücudumuz için vazgeçilemez önemde esas beslenme faktörleridir. Ancak, mineral ve eser elementlerin sağlık için taşıdığı önem vitaminler kadar günümüzde iyi vurgulanmış değildir. İnsan vücudunun kuru ağırlık olarak, %95-96'sını organik (C, O, H ve N), % 4-5'ini ise mineral ve eser elementler (inorganik yapı taşları) oluşturur. Ana besin kaynağı içerisinde su, proteinler, yağlar, şekerler ve vitaminlerle birlikte mineral ve eser elementler de yer almaktadır. Tıpkı vitaminler gibi mineral ve eser elementler de günlük olarak çok düşük miktarlarda besinlerle alınmaları gerekir.

Mineral elementler doğal olarak toprakta bulunur. İnsanlar, mineral ve eser element ihtiyaçlarını toprakta yetişen tahıl, sebze ve meyvelerle ya da çiftlik hayvanlarının et ve diğer işlenmiş ürünlerini yiyerek alırlar. Mineral ve eser elementler vücuttaki (doku ve organlardaki) düzeylerine ve dışarıdan günlük alınması gerekli olan miktarlara göre iki ana gruba ayrılır. Birinci Grupta yer alanlara **makro (bol) elementler** denilmekte. Bunların vücut için gereken miktarları gram (g) olarak ifade edilirken, **mikroelementlerin** miktarı ise miligram (mg) olarak ifade edilir. Sodyum (Na), potasyum (K), kalsiyum (Ca), fosfor (P), magnezyum (Mg), klor (Cl) ve sülfür (S) makroelement grupta yer alırken, demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn), kobalt (Co), manganez (Mn), molibden (Mo), krom (Cr), selenyum (Se) ve iyot (I) mikroelement (eser element) grubunda yer alır.

### Flavin koenzimleri



Trudy McKee & James R. McKee, *Biochemistry: An Introduction*, 2/e. Copyright © 1999 The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

**Kalsiyum** ve **fosfor** önemli makrominerallerdir. Vücutta en çok bulunan mineral kalsiyumdur (Ca) ve büyük kısmı kemiklerde bulunur. Vücudumuzun toplam minerallerinin % 40'ını bu mineral oluşturur. Esas rolü kemik ve diş oluşumunda görev yapmasıdır. Birçok enzim aktivitesi için, hormonal cevaplar ve kan pıhtılaşması için gerekli bir elementtir. Sinir impulsu iletiminde kullanılması, hücre duvarı geçirgenliğinde rol alması diğer önemli fonksiyonlarıdır. Peynir, süt ve süt ürünlerinde önemli miktarda bulunur. Eksikliği büyüme bozukluğu, kemik oluşumunda anomali (raşitizm, osteoporosis) gibi sonuçlara neden olur. Kalsiyum, kalsiyumfosfat bileşiğinde kemik ve dişlerin esas yapısal malzemesini oluşturur. Kalsiyumun hücre içine veya dışına atılması ile düzenlenen bir seri fizyolojik aktivite vardır (ör. nöral tranzmisyon ve kas kasılması gibi). Kalsiyumun diğer bir hücre içi fonksiyonu hormonlar veya başka moleküller için "ikincil mesajcı" olarak davranmasıdır.

**Fosfor (P)** da vücudumuzun toplam mineral miktarının % 25'ini oluşturması ile önemli oranda bulunur. Kalsiyum gibi bu elementin de kemik ve diş oluşumunda önemli rolü vardır. Ayrıca kas oluşumu, DNA ve RNA'nın yapısına girme, enerji yapımı, fosfolipid oluşumu, karbohidrat ve amino asit metabolizmasına girmesi bu elementin diğer önemli fonksiyonları arasında sayılabilir. Eksikliği iştahsızlık, kuvvetsizlik, kemik ağrıları ve gelişim bozuklukları ile kendini belli eder. Daha çok tahıl kaynaklı bir elementtir.

## Bölüm 9: VİTAMİNLER, MİNERALLER ve KOENZİMLER

**Sodyum (Na)** su, asit-baz dengesinin sağlanması, kas kasılım ve sinir impulsu ve karbohidrat emilimi gibi fonksiyonları ile bilinir. İshal, aşırı terleme ve su kaybı bu elementin eksikliğine sebep olur. Tuz, turşu gibi maddeler önemli miktarda sodyum kaynağıdır.

**Klor (Cl)** da sodyum benzeri fonksiyonlara sahiptir. Mide asitliğinin (HCl) sağlanmasında ve böylece demirin, B12 vitamininin emiliminde yardımcı rol alır. Tuz içeren ürünlerde bulunur.

**Magnezyum (Mg)** kemik ve dişlerin yapısında bulunur, hücre metabolizması için esastır. Fosforilasyonla ilişkili enzimlerin aktivasyonunda görev yapar. Bu nedenle özellikle ATP gerektiren enzimatik reaksiyonlarda bu metalin önemi vardır. Kalsiyumun tersine sinir impulslarını gevşetir. Daha çok tahılsal kaynaklıdır. Magnezyum ayrıca fosfat gruplarına bağlanarak bazı yapıları daha kararlı kılar (ör. ATP ve membran fosfolipidleri).

**Potasyum (K)** uygun asit-baz dengesinin sağlanmasında, çeşitli besinlerin hücre içine taşınması veya dışarı atılmasında görev yapar. Kalp kası üzerinde kalsiyumun tersine rahatlatıcı bir görev yapar. Pankreas tarafından insülin salınımında yardımcı rol oynar. Kalsiyum ve fosfordan sonra vücutta en bol bulunan üçüncü element potasyumdur. Hücre içinde en bol bulunan bu pozitif yüklü iyon, bu yönü ile hücrenin elektrolit ortamını sağlar.

**Kobalt (Co)** için en yaygın bilinen fonksiyon kırmızı kan hücrelerinin oluşumunda önemli rolü olan B12 (kobalamin) vitamininin yapısına girmesidir. Bu element birçok besinde bulunur.

**Bakır (Cu)** bağırsak sistemi tarafından demirin emilimi, birkaç enzim sisteminin yapısına girmesi, merkezi sinir sisteminin yapı ve fonksiyonu, saçın normal pigmentasyonu gibi olaylarda rol alır. Elektronları bir substrata aktarmak için bazı metalloenzimlerdeki bakır +2 ve +1 yükleri arasında değişir.

**Flor (F)** diş ve kemik yapısına girer, diş sağlığında önemli rolü vardır.

**İyot (I)**'un başlıca rolü tiroit hormonlarının yapısına girmesidir.

**Demir (Fe)** hem grubu şeklinde bir protein zinciri (globin) ile birleşince hemoglobin (ve miyoglobin) oluşur. Bu element ayrıca enerji metabolizmasında görev yapan enzimlerin (sitokromlar) kofaktörü olarak bulunur. Demir aynı zamanda başka bir sitokroma ile olan P-450 adı verilen bir seri enzimin yapısına girer. P450 enzimleri çeşitli toksik kimyasalların ve steroid metabolizmasında kullanılırlar. Demir aerobik metabolizmayı üç şekilde etkiler. Birincisi elektron transfer zincirini (ETZ) için gerekli oksijenin hücre içine taşınması, ikincisi Krebs döngüsünde akonitaz enziminin yapısına girerek ve son olarak 1 ve böylece yarak ETZ'deki sitokromların ve demir-sülfür proteinlerinde katalitik merkezde bulunmalarıdır.

**Mangan (Mn)** kemik ve diğer bağ dokusunun oluşumunda, kan pıhtılaşmasında, insulinin etki yapmasında, kolesterol sentezinde yağ, karbohidrat ve protein ve nükleik asitlerin metabolizmasında rol alan bazı enzimlere aktivatör görevi yapar. Diğer önemli bir biyokimyasal fonksiyonu manganın bazı metalloenzimlerin yapısına girmesidir. Buna en iyi örnek mangan *superoksit dismutazıdır* (Mn SOD). Mn SOD özellikle mitokondride oluşan superoksit radikallerini ortadan kaldırır. Mn içeren başka diğer iki önemli metalloenzim üre döngüsünün son aşamasını katalizleyen *arjinaz* ve karaciğerde glukoz sentezinde görev yapan *piruvat karboksilazıdır*.



**Çinko (Zn)** hem katalitik hem de düzenleyici önemli bir elementtir. Hemostasis, immün cevap, oksidatif stres ve apoptosis ve yaşlanmaya karşı görevleri vardır. Hücre çoğalması ve farklılaşmasında rol alır. Metbolik enzimler, transkripsiyon faktörleri ve hücre sinyal proteineri gibi bir çok enzim ve proteinin yapısına katılır. Serbest radikal oluşumunu engelleyerek doku, organ ve makromoleküllerde hasar oluşumunu önler ve bağışıklık sistemini güçlendirir. *Timülin* denilen ve T hücrelerinin olgunlaşması ve farklılaşmasında görev yapan bir hormonun aktivitesi için gerekir. Eksikliği mitokondriyal lipid peroksidasyonuna, hücrenin yaşlanmasına, yavaş büyümeye, iştah kaybına (anoreksia), demir bağımlı anemiye, ve geikmiş cinsel olgunluğa neden olur. İmmün sistemi güçlendirme, yaşlanmaya ve strese karşı fonksiyonları ile bilinen hücre içi *metallotionein proteinlerinin* önemli kısmı çinko bağımlı proteinlerdir.

**Tablo: Tavsiye edilen günlük vitamin ve mineral değerleri**

Vitamin A	800-1000 mcg retinol
Vitamin D	200 IU
Vitamin E	8-10 mg d- $\alpha$ -tocopherol
Vitamin C	60 mg
Thiamin (Vitamin B <sub>1</sub> )	1.1-1.2 mg
Riboflavin (Vitamin B <sub>2</sub> )	1.1-1.3 mg
Niacin (Vitamin B <sub>3</sub> )	14-16 mg
Vitamin B <sub>6</sub>	1.3-1.7 mg
Vitamin B <sub>12</sub>	2.4 mcg
Folic Acid	0.4 mg
Pantothenic Acid	5 mg
Biotin	30 mcg
<b>Kalsyum</b>	1.0 g
<b>Bakır</b>	2 mg
<b>İyot</b>	150 mcg
<b>Demir</b>	18 mg
<b>Magnezyum</b>	210-400 mg
<b>Fosfor</b>	700 g
<b>Çinko</b>	12-15 mg

**Selenyum (Se)** da son yıllarda sağlıklı yaşamadaki rolü ile önemli çalışma konusu oluşturan bir element olmuştur. Özellikle ağır metal toksitesine karşı ve serbest radikal oluşumunu baskılayıcı rolleri ile bilinmektedir. Bu element aynı zamanda vücutta antoksidan olarak çalışan çeşitli glutatyon peroksidaz enzimlerinin yapısına katılır. Normal immün sistem ve tiroit bezi aktivitesinde görev yapar. Tiroid hormon sentezinde enzimatik kofaktör olarak kullanılır.

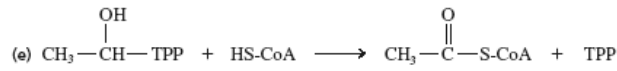
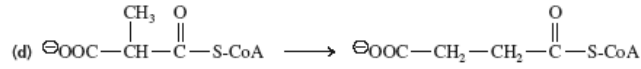
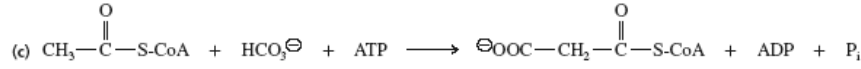
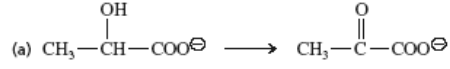
**Molibden (Mo)** bir çok enzimin yapısına girer. Demirin (heme olarak) globine bağlanması için riboflavinle birlikte çalışır.

**Krom (Cr)**'un en önemli fonksiyonu insülinin yapısında rol oynamasıdır.

**Sülfür (S)** kükürt olarak da bilinir. Proteinlerde disülfid (-S-S-) köprülerinin oluşumunu sağlar. Bu bağlar iki sistein amino asitinin tiol gruplarının (-SH) karşılıklı gelmesi ve oksitlenmesi ile oluşur. Amino asitlerden sistein ve metioninin yapısına girer. Biotin, tiamin ve insulin gibi yaygın bilinen moleküllerin yapısına katılır.

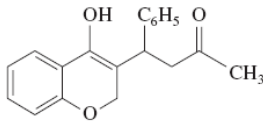
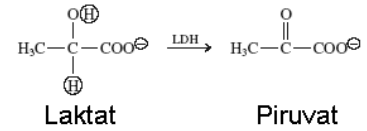
**ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR**

1. Aşağıda enzimlerle katalizlenen her reaksiyonun tipini ve hangi koenzimin reaksiyonda görev aldığını belirleyiniz.



2.  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{FAD}$  ve koenzim A'nın ortak yapısal özelliği nedir?

3. Laktat dehidrogenzla (LDH) laktatın piruvata oksidasyonunda  $\text{NAD}^+$  laktattan iki elektron transfer edilen bir olayla indirgenir. Laktattan aynı zamanda iki proton da ayrıldığından indirgenmiş koenzimi  $\text{NADH}_2$  şeklinde yazabilirmiyiz? Açıklayınız.



4. Warfarin rodent (kemirgen)leri öldürmek için kullanılır ve genel olarak iç kanamalara neden olduğun tüm hayvanlar için toksiktir. Warfarin halkasal vitamin türevi bir koenzime yapı olarak benzer ve bu koenzimin fonksiyonunu bozarak etki yapar. Bu hangi koenzimdir?

## 10 SERBEST RADİKALLER, OKSİDATİF STRES, ANTİOKSİDAN SİSTEMLER

Yeryüzü üzerinde moleküler oksijen ( $O_2$ ) yaklaşık 2 milyar yıl önce fotosentetik mikroorganizmaların suyu parçalama kabiliyetleri sonucu ortaya çıktı. Oksijen şimdiki biyosferimizin en bol bulunan elementidir. Onun kuru havadaki konsantrasyonu ise %21'dir.

Oksijen herhangi bir anda ancak bir elektron kazanır. Böylece oksijenin radikal olmayan kovalent moleküllerin çoğu ile reaksiyonu yavaş olmuş olur. Ancak burada önemli bir dezavantaj, oksijene elektronlar tek tek eklendiğinde reaktif ara ürünlerin oluşur. Bunlardan ikisi serbest radikaldir. Oksijenin 4 elektronla suya redüksiyonu sırasında sırasıyla süper oksit anyon radikali ( $-O_2^-$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $OH^-$ ) ve su ( $H_2O$ ) oluşur.

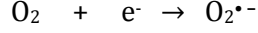
*Serbest radikal* bir veya daha fazla eşleşmemiş elektrona sahip bir atom veya moleküldür. Bu tanımlama bir biradikal olan oksijen molekülünü, hidrojen atomunu ve geçişli metal iyonlarının çoğunu kapsar. 19. yüzyılın sonlarından beri bilinmektedir ki oksijen canlı sistemlerin çoğu için esassa da bu molekül aynı zamanda toksik bir karaktere de sahiptir.

Moleküler oksijen, aerobik yaşam için hem gereklidir, hem de reaktif oksijen türlerinin oluşumundan dolayı bütün canlılar için tehlikeli olabilir. Atmosferik oksijen ( $O_2$ )'in %21 veya daha üstü insanlar için toksiktir. Canlıların moleküler oksijene olan gereksinimi ve toleransına göre *aerobik*, *anaerobik* ve *fakültatif anaerobik* oldukları bilinir. *Zorunlu aeroblarda* oksijene acil ve zorunlu bağımlılık, elektron transport sisteminde son elektron alıcısı olarak oksijenin kullanılmasından ileri gelir. *Zorunlu anaeroblarda* ise moleküler oksijen varlığına tolerans gösterilmez. *Fakültatif anaeroblar* oksijenli ortamda yaşayabilirlerse de ya oksijeni hiç kullanmazlar veya oksijeni sınırlı bir düzeye kadar metabolize ederler. Aerobik koşullarda yaşayan canlılar için oksidatif fosforilasyonun ATP'nin büyük kısmını (% 90 kadarını) sağlaması gibi sayısız faydalarının yanında oksijenin çok önemli tehlikeleri de vardır. Oksidatif fosforilasyonda moleküler oksijenin 4 elektronluk indirgenmesi ile  $H_2O$ 'ya dönüşmesi esastır. Ancak, oksijenin suya indirgenmesi ile sonuçlanan mitokondriyal elektron akışının % 1-5 kadarı elektron kaçakları ile sonuçlanmakta ve bu da oksijenin kısmi indirgenmesine neden olmaktadır. Oksijenin 4 elektronla suya indirgenmesinin yerine, 3, 2 ve 1 elektronla indirgenmesi "*reaktif oksijen türleri*"nin (ROTlar) ortaya çıkmasına neden olur.

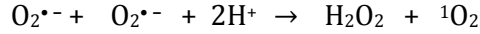
Oksijenin 1 elektron alarak redüklenmesi ( $O_2 + e^- \rightarrow O_2^{\bullet -}$ ) *süperoksit anyon radikali* ( $O_2^{\bullet -}$ )'nin, 2 elektron kazanarak redüklenmesi ( $O_2^{\bullet -} + O_2^{\bullet -} + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + {}^1O_2$ ) *hidrojen peroksit* ( $H_2O_2$ )'in ve 3 elektron alarak redüklenmesi ( $Fe^{+2} + H_2O_2 \rightarrow OH^- + Fe^{+3} + OH^{\bullet -}$ ) ise *hidroksil radikali* ( $HO^{\bullet}$ )'nin ortaya çıkmasına neden olur. Tekil oksijenle beraber belirtilen bu ROTlar, potansiyel hasar etkeni ürünler olarak sınıflandırılıp; "reaktif oksijen ara ürünleri" veya "serbest oksijen radikalleri" olarak da isimlendirilirler.  $O_2$ 'in hasar verici etkisi oluşturmuş olduğu serbest oksijen radikallerinden dolayıdır. Yukarıda da belirtildiği gibi, serbest radikal, eşlenmemiş en az bir elektrona sahip molekül ya da atomdur. Serbest radikaller; kationik, anyonik ya da nötral yapıda olabilir ve aşırı derecede reaktiftirler.

## Bölüm 10: OKSİDATİF STRESS (Prof. Dr. İsmet Yılmaz/İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü)

ROT'lar, serbest radikaller yanında hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), hipokloröz asit ve tekil oksijen gibi bir veya daha fazla eşlenmemiş elektron içermeyen, fakat ekstra ve intraselüler ortamda serbest radikal oluşturma kapasitesine sahip molekülleri de içerirler. Oksijenin bir elektron (e<sup>-</sup>) alarak indirgenmesi ile *süperoksit anyon radikali* (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) oluşur.

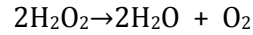


Süperoksit hidroksil radikaline oranla reaktivitesi daha zayıftır, membranları geçemez ve az sayıda hücresele hedeflere hasar verir. Spontan olarak sulu ortamda hidrojen peroksit ve tekil oksijene dismute olur ve hücre hasarı oluşturur. Ayrıca süperoksitin ortamdan uzaklaştırılması **süperoksit dismutaz** (SOD) ile çok daha hızlı bir şekilde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'e dismutasyonu ile gerçekleşmektedir.

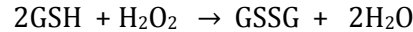


Oluşan tekil oksijen (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), serbest radikal olmamasına karşın kuvvetli bir okside edici ajandır ve birçok moleküle etkileşir. Membran lipidlerine etki ederek peroksitleri (lipid peroksidasyonu) oluşturur.

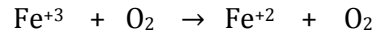
*Hidrojen peroksit*, serbest radikal değildir ve nispeten anreaktiftir. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, biyolojik membranları geçerek, intraselüler olarak fosfolipitler, karbonhidratlar, metalloproteinler ve DNA ile reaksiyona girerek hasara sebep olmaktadır. Süperoksitin dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksit, birçok fizyolojik fonksiyona sahiptir. Bazı enzimler (ksantin oksidaz, glikolat gibi) direkt olarak hidrojen peroksit oluştururlar. SOD tarafından oluşturulan hidrojen peroksit daha çok intraselüler (hücre içi) ortamda bulunan **katalaz** enzimi ile suya ve oksijene dönüştürülür.



Ekstraselüler (hücre dışı) ortamda katalazın görevini daha çok selenyum bağımlı enzim olan **glutatyon peroksidaz** (GSH) üstlenir.



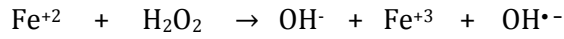
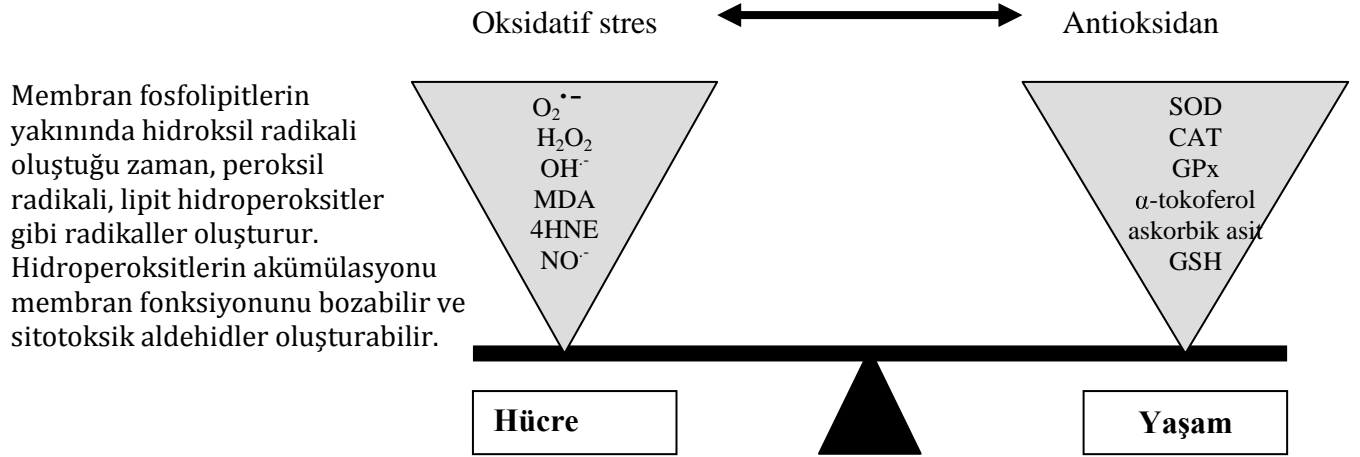
O<sub>2</sub>, biyolojik materyallerde önemli indirgeyici reaksiyonları indükler; örneğin, ferritin gibi metalloproteinlerde ferrik formdaki demir (Fe<sup>+3</sup>)'i ferrus form (Fe<sup>+2</sup>)'a indirgeyebilir.



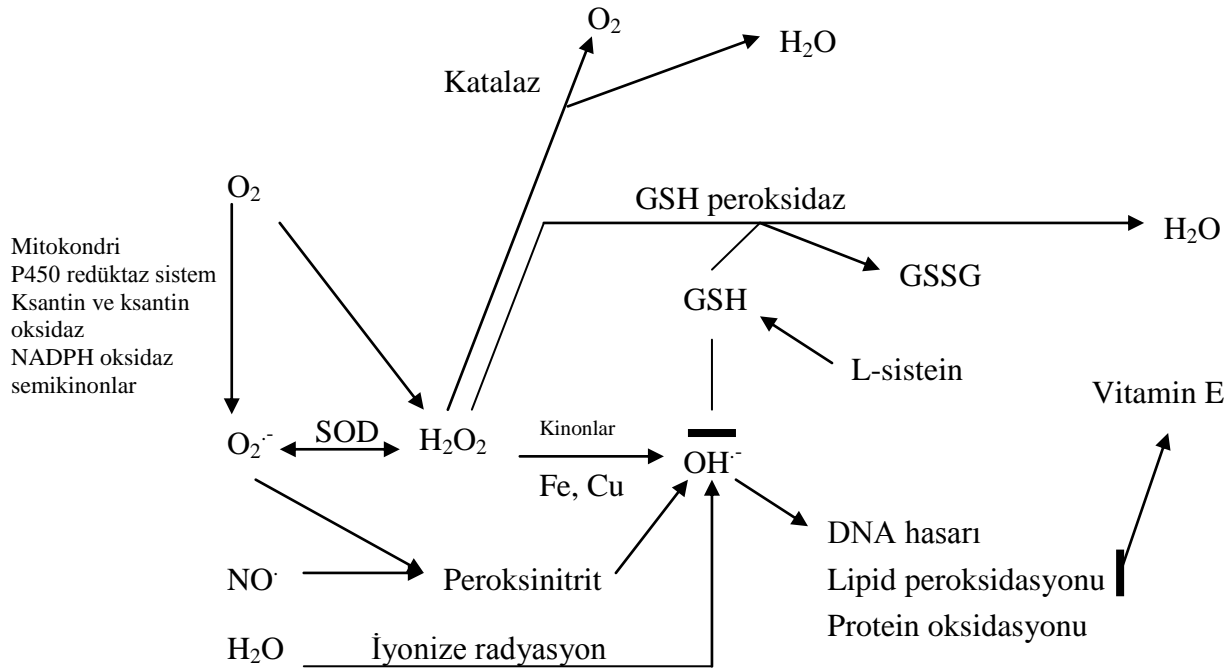
Demir bağlı proteinin indirgenmesi, biyolojik materyallerde önemli bir reaksiyondur. Çünkü o, çok yüksek oranda reaktif olan hidroksil radikali (OH<sup>•</sup>)'ne dönüşümü sağlayacaktır.

*Hidroksil radikali* en reaktif okside edici radikaldır ve *in vivo* koşullarda yüksek bir reaksiyon hızıyla hemen hemen her moleküle saldırır. Hidroksil radikali lipit peroksidasyon olarak bilinen klasik serbest radikal zincir reaksiyonunu başlatabilir.

**Şekil:** ROT üretiminin ve antioksidatif sistemlerin dengesi.



**Oksidatif stres;** hüresel antioksidan düzeyinin, reaktif oksijen düzeylerine karşı yetersiz kalması sonucu, toksik bir etkinin başlaması olarak tarif edilir. Bu durum ya antioksidan savunmaların yetersizliği, ya reaktif oksijen türlerinin aşırı üretimi, ya da her ikisinden dolayı olmaktadır. ROT üretiminin aşırı artması veya antioksidan savunmanın azalmasından dolayı her iki sistemin dengesizliği oksidatif strese yol açmaktadır .



**Şekil:** ROT oluşumu ve antioksidan savunma mekanizması.

## Bölüm 10: OKSİDATİF STRESS (Prof. Dr. İsmet Yılmaz/İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü)

Oksidanlar, iyonize radyasyon, U.V. ışığı, kimyasal reaksiyonlar, enzimatik olarak metal iyonlarının serbest geçişini kapsayan redoks katalizleriyle veya enzimlere metal iyonlarının bağlanması gibi birçok yolla üretilmektedirler. Oksidanlar, sülfür merkezli radikaller, reaktif nitrojen türleri ve reaktif oksijen radikallerini kapsamaktadır. Eşlenmemiş bir veya daha çok elektronlu moleküller gibi olan reaktif türlerin hepsi radikal değildir, fakat birçok durumda, oksidasyonla biyomoleküllerin hasarlanması sonucu oluşan reaktif non-radikal türler, radikaller gibi davranırlar. Bu şekilde reaksiyonları çoğaltarak, radikallerin kendi kendine oksidasyon ürünlerini oluşturması, aşırı hasara yol açan, en tehlikeli reaksiyon tipidir.

Reaktif oksijen türleri, lipitlere, proteinlere, nükleik asitlere hasar verebilen ve insan karsinogenezinde rol oynayan oksidatif metabolizmanın kaçılmayan bir yan ürünüdür.

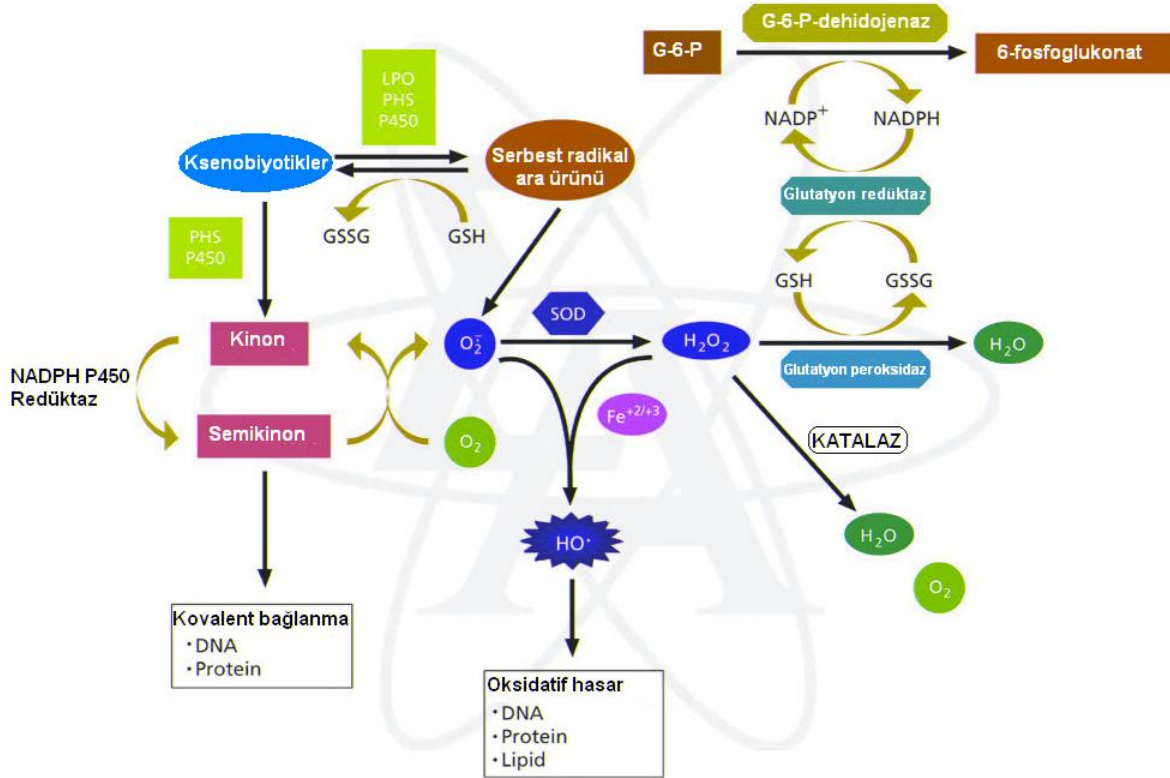
Aktive oksijen, birçok kompleks kimyasal reaksiyonların gerçekleştiği metabolizmanın bir komponenti olarak sık sık oluşur, fakat çevresel veya kimyasal streslerin sebep olduğu metabolizmadaki karışık durumların bir sonucu olarak, elektron transport sistemleri veya enzimlerin disfonksiyonuyla, en başta mitokondri olmak üzere endoplazmik retikulum, plazma membranları, kloroplastlar, mikrobadiler ve hücre duvarlarında oluşturulur. Aktive edilmiş oksijenin organik substratlarla reaksiyonları, homojen çözeltilerde, in vitro şartlar altında komplekstir, fakat biyolojik sistemlerde membran yüzey özellikleri, elektriksel yükü, makromoleküllerin bağlayıcı özellikleri, enzim, substrat ve katalizörlerin kompartlaşmasından dolayı çok daha komplekstir. Böylece tek bir hücre içinde bile çeşitli bölgelerde oksijenli reaksiyonların kapsamı ve doğası farklıdır. Oksidatif stresin önemli hücresel kaynağı; mitokondrielerde solunum zincirinde, oksijenin tamamen indirgenmemesi ile reaktif oksijen türlerinin oluşumu ve hipoklorik asitin oluşumuna yol açan miyeloperoksidaz ve süperoksit radikali üreten NADPH oksidaz aracılığıyla oksidatif yanmayı içeren savunma sistemleridir. Bir diğer önemli molekül ise, anreaktif olarak L-arjinini NO $\cdot$  ve L-sitruiline dönüştüren, nitrik oksit sentazlar olarak isimlendirilen bir grup enzim ile sentezlenen, nitrik asittir. Oksijen veya süperoksit varlığında NO $\cdot$ , nitrojen dioksit ve peroksinitrit olan daha reaktif türlere dönüştürülür.

Biyolojik sistemlerde, oksidatif stresle oluşturulan reaktif türler, genel olarak radikaller olarak düşünülür. Bunlar biyomoleküller için genellikle yüksek oranda reaktif olan bir veya daha çok eşlenmemiş elektronlu moleküllerdir. Özellikle hidrojen peroksit gibi radikal olmayan, oksijenden türetilmiş diğer reaktif moleküller de vardır. Eşlenmemiş iki elektronunun antiparalel spiniyle karakterize olan tekil oksijen ( $^1\Delta O_2$ ), normal triplet oksijenle karşılaştırıldığında ( $^3\Delta O_2$ ), yüksek oranda reaktiftir. Prensipite, her iki türde oksijen olmasına rağmen, radikaldir.

Aerobik organizmalarda, mitokondri tarafından oksijenin kullanılması sonucu, süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ) gibi birkaç reaktif radikal üretilmektedir. Ayrıca nitrik oksit ( $NO\cdot$ ) de mitokondri tarafından üretilir ve yaşlanma ile oluşturulan birkaç hastalıkla birlikte yaşlanma süreçlerini de kapsayabilir. Oksidan ürünlerin bir diğer potent kaynağı fagositlerdir ve onlar süperoksit ( $O_2^{\cdot-}$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ), hidroksil radikali ( $HO\cdot$ ), nitrik oksit ( $NO\cdot$ ) ve hipoklorik asit ( $HOCl$ ) üretirler.  $HOCl$ , nitrit varlığında nitrojen dioksit ( $NO_2\cdot$ ) ve nitril klorid ( $NO_2Cl$ ) gibi diğer reaktif metabolitleri oluşturabilen bir inflamasyon aracı ve güçlü bir oksidan olan klorlu bileşiklerdir.

Potansiyel olarak zararlı bileşiklerin oluşmasına önemli bir şekilde katkıda bulunabilen nitriti,  $NO_2Cl$  ve  $NO_2\cdot$ 'ye dönüştüren, aktive edilmiş insan polimorfonülear nötrofillerinin varlığında söz konusudur.

Peroksinitrit (ONOO<sup>-</sup>), aktive olmuş makrofajlar ve endotelial hücrelerde keşfedilmiş olan nitratlayıcı ve güçlü bir okside edici ajandır. Makrofajlar ve nötrofiller gibi farklı hücre tiplerinin birçoğunda ortaya çıkarılmış olan nitrik oksit ve süperoksitin reaksiyonu sonucu üretilen peroksinitritin, DNA'da zincir kırılmaları ve yapı modifikasyonları gibi DNA hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı ve aterosklerozis gibi doku hasarı ve oksidatif stresle bağlantılı olduğu gösterilmektedir.



**Şekil:** Basit bir şekilde oksidan veya radikal olarak tanımlanan reaktif oksijen, reaktif nitrojen ve klorlanmış türlerin potansiyel olarak açığa çıkarılmış etkileri, yaşlanma sürecinde etkili olabilir.

Aerobik organizmalar, kompleks antioksidan savunma sistemleri tarafından oksidatif saldırılara karşı iyi bir şekilde korunmaktadır. Oksidatif stres olarak tanımlanan, oksidanlar ve antioksidanlar arasında meydana gelen bir dengesizlik, yaşlanma süreci boyunca gözlenmektedir. Oksidan türler tarafından indüklenmiş oksidatif stres, antioksidan savunmaların tüketildiği ya da radikal reaksiyonların, antioksidan savunma mekanizmalarından daha büyük olduğu durumlarda meydana gelir.

Biz immün sistemde önemli pozitif rol oynayan oksidanların üretimine katkıda bulunan, oksijence zengin bir çevrede yaşıyoruz ve besinlerden enerji elde etmek için oksijeni kullanıyoruz. Bunun sonucu olarak salınan oksijen radikallerinin kontrolü ve üretimi hayat sürecinin bir parçası haline gelmektedir.

Oksijen, oksijenden türetilmiş serbest radikalleri oluşturmak için, diğer moleküllerden elektronları kolay bir şekilde alır. Oksijenin hücreler için toksik olması, bu özelliğinden dolayıdır. Solunum dahil bir çok hücre içi reaksiyonlarda oksijen, süperoksit (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) veya hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)'e indirgenir.



## Bölüm 10: OKSİDATİF STRESS (Prof. Dr. İsmet Yılmaz/İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü)

Bu moleküller, diğer biyolojik moleküller ile sadece orta derecede reaktiftir, fakat onlar biyolojik sistemlerde reaktif oksijen türlerinden oluşturulan oksidatif hasarın en çoğu için doğrudan sorumlu olabilen ve en yüksek miktarda reaktif olan hidroksil radikalini oluşturabilir.

Aerobik hücreler reaktif oksijen türlerinin hasar etkilerini önlemek için, oksidatif kuşatmanın devam ettiği durumlarda gözlenen geniş bir savunma mekanizmasına sahiptirler ve bu hücrelerin hayatta kalması, antioksidanlar ve ROT arasında bir dengeye bağlıdır.

Canlıların hayatları boyunca etkilendiği reaktif oksijen türleri, oksidatif hasarlara yol açmaktadır. Kümülatif ve potansiyel olarak artan miktardaki hasar, yaşlanmadaki fonksiyonel ve patolojik bozukluklara yol açmaktadır. Serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidlerde hasarlara yol açtığı bir çok araştırmacı tarafından çalışmalarla bildirilmiştir. Oksidatif stres, oksijen serbest radikallerinin oluşumu ve antioksidan savunma sistemleri tarafından bu türlerin inaktivasyonu arasındaki dengesizliğin bir sonucu olarak ta meydana gelmektedir.

ROT'leri, mutagenesis, karsinogenesis ve tümör ilerlemesine sebep olan faktörler olarak önerilmekte ve birçok insan hastalıklarının patofizyolojisini ve sebeplerini ortaya çıkarmaktadır. ROT'leri DNA'da zincir kırılmalarını ve aynı zamanda mutagenik ve karsinogenik etkilere yol açan DNA yapısının oksidatif modifikasyonlarını da indükler. ROT'leri normalde kısa yarılanma ömrüne sahip olmasına rağmen DNA, proteinler ve doymamış yağ asitleri ile reaksiyona girebilirler. Bu durum DNA'da zincir kırılmaları ve oksidatif hasar, protein-protein ve protein-DNA çapraz bağlanmaları ile sonuçlanır. Lipidlerin oksidasyonu, hücrede çok daha uzun reaksiyonlar ile devam eden lipid peroksidleriyle sonuçlanır. Onlar radikal zincir reaksiyonlarını başlatır ve böylece sebep oldukları oksidatif hasar artar.

Bütün membran lipitleri polidoymamış yağ asitleri (PUFA)'ni içerir ve serbest radikal hasarına karşı hassastırlar. PUFA'lar C=C gibi çift bağlı karakteristik bir yapıya sahiptir. Bu yapı, peroksid ürünlerini oluşturan, dien konjugatlarına karşı ve moleküllerden H atomlarının çıkarılmasına yol açan hidroksil radikaline karşı hassastır.

Reaktif oksijen türleri ya da diğer reaktif maddeler proteinleri oksitleyerek, onların oksidatif modifikasyonlarında rol oynayabilirler. Aromatik aminoasitlere, sisteine ve disülfid bağları (S-S)'na saldırırlar. Bu durum immünoglobulinler, albumin ve kollajeni kapsayan çeşitli ekstraselüler proteinlerin konformasyonel bütünlüğünü ciddi olarak etkilemektedir ve sonuçta bir çok fizyolojik bozukluk ve hastalıkların sebebi veya gelişiminden sorumlu olmaktadır. Proteinlere serbest radikal saldırısının karakteristik bir özelliği, otoflorescens oluşumudur. Bu florescent protein değişimleri, kataraktlı lenslerde ortaya çıkmaktadır.

Serbest radikaller karsinogenesis için de bir araçtır. Bu mekanizma, DNA'da tek ve çift zincir kırılmalarına, mutagenese ve hücre ölümlerine yol açar. Hidrojen peroksid'in metal iyonları (Fe ve Cu) ile DNA'da etkileştiği özel bir bölgede, hidroksil radikalinin hasarına yol açar.

DNA ile interşelat oluşturabilen ve bağlanabilen sigara dumanındaki semikinonlar normal olarak, süperoksid radikali ve hidrojen peroksid üretirler. Aktif oksijen türleri, radyasyonla indüklenmiş karsinogenesisde bütün DNA zincir kırılmalarının %70'inden sorumludur.

Glukoz, mannoz ve deoksi şekerler gibi şekerler, hidrojen peroksid üretmek için otooksidize olurlar. Monosakkaritlerin otooksidasyonu ile üretilen okzoaldehitler, diyabet, kanser ve sigara içimiyle ilgili hastalıkların bir göstergesi olarak ortaya çıkmaktadır. Diyabet hastalarının serumlarında

bulunan florescent albumin kompleksleri ve florescent IgG kompleksleri, oksijen serbest radikalleri tarafından üretilmektedir. Fizyolojik şartlar altında otooksidize olabilen basit şekerler; diabetes mellitus'ta mikroanjyopatik komplikasyonlarda ortaya çıkan, çeşitli proteinlerin çapraz bağlanmasını ve oksidasyonunu arttırabilen süperoksit radikalini üretirler.

Oksijen radikalleri, yüksek vizkozitede kalmak için, sinoviyal sıvıda bulunan hiyalunorik asit gibi karbonhidrat polimerlerinin parçalanmasına da sebep olmaktadır. Romatoid artirit'te karbonhidrat polimerleri, oksijen radikalleri tarafından oluşturulan uyarılmış bir etki ile depolimerize olmuştur.

Oksijen, organik moleküllerin oksidasyonu ile enerji elde etmek için kurulmuş metabolik reaksiyonlarda primer oksidandır. Oksijen kullanılan metabolik reaksiyonlar oksidatif stresle sonuçlanır ve bütün hücrelerde prooksidan /antioksidanın denge durumunda bir bozulma olarak tanımlanır. Oksidatif stresin bu tanımında hücreler, normal aerobik metabolizma boyunca devamlı bir şekilde üretilen ve detoksifiye edilen oksidanların tamamını kapsayan prooksidan/antioksidan sistemlere sahiptir. Ek oksidatif olaylar meydana geldiğinde, prooksidan sistemler antioksidanların dengesini bozar ve potansiyel olarak lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve nükleik asitler için oksidatif hasar üretir, son olarak aşırı oksidatif stres hücre ölümüne yol açar. Hafif ve kronik oksidatif stres, bu sistemlere katılan proteinlerin indüklenmesi veya baskılanmasıyla ve glutatyon, E vitamini gibi hücresele antioksidan depolarının tükenmesiyle antioksidan sistemleri değiştirebilir.

Prooksidan/antioksidan sistemler arasında bir bozukluk, radyasyon, çevre kirlenmeleri ve verilen ilaçlar (ksenobiyotikler, yabancı maddeler)'in metabolizması ve hastalık veya enfeksiyonlara immün sistemin cevabını içeren durumlar farklı oksidatif saldırılarla sonuçlanır. Radikal; oksijen veya nitrik oksit gibi küçük bir gaz molekülü olabilir veya protein, karbonhidrat, lipit veya nükleik asit gibi büyük bir biyomolekülün bir parçası da olabilir.

Reaktif oksijen türleri, mitokondriyal ve mikrozomal enzimatik reaksiyonlarda, aerobik metabolizmanın normal bir ürünü olarak oluşturulmaktadır. Fakat reaktif oksijen türleri patofizyolojik şartlarda yüksek oranda üretilmektedir.

Membrana bağlı mikrozomal monooksijenaz (MMO) sistem çoğu hayvan dokularının endoplazmik retikulumunda lokalize olmuştur. MMO bileşikler karaciğer hücrelerinde bulunmasına rağmen, bu sistem akciğer, böbrek, beyin, lenfositler, vasküler düz kaslar, burun, intestinal epitel ve nazal mukozada da mevcuttur. Çok sayıda eksojen ve endojen bileşiklerin oksijenasyonu katalize eden MMO sistemi, terminal oksidazlar olarak hem-tiyol protein olan P450 sitokromlardan oluşmaktadır. MMO'nun temel fonksiyonu, bazı endojen substratların yanı sıra eksojen bileşiklerin (ilaçlar, karsinojenler ve ksenobiyotikler) oksijenasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Monooksijenaz reaksiyonları, flavoprotein NADPH-P450 redüktaz ile P450'ye aktarılan iki elektronun girişine ihtiyaç duyar. P450 için elektron girişi, oksijen aktive etmek ve sonunda bir oksijen atomunu substrat molekülüne yerleştirmek için gereklidir. MMO sistemi reaktif oksijen türlerinin üretiminde rol oynayarak hücrelerde oksidatif stresin kaynağı olarak da yer almaktadır. Ökaryotik monooksijenazlarda, aktive edilmiş oksijenin önemli bir kısmı herhangi bir substrat modifikasyonu olmaksızın enzimden salınır. Pek çok hücrede MMO, mitokondri tarafından üretilen seviyelere benzer olarak ROS'un fizyolojik olarak önemli seviyelerini üretir. ROT, P450 katalitik döngüsünün ayrışması ile primer olarak üretilir. ROT lipit peroksidasyonu, protein disfonksiyonu, nükleik asit oksidasyonu, hücre ölümü ve kanseri içeren çeşitli toksik etkilere yol açan hücresele makromolekülleri doğrudan modifiye edebilir.

## Bölüm 10: OKSİDATİF STRESS (Prof. Dr. İsmet Yılmaz/İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü)

Reaktif oksijen türleri, membran fonksiyon kaybına, membran akışkanlığının ve sonuçta membran yapısının bozulmasına yol açan lipit peroksidlerinin oluşumunda, membran fosfolipitleriyle zincir reaksiyona neden olan yüksek derecede toksik oksidanlardır.

Vücutta çok sayıda biyokimyasal reaksiyon, hücresel hasara sebep olabilen eşleşmemiş elektronlu molekülleri, serbest radikalleri ve yüksek oranda reaktif oksijen içeren molekülleri üretirler.

Reaktif oksijen türleri ve serbest radikallerin çevresel kaynakları; kirleticiler, organik çözücüler, pestisitler, sigara dumanı, anestetikler, hiperoksiya ve belirli ilaçlardan oluşur. Ayrıca aşırı egzersiz ve iskemi de serbest radikal üretimine yol açar.

Eşlenmemiş bir elektron, stabil değildir ve yüksek oranda reaktiftir. Eşlenmemiş elektronun stabil duruma dönüşmesi için, bir diğer elektronla çiftleşmesi gerekir. Serbest radikaller, ihtiyaç duyulan elektronu yakalamak için girişimde bulunan diğer bileşiklerle hızlı bir şekilde reaksiyona girer.

Genel olarak serbest radikaller, vücutta en yakınındaki stabil moleküle kolayca saldırarak bir elektronu kaçıır. Bir elektronun kaybıyla, stabil molekülün kendisi bir serbest radikal olur ve bir zincir reaksiyonu başlar.

Antioksidanlar, kendi elektronlarından birini vererek serbest radikalleri nötralize eder, böylece elektron kaçıran reaksiyonlar sonlanır.

Serbest radikaller gittikleri her yerde hasara sebep olan kasırğa gibidir. Onlar, yaygın olarak hücre membranlarında doymamış yağ asitleri ve lipoproteinlere saldırarak, lipid peroksidasyonu olarak isimlendirilen zincir reaksiyonlarını başlatırlar. Kontrol edilmeyen lipit peroksidasyonu, hücre yapılarına hasar verir ve onların fonksiyonlarını bozar. Lipid peroksidler, indirgenmiş glutasyona (GSH) bağımlı selenyumlu bir enzim olan GS-peroksidaz tarafından lipid alkollere çevrilerek inaktive edilirse de, gerek süperoksit gruplarıyla fazla miktarda lipid peroksidlerin sekillendirilmesi ve gerek selenyum eksikliği ve gerekse ortamdaki GSH'nın tükenmesine neden olabilen dietilmaleat, dioksin gibi maddelerin bulunması, lipid hidroperoksidlerinden serbest lipid grupların oluşmasına yol açar. Serbest lipid grupları da, ayrıca doymamış yağ asitlerinin peroksidasyonuna neden olur. Lipid hidroperoksidlerin yıkımı ile oluşan ve biyolojik olarak aktif olan aldehidler ya hücre düzeyinde metabolize olurlar ya da başlangıçtaki etki alanlarında diffüze olup hücrenin diğer bölümlerine hasarı yayarak sekonder bozuklukların da göstergesi olabirler. Beyin, oksidatif hasara en duyarlı bölgedir. Serbest radikaller, santral sinir sisteminin patolojik durumlarının pek çoğunda, direkt olarak doku hasarı meydana getirirler. Serbest oksijen türleri, ekzitotoksisite, metabolik disfonksiyon ve kalsiyumun intraselüler hemostazisinde bozulma gibi çoğul mekanizmalarla doku hasarı meydana getirirler.

Lipid peroksidasyonun en önemli ürünü malondialdehid (MDA) dir. Üç ya da daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonunda MDA meydana gelir. Oluşan MDA, hücre membranlarından iyon alışverişine etki ederek membrandaki bileşiklerin çapraz bağlanmasına yol açar ve iyon geçirgenliğinin ve enzim aktivitesinin değişimi gibi olumsuz sonuçlara neden olur. MDA bu özelliği nedeniyle, DNA'nın nitrojen bazları ile reaksiyona girebilir ve bundan dolayı mutajenik, hücre kültürleri için genotoksik ve karsinojeniktir.

Serbest radikaller aynı zamanda proteinler ve DNA'ya da hasar verir. Önü alınamayan serbest radikallerin oluşumu ve beraberinde oluşturduğu hasarın her ikisi birden oksidatif stres olarak isimlendirilir. Bu stres kanser, artrit, katarakt, inme, yangı, otoimmün hastalıklar, nörodejeneratif

hastalıklar ve kalp hastalığı gibi hastalıkların gelişimini ve yaşlanma sürecini kapsamaktadır. Araştırmacılar, oksidatif stresle vücudun savaşına besinsel antioksidanların yardım ettiğini ifade etmektedirler.

### Antioksidan Savunma Sistemleri

Oksijen radikalleri (süperoksit anyon radikali, hidroksil radikali ve peroksi radikaller), hidrojen peroksit ve tekil oksijen gibi reaktif non-radikal oksijen türler, karbon, nitrojen ve sülfür radikalleri gibi çeşitli reaktif moleküllerin hücrel ve çevresel oluşumu oksidatif strese yol açmaktadır.

Serbest oksijen radikallerinin meydana getirdiği etkilerin giderilmesi için vücut savunma sistemi geliştirmiştir. Antioksidan savunma sistemi adı verilen savunma sistemi, fizyolojik veya çevresel olarak meydana getirilen serbest oksijen radikallerini ortadan kaldırmaktadır.

Antioksidan savunma sistemi, süperoksit dismütaz (SOD), katalaz (CAT), glutatyon peroksidaz (GPx) ve glutatyon redüktaz (GR) gibi antioksidan enzimleri ve glutatyon, vitaminler (A,C,E), melatonin ve bazı eser elementleri kapsayan enzim olmayan antioksidanları içermektedir.

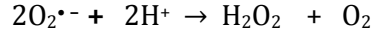
Çevresel ve hücrel faktörlerin etkisiyle oluşturulan reaktif oksijen türlerinin detoksifiye edilmesinde, ekzojen olarak alınan yada fizyolojik olarak yapılan antioksidanlar görev almaktadır.

Bütün aerobik hücreler, oksidanların oluşturduğu hasara karşı hücreleri korumak için çok sayıda detoksifikasyon ve tamir mekanizmaları geliştirmiştir.

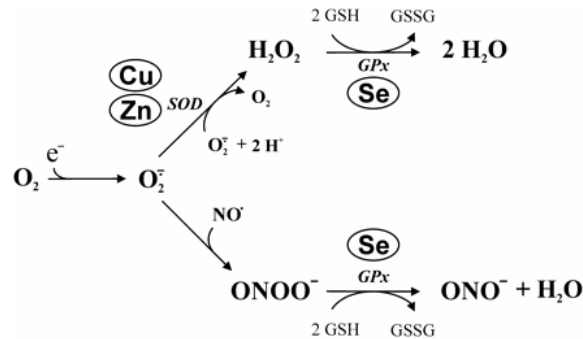
### Enzimatik Savunma Sistemleri ve Özellikleri

#### Süperoksit Dismütaz (SOD)

SOD, süperoksit anyon radikali ( $O_2^{\cdot-}$ )'nin, daha az reaktif olan  $H_2O_2$ 'e indirgenmesini katalize eder.



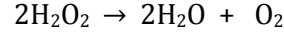
Bir radikal üzerine direkt olarak hareket eden tek enzimdir. Hidrojen iyonu kullanır ve oksijen üretir. Toksik ve reaktif olan  $O_2^{\cdot-}$ 'ni süpürerek hücreleri korur. Kesin özgülüğe sahip olan bu enzim kofaktör olarak Cu, Zn, Mn ve Fe'i kullanır. İntraselüler olarak; prokaryotlarda, matrikste Mn-SOD olarak, periplazmik boşlukta Fe-SOD olarak, ökaryotlarda ise, Cu-Zn SOD olarak sitozol ve nükleusta yer alır. Mitochondriyal matriks ve nükleusta ise Mn-SOD olarak yer alır.



SOD aktivitesindeki herhangi bir artış, SOD ürünü olan  $H_2O_2$ 'in üretimini de arttırdığı için beraberinde, katalaz ve GSH-Px aktivitesinde de artışlara yol açabilmektedir. Eğer SOD aktivitesi,  $H_2O_2$  süpürücülerinin aktivitesini aşarsa,  $H_2O_2$  birikiminden dolayı, süperoksit toksisitesinde artışlar ortaya çıkabilmektedir.

### Katalaz (CAT)

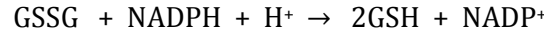
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i suya ve oksijene dönüştürerek süpüren bir diğer enzim katalazdır.



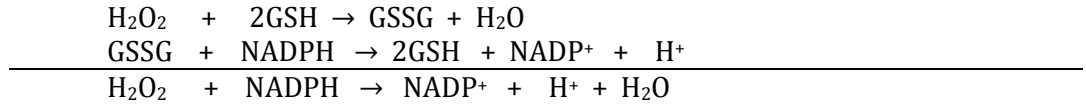
Tetramerik yapıda olan katalaz, dört tane ferrihem grubu içermektedir. En yüksek oranda karaciğer ve eritrositlerin peroksizomlarında lokalize olmuştur. Peroksitleri ortadan kaldırarak, lipid peroksidasyonunun karşı da koruyucu rol oynamaktadır.

#### 2.3.1.c. Glutatyon Redüktaz (GSH-R)

Dimer yapıda bir enzim olan GSH-R, hücrede indirgenmiş bir durumda glutatyon havuzu oluşturmak için, okside glutatyonu redükte glutatyon NADPH'a bağımlı olarak katalizleyen bir flavoproteindir .



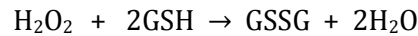
Bu enzim varlığında, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'in arttığı durumlarda, glutatyon havuzu indirgeme olayında çok etkili olmaktadır. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'i suya indirgemek için de NADPH'ı kullanır. İki elektron gerektiren bir süreç olan bu döngünün net sonucu:



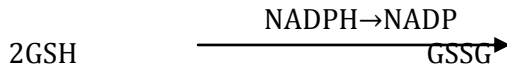
#### 2.3.1.d. Glutatyon Peroksidaz (GSH-Px)

Selenyum (Se) bağımlı glutatyon peroksidaz enzimi, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ve lipid peroksitlerine karşı aktiftir (67). Enzimin aktivitesi, enzim için tek hidrojen veren glutatyon (GSH)'un bol miktarı ve enzimin dört subünitesinin her birindeki Se varlığına bağlıdır.

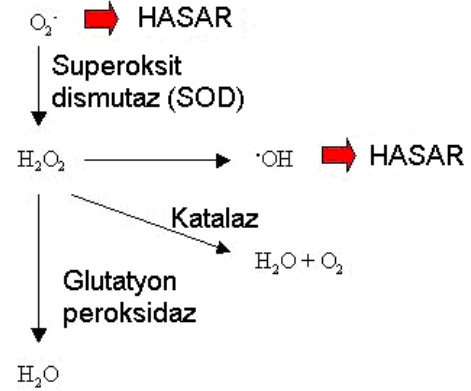
Se eksikliği GSH-Px aktivitesinde azalmaya ve lipid peroksidasyonunda artışlara yol açmaktadır (54). GSH-Px, redükte glutatyon (GSH)'u okside glutatyon (GSSG)'a dönüştürerek, hidrojen peroksiti ortadan kaldırır.



Redükte glutatyonun rejenerasyonu, NADPH- bağımlı glutatyon redüktaz ile olmaktadır .



GSH-Px, organik peroksitleri ise alkole indirger.



Selenyum bağımsız GSH-Px ise, sadece lipid hidroperoksitlerine etki eder.

### Enzimatik Olmayan Savunma Sistemleri ve Özellikleri

$\alpha$ -tokofrol (E vitamini), $\beta$ -karoten (A vitamini), askorbat (C vitamini) gibi vitaminler antioksidan savunma sisteminde yaygın bir şekilde yer alan vitamin grubudur. Vitaminlerin yanı sıra glutatyon ve Cu, Zn, Fe, Mn, Se gibi mineraller de non- enzimatik antioksidan savunma sisteminin bir parçasıdır.

### Vitaminler

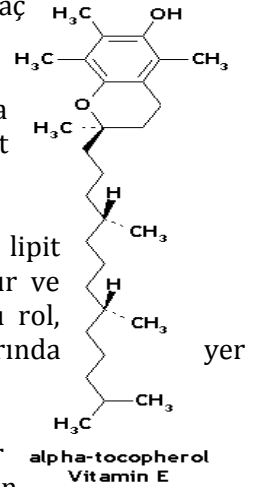
#### Vitamin E

E vitamini nonpolar isoprenoid yan zincirler ve polar hidroksile olmuş aromatik halkalara sahip olan, tokoferol bileşiklerine ait olan antioksidan bir ailenin üyesidir. Tokoferol, bir geranil geranil zincirine sahip olan tokotrienol analogudur ve bir fitil zincirine sahip olan dört tokol'ü kapsayan tam bir antioksidandır.

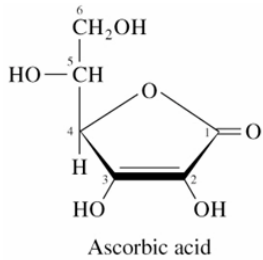
Membran yapısının stabilizasyonunda ve lipid peroksidasyonuna karşı korumada rol oynayan E vitamini, çok bol bulunan, yağda çözünen bir antioksidandır ve oksidanlara karşı vücudun ilkin savunucularından biridir. E vitamininin absorbe edilmesi için besinsel yağa ihtiyaç duyulur. LDL ile plazma lipoproteinlerinin lipid komponenti şeklinde kanda taşınır. Plazmada lipoprotein lipidlerini korur ve lipid peroksitleri (LOO $\cdot$ ) süpürür. En etkili zincir kırıcı antioksidan olan E vitamini lipid peroksidasyonuna karşı zincir reaksiyonunu etkili bir şekilde kırarak, polidoymamış yağları serbest radikal hasarından korur.

Tokoferoller, spesifik olarak  $\alpha$ -tokofrol (E vitamini), serbest oksijen radikalleri, lipid peroksi radikalleri ve tekil oksijen süpürücü olan çok yönlü antioksidanlardır ve membran dengeleyiciler olarak, memeli araştırmalarında çok çalışılmıştır. Bu rol, onun tamamen benzokinon halkasının yakınında bulunması, hücre membranlarında alması ve indirgenmiş fitil zinciri ile ilişkilidir.

Hücre membranında internal ve eksternal olarak üretilen oksidatif stresler sonucu meydana getirilen hasarların en etkili bir şekilde önlenmesi E vitamininin hidroksil ve peroksil radikalleri ile reaksiyona girmesi ile olmaktadır.



#### Vitamin C



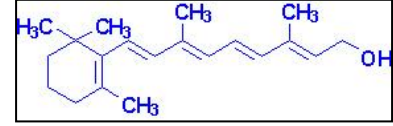
Askorbik asit, primatlar (insan dahil) hariç bir çok hayvan tarafından sentezlenir. Suda çözünen bu vitaminin temel gereksinimi, besinsel alım ile karşılanır. Ekstraselüler sıvıda işlev gören C vitamini çok bol bulunan bir antioksidandır. Serbest radikallerin süpürülmesinde rol oynayan C vitamini, aynı zamanda E vitamininin yeniden yapılanmasında ve aktif forma dönüşümünde de görev almaktadır.

İnsan diyetinde önemli bir vitamin olan C vitaminiyle ilgili epidemiyolojik çalışmalar, mide, pankreas, ağız, özofagus kanserleri gibi kanser risklerinin oluşumu ve C vitamininin düşük alınımı ile arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Askorbat, oksidatif stres tarafından oluşturulan hasarı minimize eder ve bir çok serbest radikal için indirgen olarak fonksiyon görür. Askorbat direkt olarak enzim katalisti olmaksızın serbest radikalleri süpürebilir ve tokoferollerini yeniden indirgenmiş forma dönüştürerek de, serbest radikalleri indirekt olarak süpürebilir.

### Vitamin A

Karotenoidler, renkli meyve ve sebzelerde bulunan moleküllerin bir sınıfıdır. İnsan hayatı için temel değildir. 600'den fazla karotenoid bilinir ve yaklaşık 50'si yağda çözünen A vitamininin öncülü (retinol olarak isimlendirilir) olarak çalışır. A vitaminine özellikle göz retinasının fonksiyonu için ihtiyaç duyulur. A vitamininin eksikliği dünyada, çocuklarda körlük ile sonuçlanır.



Retinol

Besinsel bir antikarsinojen olan  $\beta$ -karoten, peroksi radikallerin süpürülmesinde  $\alpha$ - tokoferollerin etkisini artırır ve kalp hastalığına karşı da koruyucu etki gösterir.

Bitkilerde bulunan bu antioksidan bileşikler, klorofil ile ışığın interaksyonu sonucu oluşan tekil oksijeni süpürür ve ayrıca hidroksil radikalini süpürerek lipit peroksidasyonunu inhibe eder.

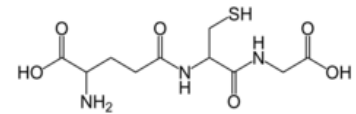
### Glutatyon

Glutatyon (GSH), mitokondri, nukleus ve sitoplazmada bol bulunan ve bu hücre kompartmanlarında çözülebilen büyük bir antioksidandır. GSH, Se-GSH-Px'in  $H_2O_2$ 'i ortadan kaldırması ile disülfite (GSSG) okside olur. Diğer enzimler oksidan olan  $H_2O_2$ 'den daha çok lipit peroksiditleri kullanarak ta glutatyonu okside edebilirler. Böylece GSH, hem çözülebilir hem de lipit peroksiditleri detoksifiye edebilir. GSSG, daha sonra indirgen olarak NADPH'ı kullanarak glutatyon redüktaz tarafından indirgenir. Bir çok peroksidin detoksifiye edilmesinde indirgeyici güç kaynağı sağlayan NADPH, pentoz fosfat yolu ve diğer sitoplazmik kaynaklarla indirgenir.

GSH, hücrel antioksidan savunma sisteminde yer alan merkezi ajanlardan biridir. GSH, insan plazmasında mikromolar seviyelerde, intraselüler olarak milimolar konsantrasyonlarda bulunur. GSH, disülfite (GSSG) okside olarak bir antioksidan gibi davranır ve bu oran dokuda oksidatif stresi tanımlamak için kullanılır. GSH/GSSG oran değerleri, egzersiz, alzheimer hastalığı, tümör büyüme şartları ve yaşlanma gibi çeşitli durumlarda oksidatif stresle bağlantılı olmuştur.

### Glutatyon

Hücrel GSH konsantrasyonu, onun antioksidan fonksiyonu üzerinde büyük bir etkiye sahiptir. Oksidatif şartlar altında GSH konsantrasyonu, oksidatif stresten etkilenen hücrelerden glutatyon disülfite (GSSG) ve glutatyon konjugatlarının salınımı ile önemli oranda azalabilmektedir.



GSH, bir çok durumda antioksidan olarak fonksiyon gösterebilir. GSH, tekil oksijen, süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kimyasal olarak reaksiyona girebilir ve böylece direkt olarak, serbest radikal süpürücü gibi fonksiyon gösterebilir. GSH, lipit peroksidasyon reaksiyonları ile oluşan açil peroksiditleri ortadan kaldırarak membran yapısını kararlı hale getirebilir. Se-GSH-Px enzimi ile  $H_2O_2$ 'i GSSG'a dönüştürerek indirger ve böylece GSH, aktive oksijenin detoksifiye olmasında alternatif bir yol olarak görev alır.



### 2.3.2.c. Bazı Eser elementler ve Mineraller

**1- Mangan:** Mangan öncelikle SOD aktivitesine sahip olduğu bilinen bir elementtir. Bunun yanı sıra, katalitik olarak, hidrojen peroksiti oksijene dönüştüren katalaz aktivitesinde de sahip olduğu rapor edilmiştir. Düşük moleküler ağırlığa sahip olan Mn, E vitamini gibi nonkatalitik ROS süpürücülerin etkilerini arttırarak, süperoksit anyon radikali, hidrojen peroksit ve diğer potansiyel ROS'ları ortadan kaldırma yeteneği ile çeşitli hastalık durumlarında dokuların korunmasına yardımcı olmaktadır. Mn-SOD, mitokondride süperoksite karşı yer alan başlıca enzimatik savunma mekanizmalarındandır.

**2- Demir:** Demir, katalazı içeren birçok enzimin, sitokromların aktivitesi ve memelilerde hemoglobin tarafından oksijenin taşınmasını kapsayan temel bir metaldir. Redoks döngüsü, demir içeren geçiş metallere bir karakteristiğidir. Eksikliği ve fazlalığı, insanlarda patolojik şartlarda sırası ile mikrositik anemi ve hemokromatozisi indükler. "Hem grubunda" yer alması, demir-sülfür grupları veya proteinlerle yakın bir şekilde yer alması, oksijen transportu, enerji metabolizması, elektron transportu ve H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> seviyesinin ayarlanması gibi temel hücrel fonksiyonlarda önemli bir rol oynar.

**3- Bakır:** Radikal süpürücü antioksidanlar, oksidatif strese karşı in vivo total savunma sisteminde önemli rol oynamaktadırlar. Serbest radikallerin yol açtığı lipid peroksidasyonu, zincir sonlanmasının hızlanması ya da zincir reaksiyonlarının başlamasının baskılanmasıyla inhibe edilebilir. Zincir başlamasına yol açan aktif serbest radikallerin oluşumu, bakır gibi metal iyonlarının işe karışması ile inhibe edilebilir. Bakır süperoksit radikallerinin indirgenmesinde ve ortamdan uzaklaştırılmasında rol oynayan Cu-Zn-SOD gibi enzimlerin fonksiyonu için temel olan bir elementtir.

**4- Çinko:** Çinko immün sistemin fonksiyonu için temel bir maddedir. Genel bir antioksidan olan Cu-Zn-SOD'nin yapısında yer alan çinkonun bir antioksidan olarak fonksiyon görmesi ile yaşlanmaya karşı küresel bir koruma sağlar. Çinko eksikliği, vücutta hasar verici serbest radikallerin artmasına, hücrelere saldırmasına, genel bir tahribata ve yaşlanmaya yol açmaktadır.

**5- Selenyum:** Berzelius tarafından 1817'de tanımlandıktan sonra Ay Tanrıçası Selen'den ismini alan ve yıllar boyunca sadece toksik ve karsinojen özelliğiyle bilinen selenyum, yapılan çalışmalar sonucunda biyolojik sistemler için önemli ve faydalı bir element olarak değerlendirilmiştir. Antioksidan sistemin bir parçası olan glutatyon peroksidaz enziminin oluşumu için temel olan selenyum, tiroid bezinin fonksiyonu için de önemli bir eser elementtir.

### YAŞLANMA ve YAŞLANMA TEORİLERİ

Neden insanlar yaşlanır ve ölürlür? Yaşlanmayı yavaşlatmak ya da yaşam süresini uzatmak için bir şeyler yapılabilir mi? Bu sorular oldukça uzun bir süreden beri sorulmaktadır fakat, hala basit bir cevabı bulunamamıştır. Yaşlanan insan vücudu hakkında her geçen gün daha fazla bilgi sahibi olmaktayız. Genel olarak bildiğimiz değişikliklerin çoğu "iyi yaşam alışkanlıkları" ile önlenir veya tersine çevrilebilir, Fakat bazı değişiklikler var ki, bunlar insan yapısının oluşumu esnasında meydana gelmiş gibi görünmektedir. Bu değişikliklerin oluş nedeni hala gizemini korumaktadır. Bilim adamlarının çoğunun inancı, yaşlanmanın, vücudumuzdaki pek çok sistemi kapsayan kompleks bir süreç olduğu yönündedir.

## Bölüm 10: OKSİDATİF STRESS (Prof. Dr. İsmet Yılmaz/İnönü Üniversitesi, Kimya Bölümü)

Toplumdan topluma değişmekle beraber her toplumda yaşlı bir kesim olmuştur. Bu ortalama yaşam süresi olarak Antik Roma'da yaklaşık olarak 22 yıl iken, 1800'lü yıllarda 41-42 yıla, bugün ise 75-80 yıla çıkmıştır. Bu sonuç, gittikçe daha uzun yaşadığımızı ve bu süreyi daha sağlıklı ve başarılı kılabilmek için çaba göstermemiz gerektiğini ortaya koymaktadır. Literatürde 65 yaş üstü kişiler yaşlı olarak kabul edilmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde hergün 5000 kişi 65 yaşına basmakta, 65 yaş ve üstü 3600 kişi ölmektedir. Dolayısıyla hergün bu yaş kesiminden topluma net 1400 kişi katılmaktadır. ve 75 yaş ve üstü grup nüfusu en hızlı artış gösteren kesimdir. Yalnızca bir yüzyıl önce 65 yaş ve üstü grup ABD toplumunun % 2'si iken, bugün %10'u seviyesine yükselmiştir.

Yaşlanma hücrelerden organlara kadar tüm yapılarda fonksiyonların giderek azaldığı oldukça karışık bir süreçtir. Canlı organizmanın büyüme ve gelişmesinde zamanla meydana gelen gerilemelerin toplamı ve fonksiyonel açıdan yeteneklerin azalmasıdır. Yaşlanma bir süreçtir, doğumla başlar ve bir daha durmaz. Meydana gelen fiziksel, psikolojik veya sosyal yetersizliklerin hepsi daha önceki değişim ve gelişimlerin sonucudur.

Yaşlanma asla tek boyutlu bir süreç olarak ele alınmamalıdır. Toplumda gözlemlerimize dayanarak, 65 yaşında olup 45 yaşında gösteren ya da 65 yaşında olup 85 yaşında gösteren insanların olduğunu söyleyebiliriz. Bunun nedeni, insanın bir bütün olarak eşinden, ailesinden, komşusundan kısaca herkesten farklı yani "tek" oluşudur.

Kişinin takvim yaşı onun *kronolojik yaşlanması*, vücudun yapı ve fonksiyonlarındaki değişimler *biyolojik yaşlanması*, bu değişikliklerin düzenli bir şekilde gelişmesiyle *fizyolojik yaşlanması*, insanın algılama, öğrenme, problemleri çözme ve davranışlarına göre *psikolojik yaşlanması* ve sosyal alışkanlıkları ile toplum içindeki rolüne göre bir *sosyal yaşlanması* söz konusudur. Dolayısıyla; biyolojik, psikolojik ve sosyal yaşın iç içe geçmesi ve birbirini etkilemesi, kişinin gerçek yaşam süresini belirlemektedir.

Yaşlanma sürecine bu şekilde farklı boyutlardan bakmayı öğrendiğimiz zaman, yaşam süresi tanımlarımızda da bazı değişiklikler olması gerekmektedir; "maksimum potansiyel yaşam süresi", kazalar ve hastalıkların olmaması durumunda sadece zamana bağlı biyolojik canlılığı ifade eder ki, insan için 115-120 yıl arasındadır. "Beklenen yaşam süresi" ise, kişinin içinde yaşadığı toplum ve çevresi tarafından belirlenir. Bu yüzyılda batı toplumlarında 75-80 yıl iken, gelişmekte olan ülkelerde 40-50 yıla düşmektedir.

Kesin olarak sebebini bilmememize rağmen, yapılan araştırmalar sonucunda, neden yaşlandığımızı ya da öldüğümüzü açıklamaya yönelik pek çok teori geliştirilmiştir. Bu teorilerin hepsi, zaman içinde vücut hücrelerimize ne olduğu konusunda odaklanmıştır. Zaman içinde, hücrelerin fonksiyonlarında ya da dışarıdan gelen stress ve enfeksiyonlara cevap verme yeteneğinde değişiklikler olmaktadır.

Yaşlanmaya ait teorilerden bazıları, zaman içinde meydana gelen değişikliklerin, *genetik yapımızdaki programlanmaya* bağlı olduğunu öne sürmektedir. Yani bizim ne zaman yaşlanacağımız genetik yapımızda bellidir ve zamanı gelince yaşlarız. Erken dönemdeki büyüme ve gelişmenin bir program izlemesi gibi, olgunluk, yaşlanma ve ölüm de bir program izler (ileri yaşlardaki programlanma, erken yaşlardaki programlanmaya göre çok daha fazla değişkenlik göstermektedir).

Diğer teoriler yaşlanmanın, zaman içinde çeşitli *vücut sistemlerinde oluşan hasar* sonucu oluştuğunu varsaymaktadır. Bu hasar, solunumla, besinlerle alabileceğimiz gibi, doğal olarak vücudumuzda da oluşabilen ve "yıpranmaya" neden olan zararlı maddeler tarafından oluşturulabilmektedir. "**Hasar**

**teorisi"**, bu tarz değişikliklerin bir gün önlenebileceğini ve beklenen yaşam süresinin uzatılabileceğini düşündürmektedir.

Bugün en çok destek gören teorilere kısaca göz atalım:

**DNA hasar teorisi:** DNA genetik yapımızı oluşturmaktadır. Yaşayan organizmanın hücrelerinde DNA hasarı sürekli oluşmakta ve bir yandan da tamir edilmektedir. DNA'da yıllar boyunca süren bu hasar etkisi sonunda hücreyi, dokuyu, organı bozmakta; yaşlanmaya ya da hücre ölümüne neden olmaktadır. Oluşum mekanizması ile bu teori aşağıdaki yaşlanmanın serbest radikal teorisine önemli benzerlik gösterir.

**Serbest radikal/oksidasyon teorisi:** En çok kabul gören ve incelenen teoridir. Bu teori, yaşlanmaya serbest radikallerin sebep olduğunu savunmaktadır. Bu kimyasallar oksijen kullanan tüm hayvanlarda doğal olarak oluşmaktadır. Vücut hücreleri içinde oluşarak, hücre zarını, hayati proteinleri, yağları ve genetik yapımızı (DNA) hasara uğratırlar (serbest radikal: en dış elektron yörüngesinde bir elektron kaybetmiş ve dolayısıyla bu elektron açığını kapatabilmek için başka atomların elektronlarını paylaşmaya çalışan atomlardır. Aerobik organizmalarda oksijen kullanımının doğal sonucu olarak reaktif oksijen metabolitleri (ROM) meydana gelmektedir. Başta mitokondriyal elektron transportu olmak üzere ksenobiyotik metabolizması, fagositik aktivasyon, çeşitli sentez ve degradasyon reaksiyonlarında ROM oluşmakta ve prooksidan/antioksidan dengenin prooksidanlar lehine kayması sonucunda gelişen oksidatif stres, çeşitli mekanizmalar ile biomoleküllere hasar vermektedir. Stabil bir molekül olan DNA da lipidler, karbohidratlar ve proteinler gibi spontan (kendiliğinden) kim-yasal oksidatif hasara uğrayabilmektedir.

Oksidatif hasara bağlı olarak DNA'da, tek ve çift zincir kırıkları, pürin kaybı, baz modifikasyonları, riboz hasarı meydana gelebilir. DNA'da oksidatif hasarın oluşumunu açıklayan iki önemli hipotezden biri "Fenton Kimyası" reaksiyonlarıdır. Buna göre, hidroksil ( $\bullet\text{OH}$ ) radikalleri DNA'da hasar oluşturur. Reaktivitesi çok yüksek olan  $\bullet\text{OH}$  radikali hücre içinde nükleusa geçebilir. Olası mekanizma membranı kolayca geçebilen  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in nükleusta Fe-Cu iyonları ile reaksiyonlaşarak (Haber-Weiss ve Fenton reaksiyonları) hidroksil radikallerini oluşturmasıdır. DNA çok sayıda negatif yüklü fosfat grupları içerdiğinden, çeşitli katyonları bağlama yeteneğine sahip büyük bir anyondur. Fe ve Cu iyonları negatif yüklü DNA'ya sürekli bağlı bulunabildikleri gibi oksidatif stres altında hücre içinde bulunan demirli ve bakırlı proteinlerden serbestleşerek de DNA'ya bağlanabilmektedirler.

Redoks aktif transisyon metal iyonlarının bağlanmaları DNA molekülünü  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in hedefi haline getirmektedir. DNA'ya bağlı metal iyonları ile  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'in DNA üzerinde reaksiyonlaşmasından oluşan  $\bullet\text{OH}$  radikalleri, radikal temizleyicileri tarafından uzaklaştırılamamaktadır. Ayrıca,  $\bullet\text{OH}$  radikal temizleyicilerinin oluşturduğu radikaller de DNA'ya hasar verebilmektedir. Aerobik organizmaların, mutasyonlardan korunabilmeleri ve yaşamlarını devam ettirebilmeleri için DNA onarım enzimlerinin doğru fonksiyon yapmaları mutlaka gereklidir. Düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilmektedir. Ancak, DNA onarım enzimleri ve DNA polimeraz'ın oksidatif stres altında hasara uğramaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar, hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar. DNA'daki oksidatif hasar yaşam ile bağdaşmayan yüksek düzeylere ulaştığında hücre ölümü (apoptoz) gerçekleşmektedir. Oksidatif hasara bağlı mutasyonlar, genin konformasyonu ve baz dizilimi, onarım etkinliği, DNA polimerazın türü ve polimerazların doğru kopyalamasını etkileyebilecek olan çevre DNA'nın konformasyonu gibi birçok faktörden etkilenir. Serbest radikal yaratan kaynaklar, radyasyon, virüsler, güneş ışınlarının bir kısmı olan ultraviyole ışınları, hava kirliliği yaratan fosil kökenli yakıtların yanma sonundaki

ürünleri, sigara dumanı, enfeksiyon, stress, yağ metabolizması sonunda çıkan ürünler gibi hücre metabolizmasının toksik ürünleri, bazı tahrip edici kimyasallar, haşere kontrol ilaçları v.b.dir. Serbest radikaller etkilediği maddenin normal görevini yapmasını engeller ve hasar meydana getirir). Yaşamımızın kaynağı olan oksijen aynı zamanda yaşamımızın paradoksudur. Besinlerden enerji üretmek için oksijen gereklidir ama çok az bir oranda da olsa (%3-5) kullanılan oksijenin bir kısmı biyolojik yapımıza zararlı olan serbest radikallerin oluşmasına neden olmaktadır. Serbest radikaller doğduğumuz günden itibaren metabolizmamızla birlikte hücrelerimizde oluşmaya başlamaktadır. Metabolizmamızdan kaynaklananların yanında olumsuz dış etkenler de (sigara, kirli hava, radyasyon vb.) radikal oluşumuna neden olurlar, oluşan bu radikaller "oksidatif hücre hasarı" dediğimiz zararlı etkileri meydana getirirler.

Doğal olarak vücudun "antioksidanlar" adı verilen savunma sistemleri mevcuttur ve sürekli olarak bu radikallerin oksidan etkilerini önlemeye çalışırlar. Sağlıklı insanlarda, antioksidan sistem dokuları yeterli düzeyde serbest radikal hasarına karşı korur. Antioksidan/oksidan dengesinin bozulması (hastalık, beslenme bozukluğu...) sonucu bu korunma sağlanamaz. Bazı antioksidanlar (SOD, GSH, katalaz) vücut tarafından üretilir, bazıları da (vitamin A, C, E, polifenoller) besinlerle dışarıdan alınır. Bu teoriye göre, vücudumuzda oksidanlar ve antioksidanlar arasında bir denge söz konusudur, yaşla birlikte bu denge hasar yapıcıların lehine değişmekte ve vücut sistemlerimiz hasara uğramaktadır. Bu teoriye göre bazı insanlar yaşam süresini uzatmak için, antioksidan maddeleri dışarıdan fazla miktarda almanın faydalı olabileceğini düşünmektedirler. Bugün için bu düşünceyi kesin olarak kanıtlayacak insan üzerinde yapılmış çalışma yoktur, fakat hayvan deneyleri diyetle antioksidan eklenmesinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Doğal olarak, vücudun ihtiyacı olan antioksidanlar farklı besin maddelerinin dengeli olarak alınması ile karşılanabilir. Kaldı ki, antioksidan olarak görev yapan C vitamini, fazla miktarda alındığı takdirde, kendisi oksidasyon olayını tetiklemektedir. Dolayısıyla, antioksidan maddeleri de yeterli miktarda almak gerekmektedir, fazlası yarar yerine zarar getirir. Bu teoriye göre, yaşam boyu sürekli serbest radikallere maruz kalmak hücre hasarı oluşturmada, hücrelerin büyüme, gelişme ve farklılaşma fonksiyonlarında bozulma, kanser, ateroskleroz gibi hastalıklar ve sonuçta ölüm olmaktadır. Serbest radikaller DNA hasar teorisinde belirtilen hasarın en önemli nedenidir. Tüm bu sonuçlar vücudun antioksidan sisteminin çok önemli olduğunu ve yeterli düzeyde tutulması gerektiğini ortaya koymaktadır.

**Mitokondrial Yaşlanma Teorisi:** Bu teoriye göre yaşam boyunca mitokondride mutasyonların birikmesi yaşlanmaya götüren önemli faktörlerden biridir. Mitokondrial DNA matrisinde mitokondri iç zarına yakın yerde bulunur ve mitokondriye penetre eden serbest radikaller bu hayati organelin genetik materyalinde önemli hasarlar yaratır. Bu da yaşlanma ile bu organellerin bozulmasına ve metabolik enerji üretimi ve diğer fonksiyonlarında önemli defektlere neden olur. Yaşlanma ile bu hasarın arttığı, tamirin daha gevşek olduğu ve karaciğer ve kalp gibi bölünmeyen hücrelerdeki mitokondriyel aktivitenin mitotik hücrelere göre daha düşük olduğu belirlenmiştir. Mitokondriyal DNA'da (mtDNA) oksidatif hasar ve bu hasara bağlı mutasyonların yaşlanma sürecinde önemli olduğu ve mitokondrilerin yaşlanmada anahtar rol oynadıkları bilinmektedir.

Mitokondride meydana gelen malfonksiyonlar önemli negatif pleiotropik etkilerle kendini gösterir. Bu malfonksiyonlara bağlı olarak membran potansiyeli azalır, ROM oluşumu artar ATP sentezinde azalma olur. Oksidatif hasara bağlı mutasyonel yük artarken koruyucu ve onarıcı proteinlerin azalması/hasar görmesi mitokondrilerin hasar ve mutasyona yatkınlığını artırır ve dolayısı ile hücresel yaşlanmayı hızlandırır. Mitokondriyal DNA'nın korunması için son derece önemli olan nükleusdaki DNA'nın hasara uğraması da mtDNA delesyonlarına yol açarak mitokondriyi etkilemektedir. Mitokondriyal DNA'nın transkripsiyonu yaşlanma ile keskin bir azalma gösterir.

Mitokondri proteinlerinin sentezi azalır. Mutasyonlar mitokondri DNA'sının postmitotik hücrelerdeki (ör. nöronlar) replikasyonunu bloke eder ve mitokondri turnover'ı azalır. Mitokondriyal DNA çift sarmal kapalı dairesel ve yaklaşık 16 kb büyüklüğünde çok kompakt yapıya sahip olan, elektron transport zincirinin (ETZ) 60 protein komponentinden 13'ünü, 22 tRNA ve 2 rRNA molekülünü kodlayan intronları ve kodlamayan büyük sekansları bulunmayan bir moleküldür. Protein ve lipidler kolay bir şekilde yıkılıp yeniden sentezlenebildikleri halde, DNA'daki oksidatif modifikasyonlar mutasyonlar ve diğer genomik instabilizasyonlardan dolayı kalıcı hale gelir. Mitokondriyal elektron transport zincirinden (ETZ) elektron kaçağı sonucu oluşan serbest radikaller önce mitokondride ve sonra hücrede hasar oluşturmaktadır. Hasar ROM oluşumunu daha da arttırmaktadır. Bu kısır döngü belli bir yaştan sonra ölüm hızında görülen büyük artışı açıklamaktadır. Mitokondriyal oksidatif stres yaşlanma sırasında apoptozun intrinsik (hücre içi) yolunun aktivasyonunda anahtar rol oynamaktadır. Apoptoz veya programlı hücre ölümü çok hücreli organizmalarda normal gelişme ve homeostaz (dengede kalma) için gereklidir.

Alzheimer, Parkinson ve Huntington gibi nörodejeneratif hastalıklarda gereğinden fazla apoptoz olmaktadır. Mitokondriyal glutatyonun (GSH)'nun oksidasyonu hücreleri apoptoza özellikle yatkın hale getirmektedir. Permeabilite transisyon porları açılır, membran potansiyeli azalır, *sitokrom c* serbestleşir. *Sitokrom c*'nin serbestleş kalması apoptozun işareti olarak kabul edilmektedir. Apoptoz ve yaşlanmanın birçok ortak yönleri bulunmaktadır. Apoptoz veya senesensi indükleyen p53 tümör supresör proteininin eksikliği kanserden dolayı mortalitenin artmasına ve yaşam süresinin kısılmasına yol açmaktadır. Hızlı replike olan kök hücrelerde mitokondriyal yaşlanma olmamaktadır. Mitokondriyal yaşlanma farklılaşmış somatik hücrelerin özelliğidir. Yaşlanmanın getirdiği olumsuz değişikliklerin özellikle görüldüğü beyin, iskelet kası ve kalp kası gibi farklılaşmış hücrelerden oluşan dokularda çok sayıda postmitotik (yani mitoz geçirmeyen) hücre bulunmaktadır. Oksidatif olarak modifiye bazlar normal bazal koşullarda postmitotik dokularda bulunur. Bu hücrelerde mitokondri ve mtDNA'nın turnover hızı düşüktür. Dokular arasında yaşlanmada görülen farklılıkların mtDNA'nın turnover hızındaki farklılıklar ile açıklanabileceği öne sürülmüştür.

**Genetik teori:** Yaşlanmanın nedeninin genetik şifremizde yazılı olduğunu, yani bizim ne zaman yaşlanacağımızın belli olduğunu belirtir. Erken dönemdeki büyüme ve gelişmenin bir program izlemesi gibi, olgunluk, yaşlanma ve ölüm de bir program izler. Bilim adamlarının bu teori ile ilgili görüşlerine göre, ortada bir program varsa bu programlanabilir demektir ve yaşlanma geni bulunduğu sorun çözülmüş olacaktır.

**Telomer teorisi:** Sağlıklı bir hücre bölündükçe kromozomlarının uçları kısalmır. Kromozomların uçlarını kaplayan bu yapılar telomer denir ve kromozomların bütünlüklerinin korunmasında önemli rol oynarlar. Bu uç bölgelerin uzunluğu belli kritik seviyenin altına düşünce artık hücreler bölünemez. Somatik hücreler kullanılır kopyalanan hayvanların ömürlerinin kısa olmasının nedeninin, onarılın kısalmış telomerlere sahip oldukları ile açıklanmaya çalışılmıştır. Somatik hücrelerde, telomer bütünlüğünü sağlayan *telomeraz* enzimi bulunmazken, ölümsüz olan hücreler (ör. kanser hücreleri) bu enzime sahiptir ve dolayısı ile kanser hücreleri bölündüklerinde kromozom uçlarında kısılma görülmez.

**Somatik hücre teorisi:** Gametler (eşey hücreleri) hariç vücudumuzdaki hücrelerin hepsi somatik hücredir. Devamları için somatik hücreler gametlere göre çok daha az kaynaklara ihtiyaç duyarlar. Evrimsel olarak gametler maksimum korunmaya alınmışlardır. Ancak böylece sağlıklı nesiller devam eder. Evrimsel bakış açısından önemli olan bir organizmanın ne kadar uzun yaşadığı değil, o organizmanın gen havuzunu ne kadar kararlı bir durumda tuttuğu önemlidir. Böylece cinsel erişkinliğe eriştikten sonra yaşlanır ve ölürüz.

**İmmünolojik ve endokrin teori:** Bu teoriye göre yaşlanmanın nedeni, yaş ile birlikte bazı hormonların düzeyindeki azalma ya da bağışıklık sistemindeki zayıflamadır. Hücresel bağışıklık için çok önemli bir görevi olan timus bezinin ergenlikten sonra fonksiyonlarında önemli oranda azalma olması, yaşlanmada timus bezinin önemli bir rolü olduğunu düşündürmektedir. Yaşlanma ile birlikte vücudumuzun hastalıklarla savaşan silahı olan bağışıklık sisteminin fonksiyonları (ör. T hücrelerinin sayısı ve niteliği) azalmakta, viral, bakteriyel ya da diğer hastalık yapıcı etkenlere giriş yolu açılmaktadır. Ayrıca, vücudun yaşlanma ile beraber yabancı ile kendi vücut elemanlarını tanıma (yabancıyı ayırma) yeteneği azalmaktadır. Diğer bir deyimle, immün (bağışıklık) sistemi yaşlanınca, vücudun kendi dokuları ile yabancı maddeler arasındaki farkı tanıma yeteneğini kaybetmeye başlar ve sonuç olarak da, eskiden istila eden organizma ile savaşırken, şimdi kendi vücuduna saldırır ve hastalık oluşturur. *Endokrin teoriye göre*, endokrin bezlerin hormon salgılamalarındaki düzensizlik veya yetersizlik yaşlanmayı başlatmaktadır. Pineal bezden salgılanan uyku-uyanıklık dönem regülasyonunda önemli rolü olan **melatonin** hormonunun yaşlanmanın nedeni olduğunu ileri sürenlerin yanı sıra, böbrek üstü bezinden salgılanan dehidroepiandrosteron (DHEA)'un azalmasının yaşlanma nedeni olduğunu söyleyenler de mevcuttur.

Pineal bez nöroendokrin bir organdır ve kendisinin en iyi bilinen ana hormonu melatonin yoluyla, birçok organ ve sistem üzerine güçlü bir düzenleyici etkisi vardır. Vücuttaki diğer organ fonksiyonlarında olduğu gibi, pineal bezde de ilerleyen yaşla birlikte gerilemeler oluşur ve bu melatoninin azalmasıyla kendini gösterir. Melatoninin kan ve dokulardan kaybı, psikosomatik bozuklar, tümoral hastalıklar, immün zayıflamalar ve enfeksiyonlar gibi yaş-bağımlı bazı değişikliklere neden olmaktadır. Genç insanlarda kan düzeyi, yaşlılardakinden daha fazladır ve hayvanlarda yapılan çalışmalarda DHEA takviyesinin sağlıklı kalmak ve daha uzun süre yaşamak konusunda etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalardan dolayı DHEA preparatları yaşam uzatıcı olarak satılmaktadır. Fakat insan üzerinde deneme çalışmaları yapılmamıştır ve bilim adamlarının elinde fazla miktarda kullanıldığı takdirde yaşam süresini uzatacağına dair bir bilgi bulunmamaktadır. Kaldı ki, biyolojik sistemde dengelerin bu şekilde değiştirilmesinin ortaya çıkarabileceği tehlikeli yan etkiler olabilmektedir. Melatonin hormonu da günümüzde *yaşam iksiri* olarak öne sürülmektedir. Fakat, etki ve yan etkileri henüz tam olarak belirlenememiştir. Son çalışmalarda büyüme hormonu kullanılmasının, yaşlanmaya bağlı gelişen özellikle vücut yapısı ve kas kütlesi ile ilgili değişiklikleri önleyebileceği konusunda bulgular elde edilmiştir.

**Kalori kısıtlaması teorisi:** Bilim adamları besinlerle alınan kalori miktarının azaltılması ile yaşamın uzatılması arasındaki ilişkiyi araştırmaktadırlar. Besin kısıtlaması, laboratuvar fare ve sıçanlarında yaşam sürelerini uzatmakta ve yaşlanma ile ortaya çıkan hastalıkların oluşmasını azaltmaktadır. Bugün için yaşlanmaya karşı yapılabileceklerin başında diyet kısıtlaması önerilmektedir. Yapılan çalışmalarda diyet kısıtlaması ile yaşla birlikte artış gösteren radikal miktarda azalma, metabolizmada yavaşlama, hücre bütünlüğünde sağlamlaşma, antioksidan savunma sisteminde artış olduğu, yaşam süresini uzattığı, yaşlılıkla artan hastalıklara yakalanma oranını azalttığı, yağ birikimini azalttığı saptanmıştır. Yapılan çalışmaların sonuçları incelendiği zaman, yaşlanmayı durduramayacağımız fakat erteleyebileceğimiz gerçeği ortaya çıkmaktadır. Bugün için tüm bilim adamlarının üzerinde durduğu konu; uzun yaşamının değil "sağlıklı ve başarılı yaşlanmanın" önemli olduğudur. Başarılı yaşlanma, sizin kontrolünüzde olan pek çok faktörü içermektedir. Sağlıklı kalmak ve uzun süre sağlıklı yaşamak kendi tutumumuz, aktivitelerimiz ve ilişkilerimizle çok yakından ilişkilidir.

Yeterli ve dengeli beslenmeyle vücudumuzun ihtiyacı olan vitamin ve mineralleri alabiliriz. Bu konuda tamamıyla ilaçlara bağımlı olmanın ya da fazla doz almanın daha iyi olacağını düşünmek son derece yanlıştır. Fazla miktarda alınan vitaminlerin ciddi yan etkileri ve toksisiteleri ( fazla A

vitamininde karaciger hasari, saç dökülmesi, görme bozukluğu, fazla D vitamininde kalp kasında kalsiyum birikimi, fazla C vitamininde oksidasyonun tetiklenmesi v.b.) vardır. Yapılan çalışmalarda doğal besinlerle alınan vitaminlerin takviye olarak alınanlardan daha etkili olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni kesin olarak bilinmemektedir fakat, doğal besinlerin içinde bilemediğimiz farklı maddelerin de bulunduğu ve bu maddelerin bir denge içinde olduğu, bizim dışarıdan sabit bazı maddeleri vererek bu dengeyi bozduğumuz öne sürülmektedir. Yaşlanma ile birlikte gerek dengeli beslenmenin azalması gerekse bağırsaklardan emilimin azalması, takviye vitamin ve mineral alımının gerekli olduğunu göstermektedir.

Şu an için "yaşlanmaya karşı" tedavi, ilaç ya da yaşlanmayı yavaşlatan ya da yaşamı uzatan takviye bir madde bilinmemektedir. Fakat sağlıklı kalmak ve uzun bir süre sağlıklı yaşamak için yapabileceğiniz değişiklikler vardır ve bunlar uzun süre sağlıklı yaşamak için faydalı olabilir.



# 11 NÜKLEOTİDLER VE NÜKLEİK ASİTLER

1868 yılında İsviçreli bilim adamı Friedrich MIESHER, balık spermlerinin çekirdeklerini ve akyuvar çekirdeklerini izole ederek yaptığı çalışmalarda, bu hücrelerin çekirdeklerinin asit özelliği gösterdiğini gözlemiştir. Bilim adamı, bu moleküllere çekirdekte bulunan asit anlamına gelen "nükleik asit" adını vermiştir. Bugünkü bilgilerimize göre, nükleik asitler bütün canlılarda bulunan organik moleküllerdir. Çünkü, organik moleküller canlı tarafından sentezlenebilen ve canlının yapısını oluşturan moleküllerdir. Her canlı organizmada veya hücrede iki çeşit nükleik asit vardır: **ribonükleik asit** (RNA) ve **deoksiribonükleik asit** (DNA). Sadece virüsler ya DNA ya da RNA içerirler. DNA ve RNA fosforca zengin organik moleküller olup, organizmanın genetik bilgi deposudur. Nükleik asitlerin kimyasal yapısında C (karbon), H (hidrojen), O (oksijen), N (azot) ve P (fosfor) elementleri bulunur. Nükleik asitlerin biyolojik fonksiyonu genetik bilgiyi saklanması, çoğaltılması, çeşitlendirilmesi ve nesilden nesile aktarılması şeklinde sıralanabilir. Tüm nükleik asitler polimerik yapılar olup bir çok farklı büyüklüklerde bulunabilirler (1 milyondan 1 milyara kadar değişik moleküler büyüklükte). Transfer RNA'lar (tRNA) en küçük moleküllerdir (25,000 dalton kadar).

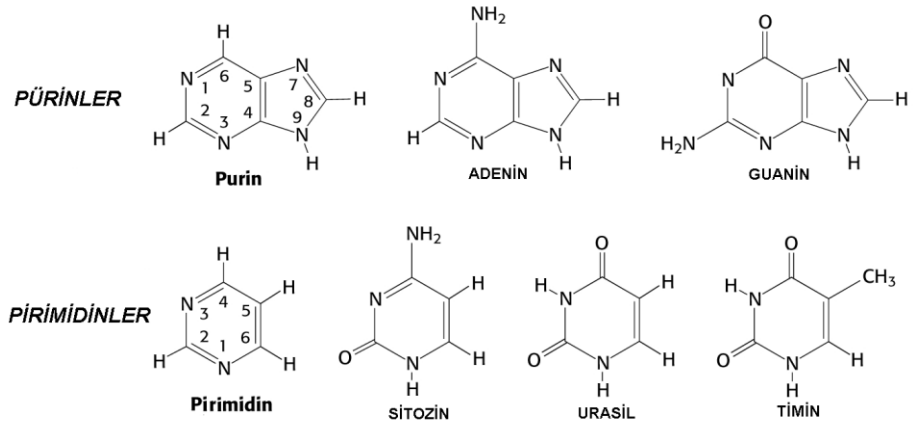
NÜKLEİK ASİTLER (DNA VE RNA) GENETİK BİLGİYİ ÜZERLERİNDE TAŞIYAN VE NESİLDEN NESİLE AKTARAN BİYOMOLEKÜLLERDİR.

Nükleik asitlerin biyokimyası konusunda her yıl çok önemli bulgular elde edilmektedir. Bugün rekombinant DNA teknikleri kullanılarak genler izole edilebilmekte, kopyalanabilmekte ve bir canlının yeni hayatsal formları elde edilebilmektedir (Doly'ı hatırlayınız!!!!). İkinci dönem sonu biraz daha detaylı olarak rekombinant DNA ve uygulamaları üzerinde duracağız.

Her iki nükleik asit çeşidi de (DNA ve RNA) **nükleotid** denen yapı taslarından (monomerlerden) meydana gelmişlerdir. Bu nedendir ki nükleik asitlere **polinükleotid** adı da verilir. Nükleotidler DNA ve RNA'nın yapısına girme özelliklerinin yanında, enerji metabolizmasında, fizyolojik aktivite düzenleyici moleküller olarak, koenzim komponentleri, allosterik efektörler olarak görev yaparlar. Bir nükleotid 3 kimyasal kısımdan oluşmuştur: inorganik fosfat, beş karbonlu bir şeker (riboz veya deoksiriboz) ve azot

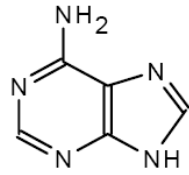
içeren bir baz (pürin veya pirimidin). Hem DNA ve hem de RNA'da 4 adet farklı baz bulunur. Stearik özelliklerinden dolayı DNA sarmalinde (sarmal) veya bazı tRNA ve rRNA'larda olduğu gibi bir pürin ancak bir pirimidinle bağ (H-bağı) yapabilir. Milyonlarca hidrojen bağının bir ekseninde dizilimi ile

oldukça kararlı bir yapı olan DNA sarmalları meydana gelir. Isının artırılması (> 80 °C) veya tuz konsantrasyonunun düşürülmesi ile bu çift zincirli DNA sarmalı bozulabilir ki buna **denaturasyon**

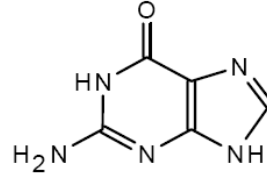


denir. Uygun ısı ve iyonik şartlar sağlandığında ayrılan iki zincir tekrar komplementer baz çifti oluşturma özellikleri sayesinde bu sarmaller yeniden oluşur, nükleotidler arasında H-bağları tekrar kurulur. Bu olaya **renaturasyon** denir.

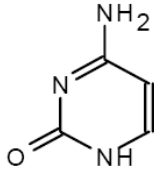
Nükleotidlerin yapısına giren bazlar "pürin" ve pirimidin"ler olmak üzere iki sınıf altında toplanırlar. DNA ve çift sarmal oluşturan RNA'da her pürin bir pirimidinle hidrojen bağı yapar. Pürinler çift halka yapısına sahip iken, pirimidinler tek halkalı bileşiklerdir. Adenin (A) ve guanin (G) birer pürin iken, sitozin (S), timin (T) ve urasil (U) pirimidin bileşiklerdir.



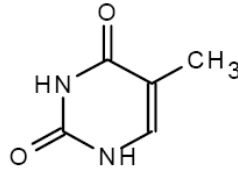
Adenin (6-aminopürin)



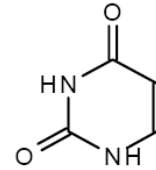
Guanin (2-amino-6-oksipürin)



Sitozin (2-oksi-4-aminopirimidin)



Timin (2,4-dioksi-5-metilpirimidin)

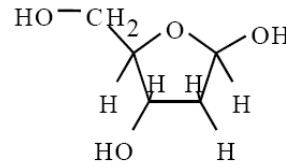


Urasil (2,4-dioksipirimidin)

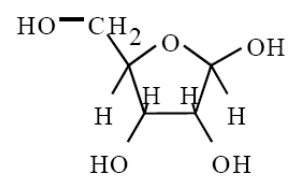
**Şekil:** Standart nükleotidler. Başlıca pürin ve pirimidin molekülleri ve onların organik isimleri. Bunlardan adenin (A) ve guanin (G) **pürin** bazı iken sitozin (C), timin (T) ve urasil (U) **pirimidin** bazlarıdır. DNA'da timin, RNA'da ise bunun yerine urasil bulunur. Pürinler halkadaki N9 (yani 9. pozisyonda bulunan azotla) ile 5 karbonlu şekerin (riboz veya deoksiriboz) C1 atomuna bağlı iken, pirimidinlerde bu bağlanma N1'le olur.

Nükleozidler, pürin ve pirimidinlere bir şeker molekülünün bağlanmasıyla oluşur. Genellikle tercih edilen şeker RNA'da 5 karbonlu "D-riboz" DNA'da ise 5 karbonlu "2-deoksi-D-riboz" molekülüdür.

**Şekil:** D-riboz ve 2-deoksi-D-riboz molekülünün yapısı.



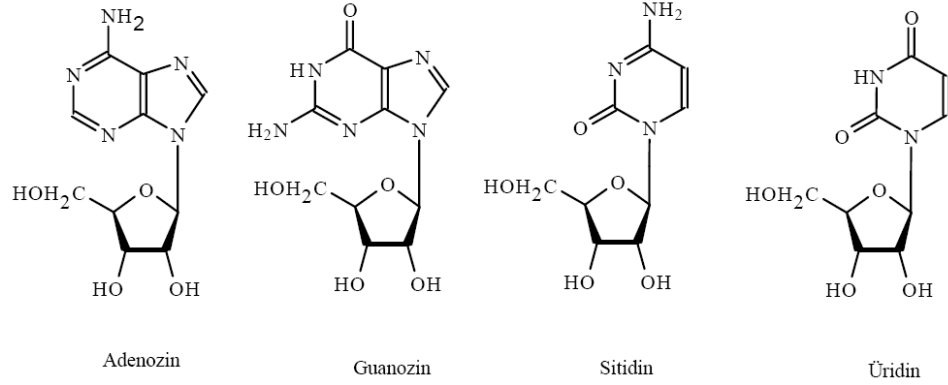
Deoksiriboz



Riboz

Deoksi-2-riboz'un yapısında bulunan tek fark pentoz iskeletinin 2. karbon atomunda bir hidroksil grubunun bulunmasıdır. Şeker ile bazı birbirine bağlayan  $\beta$ -N-glikosidik bağında baz, şeker düzleminin üzerinde yer almakta ve şekerin anomerik karbon atomu pürindeki N9'a veya pirimidindeki N1'e bağlanmaktadır. N-glikozil bağı pentozlardan bir hidroksil grubunun ve bazdan bir hidrojen atomunun ayrılması, yani su çıkışı sonucu meydana gelmektedir. Pürin nükleozidlerine "-ozin" son eki verilirken pirimidin nükleozidlerine de "-idin" son eki verilmektedir. Organizmada bulunan temel pürin nükleozidleri adenosin, guanosin, deoksiadenosin, deoksiguanosin; pirimidin nükleozidleri ise sitidin, üridin, timidin, deoksisitidin, deoksüridin ve deoksitimidin'dir.

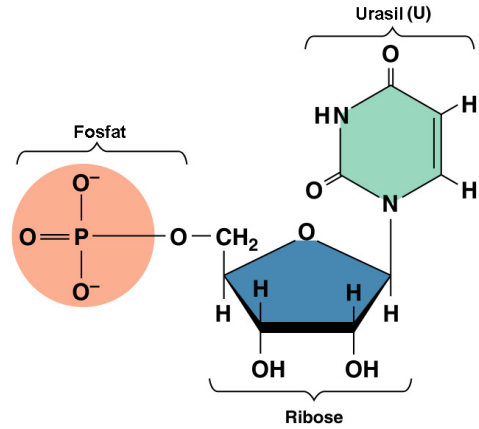
## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER vw NÜKLEİK ASİTLER



**Şekil:** Ribonükleozidlerin yapısı.

Yukarıda gördüğümüz nükleozidlerin yapısına fosfat grubu katılırsa “nükleotidler oluşur.

Yapıya bir fosfat grubu katılırsa *mononükleotid*, iki fosfat grubu katılırsa *dinükleotid*, üç adet fosfat grubu katılırsa *trinükleotidler* oluşur. Kısaca bir nükleotid molekülü, nükleozid molekülünün fosfat esteridir. Fosfat grubunun esterifikasyonu şeker molekülünün 5. karbon atomunda bulunan hidroksil grubunu tercih etmektedir. Böyle bileşiklere nükleozid 5-monofosfat veya 5'-nükleotid denilmektedir.



### Nükleik asitler

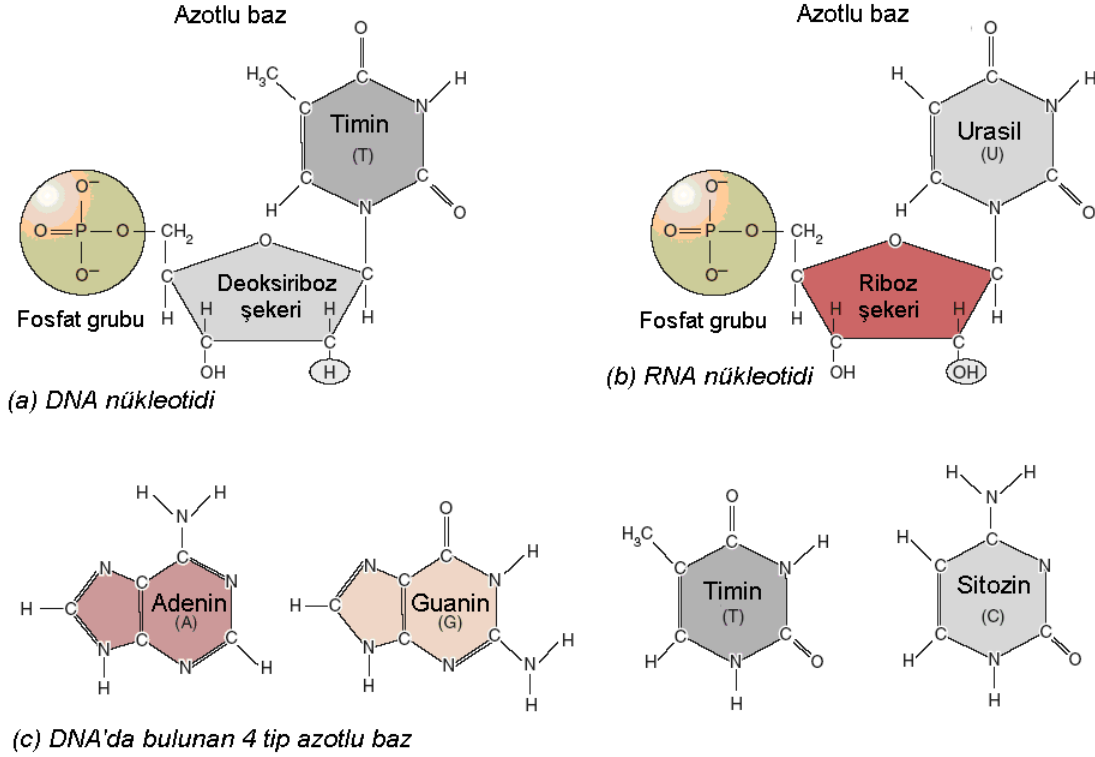
- Nükleotid alt ünitelerinden oluşurlar.
- Nükleotidler:
  - Pentoz
  - Fosfat grubu
  - Azot (nitrogen) içeren bir bazdan (purin veya pirimidin) oluşurlar

### DNA

- Deoksiriboz taşır
- Çifte sarmal yapı
- A = T
- C ≡ G

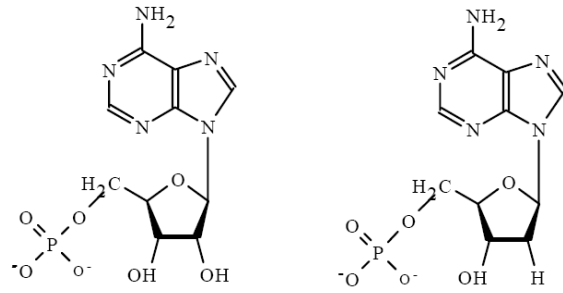
### RNA

- Riboz şeker taşır
- Tek zincir
- A = U
- C ≡ G

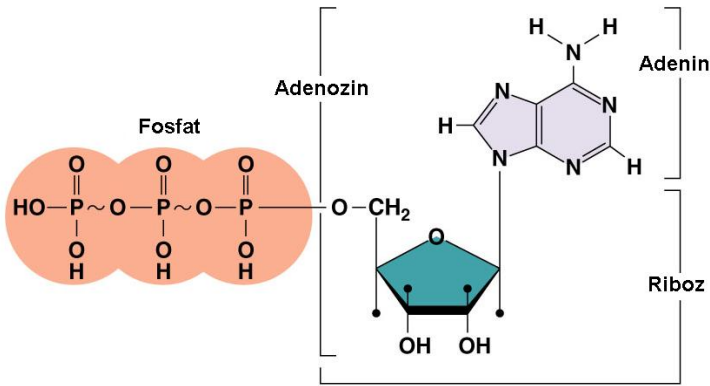


**Şekil: Tüm nükleik asitlerde nükleotid temel yapısal birimdir.**

**Şekil:** DNA ve RNA'nın yapısına giren adenin mononükleotidleri. Solda verilen adenilik asit (adenozin monofosfat,(AMP)) RNA'nın yapısında bulunurken, sağda verilen 2'-deoksiadenilik asit (deoksiadenozin monofosfat,(dAMP)) DNA'nın yapısına katılır.



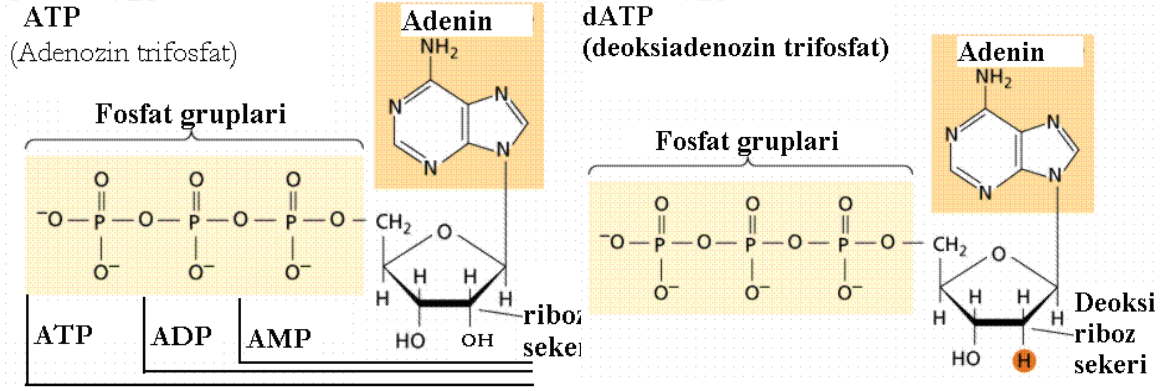
Bir nükleotidin yapısında yukarıda verilen üç farklı kimyasal bileşim şeker-fosfat-baz düzeninde birbirine bağlanır:



**Şekil:** Bir nükleotid trifosfat olarak ATP. ATP dehidrasyon sentezi ile oluşur, hidrolizis ile parçalanır. Enerjice zengin fosfatları (PPi) kaybederek RNA'nın yapısına girmesinin yanında ve hidrolizi ile hücre için kullanışlı enerji ortama salar (DNA'nın yapısına ATP değil, fakat, dATP girer).

substrattırlar. Adenozin mono, di ve trifosfatlar (ADP, AMP ve ATP) en önemli nükleozid fosfatlardır:

## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER vw NÜKLEİK ASİTLER



Şekil: RNA'nın yapısına giren ATP ve DNA'nın

yapısına giren dATP (deoksi ATP).

ATP diğer nükleozid fosfatlardan farklı olarak yaygın olarak kimyasal enerjinin elde edilmesi ve korunmasında anahtar rol oynamaktadır. ATP'nin diğer modifiye olmuş bir molekülü en önemli ikincil mesajcı molekül olarak bilinen cAMP (halkasal AMP)'dir. Bu molekül hücre içinde bir çok hormonun fizyolojik hareketini düzenleyici rol oynar.

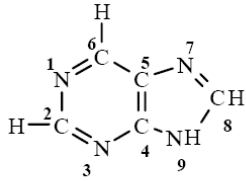
Nükleotid içeren hücrel komponentler nükleotidlerin UV ışığını maksimum absorbe etme özellikleri sayesinde kolaylıkla belirlenir. nükleotid ve nükleik asitler 260 nm dalga boyunda ışığı maksimum olarak absorbe ederler (organik baz halkasından dolayı). Bu dalga boyunda nükleotid veya nükleik asitlerin solüsyondaki konsantrasyonları bulunabilir. Bu dalga boyunda 1.0 absorbans yaklaşık 50 mikrogram/ml DNA veya 40 mikrogram/ml RNA'ya denk gelir (proteinlerin 280 nm'de maksimum absorbans verdiğini ve 1.0 absorbansın solüsyonda yaklaşık 1 mg/ml proteine denk geldiğini hatırlayınız).

Pürin ve pirimidin nükleotidlerin genetik bilgi transferi dışında temel fonksiyonlarından birisi ATP ve diğer nükleozid trifosfatların oluşturdukları ekzergonik reaksiyonları ile sayısız fosfat transfer reaksiyonlarına katılmaları sayılabilir. Bundan başka karbohidrat biyosentezinde UDP-glukoz ve UDPgalaktoz, lipid biyosentezinde kovalent bağ sentezinde CDP-açilgliserol olarak fonksiyon görmeleri sayılabilir. Nükleotidler çeşitli koenzimleri oluştururlar: FAD, NAD<sup>+</sup>, NADP<sup>+</sup>, koenzim A ve S-adenosil metiyonin gibi. Nükleotidler aynı zamanda regülatör fonksiyon da gösterirler. ADP seviyesi mitokondriyal oksidatif fosforilasyonu regüle eder, spesifik nükleotidler enzimatik aktivitenin allosterik regülatörü olarak rol alır ve cAMP ile cGMP fonksiyonel olarak ikincil mesajcı rolüne sahiptirler. En son olarak da nükleozid trifosfatlar olarak RNA ve DNA nükleik asitlerin en küçük birimi olan nükleozid trifosfatlar olarak hizmet ederler.

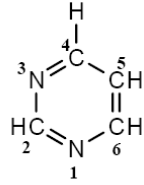
Ürik asit, ürat tuzu olarak alkali pH'da oldukça çözünür olup asidik idrarlarda çözünemez. Pürin katabolitlerinden olan ksantin ve ürik asit bu yüzden idrar yolu taşlarında yer alırlar. Sentetik pürin analogları hekim için birer potent terapötik materyaldir. Örneğin allopürinol gut tedavisinde kullanılırken doğal olarak bulunan bazların sentetik analoglarının nükleozid veya nükleotid formları kanser hücrelerinin veya çeşitli virüslerin büyümesini inhibe edebilmektedir. Bunların içerisinde 5-flourourasil, 5'-iyodo-2'-deoksiüridin, 6-tiyoguanin, 6-merkaptopürin, 6-azaüridin ve arabinosilsitozin gibi maddeler ilaç olarak kullanılır ve spesifik enzimleri inhibe edebilir veya DNA veya RNA'daki doğal nükleotidlerle yer değiştirirler. Aynı zamanda bu analoglar biyomedikal araştırmalarda oldukça çok kullanılmaktadırlar.

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

Pürin ve pirimidinler planar konfigürasyonda bulunan moleküllerdir. Azot içeren bu heterosiklik moleküllerin numaralandırılması oldukça önemli olup pürinlerde saat yönünün tersi ve pirimidinlerde saat yönüne doğru yapılır.



Pürin



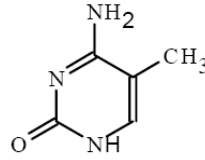
Pirimidin

**Şekil:** Pürin ve pirimidinlerin genel moleküler yapıları ve numaralandırmaları.

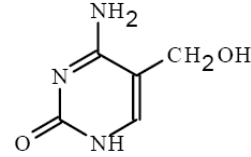
Pürin ve pirimidin bazıları hidrofobik ve nötral pH'da suda çözünemeyen bir karaktere sahiptirler. Alkali pH'da pürin ve pirimidinler yüklü hale geçmekte ve sudaki çözünürlüğü artmaktadır. Hidrofobik karakterlerinden dolayı bunların düzlemsel yapılarının üst üste yığılması (para yığını gibi) "van der Waals" ve dipol-dipol etkileşimleri sonucu meydana gelir. Baz yığılmaları ile ortaya çıkan etkileşimler su ile teması azaltmaktadır ve bu nükleik asitlerin 3-boyutlu yapısının stabilizasyonunda oldukça önemlidir. Sahip oldukları heterosiklik yapılarından dolayı pürin ve pirimidin bazıları 260 nm'deki ışığı absorblama özelliği de gösterirler.

Prokaryot ve ökaryotlarda bir de minör bazlar bulunur. 5-Metilsitozin hem bakteriyel hem de insan DNA'sında bulunur. Bakteriyofaj DNA'sında yer alan hidroksimetilsitozin aynı zamanda bazı bakteri ve virüslerde de bulunmaktadır.

**Şekil:** Bakteri ve bakteriyofaj DNA'sında yer alan bazı nadir bazlar



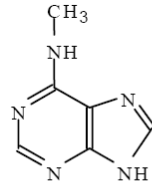
5-Metil sitozin



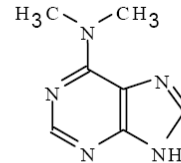
5-Hidroksimetil sitozin

Bundan başka memeli RNA'sında bulunabilen nadir bazlar içerisinde, mesajcı RNA da yer alan N6-metiladenin, N6,N6-dimetiladenin ve N7-metilguanin ile taşıyıcı RNA da bulunabilen daha farklı türevler vardır.

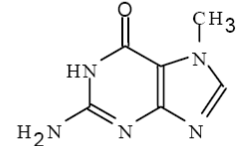
**Şekil:** Ökaryot DNA'sında yer alan bazı nadir bazlar.



N<sup>6</sup>-Metiladenin

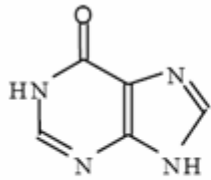


N<sup>6</sup>, N<sup>6</sup>-Dimetiladenin

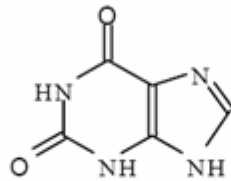


N<sup>7</sup>-Metilguanin

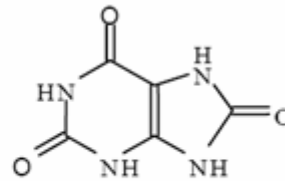
Ayrıca hücrede serbest olarak bulunan hipoksantin ve ksantin, adenin ve guanin metabolizmasında ortaya çıkmaktadır. Ürik asit ise pürin katabolizması sırasında ortaya çıkan okside son ürün olup insanlarda idrar yolu ile atılmaktadır.



Hipoksantin  
(6-Oksipürin)



Ksantin  
(2,6-Dioksipürin)



Ürik asit  
(2,6,8-Trioksipürin)

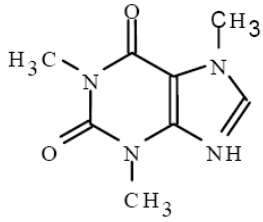
**Şekil:** Pürin metabolizması esnasında ortaya çıkan bazı pürin molekülleri.

Bitkilerde farmakolojik özelliklere sahip başka heterosiklik bazlar bulunmaktadır.

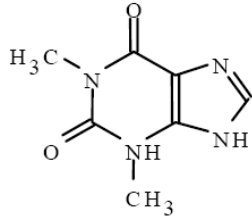
Metillenmiş ksantin

bunlar için iyi bir örnektir: kafein (1, 3, 7-trimetilksantin) kahvede, teofillin (1,3-dimetil ksantin) çayda, teobromin (3,7-dimetil ksantin) kakao da bulunur.

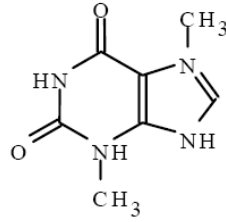
## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER vW NÜKLEİK ASİTLER



Kafein  
(1,3,7-Trimetilksantin)



Teofilin  
(1,3-Dimetilksantin)



Teobromin  
(3,7-Dimetilksantin)

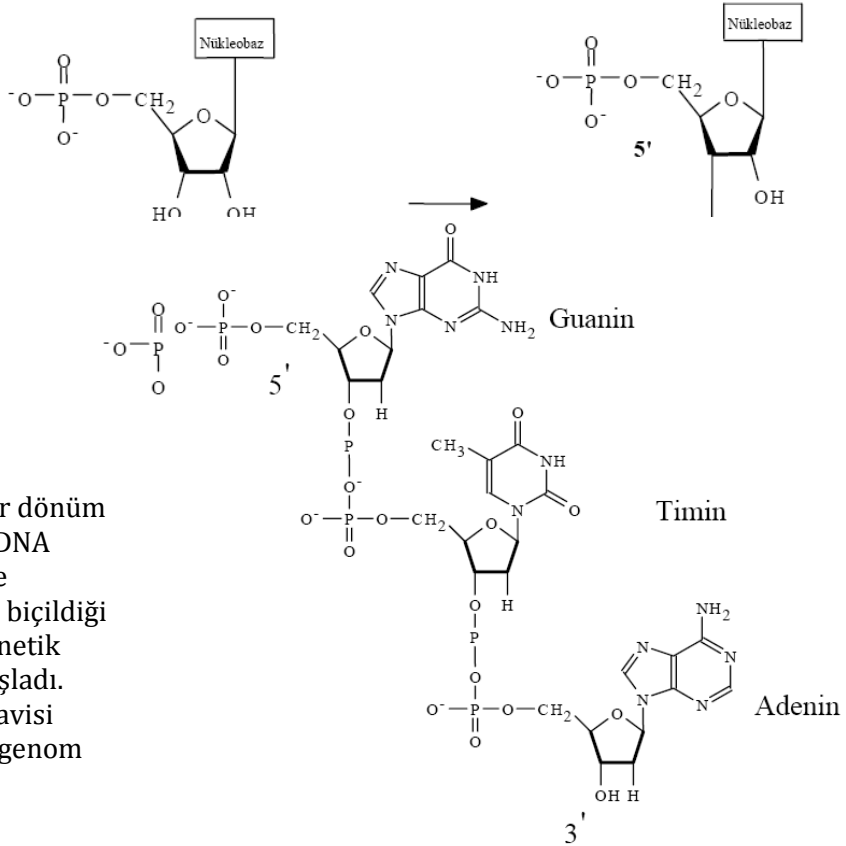
**Şekil:** Çeşitli bitkilerde bulunan metillenmiş pürin bileşikleri.

Bir polinükleotid molekülünde ester bağları (fosfodiester) şeker ve fosfat kısımlarını diğer monomere bağlar. Şeker

fosfat bağları polimerin omurgasını oluştururken, bazlar içeriye doğru bulunurlar ve DNA'da bir pürin bir pirimidine karşılık gelerek (A-T, G-C) aralarında hidrojen bağları kurulur ve DNA'nın ünlü sarmal yapısı ortaya çıkar. Bir nükleotidin 5'-fosfat esteri ikinci bir fonksiyonel alkol grubu (-OH) ile esterlenerek bir diester oluşturabilir. Çoğunlukla bu ikinci -OH grubu polinükleotidlerdeki pentoz olmaktadır. Örneğin cAMP'deki fosfat, çift taraflı olmak üzere aynı pentoz içerisinde hem 5'-OH hemde 3'-OH grubuna bağlanmıştır. Farklı olarak ve en çok karşılaşılan durum ikinci bir polinükleotidin pentozun 3'-OH grubuna bağlanmasıdır. Bunun sonucunda bir dinükleotid meydana gelmekte ve pentoz birimleri 3'→5' fosfodiester bağı ile birbirine bağlanmıştır. Buradaki 3'→5' fosfodiester bağı RNA ve DNA'daki polinükleotidlerin iskeletini oluşturmaktadır. Fosfodiester bağları, 3- ve 5- karbonlarını bağladığından polimerin her iki ucu farklı olacaktır. Polinükleotid polimerin uçları 5'-ucu ve 3'-ucu olarak tanımlanırlar. 5'-ucu fosfat, 3' ucu ise hidrosil grubunu içermektedir.

**Şekil:** İki nükleotidin bir araya gelip bir dinükleotid oluşturmaları.

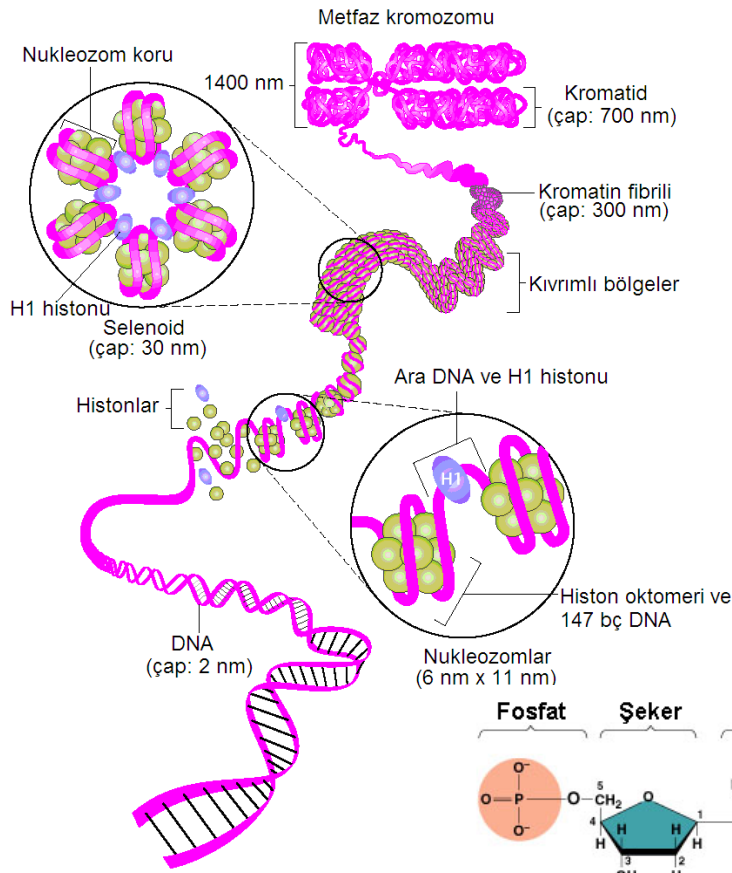
Watson ve Crick isimli araştırmacının deoksiribonükleik asitin (DNA'nın) yapısını keşfetmesi, insan genom projesinin geçtiğimiz günlerde popüler hale gelmesinden sadece yarım yüzyıl önce gerçekleşti ve bu dev buluş bugünkü gen teknolojilerine olanak veren bir dönüm noktası oluşturdu. 1970'lerde DNA üzerindeki belirli genlerin izole edilebildiği, bu genlerin kesilip biçildiği ve yeniden yapılandırıldığı "genetik mühendisliği" uygulamaları başladı. 1980'lere gelindiğinde gen tedavisi gündeme geldi ve günümüzün genom araştırmaları için daha ileri bir motivasyon oluşturdu.





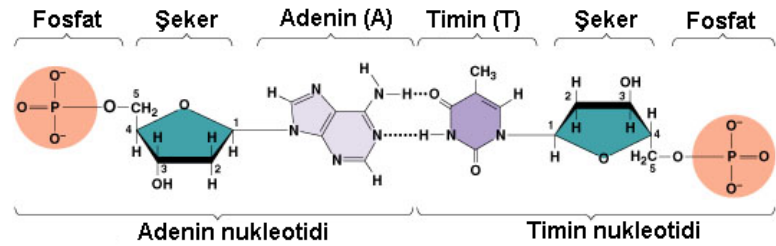
Bir hücredeki genetik materyalin tamamı o organizmanın **genomu** oluşturur. Yine diğer bir tanımla **genom**, bir organizmanın DNA'sının tamamı olup o organizmanın yaşamı boyunca tüm yapı ve aktivitelerini belirleyecektir. Tüm bu tanımlar, genomun DNA materyalinden ibaret olduğunu, her iki terimin de genetik materyali ifade ettiğini göstermektedir. Bu materyal, sıkı bir yumak halinde biçimlenerek kromozom adını verdiğimiz yapıları oluşturur. Bakterilerde tek bir kromozom oluşturan bu materyal hücre içerisinde serbest iken, ökaryot adını verdiğimiz daha ileri canlılarda (algler, mantarlar, bitkiler, hayvanlar, insanlar) her hücrede birden fazla kromozom şeklinde bulunur ve bu kromozomlar hücre çekirdeği içinde yer alırlar. Serbestçe açılması halinde 46 kromozomumuzda 2 metreye yaklaşan DNA molekülü, sıkı bir yumak oluşturması sayesinde mikroskopik büyüklükteki hücreye sığmaktadır.

DNA molekülü birbiri etrafında kıvrılmış iki iplikten oluşmuş bir deoksiribonükleotid polimeri olup baz, şeker ve fosfat ünitelerinden oluşur. Bu yapısı le DNA bükülmüş bir merdivene benzer. Bu merdivende, trabzanlar şeker ve fosfat moleküllerinden oluşmakta olup nitrojenli bazlardan oluşan basamaklarla birbirlerine bağlanırlar. Bir başka deyişle, iki DNA ipliği her birinin taşıdığı nitrojenli bazlar arasında oluşan zayıf bağlarla birbirine bağlanmış bir "çift sarmal" yapısı oluşturur. Her bir iplik, birbirine benzer ve nükleotid adını verdiğimiz (şeker+fosfat+baz) ünitelerin lineer bir



tekrarından ibarettir ve polinükleotid zincir adını alır. DNA'nın yapısında bulunan bazlar, adenin (A), timin (T), sitozin (C) ve guanin (G) olmak üzere 4 çeşittir. Her bir nükleotidin yapısında, bu bazlardan herhangi birisi bulunacaktır. İki DNA ipliğinin bazlar aracılığı ile yukarıda anlatıldığı şekilde birbirine bağlanmasında daima adenin ile timin bazları arasında (A-T / T-A) ve guanin ile sitozin bazları arasında (G-C / C-G) eşleşme olmaktadır.

Molekülde yer alan bazlar, genetik bilginin taşınmasından sorumlu iken fosfat ve şeker grupları iskelet yapıda rol alır. DNA yapısındaki iskelet, şekerindeki 3'-OH grubuyla öbür nükleotidin 5'-OH grubu fosfodiester



köprüsü yaparak birleşir. Dolayısıyla iskeleti oluşturan yapı hidrofilik özellik göstermektedir.

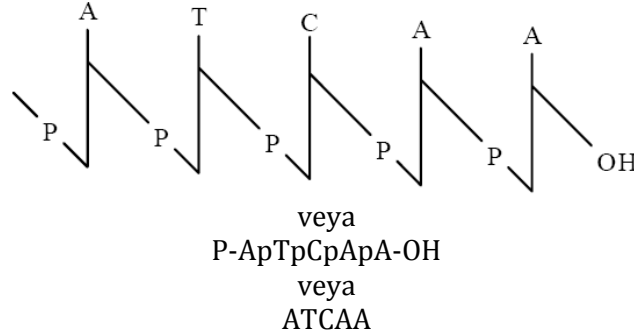
Hücreler iki yeni hücre oluşturmak üzere bölünecekleri zaman, genom kendini eşler ve DNA'nın kendini eşlemesi (replikasyon) adını verdiğimiz bu olay hücre çekirdeğinde gerçekleşir. Öncelikle

## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER ve NÜKLEİK ASİTLER

baz çiftleri arasındaki zayıf bağlar açılır, iki iplik birbirinden ayrılır. Her iplik üzerinde eşleme yapılır ve yeni oluşan iplikler kalıp olarak kullandıkları ipliğin tamamlayıcısı olurlar ve bu şekilde oluşan iki yeni çift sarmal, orjinal sarmalın tam kopyasıdır.

Polinükleotid zincir üzerinde bazların dizilim sırasına DNA dizilimi diyoruz. Bu dizilim bir organizmanın oluşması için genetik emirlerin verilmesinden sorumludur ve o organizmanın kendine özgü tüm karakterlerini (dış görünüşü, metabolizması, karakteri ve davranışları, hastalıklarla savaşma gücü, yetenekleri, vb.) belirler. DNA üzerinde nükleotidlerin (bazların) özgün ve anlamlı bir dizilimi bir gen oluşturmaktadır. Bu dizilim, protein adını verdiğimiz ve hücrenin tüm aktivitelerinin gerçekleşmesinden sorumlu biyomoleküllerin yapısını şifreler. Tipik bir memeli hücresinde yapı ve fonksiyonları birbirinden farklı en az 10.000 protein mevcuttur; hücreye mekanik destek sağlayan yapısal proteinler, metabolik reaksiyonlarda biyokatalizör görevi yapan enzimler, hormonlar, hücreye madde giriş çıkışından sorumlu proteinler, hastalıklarla savaşmamızı sağlayan antikolar, vb. Proteinler büyük ve karmaşık moleküllerdir ve amino asit adı verilen yapı taşlarından oluşurlar. Canlı hücrelerinde 20 farklı amino asit bulunmakta olup bu amino asitlerin dizilim şekli, oluşan proteinlerin yapı ve fonksiyonlarını belirler. DNA üzerinde yan yana bulunan her 3 bazlık dizilim kodon (3 harften oluşan kod) olarak isimlendirilen bir şifreyi oluşturur. Her bir kodon, içerdiği bazların cinsi ve sırasına bağlı olarak belirli bir amino asiti şifreler (genetik şifre). Ortalama gen büyüklüğü 3000 baz çifti civarında olup 1000 amino asitten oluşmuş bir protein molekülünün şifreleyecektir.

Bütün fosfodiester bağları 5'→3' yönünde olduğu için aşağıdaki gösterimler daha kolaydır:



**Şekil:** Polinükleotidlerin farklı gösterim şekilleri. Yukarıdaki gösterim şekli, 5'-hidroksil grubunun fosforile olduğunu ve 3'-hidroksil grubunda herhangi bir değişikliğin olmadığını göstermektedir. Klasik gösterimde 5'-ucu solda ve 3'-ucu da sağda kalmaktadır.

DNA molekülü, bir zar ile hücrenin diğer kısımlarından ayrılmış olan hücre çekirdeğinin içerisinde hareketsizdir. Oysa proteinlerin yapımı çekirdek dışında gerçekleşir. Bu nedenle DNA' daki şifreyi protein üreten makineye taşıyacak bir aracıya gereksinim vardır. Mesajcı ribonükleik asit (mRNA), DNA üzerinde mevcut genetik şifrenin protein yapısına aktarılmasında, bir diğer deyişle gen ile o genin kodladığı protein arasında bilgi akışına aracılık eden moleküldür. Bu molekül, geni oluşturan DNA çift sarmalının ipliklerinden birisinin kalıp olarak kullanılması ile yapılır (yazılım işlemi; transkripsiyon) ve dolayısı ile kalıp olarak kullanılan gendeki tüm bilgiye sahiptir. Küçük ve hareketli olan mesajcı molekül, çekirdek zarını geçerek protein üreten makineye ulaşır ve üzerinde taşıdığı şifre sayesinde amino asit moleküllerinin protein yapısına belli bir sıra ve düzen içerisinde girmesini sağlar. Yapı taşları olan amino asit moleküllerinin şifreye uygun biçimde birbirlerine bağlanması ile proteinlerin oluşması sürecine çeviri işlemi (translasyon) adı verilir.

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

İnsan genomunun toplam büyüklüğü yaklaşık üç milyar baz çiftidir. Büyüklüğünü ifade edebilmek için örnek vermek gerekirse, insan genomundaki DNA dizilimi bir kitap oluştursaydı bin sayfalık bir ansiklopedinin iki yüz adet cildine sığabilirdi. Bir diğer örnekle, DNA üzerinde 1 milyon baz (megabaz) 1 megabaytlık bilgisayar data saklama alanına eşit olup insan genomundaki toplam 3 milyar baz, 3 gigabaytlık bir hafızaya karşılık gelmektedir. Bazı canlıların genom büyüklükleri karşılaştırmalı olarak aşağıdaki tabloda verilmiştir:

İnsan 3000 milyon baz (~100.000 gen)  
Fare 3000 milyon baz (50.000 - 100.000 gen)  
Meyve Sineği 165 milyon baz (15.000 - 25.000 gen)  
Maya 14 milyon baz (12.000 - 14.000 gen)  
*E. coli* 4.67 milyon baz (3237 gen)  
*Mycoplasma genitalium* 0.58 milyon baz (468 gen)

İnsan hücrelerinde biri anneden diğeri babadan gelen 2 set kromozom vardır. Her sette 23 kromozom bulunur; bunların 22'si otozom adını verdiğimiz (cinsiyet belirlemeyen) kromozomlar olup bir adet de seks kromozomu (X veya Y) mevcuttur. Dişide bir çift X, erkekte bir X, bir de Y kromozomu bulunur. Kromozomların yapısında proteinler de vardır ve her bir kromozom yaklaşık 150 milyon baz çifti büyüklüğündedir. Kromozomlar özel boyalar ile boyandığında ışık mikroskobu altında görülebilirler; A, T, G, C miktarlarına bağlı olarak açık veya koyu bantlar oluştururlar. Kromozomlar büyüklüklerine ve bantların durumuna göre ayırt edilebilirler (karyotip analizi).

Çeşitli kromozom anormallikleri (eksik veya fazla kopyalar, kırıklar ve yeniden birleşimler) birtakım hastalıklara neden olur. Örneğin Down's sendromu olarak bilinen hastalıkta 21. kromozom 3 kopyadır. Genetik yapıda meydana gelen değişimlere mutasyon adı verilmektedir ve kuşaktan kuşağa geçen (kalıtsal) hastalıklar mutasyonlardan kaynaklanmaktadır (örneğin orak hücre anemisi, kistik fibroz, çeşitli kanser türleri, zeka gerilikleri, akıl hastalıkları, vb.). Mutasyonlar, kromozom seviyesinde, büyük DNA parçalarını içerecek şekilde gerçekleşebileceği gibi, mevcut DNA diziliminde tek bir nükleotidin değişmesini de içerebilir; örneğin orak hücre anemisi, kistik fibroz, meme kanseri, eldeki parmağın ayak parmağına benzemesi ve boy da dâhil çeşitli morfolojik özellikler tek bir nükleotid değişiminin sonuçlarıdır. Bu bildirim, tek bir nükleotid değişiminin protein yapısında ve fonksiyonunda yaratacağı değişimlerin doku fonksiyonlarını ne denli etkileyeceğini vurgulamaktadır.

İnsan genom projesinin temel hedefi, insan genomunun detaylı bir fiziksel haritasını elde etmektir. Baz çifti sayısı temelinde genlerin dizilimi ve aralarındaki mesafeyi gösterecek bu haritanın elde edilmesi, ancak DNA üzerindeki nükleotidlerin dizilim analizi (sekanslama) ile mümkündür. Elde edilen insan genomu referans dizisi, yeryüzünde yaşayan her bireyin genom dizisine birebir uymayacaktır. Örnekler çok sayıda gönüllüden özel bir protokolla alınmış olup bu örneklerden çok azı projede kullanılmaktadır. Örnekleri veren kişilerin ismi saklıdır; dolayısı ile hem örneklerin sahipleri, hem de bilim adamları bu projede kullanılan DNA'ların kimlere ait olduğunu bilmemektedirler. Kadınlardan kan örnekleri, erkeklerden ise sperm örnekleri alınmıştır, kadınlarda Y kromozomu bulunmadığından sperm örnekleri özellikle önemlidir. İlk referans genom dizisinin oluşturulmasının 10-20 birey bazında olacağı tahmin edilmektedir.

Fiziksel haritanın elde edilmesi için öncelikle seçilen kromozomun çok küçük parçacıklara ayrılması, bu parçacıkların ayrı ayrı dizi analizlerinin yapılması ve elde edilen verilerin birleştirilmesi gerekir. Bu amaçla, restriksiyon enzimleri adı verilen ve DNA'nın belirli dizilerini tanıyıp molekülü o dizilerden kesen enzimler kullanılır. Daha sonra, elde edilen parçacıkların daha ileriki çalışmalarda kullanılabilmesi için klonlanması (çok sayıda kopyasının elde edilmesi) işlemine geçilir. Farklı DNA

## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER ve NÜKLEİK ASİTLER

parçacıklarında birbiri ile örtüşen diziler belirlenmek suretiyle kromozom boyunca uzun bir segmenti, hatta tüm kromozomu temsil eden sıralı bir klonlar koleksiyonu (kontig) elde edilir. Bu yolla elde edilen harita “kontig harita” olarak isimlendirilir.

Günümüzde nükleotid dizilimi analizi için DNA çiplerinin kullanıldığı yeni yöntemler de mevcuttur, ancak en yaygın olarak kullanılan yöntemde temel adımlar şunlardır: Öncelikle her bir kromozom (50-250 milyon baz çifti) enzimlerle çok daha küçük parçacıklara (yaklaşık 500 baz çifti; Celera Genomics’te geliştirilen yeni ve hızlı yöntemde 2000-10.000 baz çiftlik parçalarla başladığı bildirilmektedir) bölünür. Makinalarla yapılacak olan dizi analizi için her bir parçacığın milyarlarca kopyası gerekir. Bu nedenle parçacıklar bakteri hücrelerinde klonlanırlar ve çok hızlı çoğalan bakteriler kopya makinaları gibi bu parçacıkları çoğaltırlar. Bu şekilde çoğaltılan DNA materyali, özel boya ile muamale edilerek her bir baz çeşitinin (A, T, G, ya da C) lazer ışık altında farklı bir renk vereceği biçimde boyanır, daha sonra parçacıkların elektroforezleri yapılarak büyüklüklerine göre ayrılırlar ve bu süreçte lazer ışını ve kamera bazların boyanma rengini kaydederek 4 renkli kromatogram oluşturulur. Tüm bu işlemler insan eliyle değil, otomatik dizi analiz cihazı kullanılarak yapılmaktadır. Bazlar “okunduktan” sonra bilgisayarlar aracılığıyla dizilim analiz edilir. Katrilyonlarca hesaplama sonucu parçacıkların dizilim bakımından birbirleri ile örtüşen uçları yanyana getirilmek suretiyle dizilim yeniden düzenlenir. Analiz hataları, gen bölgeleri (insan genomunda bilinen fonksiyonel proteinleri kodlayan genler, toplam genomun sadece yaklaşık %5’ini oluşturmaktadır, geriye kalan kısım ise gen aktivitesini kontrol eden ya da henüz fonksiyonu bilinmeyen bölgelerdir), daha önce bilinen genlere ne oranda benzerlik gösterdiği, vb. belirlenir.

Her bir DNA parçası 5 kez dizilim analizinden geçmişse, elde edilen bulgular “taslak” dizilimi oluşturur. Analiz 10 kez yapıldığında ise “final” dizilim (hata oranı 1/10.000) elde edilir. Bugünkü analiz sonuçları %90-95 doğrulukta bir müsvette analiz sonuçlarıdır. Hatalar ve bazı boşluklar halen mevcuttur, yüksek kaliteli referans diziliminin 2003 yılında elde edileceği bildirilmektedir. Ancak, final dizilimin elde edilmesi projenin nihai amacı değildir; bulunan genlerin fonksiyonlarının ve birbirleriyle etkileşiminin anlaşılması çalışmaları sürecektir, buna paralel olarak çeşitli hastalıkların tedavisi için geni ya da kodladığı proteini hedef alan yeni ve etkin ilaçların tasarım ve denenmesine devam edilecektir (sorumlu genin aydınlatılmış olduğu bir çok hastalık için halen bu yönde çalışmalar sürmektedir).

Proje bünyesinde robotiklerin ve bilişim teknolojisinin önemi özellikle not edilmelidir. Sadece insan gücü kullanılarak projenin gerçekleştirilebilmesi neredeyse olanaksızdır. Robot kolları olan yüzlerce makine, aynı anda, DNA parçacıklarını dizilim analizi için ince cam tüplere pompalamaktadır. Bunun yanı sıra, veritabanı ve yazılım geliştirme alanlarındaki ilerlemeler de bu projeye hız kazandırmıştır. Teknoloji ilerledikçe ve dizilim bulguları çok büyük bir hacim tutacak şekilde biriktikçe, eldeki bilgilere sahip çıkmak, organize etmek ve bunları yorumlayabilmek için daha sofistike bilgi işlem kaynaklarına gereksinim olacaktır. Proje ile ilgili tüm araştırmacıların dünyanın her yerinden dizilim bulgularına ulaşım onları kullanabilmeleri, projenin başarısının doğrudan ölçütüdür. Perkin Elmer, Celera Genomics için 1 milyar dolar harcamış, en hızlı analitik cihazları (300 adet) ve yüksek performanslı süper bilgisayar teknolojisini temin etmiştir. Özel bir yazılım ile 80 terabayttan fazla veri işlenebilmiştir. Bu nedenlerle, Celera Genomics’in gen dizilimi analizi yapan diğer tüm laboratuvarlara göre en az 3 kat daha hızlı çalışabildiği ifade edilmektedir. Bunun vurgulanması için, Celera laboratuvarlarının aylık elektrik faturasının 60.000 dolar olduğu belirtilmektedir. Şirket yöneticileri, 9 ay gibi kısa bir süre içinde etnik kökenleri farklı toplam 5 birey için (3 kadın, 2 erkek) 15 milyara yakın baz çiftinin diziliminin tamamlandığını açıklamaktadır.

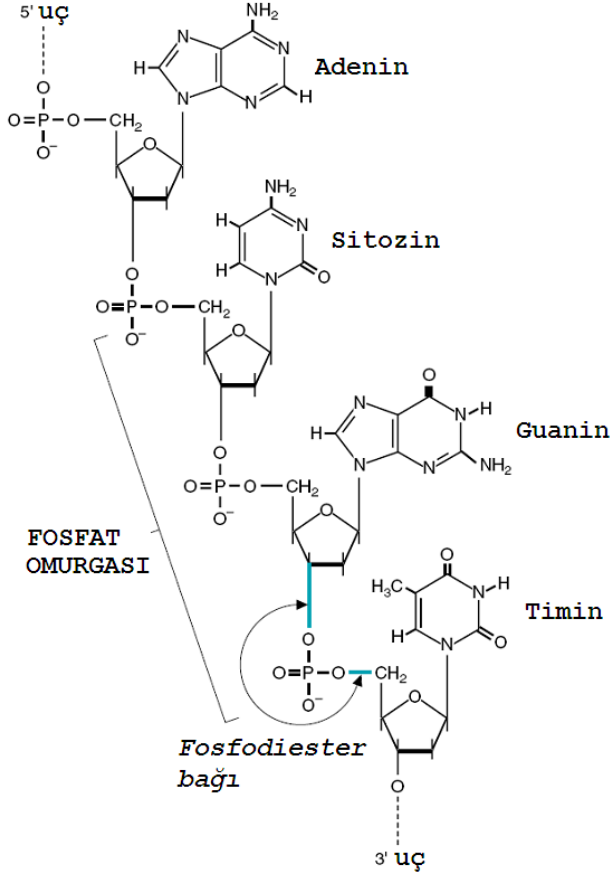
Diğer yandan, insana göre daha çabuk çoğalma özellikleri nedeniyle genlerin kalıtımının daha çabuk ve ucuz biçimde incelenebildiği diğer organizmalarda da (bazı virüsler, en az 30 farklı bakteri türü,

çeşitli mantarlar, protozoalar, yuvarlak kurt, meyve sineği gibi) genom analizleri tamamlanmış ya da sürmekte olup bu “model” organizmalardan elde edilecek bilgilerin insan genom projesine büyük katkısı olacaktır. Tamamlanmış olan genom projelerine bakıldığında, en fazla sayıda canlı genomunun Celera Genomics tarafından çözüldüğü görülmektedir. Mikrobiyal genom programı çerçevesinde; tarım ve hayvancılık sektöründe (verimliliğin artırılmasına yardımcı olan mikroorganizmalar), enerji üretiminde (alkol ve hidrojen üretimi), çevre biyoremediyasyonunda (zehirli çevresel atıkların mikroorganizmaların metabolik aktiviteleriyle temizlenmesi) ve diğer endüstriyel işlemlerde (mikrop hücrelerinin kendilerinin ya da bu hücrelerin ürünleri olan biyokatalizörlerin, çeşitli kimyasalların ve biyoaktif moleküllerin üretilmesi) önemli olan mikroorganizma türlerinin yanısıra fonksiyonları insan genlerine bağımlı, enfeksiyon hastalıklarına neden olan parazit mikroorganizmalar seçilmiştir. Mikroorganizmalar:

Çabuk çoğalma özellikleri nedeniyle, genomlarında tanımlanmış genlerin fonksiyonlarının anlaşılması bakımından ideal organizmalardır. Bu organizmalarda varlığı gösterilen ve insan genlerine yapısal benzerlik gösteren genlerin görevlerinin anlaşılmasında çok yararlı olacaklardır.

Mikroorganizmaların yapı ve fonksiyonlarındaki karmaşıklık seviyesi çok daha düşük olduğundan, yaşam için esas olan minimum gen sayısı anlaşılmaya çalışılmaktadır. Bu sayede, yaşam için kritik

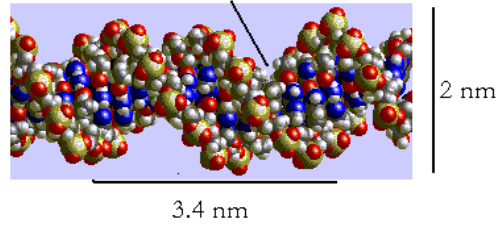
genlerin hangileri olduğu belirlenebilecektir.



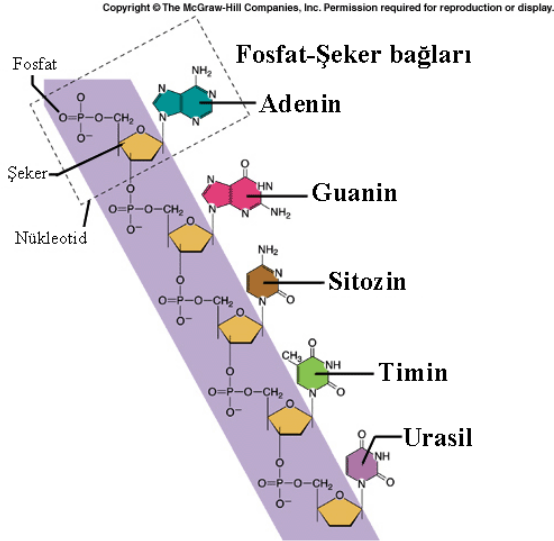
· Analiz edilen mikroorganizmalardan bazıları biyoteknoloji alanında kullanılan (faydalı), diğerleri de tıbbi öneme sahip (zararlı) türler olduklarından bu organizmalardan elde edilen bilgiler toplum yararına kullanılacaktır. Evrimsel mekanizmaların anlaşılması için model oluşturacaklardır.

Şekil: DNA polinükleotid zincirinin bir segmenti.

DNA'nın yapısı onun çeşitli kimyasal reaksiyonlara karşı kararlı olması için oldukça önemlidir.



## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER vW NÜKLEİK ASİTLER



Baz çifti (bc) ortalama ağırlığı (A-T veya G-C)= 650 dalton

1.0  $A_{260}$  = 50  $\mu\text{g/ml}$  çift-zincir DNA (0.15 mM nükleotid)

1.0  $A_{260}$  = 33  $\mu\text{g/ml}$  tek-zincir DNA (0.10 mM nükleotid)

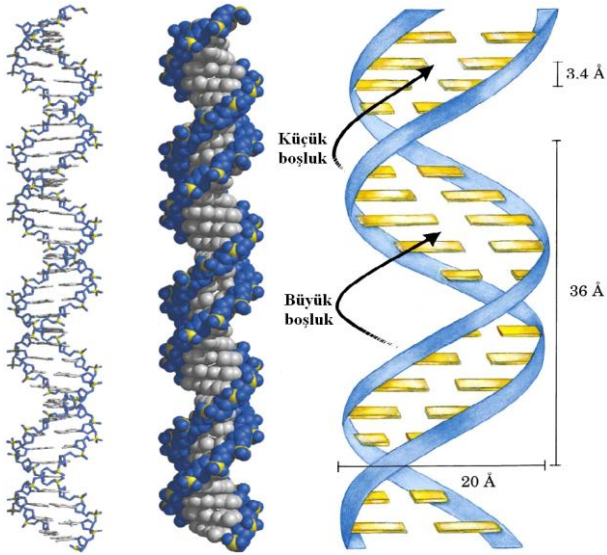
1.0  $A_{260}$  = 40  $\mu\text{g/ml}$  RNA (0.11 mM nükleotid)

1  $\mu\text{g}$  1000 baz-cifti (bc) DNA= 1.52 pmol (pikomol)

1 pmol=  $1 \times 10^{-12}$  mol

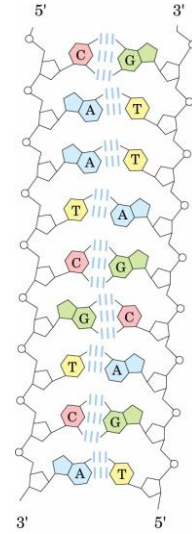
1 kb DNA (1000 bc)  $\cong$  333 amino asitlik bir protein $\cong$

37,000 dalton



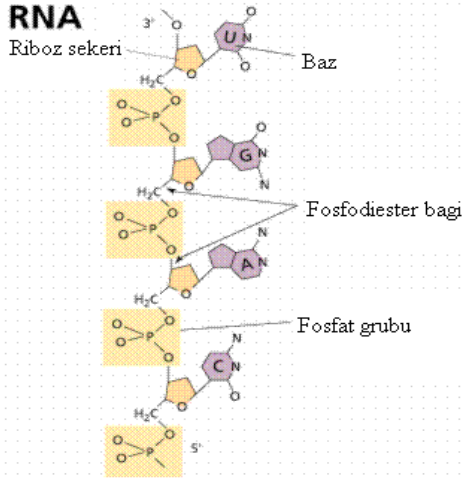
**Şekil:** DNA yapısı için önerilen Watson ve Crick'in modeli.

DNA çifte sarmalında zincirler birbirlerinin tamamlayıcısıdır.

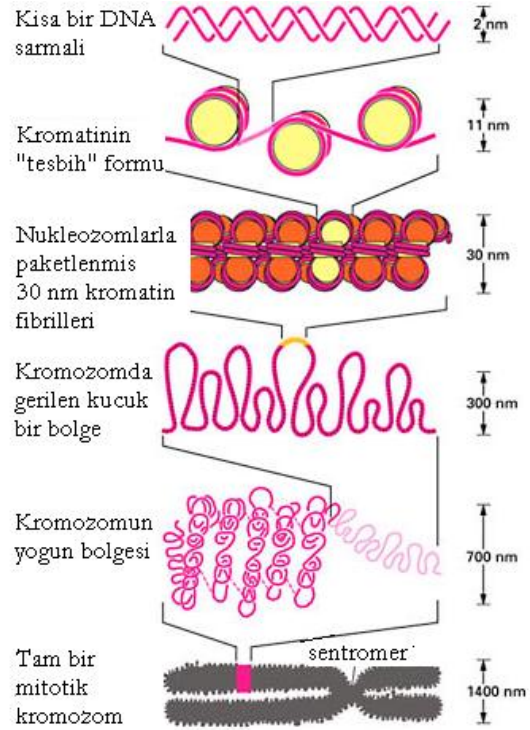




**Şekil:** DNA'nın ileri histon proteinlerle ileri derecede paketlenerek kromozomları oluşturması.

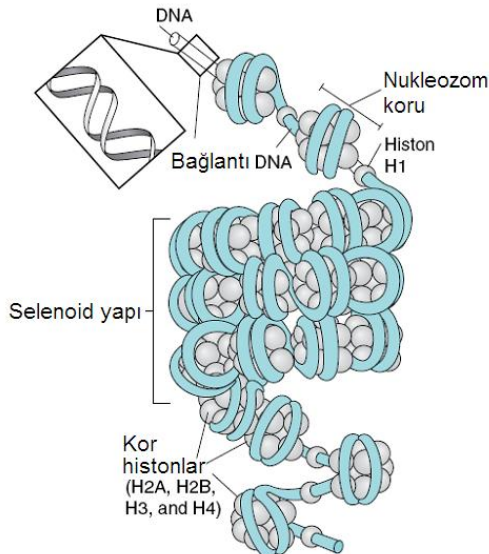


**Şekil:** RNA'nın tek zincir yapısı.



SONUC: her bir DNA molekulu bu şekilde paketlenerek orijinal uzunluktan 50,000 defa daha kısa kromozomu yapar.

DNA baz çiftleri (bc) A=T, G=C (H-bağları)  
 DNA sarmal eni= 2 nm= 20 °A  
 DNA zincirinde komşu iki baz arası=3.4 °A  
 Bir tam donum= 10 baz çifti= 34 °A=3.4 nm  
 Kıvrılma açısı= 36°/baz çifti  
 Bir baz çifti (A-T veya G-C)= 660 Dalton  
 Tipik bir bakteri DNA'sı= 1 mm= 3 x 10<sup>6</sup> baz çifti



**Şekil:** Histon kor'unu ve iki nukleozom arasındaki bağlantıyı gösteren bir polinukleozom yapı.

### Farklı DNA formları

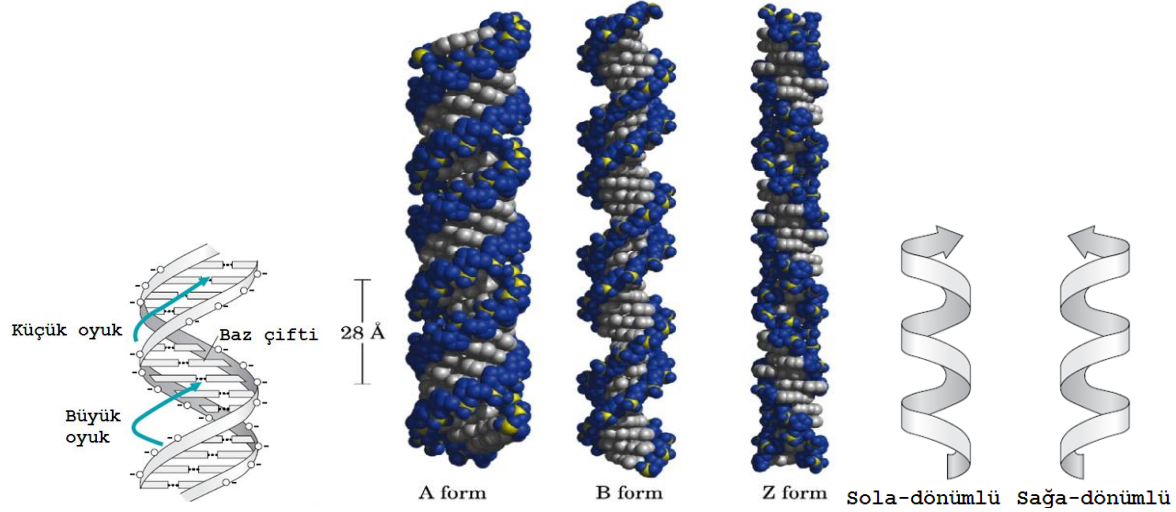
Yapılan çalışmalar DNA'nın 6 formda bulunduğunu göstermiştir (A 'dan E'ye kadar ve Z). Bunların içerisinde en önemlisi Watson-Crick tarafından önerilen B-model'dir. Bunun dışında A-DNA ve Z-DNA aşağıda tanımlanmıştır. Yapılan çalışmalarda içte yer alan bazların tam bir düzlem teşkil etmediği ve aralarında çeşitli açılarla yerleştiği görülmüştür.

**B-DNA (Watson-Crick modeli):** Sağ yönlü dönüşümlü olup fizyolojik şartlar (düşük tuz, yüksek hidrasyon derecesi) altında bulunan şeklidir. Büyük bir de küçük oyuk olmak



## Bölüm 11:NÜKLEOTİDLER ve NÜKLEİK ASİTLER

üzere iki oyuk içermektedir. B-DNA'nın bir tam dönüşümünde 10 baz çifti bulunur ve 3.4 Å uzunluğa sahiptir. DNA'nın çapı 2 nm'dir.



**Şekil:** DNA'nın farklı formları. A ve B formları sağa-döner formlarda iken, Z formu sola-dönümlüdür. Yaygın bulunan doğal formu B formu olup, DNA'nın "Watson-Crick modeli" adı da verilir.

**A-DNA:** Genelde su kaybetmiş (nem oranı % 75'in altındaki) DNA fibrillerinde görülür. A-DNA, B-DNA'da olduğu gibi sağa-döner bir yapı gösterir. Bir tam dönüşümünde 11 nükleotid bulunur. Sarmal yapısı daha geniş ve daha kısadır. Farklılık riboz ünitelerinden kaynaklanmaktadır. Furan halkasındaki 4 atom bir düzlem içerisinde yer alırken beşincisi düzlemin üstündedir. Bu şekilde, 2. C düzlemin üstünde olması halinde C2'-endo, 3. C'nun düzlemin üstünde olması halinde C3'-endo denilmektedir. A-DNA da C3'-endo şeker üniteleri yer alırken B-DNA'da C2'-endo bulunmaktadır. Şeker ünitesinin bu durumundan dolayı 19°'lik bir eğilmeye yol açmaktadır. Bunun sonucunda fosfat grupları sarmalde daha az su molekülü bağlanmaktadır. Yalnız, A-tipi sarmal su kaybetmiş DNA'ya özgü değildir, çift katlanmış RNA'da ve RNA-DNA hibritlerinde benzer yapı görülmektedir. Ribozdaki 2-OH grubu sterik (yapısal konum) olarak Watson-Crick modeline benzer yapının oluşmasına engel olmaktadır.

**Z-DNA:** Sola döner bir sarmal olup bu DNA modelinde fosfat atomları zig-zag bir dizilim göstermektedir. Bu da bunu yapan nükleotidlerin mono değil, bir dinükleotid olduğunu gösterir. Bir dönüşümünde 12 nükleotid birimi yer alır. Ayrıca Z-DNA, sadece tek bir derin helikal oyuk içermektedir. Z-DNA genelde termodinamik olarak istenilmeyen bir yapıdır. Ancak Z-form dönüşümü, sitozinin C-5'unun metilasyonu ile muhafaza edilir. Bu modifikasyon daha çok ökaryotlarda görülür. Z-DNA'nın bu kısmında küçük bir boşluk doldurulmakta ve hidrofobik interaksiyonları artırmaktadır. B-DNA'da bulunan metil grup su ile çevrili bulunmaktadır ve bu da istenilmeyen bir durumdur.

### Farklı DNA formlarının özellikleri

	A form	B form	Z form
Sarmal yapı	Sağa dönüştü	Sağa dönüştü	Sola dönüştü
Çapı	~26 Å	~20 Å	~18 Å
Her tam dönüşteki baz çifti sayısı	11	10.5	12
Baz çiftinin sarmal uzunluğuna katkısı	2.6 Å	3.4 Å	3.7 Å
Baz çiftinin eksenden sarması	20°	6°	7°

## 12 KARBOHİDRATLAR

Doğada yaygın olarak dağılmış ve en büyük kütesel miktarlarda bulunan biyomoleküllerdir. **Sakkarit** olarak da bilinirler. Kimyasal olarak hem amino asitlerden ve hem de nükleotidlerden daha basit moleküllerdir. Element olarak sadece karbon, hidrojen ve oksijen içerirler. Aynı zamanda güneş enerjisinin “fotosentez” olayında kullanılması ile inorganik karbon (CO<sub>2</sub>), hidrojen-oksijen (H<sub>2</sub>O)’den meydana gelen ilk organik moleküller karbohidratlardır. Bundan dolayı canlıların temel enerji kaynağıdır.

Her ne kadar C<sub>n</sub>H<sub>2n</sub>O<sub>n</sub> genel formülü ile tanımlanırlarsa da, bu çoğu zaman yanlış anlaşılmalara neden olur. Çünkü bazı moleküller bu tanımlamaya uydukları halde (örneğin formaldehit CH<sub>2</sub>O, laktik asit C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub>, gibi) karbohidrat değildirler. Aynı zamanda karbohidratlar modifiye olmuşlarsa (örneğin, deoksiriboz C<sub>5</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>) yukarıdaki tanımlamaya uymazlar. Karbohidratlar en uygun olarak “**polihidroksi aldehit**” veya “**polihidroksi keton**” olarak adlandırılabilirler. Bu nedenle karbohidratları başka özelliklerini de belirterek tanımlamamız gerekir. **Karbohidratlar aktif aldehid veya keton grubuna sahip polialkollerin oluşturduğu maddelerdir.** Aldehitlerde karbonil oksijen (-CHO) uçtaki karbon atomu ile birleşmişken, ketonlarda karbonil oksijen iç kısımdaki bir karbon atomuna bağlıdır (-C=O). Doğada karbohidratlar monosakkarit, oligosakkarit (2-10 monosakkarit) ve polisakkarit halinde bulunurlar.

Monosakkaritler, basit şekerler olarak bilinirler. Yapılarında aldehid veya keton grubu taşımalarına göre aldo şekerler (aldoz) ve keto şekerler (ketoz) olmak üzere 2 gruba ayrılırlar. Ayrıca her bir

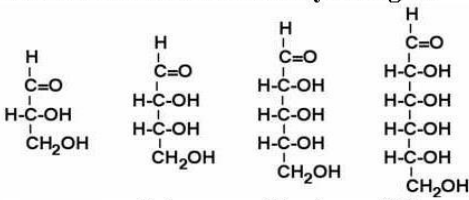
grupta karbon sayısı 3 ila 7 arasında değişen şekerler bulunur. Glukoz, monosakkaritleri temsil eden en önemli şekerdir. Metabolik olaylarda karbohidratlar glukozla çevrilmek suretiyle kullanılır.

Bu nedenle anlattıklarımız glukoz üzerine odaklanacak ve yeri geldikçe diğer bileşiklerle ilişki kurulacaktır. Keto grubu içeren monosakkaridin isminin sonuna “üloz” eki eklenir. Bu bilgiler ışığında aşağıdaki düzenleme yapılabilir.

Bir monosakkarit yapısındaki karbon atomu sayısı ve fonksiyonel karbonil grubu (aldoz veya ketoz)’una göre belirlenir. Monosakkaritlerin omurgası dallanmamış bir karbon zincirinden oluşmuştur ki, karbon atomlarından biri bir oksijen atomuna çift bağ yapmıştır. Bu gruba **karbonil grubu** denir. Geriye kalan karbon atomlarının herbirine bir hidroksil grubu ve hidrojen bağlıdır. Canlılarda karbohidratların D-formu (örneğin D-glukoz) bulunur (amino asitlerin canlıda L-formunda olduklarını hatırlayınız). Bu yapı, karbonil

### Monosakkaritlerin sınıflandırılması

Zincirdeki karbon atomu sayısına göre

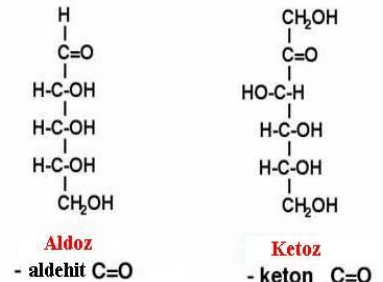


Bunlar aldoz veya ketoz şekerleri olabilirler

<u>Karbon sayısı</u>	<u>Formülü</u>	<u>Aldoz</u>	<u>Ketoz</u>
Triozy	C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	Gliseraldehid	Dihidroksi aseton
Tetrozy	C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	Eritroz	Eritrülöz
Pentoz	C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	Riboz	Ribülöz
		Ksiloz	Ksilülöz
Heksoz	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	Glukoz	Früktöz
Heptoz	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>		Sedoheptülöz

### Monosakkaritler

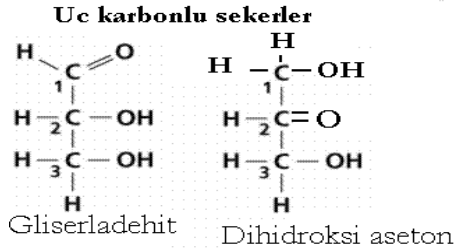
C=O grubunun pozisyonuna bağlı olarak



denir. Geriye kalan karbon atomlarının herbirine bir hidroksil grubu ve hidrojen bağlıdır. Canlılarda karbohidratların D-formu (örneğin D-glukoz) bulunur (amino asitlerin canlıda L-formunda olduklarını hatırlayınız). Bu yapı, karbonil

## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR

karbon atomuna en uzak alfa-karbon atomunun yapısına göre belirlenir. Yani karbonil grubunun bir aldehit olması halinde monosakkarit **aldoz**, karbonil grubunun keton olması halinde ise o monosakkarit **ketoz** olarak adlandırılır:

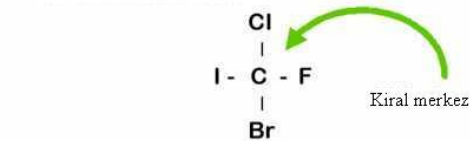
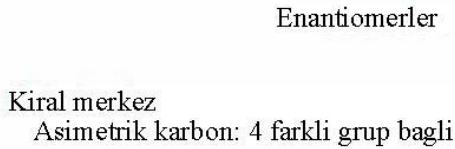


Üç karbonlu bir monosakkarite **trioz** (örneğin, gliseraldehit), dört karbonluya **tetroz** (örneğin, eritroz), beş karbonluya **pentoz** (örneğin, riboz, ksiloz, arabinoz) altı karbonluya ise **heksoz** (örneğin, glukoz, mannoz, galaktoz gibi) denir:

En basit yapıli monosakkaritler olan 3 karbonlu **gliseraldehit** bir aldoz iken, **dihidroksi aseton** bir ketozdur:

Dihidroksi aseton hariç monosakkaritler asimetrik alfa karbon atomlarına sahiptirler. Yukarıda da görüldüğü gibi gliseraldehit ortadaki karbon atomundan dolayı iki farklı optik izomere sahiptir. Bunlara **enantiyomerler** denir.

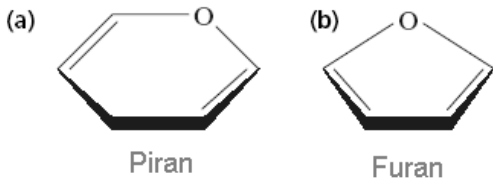
Genellikle n sayıda asimetrik karbon atomu içeren bir monosakkaritin stereoisomer sayısı  $2^n$  olarak ifade edilir. Buna göre, glukoz 4 adet asimetrik karbon atomuna sahip olduğundan, bu şekerin izomer sayısı 16'dır.



Stereoizomerizmin olması için en az bir asimetrik karbon atomuna ihtiyaç vardır

Glukozun diğer generik ismi **'dekstroz'** olup, doğada en yaygın bulunan organik moleküldür.

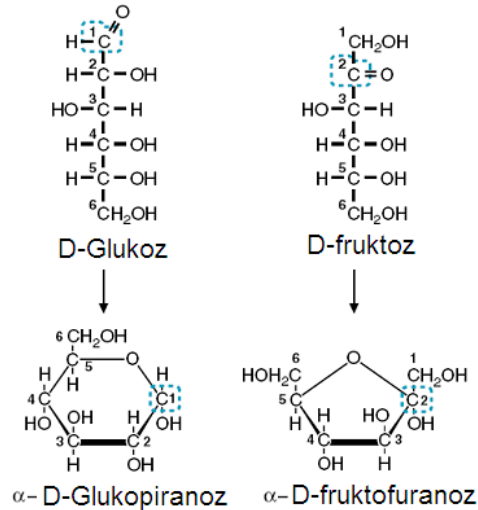
Yukarıda da tanımladığımız gibi 6 karbondan meydana **Şekil: Glukoz ve fruktozun oluşturduğu piranoz ve**



**Şekil: Piran (a) ve furan (b) halkası.**

Solüsyonda glukoz yandaki gibi bir **piran** halkası şeklinde bulunur ve bu yapıya **piranoz** denir (1. pozisyonadaki karbonil karbonla 5. pozisyonadaki karbon atomu arasında

**Enantiyomerler**  
**Stereoizomer çiftleri**  
İsimlerinin başına D- veya L- getirilir  
Bunlar üst üste çakışmayan ayna görüntülerdir

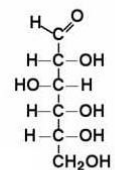


**Şekil: Glukoz ve fruktozun oluşturduğu furanoz halkası. Anomerik karbonlar işaretlenmiştir.**

geldiğinden ve bir aldehit şeker olduğundan **"aldoheksoz"** olarak da tanımlanabilir:

- Bir aldoheksoz şekerdir
- Ayrıca dekstroz, üzüm şekeri ve kan şekeri olarak da bilinir
- Beslenmemizdeki en önemli şekerdir
- Doğada en çok bulunan organik maddedir
- Kandaki seviyesi % 0.1 kadar yüksek olabilir

**D-glüköz**



bağ kurulur). Fruktoz ise **furan** halkası şeklinde bulunur ve bu yapıya **furanoz** denir (2. pozisyonundaki keto karbonla 5. pozisyonundaki karbon atomu arasında bağ kurulur).

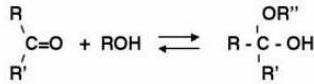
Piranoz halkası aldehit ve alkol grubu arasındaki bir reaksiyon sonucu **hemiasetal** denen yapılar ortaya çıkar. Bildiğiniz gibi aldehit ve ketonlar alkollerle reversibl olarak reaksiyona girerek sırası ile hemiasetal ve **hemiketalleri** verir.

**Karbohidratlar halkasal yapı oluşturabilirler**

Bir çok şeker için yaygın yapı halkasal yapıdır

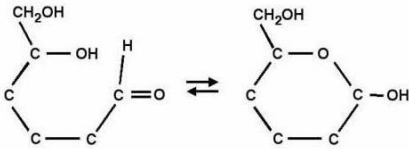
**Hemiasetal**- Alkol ve alditlerden oluşurlar

**Hemiketal**- Alkol ve ketonlardan oluşurlar



Monosakkaritlerde aynı molekül üzerinde hem OH (alkol grubu) ve hem de C=O bulunduğundan, sulu ortamda ayrı uçlarda bulunan bu iki grup arasında oluşan reaksiyon sonucu, molekül halkasal bir forma dönüşür:

**Molekül içi halkasallaşma**

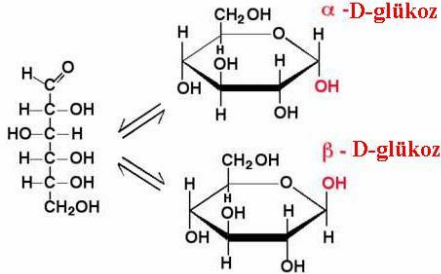


Oluşan OH halkasının alt veya üstünde olmasına göre biri birinin **anomeri** iki form oluşur

Bu iki form  $\alpha$  ve  $\beta$  formlar olarak adlandırılır

•  $\alpha$  - formunda OH grubu  $CH_2OH$  grubuna göre aşağıda bulunur (trans)

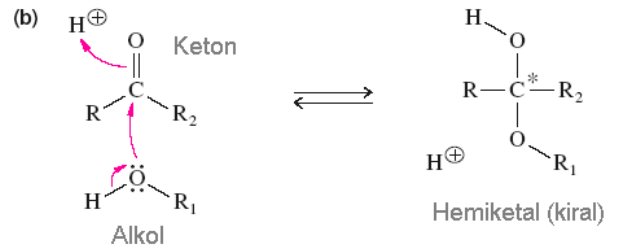
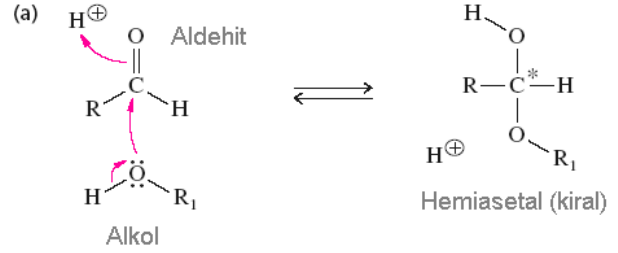
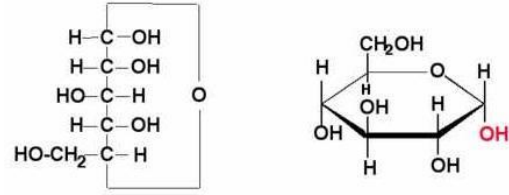
**D-glüköz'un halkasal yapı kazanması** ıkarıda



Ancak, galaktoz ve mannoz birbirlerinin epimeri değildirler. Çünkü her ikisi biri birine iki karbon atomuna bağlı grupları konfigürasyonu bakımından farklılık gösterir.

**Fischer ve Haworth gösterimleri**

$\alpha$  -D-glucose



**Şekil:**  
Bir

*hemiasetal oluşturmak üzere bir alkolle bir aldehitin reaksiyonu (a), ve bir hemiketal oluşturmak üzere bir alkolle bir ketonun reaksiyonu. Yıldızlar yeni oluşan kiral merkezleri göstermektedir.*

**Galaktoz** ve **mannoz** da iki yaygın aldohexoz olup glukozun **izomer**leridir. Bu iki şeker aynı zamanda glukozun birer **epimer**leridir. Çünkü her ikisi de glukozdan *sadece bir karbon atomuna bağlı grupların konfigürasyonu ile farklıdır:*

**D-glüköz'a karşı D-galaktoz**



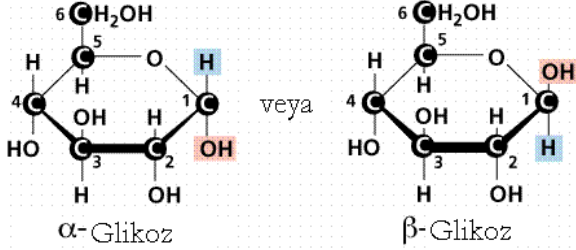
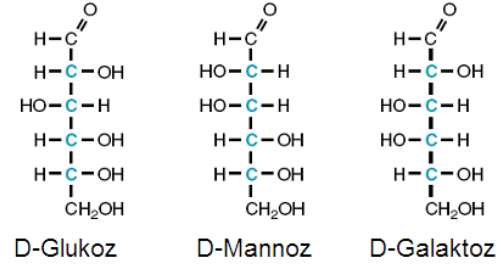
**Farkı bulabilirmisiniz ?**  
**Vucudunuz bu farkı kolay bulur!!**  
**Çünkü, galaktozu sindiremezsiniz.**  
**Önce glüköze çevrilmesi gerekir**



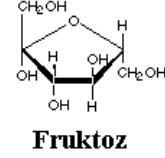
## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR

**Şekil:** Karbohidratlarda stereoizomerlik. Bu karbohidratların üçü de aynı kimyasal formüle ( $C_6H_{12}O_6$ ) sahiptir. Ancak, asimetrik karbon atomuna bağlı hidroksil (OH) grubunun pozisyonu bakımından farklılık gösterirler.

Bazen **levuloz** olarak da bilinen **fruktoz** yine en yaygın şekerlerden biridir. Ancak, fruktoz bir **ketoheksoz**dur:



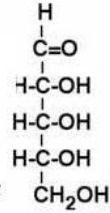
Fruktoz solüsyonda yarıdaki gibi bir **furan** halkası şeklinde bulunur ve bu yapıya **furanoz** denir. Şekerlerin bu yapısal (halkasal) formları termodinamik olarak oluşmaya daha elverişli olduğundan, şekerlerin lineer formları solüsyonda hemen hiç bulunmaz. Konuldukları sıvı ortama bağlı olarak monosakkaritler  $\alpha$  veya  $\beta$  formunda bulunabilirler ve bir form diğerine **mutarotasyon** denen bir olayla dönüşebilir:



### D-riboz

Genetik materyalin yapısına giren önemli bir şeker

- Bu şeker enerji kaynağı olarak kullanılmaz; RNA'nın omurgasını oluşturur
- C-2'deki OH grubu çıkarıldığında DNA'nın yapısına giren D-deoksiriboz oluşur

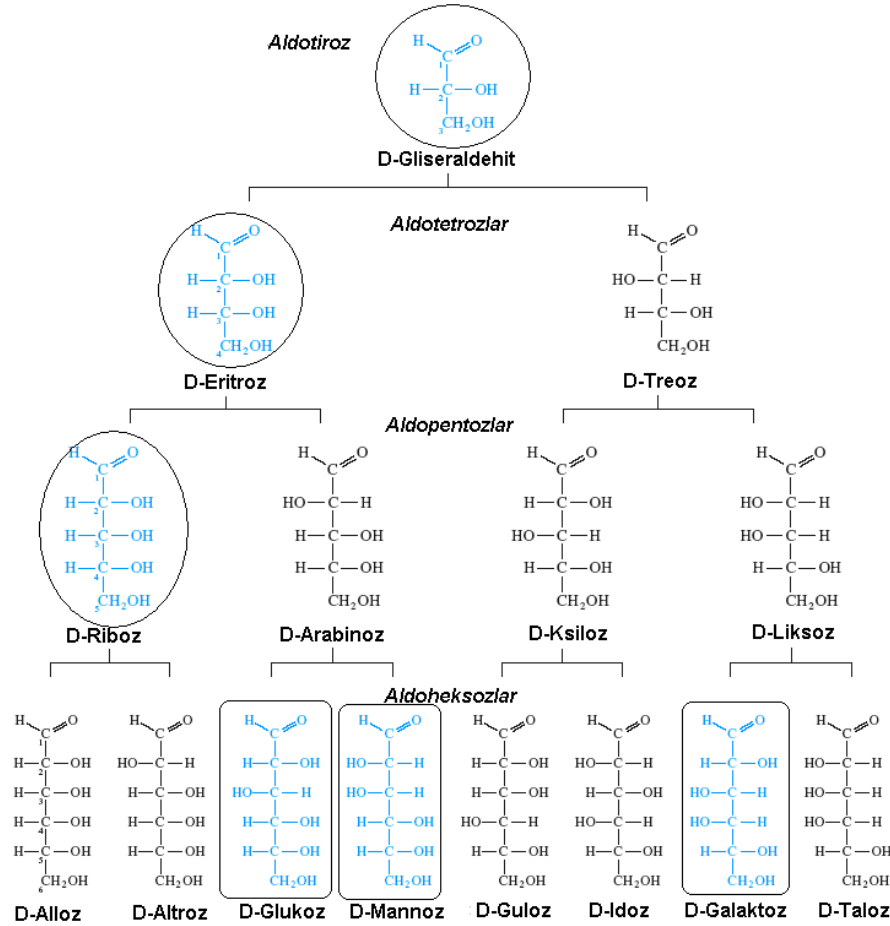


Biyolojik olarak önemli iki karbonhidrat bildiğiniz gibi DNA ve RNA'nın yapısına giren **deoksiriboz** ve **riboz**dur. Nükleik asitler konusunda bu şekerlere daha detaylı değineceğiz.

Modifiye olmuş monosakkaritlere diğer örnek olarak aminoşekerleri verebiliriz. Örneğin,

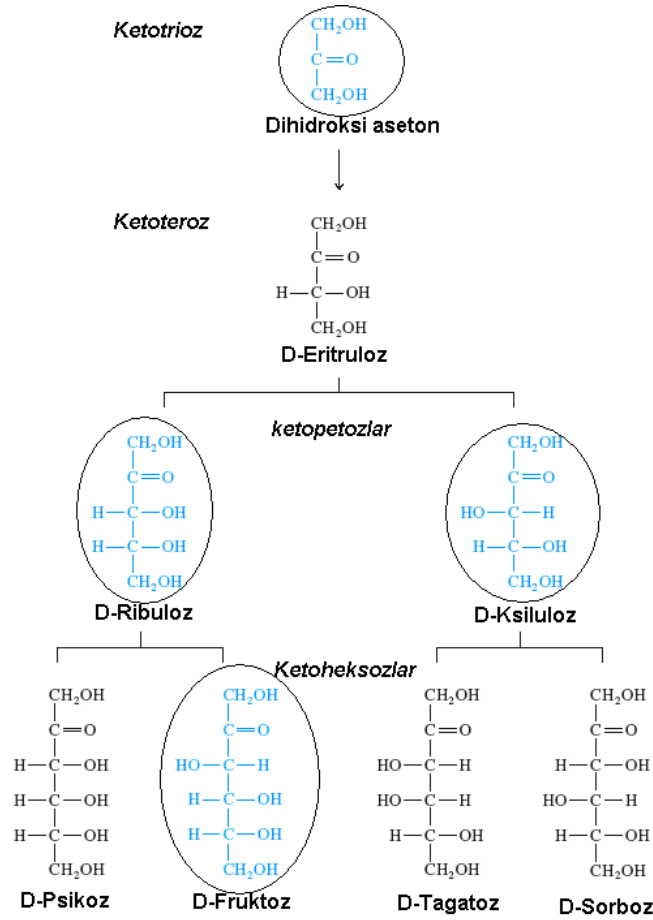
glukozaminlerde bir hidroksil grubu (OH) yerine bir amino grubu (NH<sub>2</sub>) grubu gelmiştir. Bu çeşit şekerler daha çok kabuklu hayvanların kabuğundaki (böcekler, vb) **kitin** tabakasında bulunurlar.

Canlı sistemlerde aynı zamanda asidik (oksidize olmuş) ve alkolik (redüklenmiş) şekerler de vardır. Örneğin, üronik asitler mukopolisakkaritlerin yapısına girerler. Mukopolisakkaritler kemik, kartilaj ve deride büyük miktarlarda bulunurlar. Mannitol indirgenmiş bir şeker olup polihidrik bir alkol yapısına sahiptir. Bu şeker 1. karbon atomundaki alkol grubu ile mannozdan farklıdır.



**Şekil:** Üç karbonludan 6 karbonluya kadar olan D-aldozların Fischer projeksiyonları (gösterimleri). Halka içinde gösterilen şekerler biyokimya çalışmalarında en önemli olanlardır.

## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR



**Şekil:** Üç karbonludan 6 karbonluya kadar olan D-ketozların Fischer projeksiyonları (gösterimleri). Halka içinde gösterilen şekerler biyokimya çalışmalarında en önemli olanlardır.

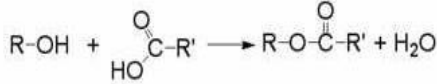


## Glükoz ve diğer monosakkaritlerin verdiği reaksiyonlar

- **Oksidasyon-redüksiyon**, Bu şekerlerin metabolik olarak tamamen yıkımı için gerekli reaksiyonlar
- **Esterifikasyon**, Fosfat esterlerin yapımı
- **Amino türevleri**, Yapısal malzeme ve glükoprotein yapımı
- **Glikozid oluşumu**, Monosakkaritlerin birbirine bağlanarak polisakkaritleri oluşturmaları

### Esterifikasyon

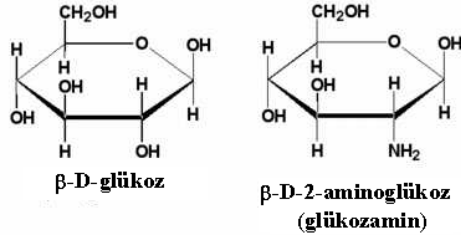
Esterler hidroksil gruplarının (örneğin alkollerin) asitlerle reaksiyonları sonucu oluşurlar



Karbohidratların hidroksil grupları alkollerinkine benzer reaksiyon verirler

### Amino türevleri

Karbohidrattaki bir hidroksil grubu yerine bir amino grubu girmesi ile oluşurlar



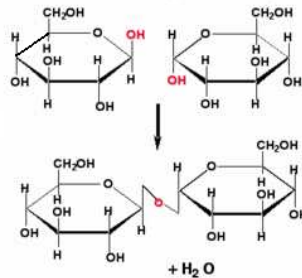
### Glikozid oluşumu

Halkasal monosakkaritlerin  $\alpha$  ve  $\beta$  OH grubu başka bir monosakkarit üzerindeki OH grubu ile bağ oluşturabilir

Glikozidik bağ

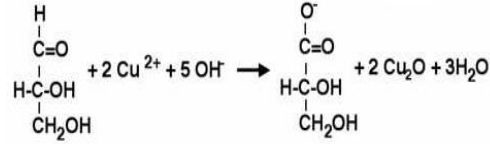
Şeker -O- Şeker

Oksijen köprüsü



### Oksidasyon-redüksiyon

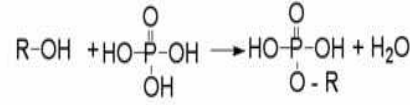
Aldehit şekerler (redüklenen) şekerler kolayca oksidize olurlar ve Benedict'in sıvısı ile reaksiyona girerler



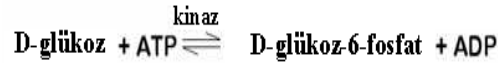
Kırmızı bir presipitatin oluşması şekerin varlığını gösterir (özellikle idrarda şeker tayininde)

Diğer önemli testler: Tollen ve Fehling solüsyonları

### Biyolojide en önemli karbohidrat esterleri fosfat esterleridir



**Örnek:** ATP'den fosforil grubu bir kinaz (heksokinaz) enzimi yardımı ile D-glüközla bir ester oluşturur



### Amino şekerlerin kullanımları

- Bakteri hücre duvarının yapısal malzemesi
- Böcek ve kabuklu hayvanların dış koruma tabakası (kitin polimeri) yapısına girer
- Kondroitin sulfat (bir kartilaj maddesi)' in esas yapısal malzemesi
- Glikoprotein ve glikolipidlerin yapısına girerler

Glikozidik bağın tipi C-1 OH grubunun pozisyonuna bağlıdır

$\alpha$  glikozidik bağ

C-1  $\alpha$  OH ile C-4 OH arasında

$\beta$  glikozidik bağ

C-1  $\beta$  OH ile C-4 OH arasında



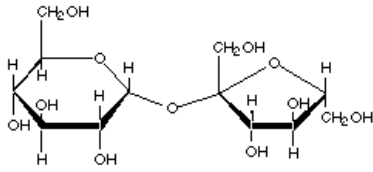
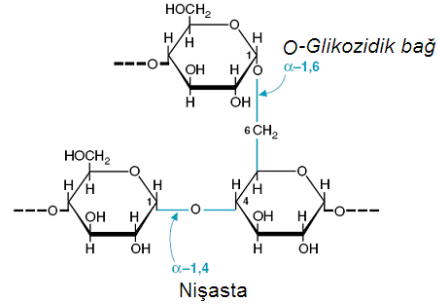
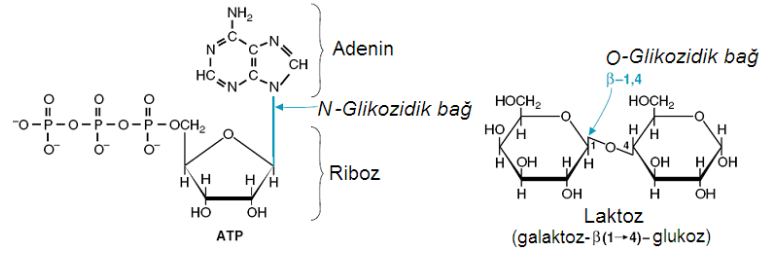
C-4 ucundaki OH grubu, monosakkaritin oryantasyonuna göre yukarıda veya aşağıda olabilir

## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR

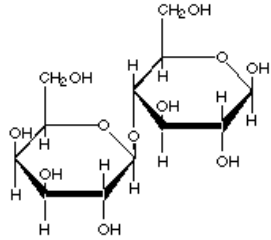
### DİSAKKARİTLER ve OLİGOSAKKARİTLER

Doğada en çok bulunan disakkaritler **sükroz** ve **laktoz**dur. Sükroz (çay şekeri) bitkiler tarafından glukoz ve fruktozdan yapılır. Bu iki şeker birbirlerine glukozidik bir bağ ile ( $\alpha$ -1,2) bağlanırlar (iki monosakkarit arasındaki OH gruplarından bir su molekülü ayrılması ile):

Şeker kamışının ve şeker pancarının kütlesinin % 20'ye kadarı sükroz olabilir. Sütte bol miktarda bulunan laktoz glukoz ve galaktozdan meydana gelmiştir. Her iki karbonhidrat birbirine  $\beta$ -1,4 glukozidik bağı ile bağlanmışlardır.

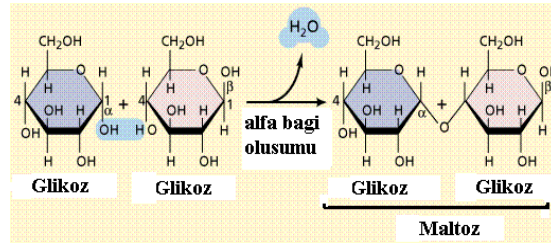


(glucose (α1-->2) fructose)



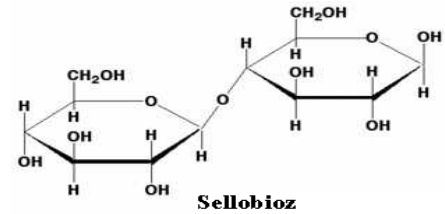
(Galactose (β1-->4) Glucose)

**Maltöz** (glukoz( $\alpha$ ,1-4)glukoz) ve **sellobioz** (glukoz( $\beta$ ,1-4)glukoz) diğer iki disakkarit olup (çimlenen tohumlar hariç) doğal olarak oluşmazlar. Bu şekerler ancak ticari olarak nişasta ve selülozdan elde edilirler. Maltöz  $\alpha$ -1,4, sellobioz ise  $\beta$ -1,4 bağları ile bağlı iki glukoz molekülünden meydana gelmişlerdir.



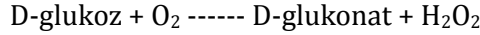
Bu bağlardan dolayıdır ki glukozun  $\alpha$ -1,4 bağları ile bağlanmasından oluşan polimerler (örneğin, glikojen, nişasta) hayvan ve bitkiler için hazır

enerji rezervleri iken, glukozun  $\beta$ -1,4 bağları ile bağlanması ile meydana gelen polimerler (örneğin selüloz) daha çok yapısal görevlere yönelik olup birçok canlı tarafından yıkılamazlar. Geviş getiren hayvanların selülozu yıkmaları onların midesindeki bakterilerin bu bağları parçalayabilen enzimler salgılamasındandır (karıncalar bile odundaki bu selülozu parçalayacak bakteriler sayesinde bu sindirimi gerçekleştirirler). Selüloz bu şekilde parçalanmasaydı, ölüm vejetasyon önemli çevresel ve ekonomik problemlere neden olacaktır.



Monosakkarit ve disakkaritlerin çoğu etkili redükleyici maddelerdir. Disakkaritlerde en az bir redükleyici aldehit veya keton grubu glukozidik bağın yapısında rol almaz. Ancak, sükrozda her iki grup da bu bağın yapısına girdiğinden bu disakkarit redükleyici bir disakkarit değildir. Monosakkaritler demir ( $Fe^{+3}$ ) ve bakır ( $Cu^{+2}$ ) gibi zayıf oksitleyici maddelerle oksitlenebilirler. Burada karbonil karbon karboksilik aside oksidize olur. Şeker tarafından indirgenen demir veya bakırın miktarı şekerin miktarı ile ilişkilendirilerek solüsyondaki (veya kandaki) şeker miktarı

bulunur (**Fehling'in reaksiyonu** bu temele dayanır). Ancak son yıllarda kan şekerinin ölçümü daha pratik ve hassas olan enzimatik (glukoz oksidaz) bir reaksiyonla tayin edilmektedir:



Reaksiyonunda da görüldüğü gibi açığa çıkan hidrojen peroksit miktarı spektrofotometrik olarak belirlenip dolaylı olarak glukozun miktarı belirlenir.

Genellikle sadece şekerlerin tatlı bir özelliğe sahip oldukları sanılır. Bazı maddeler vardır ki karbonhidrat olmadıkları halde tatlıdır. Örneğin, iki amino asitten (aspartik asit ve fenilalanin) oluşan ve ticari olarak **aspartam** adı altında pazarlanan madde sükrözden 200 kat daha tatlıdır. Yapıya giren amino asitlerin her ikisi de L-amino asittir (proteinlerin yapısına göre amino asitler gibi). L-amino asitlerle D-amino asitlerin karışımından veya tamamen D-amino asitlerden oluşan peptidler acıdır. **Sakkarin** de şeker olmayan diğer bir tatlı madde olup sükrözden yaklaşık 500 kat daha tatlıdır.

### Ne kadar tatlı !!!

ŞEKER	Sükroz (cay şekeri)'ine göre tatlılık
Laktoz	0.16
Galaktoz	0.32
Maltoz	0.33
Sükroz	1.00
Fruktoz	1.73
Aspartam	200
Sakkarin	500

Bu çeşit maddeler çoğu zaman metabolize olmadıklarından sadece tatlandırıcı olarak kullanılırlar. Dolayısı ile besinsel değerleri fazla değildir.

### POLİSAKKARİTLER

En iyi bilinen polisakkaritler D-glukozun polimerleridir. Bunlar enerji rezervleri olarak (örneğin, hayvanlarda **glikojen**, bitkilerde **nişasta**) kullanılırlar. Glikojen  $\alpha$ -1,4 glukoz alt ünitelerinden ve  $\alpha$ -1,6 dallanmalarından oluşur. Bu dallanmalar her 8-12 glukoz alt ünitesinde bir tekrarlanır. Bu hali ile amilopektinin küçültülmüş bir modeline benzer. Hayvansal nişasta olarak da bilinir. Ancak bu özelliğine rağmen bazı maya ve mantarlarda bulunduğu tespit edilmiştir. Glukozun depo edilmiş şekli olup insanda karaciğer ve kas dokusunda bulunur. İnsanlarda glikojen kişinin beslenme durumuna bağlı olarak kas ve karaciğerde değişik miktarlarda bulunur. Glikojenin sentezi için glukozun aktif hale gelmesi gerekir. Bunun için glukozun uridin difosfata (UDP) bağlanması gerekir. UDP burada ATP'ye benzer bir fonksiyon yapar. Glikojen ve nişastanın enerji molekülleri olarak kullanımını metabolizma konusunda işleyeceğiz.

#### Polisakkaritler

##### • Depo polisakkaritleri

Enerji depolama; glikojen ve nişasta

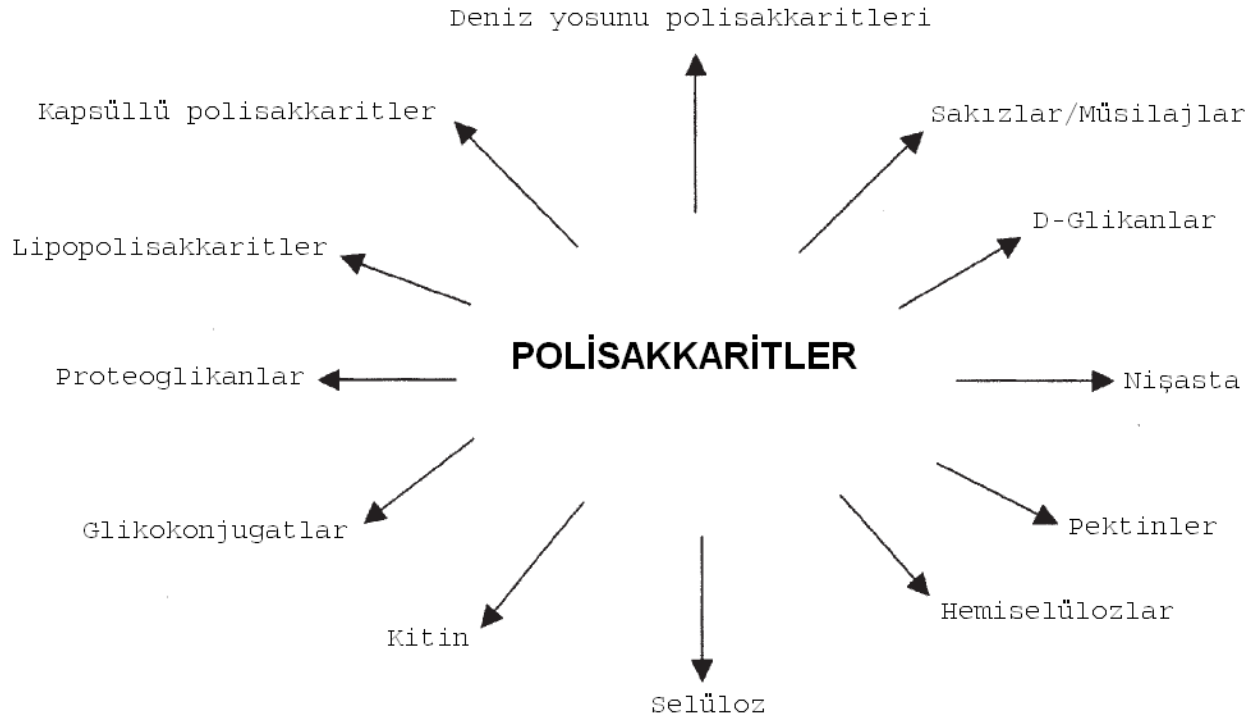
##### • Yapısal polisakkaritler

Hücreyi koruyucu duvar ve motor yağının sürtünmeye karşı fonksiyona benzer fonksiyon (eklemler de); seluloz ve mukopolisakkaritler

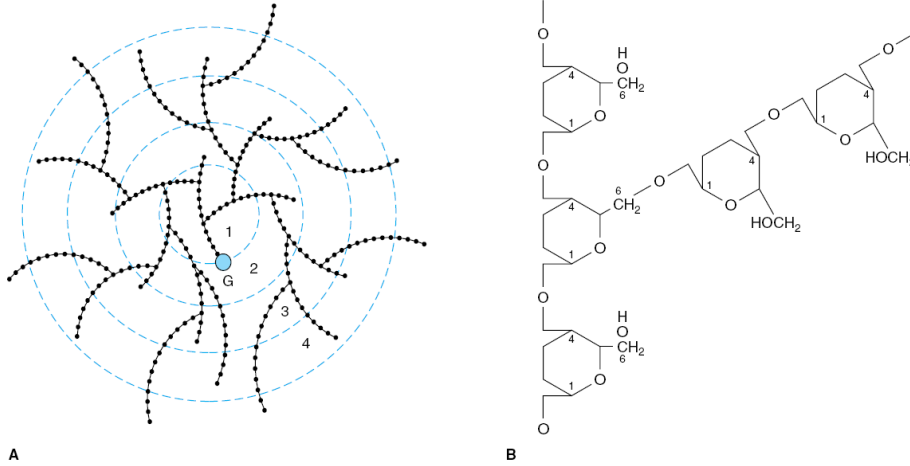
##### • Yapısal peptidoglikanlar

Bakteri hücre duvarı

## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR



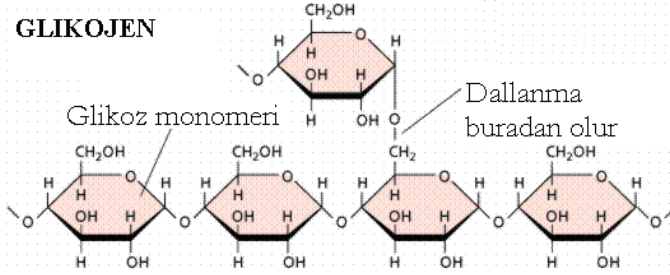
**Şekil:** Polisakkaritlerin moleküler çeşitliliği.



**Şekil:** Glikojenin molekülü. A, Genel yapı. B, Bir dallanma noktasındaki detay. Molekül 21 nm yarıçaplı bir disk şeklinde olup elektron mikroskobu ile görülebilir. Molekül ağırlığı  $10^7$  dolaylarında olup, her biri 13 glukozdan oluşan polisakkarit zincirlerine sahiptir. Zincirler dallanmış veya dallanmamış olabilir ve 12 tabakalı bir yapı oluştururlar (şekilde sadece 4 tabaka gösterilmiştir). Dallanmış olanlar iç kısımda dallanmamış zincirler ise dış bölgede bulunurlar. G= Glikojenin: glikojen sentezinde primer molekül olarak görev yapar.

Nişasta **amiloz** ve **amilopektin** polimerlerinin bir karışımıdır (4000 kadar glukoz monomeri olabilir). Her iki polimer de salt glukoz ünitelerinden meydana gelir. Maltoz (glukoz + glukoz) amilozun yapısal ünitesidir.

**GLIKOJEN**

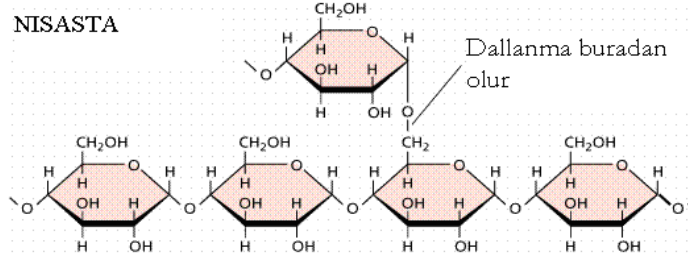


**Şekil:** Nişastanın yapısı. Amiloz helksel bir döngü gösterirken (A), amilopektin 1→6 dallanma noktalarına sahiptir.

Amilopektin ise amilozun dallanmış formudur ve glikojene benzerlik gösterir. Ancak amilopektin glikojene göre daha az yoğun bir paketlenme gösterir. Bitkisel kaynaklıdır. Amiloz nişastanın % 20-30 unu

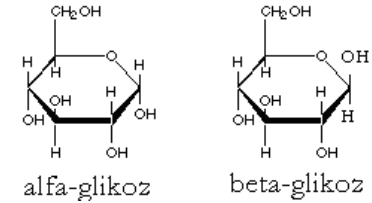
meydana getirir. Eriyebilen nişasta ismini de alır. Granüler yapıdadır ve bu granüller birbirine  $\alpha$ -(1→4) glukozidik bağla bağlanmış glukoz moleküllerinden oluşmuştur. Nişastanın içeriğindeki ikinci yapı ise amilopektin'dir. Bu madde nişastanın %60-70'lik kısmını oluşturur ve birbirlerine  $\alpha$ -(1→4) ve  $\alpha$ -(1→6) bağlanmış glukoz moleküllerinden meydana gelir ve suda erimez. Yapısında düz ve dallı zincirleri bir arada içerir. Amilopektinde iki dallanma noktası arasında ortalama 25 glukoz molekülü bulunur. Nişastada her zincir indirgeme özelliği olan bir OH grubuyla sonlanır. Ancak bu grupların sayısı toplam glukoz moleküllerinin sayısına kıyasla çok az olduğu için nişastanın indirgen özelliği yoktur. Nişasta iyot ilavesi ile mavi bir renk kazanır. Bu renk, nişasta molekülü parçalanarak küçüldükçe kırmızıya döner. Nişasta soğuk suda erimez. Sıcak su ile süspansiyon haline gelir ve ısıtılmaya devam edildiğinde giderek jel kıvamı kazanır.

**NİSASTA**



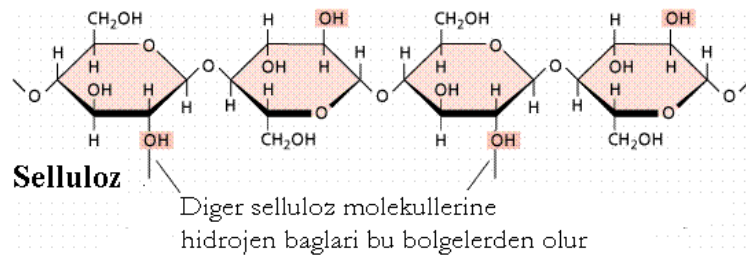
Polisakaritler yapısal malzeme (örneğin, bitki hücre duvarını oluşturan **selüloz**) olarak da kullanılırlar. Birbirlerine  $\beta$ (1→4) glukozidik bağı ile bağlanmış glukoz ünitelerinden meydana gelir. Bitkilerin iskeletini oluşturur. Sekonder yapısında bulunan hidrojen bağları sayesinde fibriler bir yapıya sahip olan selülozdan oluşan

her madde yapı dayanıklı bir karakter kazanır. Selüloz tekrarlanan "sellobioz" ünitelerinden meydana gelmiş olup doğada en fazla bulunan makromoleküldür. Selüloz bitki hücre duvarının yapısal malzemesi olmasının yanında, gövde, dal, yaprak ve tüm odunsu kısımlarda bulunur. Odunumsu her malzemenin büyük kısmı bu makromolekülden oluşmuştur. Pamuk ise hemen hemen tamamen selülozdur. Glikojen ve nişastanın tersine selüloz molekülleri dallanma göstermezler ancak diğer selüloz moleküllerine kovalent olmayan hidrojen bağları ile bağlanabilirler. Selülozun yapısını veren glukoz molekülleri (10,000-15,000 adet glukoz)  $\beta$  yapıdadır:



Dolayısı ile selülozda polimer yapı glukoz monomerlerinin birbirine  $\beta$ -1,4 bağları ile bağlanması ile oluşur:

Bu fark selüloza kolay sindirilemeyen ve daha farklı bir üç boyutlu yapı kazandırır. Glikojen ve nişastanın tersine selüloz suda erimez özellik taşır. Suda çözünmez. Yüksek



## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR

konsantrasyonlu asitlerle ısıtılırsa sellobioz ünitelerine parçalanır. İnsan barsağında selülozu parçalayabilen bir enzim yoktur. Bundan dolayı selülozun besleyici bir değeri olmadığı düşünülür. Ancak bazı mantar ve mikroorganizmalar selülozu parçalama yeteneğine sahiptirler. İşte bu organizmaları barsak floralarında taşıyan canlılar (otla beslenen hayvanlar, karıncalar) selülozdan gıda kaynağı olarak yararlanabilirler. Glikojen ve nişastanın suda kolay eriyebilmelerinin nedeni, sellulozun tersine birçok hidroksil grubunun (OH) açıkta serbest halde bulunmasıdır. Bu gruplar dolayısı ile su ile hidrojen bağları kurarak bu makromoleküllerin erir olmasını sağlarlar. Yine yiyeceklerle alınan glikojen ve nişasta  **$\alpha$ -amilaz** enzimleri (bu enzimler tükürük ve ince bağırsakta bulunurlar) sayesinde hidrolize edilirler ( $\alpha$ -1,4 ve dallanma bölgelerindeki  $\alpha$ -1,6 bağları parçalanır). Sellulozda bu tür bağlar bulunmadığından (sellulozda  $\beta$ -1,4 bağları glukoz monomerleri arasına kurulmuştur) selluloz bu enzimler tarafından parçalanamaz. Bu bağlar yukarıda da bahsettiğimiz gibi anacak geniş getiren hayvanların midesinde bulunan bakterilerin salgıladığı **sellulaz** enzimi tarafından yıkılabilir.

Suda erimeyen özelliği olan selluloza benzer diğer bir molekül **kitindir**. Yine  $\beta$ -1,4 bağlarından oluşan bu makromolekül hayvanlar tarafından sindirilemez. Sellulozdan tek farkı glukozun ikinci karbon atomunda OH grubu yerine asetillenmiş bir amino grubunun (-NH-CO-CH<sub>3</sub>) girmesidir. Sellulozdan sonra doğada en çok bulunan polimerdir. Böcek ve kabuklu deniz hayvanlarının dış iskeletinin temel yapı maddesi kitindir.

Bakteri hücre duvarını oluşturan sert yapı yine karbonhidrat bileşimleri olan ve bir birlerine  $\beta$ -1,4 bağları ile bağlanan **N-asetilglukozamin** ve **N-asetilmuramik asit**'den meydana gelmiştir. Bu yapıya **peptidoglikan tabakası** denir. Bu bağlar ancak **lizozim** enzimi ile parçalanabilirler. Hayvansal dokularda hücreler arası matriks jöle şeklinde bir madde ile doludur. Bu maddenin elementleri polisakkarit ve fibröz proteinlerdir. Bu bölgede en çok bulunan üç karbonhidrat birer monosakkarit olan N-asetilglukozamin, ve **glukorinik asit** ve her ikisinin birleşmesinden meydana gelen bir polimer olan **hiyaluronik asittir**. Bu polimer yapışkan bir formda olup eklemlerin hareketinde motor yağına benzer fonksiyon yapar.

### Heteropolisakkaridler

Bu moleküllerde tekrarlayan üniteler, birden fazla ve farklı yapıda monosakkarid içerirler. Örneğin A,B harfleri birbirinden farklı monosakkaridleri temsil ediyorsa, bir heteropolisakkarid aşağıdaki şekilde şematize edilebilir: Heteropolisakkaridler canlılarda hücrelere dışarıdan destek sağlarlar. Bir başka deyişle hücreler arası boşluğu doldururlar. Heteropolisakkaridlerde tekrarlıyan birimlerde amino şekerler bulunduğu için bunlara **glukozaminoglikan** denir. Nisbeten eskimiş tıp literatüründe bu bileşiklere **mukopolisakkaridler** denmekte idi. Glukozaminoglikanlarda yapıya, ek olarak sülfat iyonu katılmıştır. Gerek bu gruplar ve gerekse dissosiyeye olan uronik asitler bu moleküle aşırı negatif bir yük kazandırır. Bu nedenle glukozaminoglikanlar polianyonik birleşiklerdir. Bu nedenle yapıya katyon olarak sodyum ve su bağlanması gerçekleşir ve ortaya koyu kıvamlı kaygan bir madde çıkar. **Glukozaminoglikanlar** dokularda **çekirdek protein** (kor protein) denilen proteinlere bağlanmış olarak bulunur ve böylece çoğunluğu karbonhidrat, azınlığı proteinden meydana gelen büyük bir yapı oluşur ki buna da **proteoglikan** denir. Proteoglikanlarda karbonhidrat-protein bağlanması kovalan olup; O-glukozidik (ksiloz-serin/treonin, N-Asetilglukozamin-serin/treonin) veya N-glukozidik(N-Asetilglukozamin-asparagin amino asidinin amido grubu) tarzda gerçekleşir. Şimdi önemli glukozaminoglikanları yapı ve çeşitli özelliklerini gözden geçirelim.

**1. Hyalüronik asit:** $\beta$ -glukuronik asit ve N-Asetil-glukozaminden oluşur. Hyalüronik asit hayvanlar dünyasında hücre dışı ortamın en önemli kısmını oluşturur Hücreleri bir arada tutar, oksijen ve diğer besleyici maddelerin geçişine olanak verir. Tendon ve kıkırdak dokusunda bulunur ve onlara



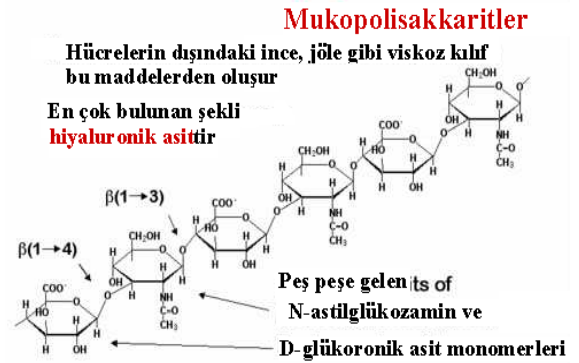
esneklik ve dayanıklılık kazandırır. Eklem boşluklarını doldurarak kayganlık sağlar. Gözdeki vitreus sıvısı da hyalüronik asittir. **Hyalüronidaz**, hyalüronik asitteki glukozidik bağları koparan bir enzimdir. Bu nedenle hyalüronidaz salgılayan bakteriler, karşılarındaki doku engelini kolayca aşarak yayılma olanağı bulurlar. Aynı enzime sahip **spermatozoidler** de benzer tarzda **ovuma** ulaşırlar. Hyalüronik asidin bir proteinle bağlantısı tespit edilememiştir.

**2. Kondroitin sülfat:** Tekrarlayan ünite  $\beta$ -glukuronik asit ve N-Asetilgalaktozamin dir. Sülfat kökü 4. veya 6. karbonlarına bağlandığı için kondroitin-4-sülfat ve kondroitin-6-sülfat olmak üzere iki tipi vardır. Kondroitin sülfat kıkırdak dokusunun en önemli ara maddesidir. Burada ortalama 40 kadar kondroitin sülfat birimi tek bir çekirdek proteinine bağlanır ve böylece oluşan proteoglikan yapıları bağlama proteinleri aracılığı ile omurga konumundaki yalüronik asit ile ilişki kurarak gayet büyük bir proteoglikan kümesi oluştururlar.

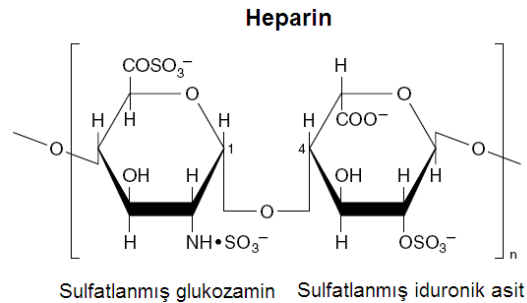
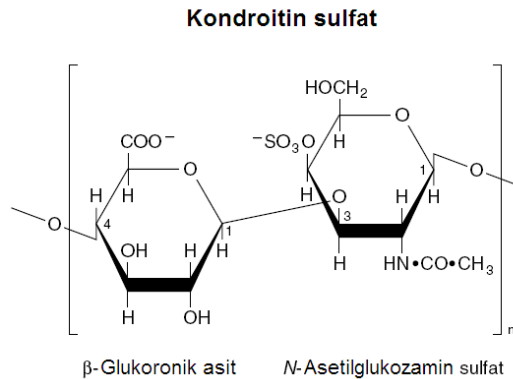
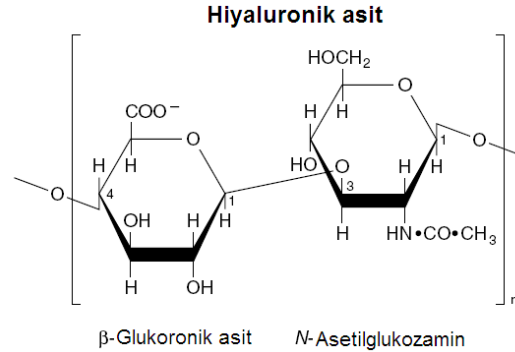
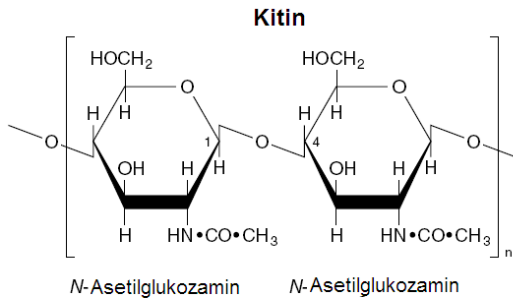
**3. Keratan Sülfat:** Tekrarlayan N-Asetilglukozamin ve galaktoz üniteleridir ve kondroitin sülfatla birlikte bağ dokusunda bulunur.

**4. Heparin:** Sülfatlı glukozamin ve sülfatlı idüronik asit ikilisinin oluşturduğu bir heteropolisakkarittir. Mast hücreleri tarafından sentezlenen ve kan pıhtılaşmasını engelleyen bir maddedir.

**5. Heparan sülfat:** Sülfatlı glukozamin ve glukuronik asitten meydana gelir. Bu glukozaminoglikan proteoglikan haline geçtikten sonra hücre membranına yerleşir ve bu yapısıyla bir reseptör gibi görev yapar.



Karbonhidratlar kovalent olarak diğer biyomoleküllere bağlı olarak da bulunabilirler örneğin, glikolipidler, glikoproteinler de olduğu gibi:





## Bölüm 12: KARBOHİDRATLAR

### GLİKOPROTEİNLER

Canlı organizmalarda bulunan bir başka protein-karbonhidrat kombinasyonu, karbonhidratların azınlıkta, proteinlerin çoğunlukta olduğu yapılardır. Bu yapılara **glikoprotein** denir. Glikoproteinler, proteinlerin en büyük bölümünü oluşturur. Konumuz gereği, biz bu karışık yapının karbonhidrat zinciri ile ilgileneceğiz. Glikoproteinlerin karbonhidrat kısmında 7 çeşit monosakkarid bulunur. Bu monosakkaridler o kadar değişik sıralama ve farklı bağ yapıları ile bir araya gelirler ki sonuçta çok sayıda karbonhidrat zinciri yapısı ortaya çıkar. Glikoproteinlerde yer alan monosakkaridler aşağıda gösterilmiştir. Glikoproteinlerde karbonhidrat-protein bağlantısı O-glukozidik veya N-glukozidik bağ tipinde olur. Sialik asit birçok yapıda zincirin en başında yer alır ve bu konumuyla bazı glikoproteinlerin karaciğer tarafından yakalanıp parçalanmasını engeller. Bazı glikoproteinlerde ise karbonhidrat zincirinin en başını işgal eden mannoz-6-fosfat bu proteinin lizozoma doğru yönlendirilmesini sağlar.

#### Glikoproteinler

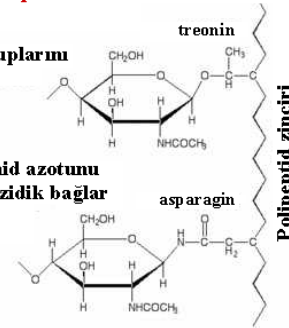
Kovalent olarak karbonhidrat bağlı proteinlerdir  
Birçok biyolojik fonksiyona sahiptirler

- İmmün koruma
- Hücre-hücre tanımı
- Kanın pıhtılaşması
- Konakçı-patojen ilişkisi (bağlanma)

#### Glikoproteinlerin yapısı

Serin ve treoninin OH gruplarını kullanarak oluşan O-glikozidik bağlar

Asparagin yan zincir amid azotunu kullanarak oluşan N-glikozidik bağlar



Polisakkaritler ticari veya tıbbi (laboratuvar) birçok amaçla kullanılabilirler. Bunlardan en önemli ikisi yine glukoz polimerleri olan **dekstrin** ve **dekstran**lardır. Dekstrin (nişasta sakızı) nişastanın kısmi parçalanması ile elde edilen çeşitli ürünlere verilen addır. Birçok farklı büyüklük ve dallanmaya sahip dekstrinler tekstilde (boyaların yoğunlaştırılmasında) yapışkan madde olarak, tıbbi olarak da dekstrinler hap kaplamasından, su geçirmeyen bandajların yapılmasına kadar birçok alanda kullanılırlar. Dekstranlar bazı bakteriler tarafından yapılırlar. Birçok farklı tipi vardır. Dekstranların şeker sanayisinde, boya endüstrisinde (cila) kullanımları vardır. Laboratuvar da kolon kromatografisi materyali olarak en çok kullanılan matrikslerdendir. tıbbi olarak da şok geçiren hastalarda plazma hacim genişletici olarak kullanılırlar. Kırmızı kan hücrelerinin oluşması veya hücrelerdeki hemoglobin miktarını arttırmak için dekstran-demir bileşikleri kullanılır.

### GLİKOLİPİDLER

Karbonhidratlar lipidlerle birleşerek glikolipidleri oluştururlar. Bunun organizmamızdaki en güzel örneği kan grubu antijenleridir. Glukoz, galaktoz, N-asetil-galaktozamin ve fükozdan oluşan karbonhidrat yapısı, eritrosit membranlarında sfingolipidlere bağlanarak kan grubu antijenlerini meydana getirir (aynı tip karbonhidratlar sekresyon materyelinde proteinlere bağlanır). Eritrositlerdeki temel kan grubu antijeni O grubu antijenidir. Bu antijenin karbonhidrat kısmı glukoz- galaktoz- N-asetilgalaktozamin-galaktoz ve fükoz'dan oluşur. Lipid kısmında ise sfingozin(amino-alkol) ve yağ asidi bulunur. O grubu antijenine N-asetilgalaktozamin eklenmesiyle A grubu antijeni, galaktoz eklenmesiyle B grubu antijeni meydana gelir.

## 13 HÜCRE ZARI VE ZARDAN MADDE TAŞINMASI

Hücreleri çevrelerinden ayıran yapı plazma zarıdır. Biz buna plazma membranı, sitoplazma zarı veya hücre zarı adını da verebiliriz. Ökaryot hücreler ayrıca membranla çevrili hücre içi organellere de sahiptirler. Hücre membranlarında 3 sınıf lipit bulunur; *fosfolipitler*, *sfolipitler* ve *stereoidler*. Bu her üç sınıftaki lipitler polar bir baş grup ve hidrofobik bir kuyruk taşıyan *amfipatik* moleküllerdir.

Plazma membranı hücre içiyle hücre dışı arasında *seçici bir bariyer* görevi yapar. Onun geçirgenlik özellikleri iyonların, glukozun, aminoasitlerin geçişi için önemlidir. Lipitler ise hidrofobik özelliklerinden dolayı genellikle hücreye kolayca girerler. Metabolik ara ürünler hücrede kalması ve atık bileşiklerin hücreyi terk etmesi de membranın geçirgenlik özelliklerinin bir sonucudur. Kısaca seçici geçirgenlik özelliği ile membran hücreye sabit bir iç düzen sağlar. Hücre membranları boyunca hemen tüm moleküller ve iyonların geçişi seçici membran transport proteinleri ile sağlanır. Bu proteinler fosfolipit tabakasına gömülüdür. Fosfolipit çift tabakası biyomembranların temel yapısal birimi olup esas olarak suda eriyen moleküllerin çoğuna, iyonlara ve ve hatta suyun kendisine bile geçirgen değildir. Birazdan göreceğimiz gibi biyomembranların geçirgenliği üç büyük membran protein grubu ile sağlanır. Ancak  $O_2$  ve  $CO_2$  gibi gazlar, küçük polar yüksüz moleküller (üre ve etanol gibi) transport proteinlerine gereksinim duymaksızın pasif (basit) difüzyonla hücre membranından geçerler. Bu sırada herhangi bir enerji (ATP) kullanımı da söz konusu değildir. Çünkü, moleküllerin yüksek konsantrasyonlu bölgeden düşük konsantrasyonlu bölgeye doğru geçişi söz konusudur. Böyle transport reaksiyonları spontan (kendiliğinden) olup pozitif bir  $\Delta S$  (entropide artış) ve negatif bir  $\Delta G$  (serbest enerjide düşüş) değerine sahiptir.

Biyomembranların geçirgenliğini arttırmada rolü olan üç membran protein sınıfından ilki *ATP-destekli pompalar* oluşturur. Bunlara *ATPazlar* da denir. Bu proteinler ATP hidrolizinden gelen enerjiyi kullanarak iyon ve küçük molekülleri kimyasal bir gradiyente, elektrik potansiyele veya her ikisine karşı geçirirler. Bu olaya *aktif transport* da denir. İkinci önemli membran proteinleri *kanal proteinleri* olup su ve spesifik tipte iyonları ve hidrofilik küçük tipte molekülleri kendi konsantrasyonları veya elektrik potansiyel gradiyentlerinin az bulunduğu yönde taşırlar (yani yüksek konsantrasyonlu taraftan düşük konsantrasyonlu tarafa). Bu şekildeki transport bazen *kolaylaştırılmış difüzyon* olarak da bilinir. Bazı iyon kanalları neredeyse her zaman açık bulunurlar ki bunlara "*kapısız iyon kanalları*" denir. Ancak iyon kanallarının çoğu spesifik kimyasal ve elektrik sinyallere cevap olarak açılırlar ve kapanırlar ki bunlara da "*kapılı iyon kanalları*" denir. Membran geçirgenliğini sağlamada kullanılan üçüncü tip proteinler *transporterler* veya bazen *taşıyıcılar* olarak bilinirler. Bunlar geniş bir yelpazedeki iyonların ve moleküllerin hücre membranından geçişini sağlarlar. Bunların üç çeşidi *uniporter*, *antiporter* ve *simporterler*dir. Uniport transport yapanlar tek bir tip molekül o molekülün az bulunduğu yöne doğru kolaylaştırılmış difüzyonla taşırlar. Glukoz ve aminoasitler genellikle bu şekilde taşınırlar. Tersine, antiport ve simport transporterlar bir tip iyon veya molekül konsantrasyon gradiyentine karşı taşırken bir veya daha çok farklı iyonu ise düşük gradiyentli bölgeye doğru tersi (antiport) veya aynı yönde (simport) taşırlar. Bu proteinler genel olarak *eş-transporterler* olarak adlandırılırlar. ATP pomplarından farklı olarak bu eş-transporterler elektrokimyasal bir gradiyentteki enerjiyi kullanarak transport işlemini yaparlar.

## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI

ATP destekli pompalar 4 ana sınıfa ayrılırlar. Bunlardan P,F ve V sınıfındaki pompalar sadece iyonları transport ederken ABC ailesinin üyeleri esas olarak küçük molekülleri transport ederler. P sınıfı iyon pompalarına Na-K ATPaz örnek verilebilir. F ve V sınıfı iyon pompaları birbirine benzer ve P sınıfı pompalarından daha karmaşık yapıda bulunurlar. F sınıfı pompalar bakteri plazma membranlarında mitokondri ve kloroplastlarda bulunurlar. Lizozom ve vakuollardaki düşük pH'yı kararlı bir düzeyde tutmak için kullanılan V sınıfı pompaların tersine, F sınıfı pompalar daha sonra kemoosmotik teori ile ATP yapımı konusunda göreceğimiz gibi hücrenin membranının dışı ile içi arasındaki proton konsantrasyon farkını kullanarak ADP ve Pi'den ATP sentezini mümkün kılarlar. Kloroplast ve mitokondrielerde ATP sentezindeki önemlerinden dolayı F sınıfı protein pompalarına da ATPsentezler da denir. ATP destekli pompaların son sınıfı diğer sınıflara göre daha çeşitli üyelerden oluşur. Bu gruba ABC (ATP bağlama kaseti) adı verilir ve bakteriden insana yüzlerce farklı transport proteinini kapsar. Her ABC proteini tek bir subsrat veya ilgili subsrat grupları, örneğin iyonlar, şekerler, aminoasitler, fosfolipidler, peptidler, polisakkaritler ve hatta proteinlere özgü olabilir.

Yaklaşık 50 çeşit memeli ABC transport proteini bilimketedir. Bunlar büyük oranda karaciğer, ince bağırsak ve böbreklerde sentezlenirler. Bilindiği gibi bu bölgeler toksik ve atık ürünlerin ortamdan uzaklaştırılıp vücuttan atılması için sunulduğu bölgelerdir. Bu ABC proteinleri için şekerler, aminoasitler, kolesterol, peptidler,proteinler,toksinler ve ksenobiyotikler subsrat olarak kabul edilirler. Birkaç insan genetik hastalığı da defektif ABC proteinleriyle ilgilidir. X kromozumuna bağlı adrenolökodistrofi(ALD) peroksizom membranında lokalize olmuş defektif bir ABC transport proteinin bir sonucudur. Bu protein normalde oldukça uzun zincirde yağ asitlerinin peroksizomların içine taşınmasında ve orada oksidasyonunda görev yapar. Yokluğunda bu yağ asitler sitozolda birikir ve hücreye hasar verir. Bir başka örnek de kistik fibrozistir. Kistik fibrözis transmembran proteini Cl<sup>-</sup> iyonlarını akciğerdeki epitelyum hücre membranı üzerindeki trans eder. Bu protein Cl iyonlarının ter bezi hücrelerinin içine reabsorbsiyonda önemlidir. Bu nedenle kistik fibrozis hastalığına sahip bebekler yalandığında tuzlu bir tat verirler.

Membranların çoğunda en bol bulunan lipitler *gliserol 3- fosfat* türevleri olan *fosfogliseritler*dir. *Plazmalojenler* fosfogliseritlerin bir grubu olup yağ asidi zinciri gliserole bir *ester bağı* ile ve uzun hidrokarbon zinciri gliserole bir *eter bağı* ile(C-O-C) bağlıdır. Bu moleküller, insandaki fosfogliserit toplamının %20'sini içerirler. Doku ve türler arasında miktarları değişse de en bol insan beyni ve kalp dokusunda bulunurlar.

Membran lipitlerinin 2. bir sınıfı *sfnngolipitler*dir. Bu bileşiklerin hepsi uzun bir hidrokarbon zincirine sahip bir amino alkol olan *sfnngoizin* türevleridir. Bunlarda uzun zincirli yağ asidi sfnngoizinin amino grubuna bağlıdır. En bol bulunan sfnngolipit olan *sfnngomiyelinde fosfokolin* sfnngoizinin ucundaki hidroksil grubuna bağlıdır.

Kolesterol ve onun türevleri *steroidler* adı verilen membran lipitlerinin üçüncü önemli sınıfını oluştururlar. Özellikle memelilerin hücre membranlarında bol bulunan kolesterol prokaryot hücrelerin çoğunda yoktur. Bitki plazma membranlarındaki lipitlerin %30-50 kadarı bitkilere özgü steroidlerden oluşur.

Lipit içerikleri membranların fiziksel özelliklerini belirler. Örnek olarak endoplazmik retikulum (ER) ve golgi membranları arasındaki farkı verebiliriz. Genel olarak *fosfolipitler* ER'de sentezlenirken, *sfnngolipitler* golgi'de sentezlenir. Bunun sonucu olarak golgi membranlarında sfnngomiyelinin toplam membran lipit'ine oranı ER membranlarına göre yaklaşık altı kat daha yüksektir.

Her ne kadar tüm biyolojik membranlar aynı temel *çift lipit tabakasına* sahipse de membranların özel aktivitelerini belirleyen bu lipit tabaka ile ilişki halinde bulunan proteinlerdir. Bu proteinlerin yoğunluğu ve çeşitliliği hücre tipine ve organeline göre değişir. Örneğin, mitokondrinin iç membranı %76 proteinken, miyelin membranda bu oran sadece %18'dir. Sinir hücresi membranının yüksek miyelint içeriği onun bu hücrenin çevresinden elektriksel olarak yalıtılmasını sağlar.

*Porinler* transmembran proteinlerinin bir sınıfını oluşturur ve yapıları diğer integral proteinlerden önemli ölçüde farklıdır. Gram-negatif bir bakteri olan *E.coli*'nin dış membranında ve mitokondri ve kloroplastların dış membranlarında birkaç tip porin bulunur. *E.coli*'de bu porinler kanal olarak küçük moleküllerin ve fosfatın taşınmasında görev yaparlar. Hayvan hücrelerinin plazma membranlarında aynı zamanda *aquaporin* adı verilen su kanalları da mevcuttur. Diğer birçok integral proteinler gibi aquaporin alfa-sarmallarla membranda çoklu geçişler yapar. Adına rağmen aquaporin yapısal ve fonksiyon olarak porinlerden farklıdır. Aquaporin tek bir maddenin transportunu sağlar: su.

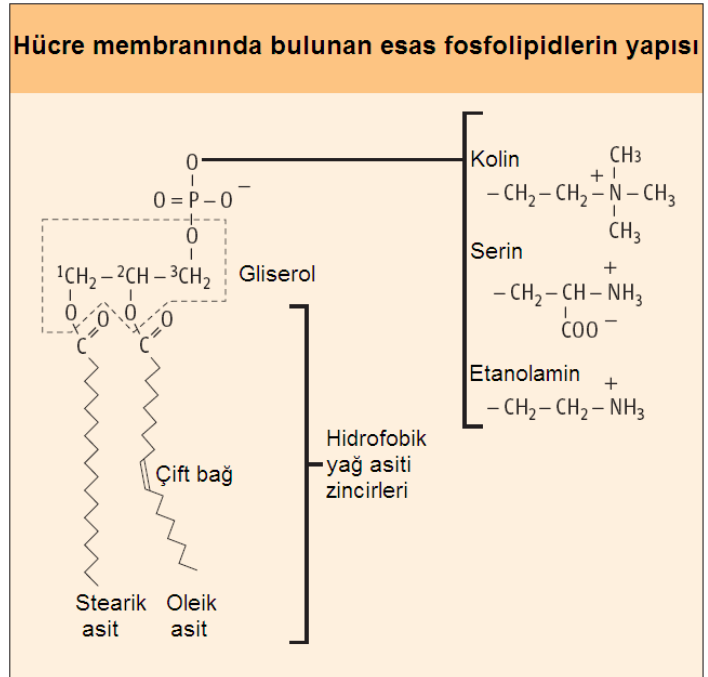
Birçok transmembran proteini yapısına giren serin, treonin veya asparagin yan zincirlerine kovalent olarak bağlanmış karbohidrat içerir. Böyle *transmembran glikoproteinlerinde* karbohidrat zincirleri daima ekso plazmik (hücrenin dışına bakan) yüzeyde bulunur. Benzer olarak *glikolipitlerde* karbohidrat zinciri gliserole veya sfingozin omurgasına bağlı bulunmakta ve daima membranın dış yüzeyinde bulunmaktadır. Hem glikoproteinler ve hem de glikolipitler ökaryotik hücrelerin plazma membranlarında bol bulunurken, mitokondri iç membranlarında, kloroplast lamellerinde ve birkaç diğer hücre içi membranlarda bulunmazlar. Glikoprotein ve glikolipitlerin karbohidrat zincirleri plazma membranından dışarıya doğru buldukları ve hücre dışı boşlukla temasta oldukları için lektinler, büyüme faktörleri ve antikorlar gibi hücre dışı matriks bileşenleri ile ilişki halinde bulunurlar. Bu çeşit bir ilişkinin önemli bir sonucu olarak A, B, O kan gruplarının antijenleri gösterilebilir. Bu yapı olarak ilişkili 3 oligosakkarit insan eritrositlerinin ve birçok hücre tipinin yüzeylerinde bulunurlar. Tüm insanlar O antijenini sentezlemek için ilgili enzimlere sahiptir. A grubu kana sahip insanlar bir *glikoziltransferaz* yardımıyla ekstra bir *N-asetilgalaktozami*ni O antijenine ekleyerek A antijenini oluştururlar. B kan grubunda ise farklı bir transferazla ekstra bir *galaktoz* O antijenine eklenerek B antijeni oluşturulur. Her iki transferaza sahip insanlarda, yani AB kan grubuna sahip insanlarda hem A hem de B antijeni üretilir. Her iki transferazdan yoksun insanlarda ise yani O kan grubu insanlarda sadece O antijeni oluşur. Eritrositlerinde A antijeni, B antijeni veya her ikisini bulundurmayan insanlar serumlarında bulundurmadıkları antijenlere karşı antikor oluştururlar. Böylece eğer A grubu veya O grubu bir insan bir transfüzyonla B grubu kan alırsa B epitopuna karşı oluşan antikorlar alınan kana bağlanacak ve onları yok edecektir.

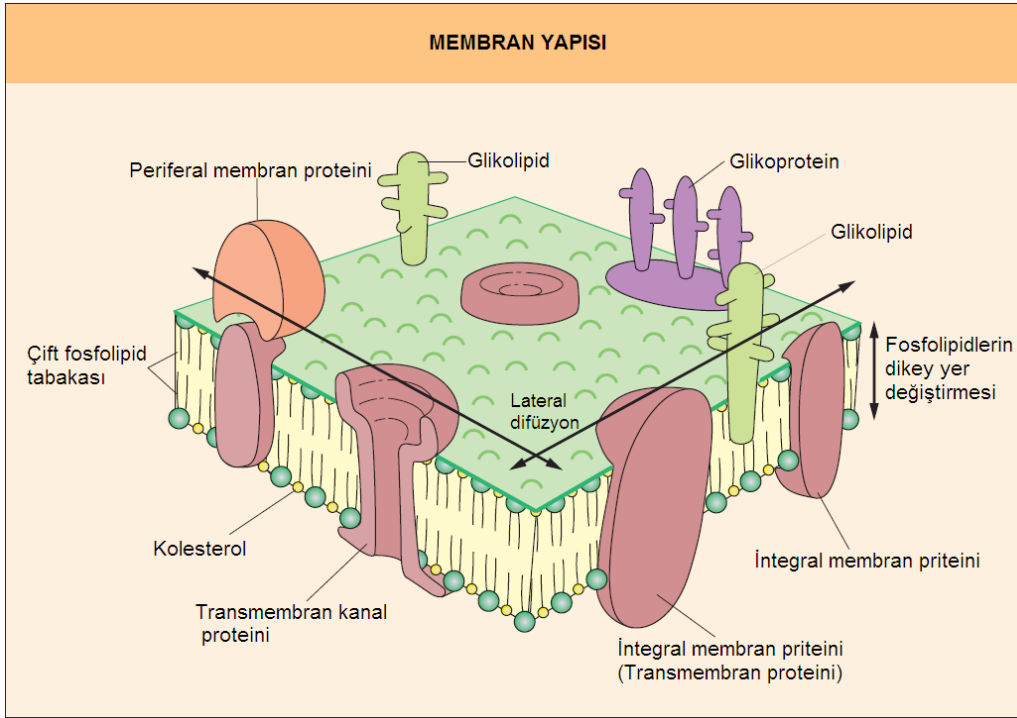
## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI

	Çeşitli organellerin membran fosfolipid içeriği					
	Mitokondri	Mikrozoimler	Lizozomlar	Hücre zarı	Nukleus zarı	Golgi zarı
Kardiyolipin	18	1	1	1	4	1
Fosfatidil etanolamin	35	22	14	23	13	20
Fosfatidil kolin	40	58	40	39	55	50
Fosfatidil inozitol	5	10	5	8	10	12
Fosfatidil serin	1	2	2	9	3	6
Fosfatidik asit	–	1	1	1	2	<1
Sfingomiyelin	1	1	20	16	3	8
Fosfolipids (mg/mg protein)	0.175	0.374	0.156	0.672	0.500	0.825
Kolesterol (mg/mg protein)	0.003	0.014	0.038	0.128	0.038	0.078

**Tablo:** Fare karaciğerinde çeşitli organellerin fosfolipid içeriği. En alttaki iki satırda toplam membran fosfolipidlerinin ve kolesterolün proteine oranı verilmiştir.

**Şekil:** Hücre membranında bulunan esas fosfolipidlerin yapısı. Gliserolün C-1 ve C-2 pozisyonunda bulunan –OH grupları, yağ asitlerine (burada stearik asit ve oleik asit) bağlanırken (esterleşme); gliserolün C-3 pozisyonunda bulunan –OH grubu fosforlanmıştır. Bu fosfat aynı zamanda diğer küçük baş grup moleküllere (kolin, serin, etanolamin, vb.) bağlanır.

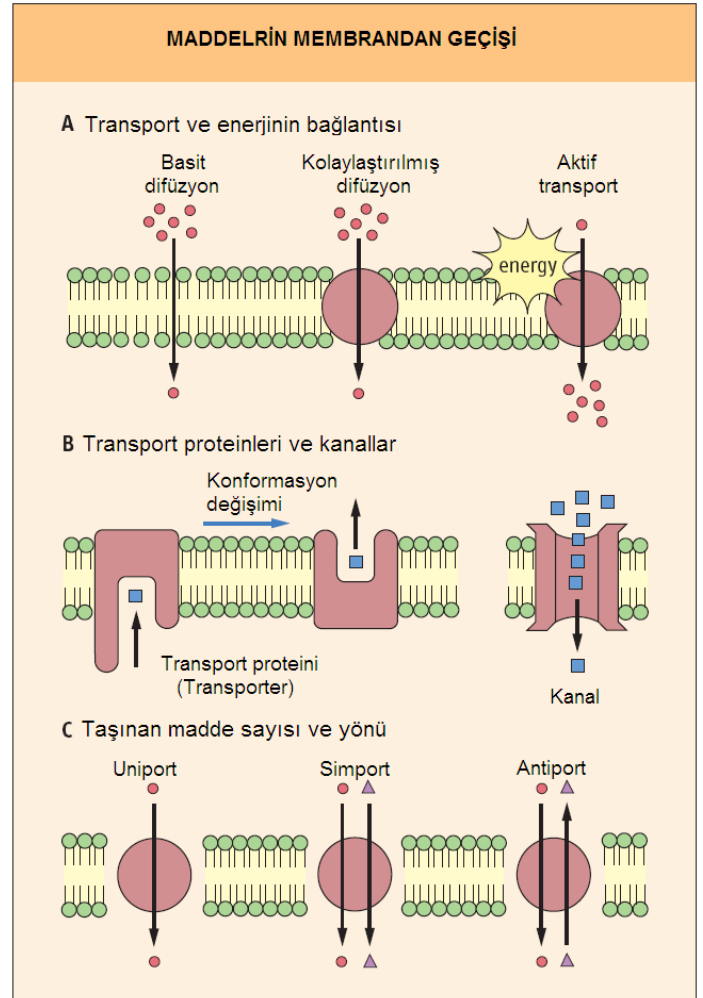




**Şekil:** Biyomembranların sıvı-mozaiik modeli. Bu modelde proteinler sıvı fosfolipid tabakasında gömülü bulunurken, glikoprotein ve glikolipidler genellikle membranın dış tabakasına bağlı bulunurlar.

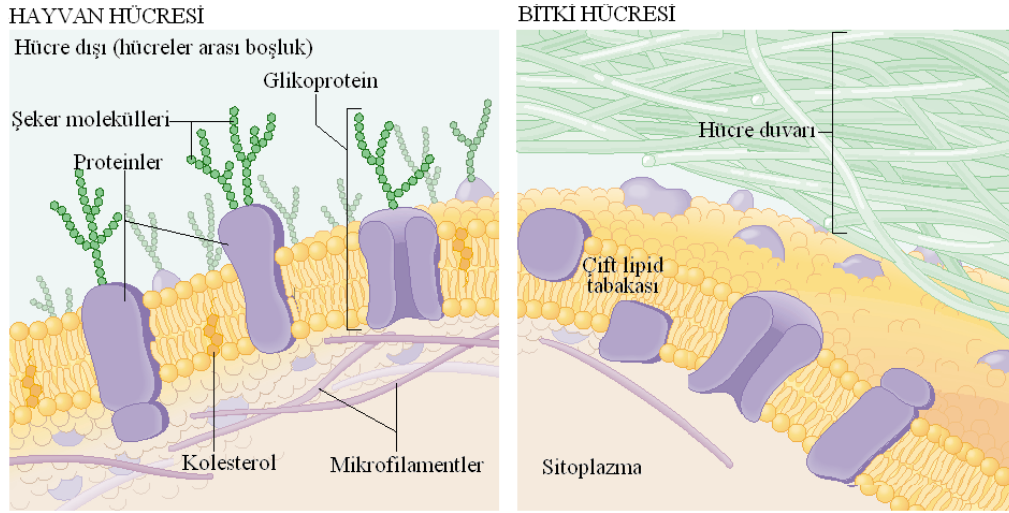
**Şekil:** Membrandan madde taşınımının çeşitli şekilleri.

Biyolojik membranlar iyon ve polar maddelere karşı bir bariyer olarak görev yapmakta, bu tür maddeler ancak membranda gömülü özel taşıyıcı sistemlerle olur. Hücrelerin bu maddeleri dışardan almaları veya hücreden dışarıya atmaları için kullandıkları bu taşıyıcı sistemler genellikle proteinlerden oluşur. Dolayısı ile bu taşıyıcı sistemlere çoğu zaman transporter proteinler de denir. Ancak, transporter proteinlerin illa da hücre membranında gömülü olması gerekmez. Örneğin, eritrositlerde bulunan hemoglobin eriyik halde bulunan bir transporter protein olup oksijen taşımaktan sorumludur. Gürce membranında gömülü bulunan transporter proteinler genellikle hidrofobik domeynlere sahip olup, bu domeynleri onların hücre membranına gömülmesini sağlar. Bu şekilde hücre membranında bir kanal görevi yapan bu transporterler sayesinde  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ , ve  $\text{Cl}^-$  gibi çeşitli iyonların yanı sıra piruvat, amino asitler, şekerler, nükleotidler ve hatta su gibi moleküller hücre içine taşınır veya hücreden dışarı atılır.



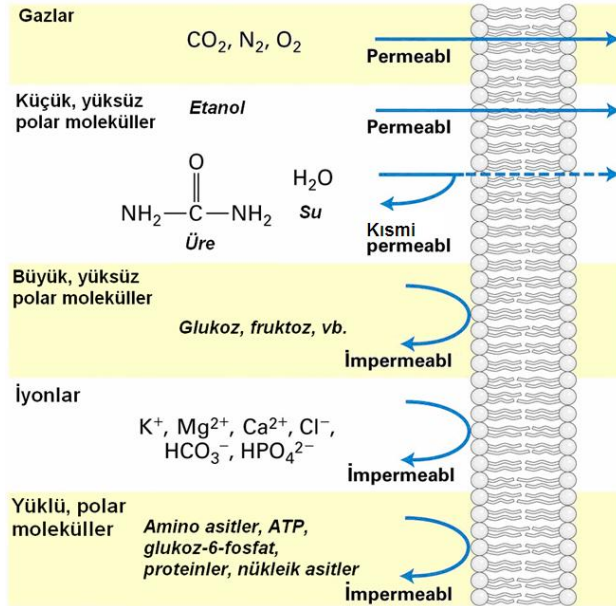
## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI

Transport proteinleri ayrıca nörotransmisyon gibi tüm biyolojik elektrokimyasal olaylardan da sorumludurlar. Protein, bakteri gibi daha büyük moleküler agregatları hücre içine almak veya hücreden atmak için endositoz, ekzositoz gibi daha karmaşık prosesler kullanılır.



Şekil 1. Hayvan ve bitki hücresinin membranı.

Oksijen ve CO<sub>2</sub> gibi gazlar, üre ve etanol gibi yüksüz polar moleküller pasif (basit) difüzyonla membrandan kolayca geçerler. Bunun için membrandaki transport proteinlerine ihtiyaç duyulmaz ve metabolik enerji (ATP) de kullanılmaz. Çünkü bu tür maddeler yoğun buldukları bölgeden daha az yoğun buldukları bölgeye geçerler. Ancak çok az molekül ve iyon membrandan bu şekilde geçemezler. Bu maddelerin membrandan geçişi membranda yerleşik transport proteinleri sayesinde olur. Bu proteinlerin bazıları aynı zamanda ATP kullanarak bağladıkları maddeleri transfer ederken, diğerlerinde metabolik enerjiye ihtiyaç duyulmaz.



Şekil. Hücre membranının çeşitli moleküllere karşı geçirgenliği. Hücre zarının çift lipid tabakası küçük hidrofobik moleküllere ve yüksüz polar moleküllere geçirgen iken, su ve üreye karşı ise nisbeten daha az geçirgendir. İyonlara ve büyük biyomoleküllere karşı ise impermeabl'dir.

Daha önce hücre konusunda da gördüğümüz gibi, hücre membranı iyon ve polar moleküllere karşı geçirgen değildir (impermeabl). Dolayısı ile membrandan maddelerin çoğu iki çeşit membran proteini aracılığı ile geçerler. Bunlar, **pompalar** ve **kanallardır**. Membran pompaları ATP veya başka enerji kaynakları kullanarak iyon ve molekülleri kendi konsantrasyon gradientlerinin tersi yönünde (yani az yoğun bölgeden çok yoğun bölgeye) taşırlar. Dolayısı ile bu pompalar *aktif transportu* mümkün

kırlarlar. Tersine, membran kanalları ise iyon ve maddelerin kendi konsantrasyon gradientleri yönünde (yani, yoğun bölgeden daha az yoğun bölgeye doğru) taşınımını sağlarlar ve dolayısı ile



enerji harcamazlar. *Pasif transport* veya *kolaylaştırılmış difüzyon* kanal taşınımı ile sağlanan olaylardır.

## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI

**Tablo 1.** Mebran proteinlerinin çeşitliliği ve fonksiyonları

Protein çeşidi	Fonksiyonu
Transport proteinleri	Membrandan hücre içine veya dışına madde geçişi
Hücre zarının yapısına giren proteinler	Hücre yapısı ve membran bütünlüğü
Hücreleri biri birine bağlama molekülleri	Hücrelerin birbirine bağlanması
Reseptör proteinler	Hücre dışındaki veya içindeki bir mesajın taşınımı

### 1. TRANSPORTUN TERMODİNAMİĞİ

Bir maddenin herhangi bir membranın iki yüzeyi arasına difüzyonu,

$$A_{(dışarı)} \leftrightarrow A_{(içeri)}$$

şeklineki kimyasal bir denge eşitliği ile gösterilebilir. Burada A çözünen maddeyi, yani membrandan difüz olan maddeyi ifade etmektedir. Bu maddenin serbest enerjisi onun konsantrasyonu ile ilişkilidir:

$$G_A - G_A^\circ = RT \ln[A]$$

Burada  $G_A$ , A'nın kimyasal potansiyelini, yani molar serbest enerjisi,  $G_A^\circ$  ise standart şartlar altında A'nın kimyasal potansiyelini ifade etmektedir. Böylece, A maddesinin membranın iki yanı arasındaki konsantrasyon farkı, yani diğer bir deyimle hücre dışı konsantrasyonla hücre içi konsantrasyonu **kimyasal bir potansiyel farkına** neden olur:

$$\Delta G_A = G_{A(iç)} - G_{A(dış)} - RT \ln \left( \frac{[A]_{iç}}{[A]_{dış}} \right)$$

Sonuç olarak, eğer A'nın membran dışındaki konsantrasyonu membran içindeki konsantrasyonundan büyükse A'nın dışardan içeriye taşınması için  $\Delta G_A$  değeri negatif bir değer kazanacak ve daha sonra biyoenerjetik konusunda göreceğimiz gibi böyle bir sistemde A maddesinin hücre dışından hücre içine geçişi spontan (yani kendiliğinden) olacaktır. Ancak, hücre içindeki [A], hücre dışındakinden büyükse  $\Delta G_A$  değeri pozitif bir değer olacak ve böyle bir durumda A maddesinin hücre dışından hücre içerisine geçişi enerji (ör. ATP) kullanımı olmadan mümkün olmayacaktır. ATP'nin hidrolizi ile ekzergonik bir ortam yaratılmakta ve dolayısı ile sistemin net serbest enerji farkı negatif kılınmaktadır.

İyonların membrandan transportu da hücre dışı ile hücre içi arasında bir yük farkına neden olur. Böylece elektrik bir potansiyel fark oluşmuş olur:

$$\Delta \Psi = \Psi_{(iç)} - \Psi_{(dış)}$$

Burada  $\Delta \Psi$ , **membran potansiyelini** ifade etmektedir. Eğer A maddesi iyonik bir madde ise yukarıdaki formül, bir mol A maddesinin dışardan içeriye taşınması için gerekli elektrik enerjisi için aşağıdaki formüle dönüştürülür:

$$\Delta G_A = RT \ln \left( \frac{[A]_{iç}}{[A]_{dış}} \right) + Z_A F \Delta \Psi$$

Burada  $ZA$ ,  $A$ 'nın iyonik yükünü,  $F$  bir mol elektronun yükünü ifade eden Faraday sabitesini ( $96,485$  coulomb mol<sup>-1</sup>) ve buradaki  $GA$  ise  $A$ 'nın **elektrokimyasal potansiyelini** ifade etmektedir. Canlı hücreler genel olarak  $-100$  mV kadar bir membran potansiyeline sahiptirler (içerisi negatif,  $1 V = 1 J C^{-1}$  olup, burada  $J$  joule'ü,  $C$  ise coulomb'u ifade etmektedir).

Hücre membranından madde transferi genel olarak iki ana grup altında sınıflanabilir. Birincisinde araya yukarıda bahsettiğimiz hiçbir taşıyıcı yani yardımcı girmeden basit difüzyonla maddelerin hücre içine alınması veya hücre dışına atılması iken, diğerinde ise ancak özel taşıyıcılar yardımı ile olabilen madde taşınımıdır. Basit difüzyonda maddenin hücre içine alınmasında veya hücre dışına atılmasında belirleyici rol o maddenin kimyasal potansiyel gradiyentidir. Böyle bir taşınım sisteminde iki bölge arasındaki konsantrasyon farkı dengeleninceye kadar, yüksek olan konsantrasyon bölgesinden düşük olan konsantrasyon bölgesine madde akışı olur. *Böyle bir taşınımın hızı iki şeye bağlıdır; iki bölge arasındaki madde konsantrasyon farkı ve o maddenin membrandaki erirliliği.* Böyle bir taşınım sistemi ile taşınan maddeler, steroid hormonların ve oksijenin hücreler tarafından alış verişini örnek olarak gösterebiliriz.

Membrandan taşınmaları yardımcı bir maddeye (ör. bir taşıyıcı proteinine) ihtiyaç duyan maddelerin transportu iki ana başlık altında incelenebilir: **Kolaylaştırılmış difüzyonda** madde transferi yukarıda basit difüzyonda olduğu gibi yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona olana bölgeye doğru olur. Ancak, burada farklı olarak bir yardımcı molekül (ör. taşıyıcı protein) kullanılır. **Aktif transport** durumunda ise yukarıdaki durumun tersine bu çeşit bir taşınımında, madde düşük konsantrasyonlu bölgeden yüksek konsantrasyonu bölgeye doğru olur. Yani madde kendi konsantrasyon gradiyentine karşı yönde transfer edilir. Hali ile böyle bir sistemin termodinamik olarak çalışması mümkün olamduğundan, böyle bir taşınımında yukarıdakilerden farklı olarak enerji kullanılır (endergonik bir sistemi ekzergonik duruma dönüştürmek için). Bu enerji inputu genel olarak ATP'nin hidrolizinden sağlanır.

## 2. KOLAYLAŞTIRILMIŞ DİFÜZYON

Çifte lipid membranlardan difüz edemeyecek kadar büyük veya polar maddeler ancak membranda yerleşik bulunan taşıyıcı permeazlar, kanallar veya taşıyıcılar gibi isimlerle anılan protein karakterdeki yapılar yardımı ile hücre içerisine alınırlar. Bu taşıyıcılar aynı termodinamik prensiplerle çalışsalar da yapıları, taşıdıkları substratlara karşı spesifiteleri ve transport mekanizmaları bakımından oldukça farklıdırlar.

### A. İYONOFORLAR

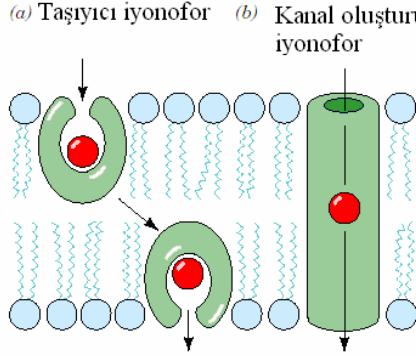
Oldukça farklı tiplerde iyonoforlar bulunup, daha çok bakteriyel orijinlidirler ve membranların iyonlara karşı geçirgenliğini arttırırlar. İyonoforlar çoğu zaman membran iyon konsantrasyonunu bozduklarından bir antibiyotik etki yaratırlar. İki çeşit iyonofor vardır:

**1. Taşıyıcı iyonoforlar.** Membranlara bağlanarak kendilerine özgü iyonların membrandan difüz edip dışarı çıkmasına neden olurlar (Fig. A). İyon atılımı için iyonofurun membranın bir yüzeyine (ör. sitoplazmik) geçip iyonu bağlaması onu diğer yüzeye (yani ekstraselüler yüzeye) taşınması ve dışarıya salması gerekir. Olay bu şekilde tekrar-tekrar oluşur.

**2. Kanal oluşturan iyonoforlar.** Bu tür iyonoforlar membranı baştan başa geçerler ve oluşturdukları oluk (kanal) gibi bir yapı sayesinde hücrenin bir tarafındaki iyonu bağlayıp, diğer tarafa salırlar (Fig. B). Taşıyıcı iyonoforlar gibi çifte membran tabakaları arasında hareket etmezler.

## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI

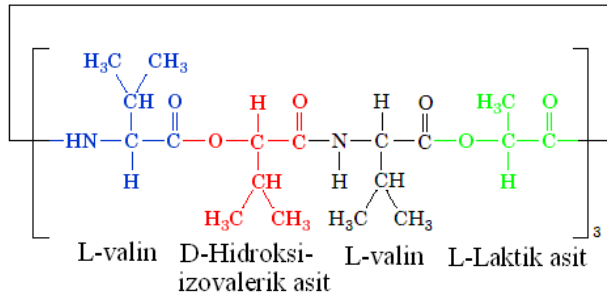
Bu iki iyonoforların her ikisi de oldukça etkin çalışırlar. Örneğin, taşıyıcı tip iyonofor olan valinomaysin iyonoforu bu şekilde saniyede 10,000 potasyum iyonunu ( $K^+$ ) taşıyabilirken, bir antibiyotik olan gramisidin A ile oluşturulan kanal iyonoforu saniyede 10,000,000  $K^+$  iyonunu transfer edebilir. Her ne kadar az miktardaki iyonofor bile membran permeabilitesini ilgili iyon için oldukça arttırırsa da, iyonoforlar iyonların membran boyunca pasif difüzyonunu sağladıklarından membranın her iki tarafındaki iyon konsantrasyonu dengeye ulaştığında etkinliklerini kaybederler.



**Şekil.** İyonoforlar. Taşıyıcı iyonoforlar membranın bir tarafından diğerine difüz ederek iyonları taşırlarken, kanal oluşturuvcu iyonoforlar membranın bir yüzeyinden başlayıp diğer

yüzeyinden çıkan borular oluştururlar ve iyonlar bu boru veya kanalın içinden hücrenin bir tarafından diğer tarafına taşınırlar.

Karakterizasyonu en iyi yapılan iyonoforlardan olan valinomaysin spesifik olarak  $K^+$  bağlar. Bu iyonofor halkasal bir molekül olup ester bağları ve aynı zamanda peptid bağı oluşturan D- ve L-amino asitlerini içerirler (protein yapısına giren amino asitlerin hepsinin L formunda olduğunu hatırlayınız).



**Şekil.** Valinomaysin iyonofor.

X-ışını yapısından bu iyonoforun  $K^+$  iyonlarını 6 valin amino asitinin karbonil gruplarının oktahedral koordinasyonu ile bağladığı gösterilmiştir. Metil ve izopropil yan zincirler dışarıya doğru bulunmakta ve böylece polar olmayın bir dış yüzey oluşturmaktadırlar. Bu polar olmayan dış yüzey sayesinde iyonofor

hidrofobik karakterli lipid mebranlar içinde eriyik halde bulunur. Gramisidin A iyonoforu ise 15 adet D- ve L-amino asitlerden oluşan bir peptid olup, iki tanesi kafa kafaya bir araya gelerek bir transmembran kanalı oluşturur. Kanalın dışı lipid mebranda eriyik halde bulunmasını sağlayan polar olmayan bir yapıda iken, iç yüzeyi Na ve K iyonlarının geçişini sağlayacak polar bir formda bulunur.

### B. PORİNLER

Porinler membranda fiç şekline bir yapı oluşturan proteinler olup iç boşlukları bir su kanalı görevi görür. Molekül büyüklüğü 600 daltondan büyük maddeler bu kanaldan geçemezler. Yapı ve fonksiyonu en iyi bilinen porin *E. coli'* deki OmpA'dır. Bu porin anyon taşıyıcı bir çok porininin tersine katyon taşıyıcı özellik gösterir. Porinler tamamen beta-tabakalardan oluşurlar ve şeker, amino asit ve iyonların transferinde rol oynarlar.

### C. İYON KANALLARI

İyon kanalları integral membran proteinlerinin homojen olmayan büyük bir grubunu kapsamakta olup esas fonksiyonları pasif elektrodifüzyonla hücre veya organel membranları boyunca iyonları translokasyondur. Membran potansiyelinin oluşturulması, sinyal iletimi, hücre hacminin düzenlenmesi gibi temel fizyolojik olaylar, su ve tuz sekresyonu veya absorpsiyonu gibi temel fizyolojik olaylarda iyon kanalları kritik roller oynarlar.

İyon kanallarının çeşitliliği özellikle uyarılabilen sinir ve kas hücreleri için daha yaygındır. İnsan Genom Projesi ile insan genomunda yaklaşık olarak 300 kadar iyon kanal protein geni belirlenmiştir. İyon kanalları bazı iyonlar ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$ ,  $\text{Cl}^-$ ) veya iyon grupları (katyonlar veya anyonlar) için spesifiktir.

Basit porların tersine, iyon kanalları açılır ve kapanırlar. İyon kanalları yaygın olarak bu özelliklerine göre sınıflandırılırlar: *voltaj-geçişli iyon kanallarında* açılma ve kapanma membran potansiyeli ile belirlenirken, *ligand-geçişli iyon kanallarında* kimyasal ajanlarla (ligandlar) kontrol edilir.

Büyük fizyolojik önemlerinden dolayı insan ve hayvan hastalıklarının hatırı sayılır bir kısmı iyon kanallarındaki fonksiyon bozukluklarıyla ortaya çıkar. Belki de bunlardan en iyi bilineni *kistik fibrozistir*. Kalıtlanabilir ve tedavisi olmayan bu insan hastalığına ait gen 7. kromozom üzerinde bulunup, fonksiyon bozukluğu bronş ve pankreastaki anomalilerden dolayı erken ölümlere sebep olur.

Bugün ilaçların önemli kısmı iyon kanalı modülatörleri olarak etki gösterirler. Böyle iyon kanalı modülatörleri spesifik iyon kanalının aktivitesini düşürür ya artırırlar.

Bütün hücreler membranlarında  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  ve  $\text{Cl}^-$  gibi iyonların geçişini sağlayan iyon-spesifik kanallara sahiptir. Çeşitli iyonlar membranda yereleşik bulunan diğer aktif transporterlarla beraber bu iyon kanalları yardımı ile hücre içine ve dışına verilir. Bu çeşit bir iyon transferi hücrede ozmotik dengenin sağlanmasından, sinyal iletimine ve membran potansiyelinin oluşmasına kadar bir çok olayda önem taşır. Hemen canlıların çoğunda olduğu gibi, memelilerde hücre içi ve hücre dışı iyon konsantrasyonları arasında önemli fark vardır ve bu hücrenin ve dolayısı ile de canlının yaşamını devam ettirmesi için hayati önem taşır. Örneğin, tipik olarak memeli hücre içi  $\text{Na}^+$  ve  $\text{K}^+$  konsantrasyonları sırası ile 5 mM ve 150 mM iken, aynı iyonların hücre dışı konsantrasyonları sırası ile 10 mM ve 150 mM'dır. Potasyum iyonları  **$\text{K}^+$  kanalları** denen transmembran proteinleri sayesinde sitoplazmadan ekstraselüler sıvıya verilir. Dolayısı ile potasyum kanalları özellikle  $\text{K}^+$  taşıma için özelleşmiştir. Ör. Bu kanalların  $\text{K}^+$  iyonuna karşı spesifiteleri  $\text{Na}^+$  iyonuna karşı 10,000 kat daha fazladır. İyon kanalları açılıp kapanan yapılardır. Bu şekilde bir davranış kanalların çeşitli uyarılara değişik cevap vermesi ile olur:

**1. Mekanik-duyarlı kanallar:** Böyle kanallar lipid membranda meydana gelmiş lokal bozulmalara karşı hassastırlar. Dolayısı ile ses, dokunma ve ozmotik basınç gibi fiziksel uyarılara cevap verirler.

**2. Ligand-duyarlı kanallar:** Ekstraselüler kimyasal uyarıcılara karşı hassastırlar. Ör. nörotransmitterler.

**3. Sinyal-duyarlı kanallar:** Bu tür kanallar  $\text{Ca}^{+2}$  gibi iyonların ve sinyal moleküllerinin hücre içindeki bağlanmaları ile açılırlar.

**4. Voltaj-duyarlı kanallar:** membran potansiyelindeki değişimlerden etkilenip açılırlar. Örneğin, sinir hücrelerindeki iletim.

### D. Akuaporinler

Önceleri hücre içi ve hücre dışı su konsantrasyonunun suyun nispeten küçük bir molekül olması ve bol miktarda bulunması sebebiyle basit difüzyonla dengeye ulaştığı zannediliyordu. Ancak, 1992 yılında su moleküllerinin **akuaporinler** denen transmembran proteinleri ile (özellikle böbrekteki hücrelerde) daha etkili olarak taşındıkları gösterildi. Doğada yaygın olarak bulunurlar ve bitkilerde 50 farklı çeşidi belirlenmiştir. Memlilerde keşfedilmiş olan 7 çeşit akuaporinin özellikle böbrek, tükrük bezleri ve gözyaşı bezleri gibi büyük miktarlarda su transferinin olduğu yapılarda yoğun oldukları belirlenmiştir. Bu transmembran porinler su moleküllerini oldukça etkili taşırlar. Örneğin

## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI

bir akuaporin saniyede bir milyarın üzerinde su molekülü taşıyabilir ki, normal difüzyonla böyle bir oranda su taşınması mümkün değildir.

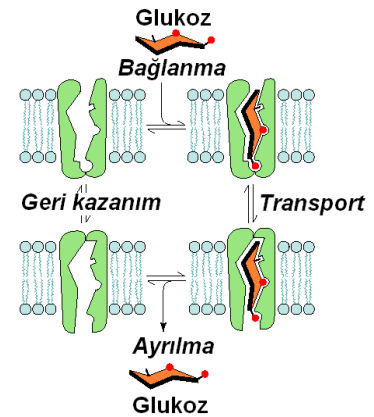
### E. TRANSPORT PROTEİNLERİ

Buraya kadar küçük molekül, iyon ve su gibi moleküllerin membrandan geçişini sağlayan transport proteinlerinden bahsettik. Bu tür transportlar genel olarak hücre ile dış çevresi (ekstraselüler bölge) arasında madde alışverişini sağlarlar. Halbuki bazı transport sistemleri vardır ki iki hücreyi köprü gibi birbirine bağlar ve bir hücreden diğerine madde geçişini sağlarlar. Bunlardan en yaygın bilineni “*ara (gap) bağlantıları*” olarak bilinir ve *konneksin* proteinlerinden oluşmuşlardır.

#### Gap bağlantıları

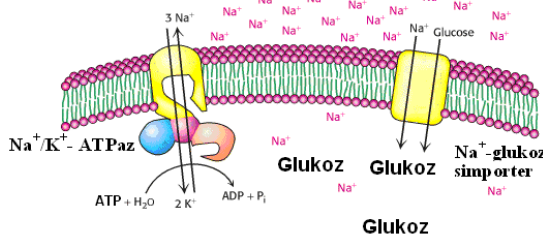
Ökaryotik hücrelerin çoğu hem fiziksel ve hem de metabolik olarak çevresindeki hücrelerle temas halinde bulunur. Hücreler arası bu temas hücrelerin belli membran bölgelerinde oluşan tüp şeklindeki protein yapılarla sağlanır ki bunlara “*gap bağlantıları*” denir. Küçük moleküller (amino asitler, monosakkaritler, vb.) ve iyonlar gap bağlantıların orta kanalından bir hücreden diğerine geçerler. Ancak, büyük moleküller (proteinler, polisakkaritler, vb.) bu ara bağlantılardan geçemezler. Dolayısıyla gap bağlantıları hücreler arası önemli iletişim araçlarıdır. Örneğin, kalp kasının senkronik kasılması bu kanallardan iyon geçişi ile mümkün kılınmaktadır. Ayrıca embriyonik gelişmeden sorumlu maddeler de gap bağlantıları aracılığıyla bir hücreden diğerine geçerler. Memeli gap bağlantıları yaklaşık 20 Å çapında olup, iyon ve moleküller büyüklüğü 1000 daltona kadar olan küçük molekülleri rahatça geçirirler. Ancak protein ve nükleik asitler gibi daha büyük moleküller bu kanallardan geçemezler. Kalsiyum seviyesi  $10^{-7}$  M ortamında bu kanallar tam açık bulunurken,  $Ca^{+2}$  konsantrasyonu arttıkça daralmaya başlarlar ve  $10^{-5}$  M ortamda tamamen kapanırlar. Bu çeşit bir kanal kapanışının bir tek hücrenin bile ölümü veya parçalanması sonucu açığa çıkan maddelerden komşu hücrelerin zarar görmemesi için gerekli olduğu sanılmaktadır. Hücreler genellikle oldukça düşük hücre içi (sitozolik)  $Ca^{+2}$  konsantrasyonlarına sahiptir ( $10^{-7}$  M). Hücreler bunu  $Ca^{+2}$  iyonlarını aktif olarak dışarı veya mitokondri ve endoplazmik retikulumla pompalamaları ile sağlarlar. Hücre dışındaki kalsiyum metabolik stres altındaki hücrelere tekrar döner ve hücre içi seviyesi artınca gap bağlantıları kapanır ve dolayısıyla sters altındaki hücreyi dış ortama kapatmış olur. Gap bağlantıları *konneksin* adı verilen tek bir protein çeşidinden oluşurlar. İki komşu hücre arasında oluşan gap bağlantısı her hücrenin hücre zarında bulunan birer konneksinin bir araya gelmesi ve *konnekszon* denen hegzagonal halkalar oluşturması ile sağlanır.

Ancak, tüm transport proteinleri membranı bir tarafından diğer tarafına kadar geçen porlar oluşturmazlar. Bu tür proteinleri substartı bağlamak ve salmak için farklı konformasyonlar kazanırlar. Buna örnek olarak eritrosit glukoz transporteri (GLUT1) verilebilir. Bu transporter membranın her iki tarafında (aynı hem sitoplazmik ve hem de ekstraselüler bölgede) farklı glukoz bağlama bölgelerine sahiptir ve glukoz transportu aşağıdaki şekilde olur:



Mememeli hücrelerinin çoğu esas enerji kaynağı olarak glukozu kullanır ve bu şekerin hücre içine veya dışına transferi için ise esas olarak GLUT1 transporterini kullanır. Hangi tarafta glukoz konsantrasyonu fazla ise bu sistemle glukoz karşı tarafa (yani daha az bulunan bölgeye) taşınır. İnsan genomu 12 çeşit GLUT (GLUT1-GLUT12) sentezler ve bu proteinlerin hepsi oldukça benzer dizilere sahip olup her biri membranı 12 kez bir tarafından diğerine geçen  $\alpha$  sarmallerle membrana gömülü bulunurlar. Bu transporterlerden dört tanesi (GLUT1-GLUT4) glukozu taşımak için özelleşmişken, GLUT5 fruktozu taşır. İnsüline cevap verip, hücreler tarafından glukoz alımını stimüle eden ve böylece kan glukoz seviyesinin

düşmesini sağlayan transporter ise GLUT4 olup esas olarak yağ hücreleri (adiposit) ve kas hücrelerinin membranlarında bulunur.



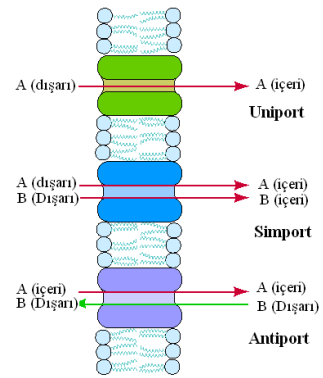
Şekil. **Membran proteinleri ile enerji transdüksiyonu.**  $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{ATPaz}$  fosforil transferi ile enerjiyi  $\text{Na}^+$  iyon gradienti serbest enerjisi formuna dönüştürür. Bu iyon gradiyentindeki serbest enerji başka bir transporter ( $\text{Na}^+$ -glukoz simporter) ile maddeleri (ör. glukozu) hücre içine alır (Streyer).

Bazı transport proteinleri bir anda birden fazla çeşit substratı değişik yönlerde taşıyabilir. **Uniport** bir anda bir molekülü taşırken, **simport** taşıma sisteminde transporter iki farklı maddeyi bağlayarak aynı yönde taşır. **Antiport** taşınımında ise, iki farklı maddeyi bağlamış olan transporter her birini farklı yönde taşır:

Şekil. Hücre membranında yerleşik uniport, simport ve antiport translokasyon sistemleri.

### 3. AKTİF TRANSPORT

Porin, iyon kanalları ve glukoz transporteri gibi pasif transportu sağlayan transporterler maddeleri yoğun buldukları bölgeden daha az yoğun bölgeye taşımada rol alırlar. Ör. kan plazmasındaki glukoz konsantrasyonu (5 mM) hücre içi glukoz konsantrasyonundan fazla olup, glukoz kendi transporteri ile eritrosite taşınır ve orada metabolize edilir. Ancak bir çok maddenin konsantrasyonu taşınması gereken bölgedekinden daha düşük bulunabilir ve böyle bir durumda maddeler yokuş yukarı yani kendi konsantrasyon gradiyentlerinin tersi yönünde taşınmaları gerekir. Dolayısı ile bu şekildeki transport aktif transport olarak adlandırılır ve endergonik bir olay olduğundan oluşması için enerji (ATP) harcanması gerekir. Bu transporterlerden iyon taşımaya yönelik çalışanlar üç sınıf altında toplanır. Bunlara **P-sınıfı**, **F-sınıfı** ve **V-sınıfı** transporterler denir. İsminden de anlaşılacağı gibi P-sınıfı iyon pompaları (transporterleri) ATP bağlarlar ve genelde katalitik fonksiyonu olan iki alfa ve düzenleyici fonksiyonu olan iki beta lat ünitesinden meydana gelirler. İyon transferi sırasında alfa alt ünitesi fosforlandığı için bu proteinlere P-sınıfı iyon transporterleri denir. Bu sınıfın en iyi bilinen transporterleri  $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPaz}$  ve  $\text{Ca}^{+2}\text{-ATPaz}$ 'dir.

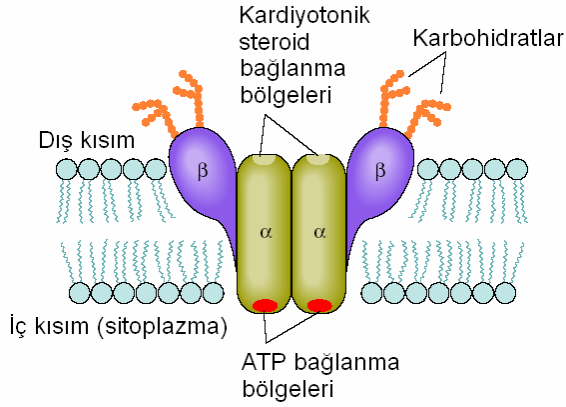


#### A. $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPaz}$ ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ pompası)

En yaygın çalışılmış aktif transport mekanizmalarından biri P-sınıfı iyon transporterleri olan ve sodyum/potasyum transportunu sağlayan " $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPaz}$ " transporteridir. Bu transporter  $\alpha$  (110-Kd) ve  $\beta$  (55-Kd) iki çeşit alt ünitelerden meydana gelmiştir. İyon bağlama ve katalitik bölgeler büyük alt ünite ( $\alpha$ ) üzerinde bulunurlar. Bir glikoprotein olan küçük alt ünitenin ( $\beta$ ) ise fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber yapısal bir rol üstlendiği sanılmaktadır. Bu alt ünitelerin amino asit dizi analizlerinden  $\alpha$  alt ünitesinin iki büyük sitoplazmik domayne ve 8 adet transmembran  $\alpha$  sarmale sahip olduğu gösterilmiştir. Buna karşılık,  $\beta$  alt ünitesi büyük bir ekstraselüler domayne ve tek bir transmembran sarmale sahiptir.  $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPaz}$  transporter kompleksinin membranda bir tetramer ( $\alpha\beta$ )<sub>2</sub> olarak bulunduğu sanılmaktadır.



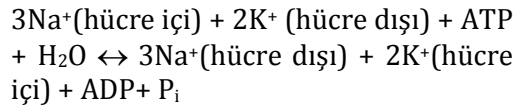
## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI



**Şekil. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPaz.** Bu diagramda transporterin muhtemel dimerik yapısı ve membrandaki orientasyonu gösterilmiştir. Dijitoksin (dijitalin) ve ouabain gibi kardiyotonik steroidler transporterin dış yüzeyine bağlanarak transportu inhibe ederler.

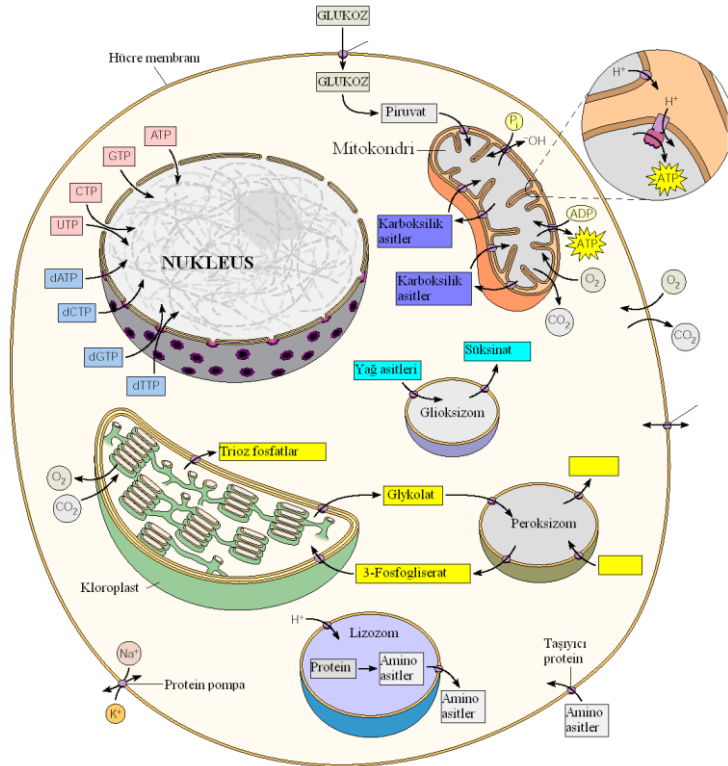
**Şekil.** Ökaryotik bir hücrede transport (The World of the Cell, 2000, Wayne M. Becker, Lewis J. Kleinsmith, Jeff Hardin, Benjamin Cummings).

Bu transporter (Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPaz) ATP hidrolizi yardımı ile sodyumu dışarı ve potasyumu içeri (antiport) pompaladığından çoğu zaman "**Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-pompa**" olarak da adlandırılır. Sodyum ve potasyum pompasının reaksiyon şeması aşağıdaki gibidir:



Sodyum/potasyum-ATPaz bir antiport olup dışarıya pompaladığı her üç pozitif iyon (Na<sup>+</sup>) karşılık hücre içine iki pozitif iyon (K<sup>+</sup>) alır ve dolayısı ile de hücre içi ile hücre dışı arasında bir elektrik yük farkı olmasına da katkıda bulunur. Bu durum aynı zamanda hücrede suyun ozmotik denegesinin sağlanmasında önemlidir. Böyle bir sistem olmasaydı, hayvan hücrelerinde hücre duvarı bulunmadığından hücre içi yüksek Na<sup>+</sup> konsantrasyonlarından dolayı su hücre içine difüz edecek ve hücreler şişerek parçalanacaktı. Bu sistem sayesinde oluşan hücre içi ve hücre dışı elektrik yük farkı membran polarizasyonunda rol oynamakta ve sinir hücrelerinin uyarılmasında önemli rol almaktadır. Özellikle sinir hücreleri başta olmak üzere tüm hücrelere bu şeyit bir iyon gradientini oluşturmak için ürettikleri ATP'nin önemli bir kısmını (ör. sinir hücreleri % 70 kadarını) bu sistemde kullanırlar. Bu transporterin aşağıdaki şekilde işlev gördüğü sanılmaktadır:

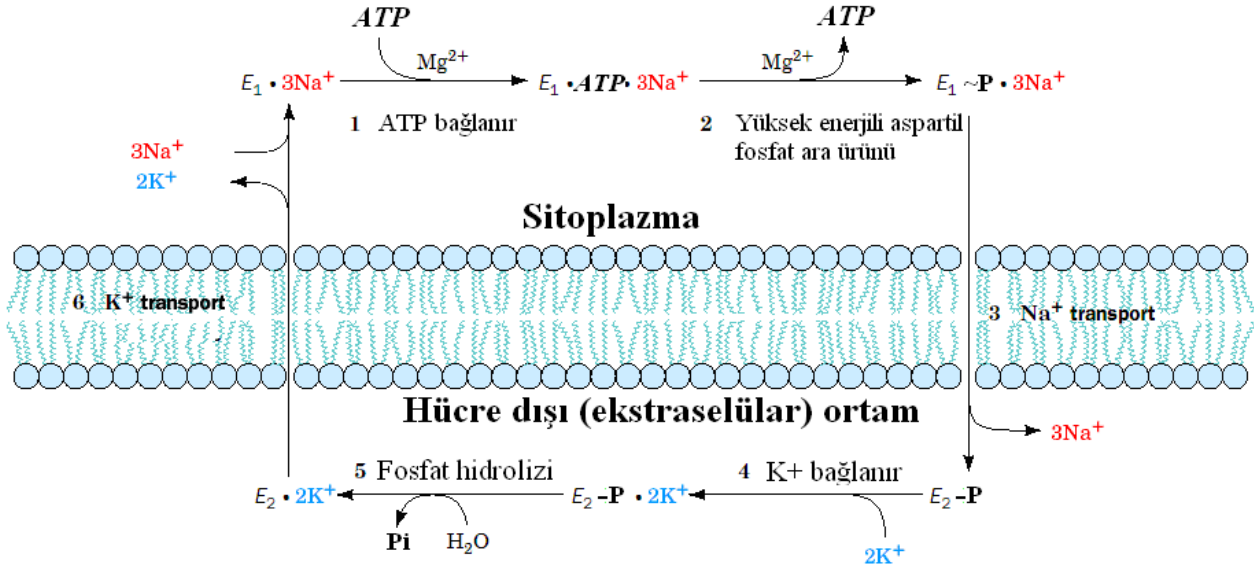
1. E1 konumundaki protein hücre içinde Na iyonlarını ve daha sonra ATP bağlayarak E1-ATP-3 Na<sup>+</sup> kompleksi oluşur.
2. ATP'nin hidrolizi sonucu ADP ve "yüksek enerjili aspartil" ara ürünü (E1~P · 3Na<sup>+</sup> kompleksi) oluşur.



3. Bu yüksek enerjili ara ürün "düşük enerjili" konformasyona ( $E_1\text{-P}\cdot 3\text{Na}^+$ ) dönüşür ve bağlanmış olduğu sodyumu hücre dışına salar.
4.  $E_1\text{-P}$  hücre dışında  $\text{K}^+$  iyonlarını bağlayarak  $E_1\text{-P}\cdot 2\text{K}^+$  kompleksini oluşturur.
5. Fosfat grubu hidroliz olur ve geriye  $E_1\cdot 2\text{K}^+$  kalır.
6. Bu kompleks konformasyonunu değiştirerek iki  $\text{K}^+$  iyonunu hücre içine salar ve böylece bir döngü tamamlanmış olur.

### B. $\text{Ca}^{+2}\text{-ATPaz}$ ( $\text{Ca}^{+2}\text{-pompa}$ )

Diğer bir P-sınıfı iyon transporterleri olup sitozolik kalsiyum seviyesinin yükselmesini sağlayarak kasılması, nörotransmitter salınımı ve glikojen parçalanması gibi bir seri hücrel aktiviteyi mümkün kılar. Ayrıca,  $\text{Ca}^{+2}$  oksidatif metabolizmanın da önemli bir aktivatörüdür. Hücre içindeki  $\text{Ca}^{+2}$  konsantrasyonu ( $\sim 0.1 \mu\text{M}$ ) hücre dışındakinden ( $\sim 1500 \mu$ ) yaklaşık 10,000 kat daha düşüktür. Hücre dışı ile hücre içi arasındaki böyle büyük bir konsantrasyon farkı kalsiyum pompası aracılığı ile  $\text{Ca}^{+2}$  iyonlarının membrandan ve endoplazmik retikulumdan (kaslarda sarkoplazm, k retikulumdan) aktif transportu ile mümkün kılınmaktadır. Bu transporterin aktivitesi sitozolik bir  $\text{Ca}^{+2}$  bağlama proteini olan **kalmodulin** ile reğüle olur. Sitozolik kalsiyum seviyesindeki bir yükseliş  $\text{Ca}^{+2}$  iyonlarının kalmoduline bağlanmasını stimüle eder ve  $\text{Ca}^{+2}$ -kalmodulin kompleksi  $\text{Ca}^{+2}$ -pompaşını aktive eder. Bunun sonucu,  $\text{Ca}^{+2}$  iyonları hücreden dışarı atılır ve düşük sitozolik  $\text{Ca}^{+2}$  konsantarsyonu olur ki bu sayede hücre dinlenme fazına geçirilmiş olur.



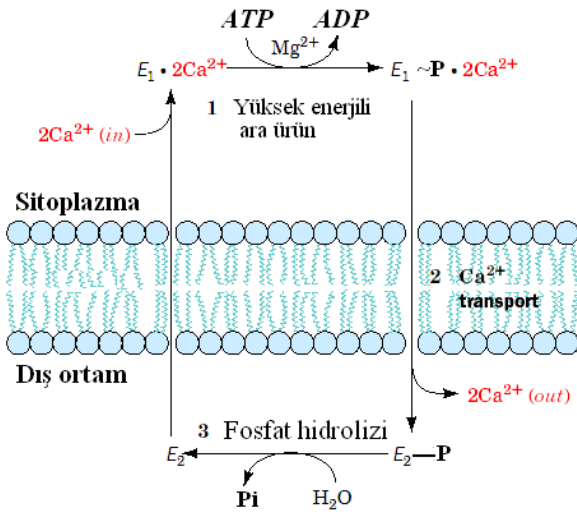
**Şekil.** Sodyum ve potasyum iyonlarının " $\text{Na}^+/\text{K}^+\text{-ATPaz}$  transporteri" ile taşınım mekanizması.

Sodyum/potasyum pompasına benzer bir mekanizma ile çalışsan, bu pompa yardımı ile her defasında ATP hidroliz edilerek iki  $\text{Ca}^{+2}$  iyonu sitozolden hücre dışına taşınmakta ve iki-üç proton ise ters yönde hücre içine alınmaktadır:

**Şekil.** Kalsiyumun " $\text{Ca}^{+2}\text{-ATPaz}$ " ile aktif transportu.

F-sınıfı ve V-sınıfı iyon transporterleri yapısal olarak biri birine benzerlerken P-sınıfı transporterlerden oldukça farklıdır. Her ikisi de birkaç transmembran ve sitozolik alt üniyeye sahiptir. P-sınıfı transporterleri gibi fosforlanmış bir yapı kazanmazlar. F-sınıfı iyon transporterleri bakterilerin mebranında, mitokondri mebranında ve kloroplast mebranında bulunur. Bu üç mebranın bir birine eşdeğer fonksiyonlara (örneğin, proton gradiyentinin oluşması ve oksidatif veya fotofosforilasyonla ATP yapımı) sahip olduğunu hatırlayınız. V-sınıfı iyon transporterleri ise

## Bölüm 13: HÜCRE ZARI ve ZARDAN MADDE TAŞINMASI



daha yaygın olarak Vakuol, lizozom ve endozom membranlarında yerleşik olup bu tür organellerin lümenlerindeki yüksek asitliğin (düşük pH) oluşumuna katkıda bulunurlar. Tüm V-sınıfı iyon transporterleri sadece proton (H<sup>+</sup>) pompalamak için özelleşmişlerdir ATP ile enerjilik hale sokulan transporterlerin en son sınıfını **ABC-sınıfı** (ATP bağlama kaseti) oluşturur. Bakteriden insana yüzlerce farklı çeşitte bulunan bu transporterlerin her biri farklı bir substrat, iyon, amino asit, fosfolipid, peptid, polisakkarit ve hatta protein için özelleşmiştir. Memelilerde 50 çeşit ABC transporteri saptanmış olup daha çok doğal olarak oluşan toksik ve atık maddeleri vücuttan atamada önemli rolleri olan karaciğer, ince bağırsak ve böbrek hücrelerinin membranlarında

bulunurlar. Bazı genetik hastalıklar ABC transporterlerinin fonksiyonlarının bozulmasından (mutant ABC) kaynaklanır. Ör. "Loerono'nun Yağı" adlı filme de konu olabilecek bir hayat hikayesinde böyle bir nedenle ortaya çıkan hastalık (**X-kromozomuna bağlı adrenolökodistrofi**, ALD) peroksizomlarda lokalize olan defektif bir ABC transporterinden kaynaklanmaktadır. Bu transporter (ABCD1) normalde uzun zincirli yağ asitlerinin peroksizomlara alınmasını ve orada beta-oksidasyona uğratılmalarını sağlar. Bu transporter defektif (yani mutant) olursa, bu yağ asitleri sitozolde birikirler ve hücre hasarlarına neden olurlar. Bunun sonucu olarak vücut başta sinir hücreleri fonksiyonlarını kaybeder ve kişi komple felç olmuş olur. **Kistik fibrosis** (Cl<sup>-</sup> iyonlarının taşınımında bozukluk) de başka bir örnek olup ilgili transmembran proteininin mutasyona uğraması ile olur.

### C. İYON GRADİYENTİ İLE OLAN AKTİF TRANSPORT

Sodyum/potasyum ATPaz gibi sistemler membran boyunca bir elektrokimyasal gradiyent oluştururlar. Böyle elektrokimyasal gradiyentlerde bulunan potansiyel enerji çeşitli endergonik fizyolojik olayların oluşumuna enerji sağlayarak katkıda bulunurlar. Örneğin, ince bağırsak epitel hücreleri besinlerden almış olduğumuz glükozu Na<sup>+</sup> bağımlı bir simport yardımı ile alırlar. Bunun için gerekli enerji kaynağı Na<sup>+</sup>'un konsantrasyon gradiyentinden (sodyumun yoğun bulunduğu hücre dışından daha az bulunduğu hücre içine gelmesi ile) sağlanır. Bu şekilde hücre içi glükoz konsantrasyonu yükselir ve buradan da ince kan damarlarına (kapiller) pasif glükoz transportu gerçekleşir. Bu nedenle ishalden dolayı su ve tuz kaybı olmuş bir hastaya tuz ve suyun yanında glükoz verilmesi ile hücrelerin sodyum lımanı gerçekleşir ve bu durum da hücreye daha çok suyun girmesini sağlar.

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

Ökaryot hücrelerde bulunan çeşitli aktif taşıyıcılar				
Grup	Adı	Yeri	Substratlar	Fonksiyon
F-ATPaz	H <sup>+</sup> -ATPaz	Mitokondri iç zarı	H <sup>+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ATP sentezi</li> <li>• H<sup>+</sup> elektrogradiyentinin oluşumu</li> </ul>
V-ATPaz (Vacuolar)	H <sup>+</sup> -ATPaz	Sitoplazmik vaziküller (lizozom, salgı granülleri)  Plazma membranları	H <sup>+</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lizozom enzimlerinin akümüasyonu</li> <li>• Nörotransmitterlerin akümüasyonu</li> <li>• Kemik turnover</li> </ul>
P-ATPaz (Fosforilasyon)	Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz	Plazma membranları	Na <sup>+</sup> ve K <sup>+</sup>	Na <sup>+</sup> ve K <sup>+</sup> elektrokimyasal gradiyentinin oluşumu
	H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz	Mide hücreleri	H <sup>+</sup> ve K <sup>+</sup>	Mide boşluğunun asidifikasyonu
	Ca <sup>2+</sup> -ATPaz	Sarkoplazmik ve endoplazmik retikulum	Ca <sup>2+</sup>	Sarkoplazmik ve endoplazmik retikulumda Ca <sup>2+</sup> biriktirilmesi
	Ca <sup>2+</sup> -ATPaz	Plazma membranları	Ca <sup>2+</sup>	Hücre dışına Ca <sup>2+</sup> atılımı
	Cu <sup>2+</sup> -ATPaz	Plazma membranları ve sitoplazmik vaziküller	Cu <sup>2+</sup>	Cu <sup>2+</sup> 'ın bağırsaktan emilimi ve karaciğerde atılımı
ABC transporterleri	P-glikoprotein	Plazma membranları	Çeşitli kimyasallar	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksik maddelerin atılımı</li> <li>• Kanser ilaçlarına mutidrug direnç geliştirme</li> </ul>

*Escherichia coli* gibi gram-negatif bakterilerde bir kaç aktif transport sistemi hücre içi şeker konsantrasyonunu yükseltmek için bir proton gradiyentinden yararlanırlar. Bu sistemlerden en yaygın çalışılmış olanı **laktoz permeaz** sistemi olup bazen **galaktozid permeaz** olarak da bilinir. Bu sistem bir antport olup oluşmuş olan proton gradiyentindeki enerjiyi kullanarak laktozu hücre içine alırken, protonları hücre içinden hücre dışına salar.

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

### ÇÖZÜMLÜ SORULAR

#### BÖLÜM-01: SU, ASİT-BAZ KAVRAMLARI

1. Tüm biyokimyasal reaksiyonlar suda oluşurlar. Suyun konsantrasyonu 55.5 M (Molar), pH'sı ise 7.0'dir. Bu rakamları nasıl elde ederiz?

Suyun moleküler ağırlığı ( $M_r$ ) 18 g'dır. Yani,  $H_2O$  18 g/mol. Oda sıcaklığında suyun özgül ağırlığı (d) yaklaşık 1 g/ml'dir. Yani, diğer bir deyimle 1 litre (L) su 1 kilo gram (kg) veya 1000 g'dır.

Dolayısı ile;

$$1 \text{ mol}/18 \text{ g} \times 1000 \text{ g}/\text{L} = 55.5 \text{ mol}/\text{L} = 55.5 \text{ M.}$$

Suyun ayrışımının ( $[H_2O] \Leftrightarrow [H^+] [OH^-]$ ) denge sabitesi ( $K_{den}$ );

$$K_{den} = \frac{[H^+] [OH^-]}{[H_2O]} = 1.8 \times 10^{-16} \text{ M olduğundan,}$$

Suyun iyonlaşma sabitesi ( $K_{su}$ ) = ( $K_{den}$ ) x  $[H_2O]$  = ( $1.8 \times 10^{-16} \text{ M}$ ) x ( $55.5 \text{ M}$ ) =  $1 \times 10^{-14} \text{ M}^2$

Saf su için;  $[H^+] = [OH^-]$  kabul edilirse,

$$K_{su} = [H^+] [OH^-] = [H^+]^2 = 1 \times 10^{-14}$$

$$[H^+] = 1 \times 10^{-7}$$

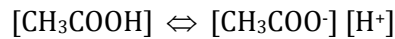
**$-\log(1 \times 10^{-7}) = 7.0$  (suyun pH değeri)**

2. Kuvvetli bir asite örnek vererek kısaca tanımlayınız.

Kuvvetli bir asit suda tam olarak bileşenlerine ayrışır. Ör. HCl,  $H_2SO_4$

3. Zayıf bir asite örnek vererek kısaca tanımlayınız.

Zayıf bir asit suda iyi ayrışmaz. Ör. Ka değeri  $1.75 \times 10^{-5}$  olan asetik asit ( $CH_3COOH$ ).



Bunun anlamı; ayrışan her 1 molekül asetik asit için 57,143 molekül asetik asit ayrışmadan kalır;

$$K_a = 1.75 \times 10^{-5} = \frac{[CH_3COO^-] [H^+]}{[CH_3COOH]} = \frac{(1)(1)}{57143}$$

4. Aşağıdakilerden hangisi en düşük pH değerine sahiptir?

A) 0.1 M HCl

B) 0.1 M asetik asit (pKa = 4.86)

C) 0.1 M formik asit (pKa = 3.75)

D)  $10^{-13}$  M NaOH

5. Bir bileşiğin pKa değeri 7.4'tür. Bu bileşiğin pH değeri 8.0 olan 100 ml 1.0 M'lık solüsyonuna 30 ml 1.0 M HCl eklenirse yeni solüsyonun pH?

A) 7.58

B) 7.4

C) 7.22

D) 6.8

E) 6.53

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

pH 8.0'de  $A^-/HA = 4/1$  veya 80mmol  $A^-$  / 20 mmol  $HA$ 'dır  
30 mmol HCl 30 mmol  $A^-$ 'yı to  $HA$ 'ya çevirir ve bu 50 mmol/50 mol son orana tekabül eder. Yani, bu oranda pH=pKa olur.

6. Suda etanolün ( $CH_3CH_2OH$ ) etandan ( $CH_3CH_3$ )daha kolay erimesinin sebebi nedir?

Etanol polar iken etan değildir. Etanol su ile H bağı yapabilir.

7. 50 mL 0.1 M sodyum asetat solusyonu ile 150 mL 1 M asetik asit ( $pKa = 4.7$ ) solusyonunun karışımından çıkan yeni solusyonun pH?

$$A=5 \text{ mmol } HA=150 \text{ mmol } A/HA = 0.033 \text{ pH}=4.7+\log(.033) = 3.2$$

8. pKa değeri 4.0 olan zayıf bir asitin  $Ka$ 'sı nedir?

Bir asitin pKa'sı:

$pKa = -\log Ka$  (yani, asit ayrışım sabitesinin negatif logaritması)

$$pKa=4.00$$

$$4.00 = -\log Ka$$

Her iki tarafı -1 ile çarparsak:

$$-4.00 = \log Ka$$

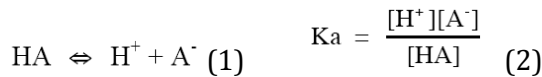
Daha sonra -4.00'ün ters logaritmasını alırsak  $Ka$ 'yı bulmuş oluruz.

$$10^{-4.00} = Ka$$

$$Ka = 1.00 \times 10^{-4} \text{ M}$$

9. Laktik asit mi ( $pKa = 3.86$ ) yoksa asetik asit mi ( $pKa = 4.76$ )daha kuvvetli bir asittir?

En kuvvetli asitler daha kolay proton keybetme eğiliminde olanlardır. Her hangi bir asitin ( $HA$ )konjuge baz oluşturmak ( $A^-$ )için tersinir bir reaksiyonun denge sabitesi ( $K$ ) ile belirlenir.



Yukarıdaki tanımlamaya göre, kuvvetli asitler için (1)'deki denge sağa doğru olacak ve bu da (2) daha büyük bir  $Ka$  ile kendini gösterecektir.  $pKa$  ile  $Ka$  arasındaki ilişkiden biliyoruz ki daha büyük bir  $Ka$  daha küçük bir  $pKa$ 'ya neden olacaktır. Bunun sonucu olarak, asit ayrışım sabitesinin negatif loagritmasını alırsak; Daha düşük ve dolayısı ile daha asidik  $pKa$ 'ya sahip olan laktik asit, asetik asite göre daha kuvvetli bir asittir.

10. Eğer 0.1 mol zayıf asit ( $Ka$  of  $1.00 \times 10^{-4} \text{ M}$ ) 1 litre suda çözünürse, asit ( $HA$ ) ve konjuge bazın ( $A^-$ ) denge konsantrasyonları ne olur? Bu solüsyonun pH?

$$Ka = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (1) \quad 1.0 \times 10^{-4} = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad (2)$$

Sorudan biliyoruz ki toplam 0.1 mol asitimiz var. Laktik asitin belli kısmı ( $x$ ) konjuge baza ( $A^-$ ), ve hidrojen iyonuna ( $H^+$ ) yarışacaktır. Dolayısı ile,

$$[A^-]=[H^+]=x \quad \text{ve} \quad [HA]=0.1-x$$

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

(2)'de yerine korsak,

$$1.00 \times 10^{-4} = \frac{x^2}{0.1 - x}$$

Asitin ayrışan miktarı orijinal konsantrasyona göre oldukça düşük olduğu için, 0.1- x terimindeki x ihmal edilebilir. Böylece,

$$1.0 \times 10^{-4} = \frac{x^2}{0.1}$$
$$x^2 = (1.00 \times 10^{-4})(0.1)$$
$$x = 3.2 \times 10^{-3}$$
$$pH = 4.0 + \log \frac{[3.2 \times 10^{-3}]}{[9.68 \times 10^{-2}]}$$

**pH=2.52**

11. Aşağıdakilerden hangisi sulu çözeltiler için doğrudur?

**A) Sulu solüsyonlarda hidrojen bağları kolayca oluşur**

B) Yüklü moleküller genellikle suda erimezler

C) pH 5.0'ten 6.0'ya ratis hidroksil iyon konsantrasyonunda ([OH<sup>-</sup>]) % 22'lik bir artışı ifade eder.

D) pH 8.0'den 6.0'ya düşüş proton konsantrasyonunda ([H<sup>+</sup>]) 100 katlık bir düşüşü ifade eder.

12. Hidronyum iyonu:

A) hidratlanmış (sulu) bir protondur

B) hidratlanmış (sulu) bir hidrojen iyonudur

C) yapısı H<sub>3</sub>O<sup>+</sup> şeklindedir

D) suyun esas ayrışım ürünlerinden biridir

**E) yukarıdakilerin hepsi doğru**

13. 0.01 M Asetik asit (CH<sub>3</sub>COOH) ve sodyum asetat (Na<sup>+</sup>CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup>) içeren bir solüsyonun pH? (asetik asit için pKa=4.74)

Henderson-Hasselbach (H-H) eşitliğinden,

$$pH = pK_a + \log \frac{[CH_3COO^-]}{[CH_3COOH]}$$

$$pH = 4.74 + \log(0.05/0.01)$$

$$pH = 4.74 + 0.699$$

$$pH = 5.44$$

14. pH değeri 3.8 olan bir 0.01 M zayıf bir asit (HA) solüsyonun pKa değeri nedir?

$$K_a = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} = \frac{[H^+]^2}{[HA]}, \quad [H^+] = [A^-] \text{ ve } [HA] = 0.01 \text{ M olduğundan,}$$

$$K_a = \frac{[H^+]^2}{[HA]}$$

$$K_a [HA] = [H^+]^2$$

$$-\log K_a - \log [HA] = -2 \log [H^+]$$

$$pK_a - \log [HA] = 2pH$$

$$pK_a = 2pH + \log [HA]$$

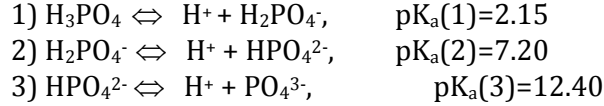


## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

$$\begin{aligned}pK_a &= 2(3.8) + \log 0.01 \\pK_a &= 2(3.8) - 2 \\pK_a &= 5.6\end{aligned}$$

15. Bir kas hücresinin sitoplazmik pH değeri 6.8'dir. Bu hücrede  $[HPO_4^{2-}]/[H_2PO_4^-]$  oranı nedir?

Fosfat tamponu gibi birden fazla pKa değeri bulunan bir madde ile çalışıyorsanız, önce o maddenin çalıştığınız pH'ya yakın olan pKa değerini alarak işe başlamalısınız. Protonların (H iyonlarının) fosforik asitten ayrışımı 3 basamakta gerçekleşir ve her bir basamak ayrı bir pKa değerine sahiptir:



Kas hücresinin pH değeri 6.8 olduğundan, yukarıdaki pKa değerlerinden ikincisini, yani  $pK_a=7.2$  olanını almalıyız.

H-H denklemini kullanarak,

$$pH = pK_a + \log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

$$[A^-] = [HPO_4^{2-}] \text{ ve } [HA] = [H_2PO_4^-]$$

$$\log \left( \frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} \right) = pH - pK_a$$

$$\frac{[HPO_4^{2-}]}{[H_2PO_4^-]} = 10^{(pH - pK_a)} = 10^{6.8 - 7.2} = 0.4$$

16. 0.001 M HCl solüsyonunun (a) pH'ı, (b) hidrojen iyon konsantrasyonu ( $[H^+]$ ) ve (c) hidroksil iyon konsantrasyonu ( $[OH^-]$ ) nedir?

$$(a) pH = -\log [H^+] = -\log 10^{-3} = -(-3) = 3.0$$

(b) HCl kuvvetli bir asit olduğundan solüsyonda % 100 iyonize olur. Dolayısı ile  $H^+$  iyon konsantrasyonu da 0.001 M.dir ( $Cl^-$  konsantrasyonu da 0.001 M.dir)

(c) Biliyoruz ki,  $[H^+][OH^-] = K_{su}$ 'dur.

Buradan,

$$[OH^-] = K_{su}/[H^+] = 1 \times 10^{-14}/0.001$$

$$= 1 \times 10^{-11} \text{ M}$$

17. pH'ı 3.0 olan kuvvetli bir asitle pH'ı 10 olan kuvvetli bir bazdan 100'er ml karıştırırsanız yeni karışımın pH?

18. 0.04 M 1 litre pH=4.35 olan asetat tamponunu nasıl hazırlarsınız (not:bu tamponu hazırlamak için elinizde 0.2 M asetik asit ve 0.5 M NaOH solüsyonları var ve asetik asit için  $K_a= 4.76$ ).

$$pH = pK_a + \log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

$$4.35 = 4.76 + \log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

$\log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right) = -0.41$  eşitliği logaritmadan kurtarmak için -0.41'in anti-log'unu alalım,

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 0.39 \quad [A^-] = 0.39[HA]$$

$$[A^-] + [HA] = 0.04 \text{ M olduğundan}$$

$$0.39[HA] + [HA] = 0.04$$

$$[HA] = 0.029 \text{ M} \quad [A^-] = 0.011 \text{ M}$$

Dolayısı ile asetik asitten,

$$0.029 \text{ M} \times 1 \text{ L} / 0.2 \text{ M} = 0.145 \text{ L veya } 145 \text{ ml alınırken, Sodyum hidroksitten,}$$

$$0.011 \text{ M} \times 1 \text{ L} / 0.5 \text{ M} = 0.022 \text{ L veya } 22 \text{ ml alınarak toplam hacim 1 litreye tamamlanır.}$$

19. 25 ml 0.16 N NaOH solüsyonuna 50 ml 0.1 N HCl ilave ederseniz yeni karışımın pH?

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

$$25 \text{ ml OH}^- \times 0.16 \text{ mol/1000 ml} = 0.004 \text{ mol}$$

$$50 \text{ ml H}^+ \times 0.1 \text{ mol/1000 ml} = 0.005 \text{ mol}$$

75 ml toplam hacim ve 0.001 N fazla H<sup>+</sup>

$$0.001 \text{ mol/75} \times 10^{-3} \text{ litre} = 0.0133 \text{ M H}^+$$

$$\text{pH} = 1.88$$

Veya bu işlemler kısaca,

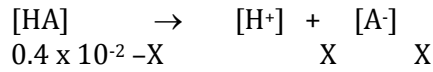
$$0.16 \text{ M} \times 25 \text{ ml} = 4 \text{ mmol}$$

$$0.10 \text{ M} \times 50 \text{ ml} = 5 \text{ mmol}$$

$$75 \text{ ml} = 1 \text{ mmol H}^+$$

$$1 \text{ mmol/75 ml} = 0.0133 \text{ M}$$

20. Ka değeri  $3 \times 10^{-5}$  olan  $0.4 \times 10^{-2}$  M zayıf bir asidin [H<sup>+</sup>] ve % iyonizasyonu?



$$K_a = \frac{(X)(X)}{0.4 \times 10^{-2} - X}$$

İyonizasyon sabitesinden anlıyoruz ki  $0.4 \times 10^{-2}$  M'nin yanında X oldukça küçük bir değerdir ve ihmal edilebilir. Böylece,

$$3 \times 10^{-5} = \frac{X^2}{0.4 \times 10^{-2}}$$

$$X = [\text{H}^+] = 3.46 \times 10^{-4} \text{ M}, \text{pH} = 3.46$$

$$\% \text{ iyonizasyon} = \frac{(3.46 \times 10^{-4})}{(0.4 \times 10^{-2})} = 0.0867 = \% 8.67$$

21. 100 ml  $1 \times 10^{-3}$  M NaOH ile 50 ml 0.05 M NaOH karışımından çıkan yeni solüsyonun molaritesi (M) ve mol konsantrasyonu nedir? Molarite ile mol konsantrasyonu karşılaştırınız.

$$100 \text{ ml} \times (1 \times 10^{-3} \text{ M}) = 0.1 \text{ mmol}$$

$$50 \text{ ml} \times (0.05 \text{ M}) = 2.5 \text{ mmol}$$

$$150 \text{ ml} \quad \quad \quad 2.6 \text{ mmol}$$

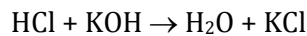
$$2.6 \text{ mmol}/150 \text{ ml} = 0.017 \text{ M (veya 17 mM)}$$

Toplam karışımdaki mol sayısı = 2.6 mmol

yukarıdaki karışımdan 15 ml başka bir tüpe alırsanız konsantrasyon hala 0.017 M kalırken, mol sayısı 10 kat azalacaktır (yani 0.26 mmol). Ayrıca, yukarıdaki karışıma (yani 150 ml.ye) 850 ml su ilave ederseniz molar konsantrasyon  $2.6 \times 10^{-3}$  M'a düşerken, toplam hacimdeki mol sayısı aynı kalacaktır (yani 2.6 mol).

22. 500 ml 0.01 N HCl'in 0.01 N KOH ile titrasyonunu bir eğri yardımı ile gösteriniz (yani eklenen baz (y eksenini) miktarına karşılık gelen pH değerlerini x ekseninde göstererek).

Başlangıçta hiç KOH eklenmediği zaman yukarıdaki konsantrasyondaki asit  $\text{pH} = -\log 0.01 = 2.00$ 'dir. KOH ilavesinde,



Asit ve baz iyonları eşit oluncaya kadar solüsyonun pH'sı ortamdaki fazla asit iyonları (titre olmayan) tarafından belirlenir:

100 ml KOH ilavesinde H<sup>+</sup> iyon konsantrasyonu,

$$\text{H}^+ = \frac{[\text{HCl}]V_{\text{HCl}} - [\text{KOH}]V_{\text{KOH}}}{V_{\text{HCl}} + V_{\text{KOH}}} = 0.004 \text{ M}, \text{pH} = 2.18$$

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

benzer şekilde,

200 ml KOH ilavesinde pH= 2.39

300 ml KOH ilavesinde pH= 2.60

400 ml KOH ilavesinde pH= 2.95

eşdeğer miktar ve konsantrasyonda baz ilavesi halinde ise, yani,

500 ml KOH ilavesinde pH= 7.00 ( $[H^+] \times [OH^-] = 10^{-14}$ , burada  $[H^+] = [OH^-]$ 'dir) olur (çünkü ikisi de % 100 iyonize olabilen monobazik ve monoasidik türler olduğundan, ortamdaki bazik ve asidik iyon konsantrasyonları eşit olur. Yani solüsyonun pH'sı nötr olur).

KOH eklemeye devam edersek, titrasyonun üçüncü kısmında hidroksil iyon konsantrasyonu hidrojen iyon konsantrasyonunu geçecektir. Dolayısı ile,

600 ml KOH ilavesinde  $OH^-$  konsantrasyonu,

$$[OH^-] = \frac{[KOH] V_{KOH} - [HCl] V_{HCl}}{V_{KOH} + V_{HCl}} = 0.00091M, \text{ pOH} = 3.04, \text{ pH} = 10.96$$

700 ml KOH ilavesinde pH= 11.22

800 ml KOH ilavesinde pH= 11.36

900 ml KOH ilavesinde pH= 11.46

1000 ml KOH ilavesinde pH=11.52

1500 ml KOH ilavesinde pH= 11.70

Bu konsantrasyonda (0.01 M) ne kadar KOH eklersek ekleyelim solüsyonun pH'sı 12'yi geçmez. çünkü, bu bazın kendisinin (asit olmadan) pH'sı 12.00'dir. pH 12 veya daha yüksek pH'lar elde etmek için yüksek konsantrasyonda KOH kullanmak gerekir.

23. Diyelim ki zayıf bir asidin  $pK_a$ 'sı 5.0 olsun ve asidin konsantrasyonu 0.09 M, konjuge bazın tuzu 0.11 M olsun. Böyle bir solüsyonun pH'sı?

$$pH = pK_a + \log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right) = 5.0 + \log \left( \frac{0.11}{0.09} \right) = 5.0 + 0.087 = 5.09$$

24. Aynı tampondaki bir maddenin konsantrasyonu ise şöyle belirlenir. Örneğin, pH= 5.5 olan bir tamponda asitin konsantrasyonu 0.2 M ise, bu tampondaki bazın konsantrasyonu nedir?

$$5.5 = 5.0 + \log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right)$$

$$\log \left( \frac{[A^-]}{[HA]} \right) = 0.5$$

0.5'in anti logaritmasını alıp işlemi logaritmadan kurtarırsak,

$$\frac{[A^-]}{[HA]} = 3.16 \quad [A^-] = 3.16 [HA] \text{ olduğundan, } [A^-] = 3.16 \times 0.2 = 0.632 \text{ M}$$

25. 0.01 M Asetik asit ( $CH_3COOH$ ) ve sodyum asetat ( $Na^+CH_3COO^-$ ) içeren bir solüsyonun pH? (asetik asit için  $pK_a=4.74$ ).

Henderson-Hasselbach (H-H) eşitliğinden,

$$pH = pK_a + \log \left( \frac{[CH_3COO^-]}{[CH_3COOH]} \right)$$

$$pH = 4.74 + \log(0.05/0.01)$$

$$pH = 4.74 + 0.699$$

$$pH = 5.44$$

26. Asetik asitin pH 5.5 olan solüsyonunda ( $CH_3COOH + CH_3COO^-$ ) ne kadar  $CH_3COO^-$  vardır? (asetik asit için  $pK_a=4.74$ ).

$$pH = pK_a + \log \left( \frac{[CH_3COO^-]}{[CH_3COOH]} \right)$$

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

$$\begin{aligned}5.50 &= 4.74 + \log[\text{CH}_3\text{COO}^-]/[\text{CH}_3\text{COOH}] \\ \log[\text{CH}_3\text{COO}^-]/[\text{CH}_3\text{COOH}] &= 5.50 - 4.74 \\ \log[\text{CH}_3\text{COO}^-]/[\text{CH}_3\text{COOH}] &= 0.76 \\ [\text{CH}_3\text{COO}^-]/[\text{CH}_3\text{COOH}] &= 10^{0.76} \\ [\text{CH}_3\text{COO}^-]/[\text{CH}_3\text{COOH}] &= 5.8\end{aligned}$$

Ancak, soruda total asetik asitin içinde bulunan konjuge baz formu yani asetat oranı sorulduğundan:

Eğer  $[\text{CH}_3\text{COO}^-]/[\text{CH}_3\text{COOH}] = 5.8$  ise, solüsyonun 5.8 kısmı  $\text{CH}_3\text{COO}^-$ , 1 kısmı ise  $\text{CH}_3\text{COOH}$ 'tür. Yani toplam içindeki oranı  $[\text{CH}_3\text{COO}^-]/([\text{CH}_3\text{COOH}] + [\text{CH}_3\text{COO}^-]) = 5.8/1 + 5.8 = 85.3$  (veya % 85.3)'tir.

27. pH değeri 3.8 olan bir 0.01 M zayıf bir asit (HA) solüsyonun pKa değeri nedir?

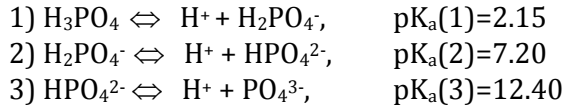
$$K_a = [\text{H}^+][\text{A}^-]/[\text{HA}] = [\text{H}^+]^2/[\text{HA}], \quad [\text{H}^+] = [\text{A}^-] \text{ ve } [\text{HA}] = 0.01 \text{ M}$$

Olduğundan,

$$\begin{aligned}K_a &= [\text{H}^+]^2/[\text{HA}] \\ K_a[\text{HA}] &= [\text{H}^+]^2 \\ -\log K_a - \log[\text{HA}] &= -2\log[\text{H}^+] \\ \text{p}K_a - \log[\text{HA}] &= 2\text{pH} \\ \text{p}K_a &= 2\text{pH} + \log[\text{HA}] \\ \text{p}K_a &= 2(3.8) + \log 0.01 \\ \text{p}K_a &= 2(3.8) - 2 \\ \text{p}K_a &= 5.6\end{aligned}$$

28. Bir kas hücresinin sitoplazmik pH değeri 6.8'dir. Bu hücrede  $[\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-]$  oranı nedir?

Posfat tamponu gibi birden fazla pKa değeri bulunan bir madde ile çalışıyorsanız, önce o maddenin çalıştığınız pH'ya yakın olan pKa değerini alarak işe başlamalısınız. Protonların (H iyonlarının) fosforik asitten ayrışımı 3 basamakta gerçekleşir ve her bir basamak ayrı bir pKa değerine sahiptir:



Kas hücresinin pH değeri 6.8 olduğundan, yukarıdaki pKa değerlerinden ikincisini, yani  $\text{p}K_a = 7.2$  olanını almalıyız.

$$\begin{aligned}\text{H-H denklemini kullanarak,} \\ \text{pH} &= \text{p}K_a + \log([\text{A}^-]/[\text{HA}]) \\ [\text{A}^-] &= [\text{HPO}_4^{2-}] \text{ ve } [\text{HA}] = [\text{H}_2\text{PO}_4^-] \\ \log([\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-]) &= \text{pH} - \text{p}K_a \\ [\text{HPO}_4^{2-}]/[\text{H}_2\text{PO}_4^-] &= 10^{(\text{pH} - \text{p}K_a)} = 10^{6.8 - 7.2} = 0.4\end{aligned}$$

29. Asetik asitin pKa değeri 4.8'dir. 0.2 M asetik asit ve 2 M asetat iyonu içeren solüsyonun pH ? (Not: Asetik asitin pKa değeri 3.9).

Böyle bir sorunun çözümü için asit ve baz konsantrasyonlarının aşağıdaki H-H eşitliğinde yerine konması gerekir:

$$\begin{aligned}\text{pH} &= \text{p}K_a + \log[\text{baz}]/[\text{asit}] \\ \text{pH} &= 4.8 + \log(2/0.2) \\ \text{pH} &= 4.8 + \log(10) \\ \text{pH} &= 4.8 + 1 = 5.8\end{aligned}$$

30. *pKa* değerleri 2.1, 3.9 v3 10.0 olan aspartik asitin izoelektrik noktası (pI) kaçtır?

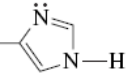
Bir amino asitin izoelektrik noktası (pI) o amino asitin net yükünün sıfır olduğu pH derecesidir. *pK* değerleri amino asitlerdeki  $\alpha$ -COOH,  $\alpha$ -NH<sub>3</sub> ve yan zincird (R)'deki grupların ayrıştığı pH'ı ifade ettiğinden pI değerini hesaplayabiliriz. Yan zinciri yüksüz olan amino asitlerde (ör. Alifatik amino asitler) sadece  $\alpha$ -COOH ve  $\alpha$ -NH<sub>3</sub> ayrıştığından, böyle amino asitlerin pI değeri basitçe  $\alpha$ -COOH (*pK*<sub>1</sub>) ve  $\alpha$ -NH<sub>3</sub> (*pK*<sub>2</sub>) değerlerinin ortalamasıdır (Yani  $pK_1 + pK_2/2 = pI$ ). Üç adet *pK* değeri olan bazik amino asitler (lizin, arginin, histidin) için pI değeri  $\alpha$ -NH<sub>3</sub> (*pK*<sub>2</sub>) ve bazik yan zincirin (*pK*<sub>3</sub>) değerlerinin ortalamasıdır (yani,  $pK_2 + pK_3/2 = pI$ ). Yine üç adet *pK* değeri olan asidik amino asitler (glutamik ve aspartik asit) için pI değeri  $\alpha$ -COOH (*pK*<sub>1</sub>) ve asidik yan zincirin (*pK*<sub>3</sub>) değerlerinin ortalamasıdır (yani,  $pK_1 + pK_3/2 = pI$ ). Dolayısı ile aspartatın pI değeri  $2.1 + 3.9/2 = 3.0$

31. 0.22 M laktik asit solüsyonunda 0.20 M ayrılmış, 0.02 M ayrılmamış formu bulunuyorsa, solüsyonun pH? (Not: Laktik asitin *pKa* değeri 3.9).

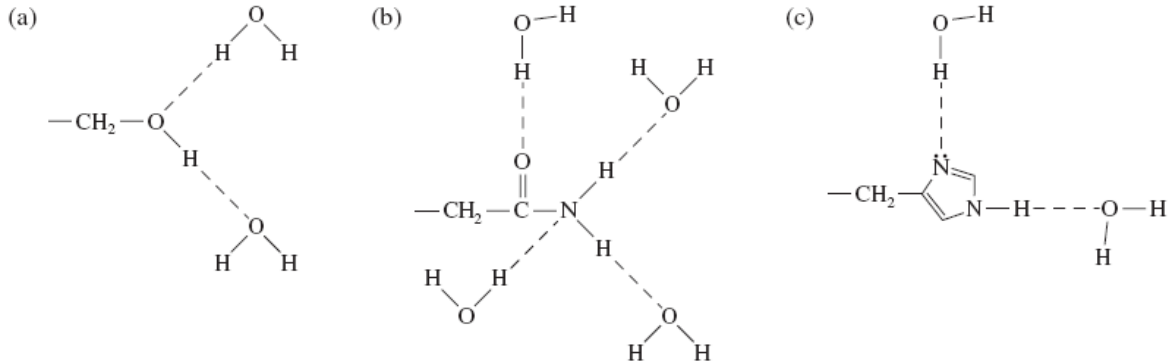
Bu sorunun cevabı da 29. sorudakine benzer biçimde bulunabilir:

$$\begin{aligned} \text{pH} &= 3.9 + \log (0.2/0.02) \\ \text{pH} &= 3.9 + \log (10) \\ \text{pH} &= 3.9 + 1 = 4.9 \end{aligned}$$

32. Bazı amino asitlerin yan zincirleri (R) fonksiyonel gruplara sahip olup su ile temas ettiklerinde hidrojen bağı yaparlar. Aşağıda verilen amino asit yan zincirleri ile su arasında oluşabilecek muhtemel hidrojen bağlarını çizerek gösteriniz.

- (a) —CH<sub>2</sub>OH  
 (b) —CH<sub>2</sub>C(O)NH<sub>2</sub>  
 (c) —CH<sub>2</sub>—

32. Hidrojen bağları oksijen, azot gibi yüksek derecede elektronegatif özellik gösteren atomlarla ilişkilidir:



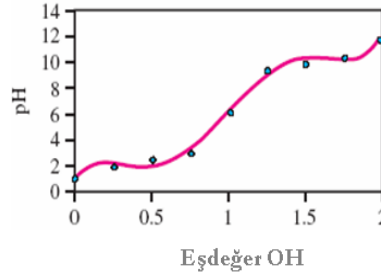
33. Hocanız size 50 ml solüsyon A (0.02 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>) ve 50 ml solüsyon B (0.02 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)'yi biri birine karıştırarak 100 ml 0.02 M pH 7.2 olan sodyum fosfat tamponu hazırlamanızı söyledi. Normalde böyle bir tamponu 0.02 M NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> üzerine seyreltik NaOH ekleyerek veya 0.02 M Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> üzerine seyreltik HCl ekleyerek daha kolay hazırlayabilirdiniz. Ancak, hocanız size kendi söylediği tamponun (yani NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> ve Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> karışımının) daha "etkili" bir tampon olduğunu söylüyor. Neden?

33. H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>'ün iyonizasyonu için *pKa* 7.2'dir. H-H eşitliğinden eğer asidik formun (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>) konsantrasyonu onun konjuge bazının (HPO<sub>4</sub><sup>=</sup>) konsantrasyonuna eşitse, PH *pKa* değerine eşit olur (eşitliğin log kısmı sıfıra eşit olacağından). Bu nedenle 50 ml solüsyon A ile 50 ml solüsyon B karıştırıldığında yeni karışımın pH değeri 7.2 olur. Her iki solüsyonun konsantrasyonu 0.02 M olduğundan, yeni karışımındaki fosfat konsantrasyonu da 0.02 M olur. Bunun etkili bir tampon olmasının nedeni oluşan pH'nın *pKa*'ya eşit olmasıdır.

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

34. Tablodaki hangi bileşik verilen titrasyon eğrisini temsil etmektedir?

Bileşik	pK1	pK2	pK3
Fosforik asit	2.15	7.20	12.15
Asetik asit	4.76		
Süksinik asit	4.21	5.64	
Borik asit	9.24	12.74	
Glisin	2.40	9.80	



34. Bu titrasyon eğrisinde iki adet pKa göze çarpmaktadır. Bir tanesi pH 2.0 diğeri ise pH 10 civarında. Böyle pKa değerlerini glisin için görmekteyiz (Glisin iki adet pKa değerine sahiptir: pKa1 2.4 ve pKa2 9.8).

35. Besinlerin mide ve bağırsaktan emilimi moleküllerin hücre membranından geçip dolaşıma karışmalarına bağlıdır. Hidrofilik veya yüklü moleküllere nazaran hidrofobik moleküller daha kolay emilir. Ağızdan alınan ilaçların emilimi sindirim sistemlerimizdeki pH ve pKa değerleri ile ilişkilidir. Aspirin (Asetilsalisilik asit) iyonize olabilen bir karboksil grubuna (COOH) sahip olup bu grubun pKa değeri 3.5'tir. Bu ilacın protone formunun pH değeri 2.0 olan bir midede ve pH değeri 5.0 olan bir ince bağırsaktaki emilim yüzdesi nedir?

35. Aspirinin asidik ve konjuge baz formlarını sırası ile CH<sub>3</sub>COOH (RCOOH) ve CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> (RCOO<sup>-</sup>) şeklinde gösterebiliriz. H-H eşitliğini kullanarak pH 2.0 ve H 5.0'da bu her iki türün oranını hesaplayabiliriz. Daha sonra toplam türlerin iyonize olmayan ve absorpsiyon (emilim) için uygun olan kısmını hesaplayabiliriz. Mide ortamında pH 2.0'da,

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{RCOO}^{\ominus}]}{[\text{RCOOH}]}$$

$$2.0 = 3.5 + \log \frac{[\text{RCOO}^{\ominus}]}{[\text{RCOOH}]}$$

$$\frac{[\text{RCOO}^{\ominus}]}{[\text{RCOOH}]} = \frac{0.03}{1}$$

Yüksüz türlerin (RCOOH) yüzdesi, bu türün kendisinin ve yüklü formunun (RCOO<sup>-</sup>) toplamına bölümüdür;

$$\frac{[\text{RCOOH}]}{[\text{RCOOH}] + [\text{RCOO}^{\ominus}]} \times 100 = \frac{1}{1 + 0.03} \times 100 = \% 97$$

Böylece, midedeki aspirinin hemen hepsi emilime elverişlidir. İnce bağırsakta pH 5.0 ise aspirinin çok az bir kısmı emilim için uygun formda bulunur.

$$5.0 = 3.5 + \log \frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOOH}]}$$

$$\frac{[\text{RCOO}^-]}{[\text{RCOOH}]} = \frac{32}{1}$$

$$\frac{[\text{RCOOH}]}{[\text{RCOOH}] + [\text{RCOO}^-]} \times 100 = \frac{1}{1 + 32} \times 100 = \% 3$$

36. Glisinamid ( $^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2$ )'in (a) pH 7.5, (b) pH 8.2 ve (c) pH 9.0'da % kaç protone olmamıştır? (Not: Glisinamid için pKa 8.20).

36. H-H eşitliğini kullanarak her pH'da bulunan türlerin oranını hesaplayabiliriz:

**pH 7.5'te;**

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}$$

$$7.5 = 8.2 + \log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}$$

$$\log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]} = 7.5 - 8.2 = -0.7$$

$$\frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]} = \frac{1}{5}$$

Konjuge bazın yüzdesini belirlemek için:  $1/(1 + 5) \times 100 = \% 17$ . Böylece pH 7.5'te toplamın % 17'si protone olmayan formda bulunur.

**pH 8.2'de;**

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}$$

$$8.2 = 8.2 + \log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}$$

$$\log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]} = 8.2 - 8.2 = 0$$

$$\frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]} = \frac{1}{1}$$

Konjuge bazın yüzdesi belirlenir:  $1/(1 + 1) \times 100 = \% 50$ . Böylece pH 8.2'de toplamın % 50'si protone olmayan formda bulunur.

**pH 9.0'da;**



## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}$$

$$9.0 = 8.2 + \log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}$$

$$\log \frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]} = 9.0 - 8.2 = 0.8$$

$$\frac{[\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CONH}_2]}{[{}^+\text{H}_3\text{NCH}_2\text{CONH}_2]} = \frac{6.3}{1}$$

Konjuge bazın yüzdesi belirlenir:  $6.3/(6.3 + 1) \times 100 = \% 86$ . Böylece pH 9.0'da toplamın % 86'sı protone olmayan formda bulunur.

### BÖLÜM-02: HÜCRE

1. canlılığın en küçük ünitesi (birimi) hangisidir?

- (a) DNA
- (b) hücre**
- (c) organell
- (d) virus
- (e) protein

2. Aşağıdakilerden hangi(leri) hücrenin temel kimyası bakımından doğrudur?

- (a) Tüm hücreler aynı proteinleri içerirler
- (b) Tüm proteinler aynı 22 amino asitten oluşurlar
- (c) Tüm hücrelerde genetik bilgi DNA'da saklıdır**
- (d) Tüm organizmalar aynı genleri taşırlar
- (e) Hepsi doğru

3. Tipik bir insan hücresinin boyutları için genellikle hangisi kullanılır?

- (a) Santimetre
- (b) Nanometre
- (c) Milimetre
- (d) Mikrometre**
- (e) Angström

4. Prokaryotlar için hangisi doğrudur?

- (a) Nukleusları olmadığı için DNA'ları da yoktur
- (b) Golgi cisimciği yoktur**
- (c) Basit tek hücrelilere dönüşebilirler
- (d) Bu grubun içinde bakteri, maya ve protozalar bulunur
- (e) Hepsi inorganik bir ortamda çoğalabilirler

5. Bir ökaryotu prokaryottan ayıran en önemli özellik:

## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

- (a) Hücre zarının varlığıdır
- (b) nukleusun varlığıdır**
- (c) daha büyük olmasıdır
- (d) DNA'ya sahip olmasıdır

6. Mitokondri için hangisi doğrudur?

- A. Mitokondri oksijen tüketerek karbon dioksit salar
- B. Hemen tüm aerobic ökaryotlarda bulunurlar
- C. Dış ve iç zar olmak üzere iki membranları vardır
- D. Mitochondrilerin heterotropik bakterilerden orijin aldıklarına inanılmaktadır
- E. Hepsi doğru**

7. Aşağıdakilerden hepsi hem mitokondri ve hem de kloroplast için doğrudur. Bir tanesi hariç. Bu hangisidir?

- (a) Çift zarla çevrilidirler
- (b) Prokaryotlardan orijin aldıklarına inanılmaktadır
- (c) Hücreden ayrıldıklarında kendi başlarına çoğalamazlar
- (d) İkiye bölünerek çoğalırlar
- (e) Tüm ökaryotlarda bulunurlar**

8. Aşağıdakilerden hangisi çift zar tabakası (iç ve dış zar olmak üzere) ile sarılıdır?

- (a) Endoplasmic retikulum
- (b) Nukleus**
- (c) Lizozom
- (d) Peroxksizom
- (e) Vakuol

9. Aşağıdakilerden hangisi tüm hücrelerde (ökaryot ve prokaryot) bulunur?

- (a) Nukleus
- (b) Ribozomlar**
- (c) Sitozol**
- (d) Mitokondri
- (e) Kloroplast
- (f) Plazma zarı**
- (g) Endoplasmik retikulum
- (h) Lizozomlar

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

10. Aşağıda A-H arasında gösterilen yapı veya moleküllerin yandaki hücre tiplerinden hangisinde bulunduğunu, bu hücre tipini işaretleyerek gösteriniz. (Not: bazı yapılar birden fazla hücre tipinde bulunabilir).

Yapı veya molekül	Hücre tipi		
	hayvan	bitki	bakteri
A. DNA	hayvan	bitki	bakteri
B. nukleus	hayvan	bitki	bakteri
C. plazma zarı	hayvan	bitki	bakteri
D. kloroplast	hayvan	bitki	bakteri
E. hücre duvarı	hayvan	bitki	bakteri
F. lizozom	hayvan	bitki	bakteri
G. mitokondri	hayvan	bitki	bakteri
H. Golgi cihazı	hayvan	bitki	bakteri

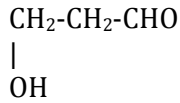
11. Aşağıdaki yapıları en küçükten büyüğe doğru sıralayınız.

- A. Protein molekülü
- B. İnsan hücresi
- C. Karbon atomu
- D. Ribozom
- E. Maya hücresi
- F. Mitokondri

**C<A<D<F<E<B**

### BÖLÜM-03: BİYOMOLEKÜLLER

1. Aşağıdaki molekülde hangi fonksiyonel gruplar vardır?



- A) hidroksil ve karboksilik asit
- B) hidroksil ve aldehit**
- C) hidroksil ve keton
- D) eter ve aldehit
- E) hidroksil ve ester

2. Hidrojen bağları ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) Bir hidrojen bağı kovalent bir bağdan çok daha zayıftır.
- B) Suyun oldukça yüksek olan kaynama derecesi hidrojen bağları ile ilgilidir.

**C) Sudaki veya sulu çözeltilerdeki hidrojen bağları birkaç dakika (başka bir molekülle bağ yapmadan) serbest kalırlar.**

D) Sıvı halinde bulunan suda bir su molekülü (H<sub>2</sub>O)<sub>3-4</sub> adet su molekülü ile hidrojen bağı ile bağlanır.

3. Hidrofobik etki aşağıdakilerden hangisine önemli bir enerjistik katkıda bulunur?

- A) Proteinlerin birincil (primer) yapısına
- B) Proteinlerin üçüncül (tersiyer) yapısına
- C) Proteinlerin dördüncül (kuarternar) yapısına
- D) Enzim-substrat ilişkisine

**E) Yukarıdakilerin hepsi**

4. Biyolojik moleküllerde oluşan 4 adet "kovalent olmayan" bağlanma tipini kısaca izah ediniz.

1) **hidrojen bağları**: bir elektronegatif atomla (ör. oksijen ve azot) başka bir elektronegatif atoma bağlı hidrojen arasında oluşan zayıf elektrostatik etkileşim. (2) **van der Waals etkileşimleri**: biri birine yakın duran iki atomun biri birini üzerinde gösterdikleri zayıf etkileşim; (3) **elektrostatik etkileşimler**: iki iyonize grup arasında nispi yük-yük etkileşimleri (zıt yüklerin biri birini çekmesi, aynı yüklerin biri birini itmesi); (4) **hidrofobik etkileşimler**: iki hidrofobik grubu bir araya getiren kuvvetler (su gibi polar bir solvennteki bu iki grubun kapladığı toplam alanı azaltan kuvvetler)

#### **BÖLÜM-04: AMİNO ASİTLER**

1. Bir amino asitin kiral yapısı onun alfa karbonunun:

- A) bir karboksilik asit olmasıdır
- B) dört farklı kimyasal gruba bağlı olmasıdır**
- C) simetrik olmasıdır
- D) doğal olarak bulunan proteinlerde sadece L-amino asitlerin bulunmasıdır
- E) net bir yüke sahip olmamasıdır

2. 20 amino asit arasında optik aktivite göstermeyen yegane amino asit hangisidir ve bu durum amino asitin yan zincirinin hangi özelliğinden kaynaklanır?

- A) prolin; amino grubu ile kovalent bağ oluşturması
- B) alanin; basit bir metil grubu olması
- C) glisin; dallanmamış olması
- D) alanin; sadece hidrojen içermesi
- E) glisin; bir hidrojen atomu olması**

3. Nötr yan zincirlere (R)sahip amino asitler pI değerlerinin altındaki bir pH'da nasıl bulunurlar?

- A) Yüksüz ve nötr
- B) Net yükü olmaz
- C) Net pozitif yüke sahip olurlar**
- D) Pozitif ve negatif yük eşit konsantrasyonlarda bulunur
- E) Net negatif yüke sahip bulunurlar

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

4. *Ninhidrin bulunan bir ortamda ısıtıldıkları zaman mor renk alan en son üründeki gruplar hangileridir?*

- A) alfa karbonu ve ona bağlı hidrojen atomu
- B) amino gruplarındaki azotlar**
- C) karboksilik asit karbonu ve amino grubu
- D) yan zincirdeki karbonlar
- E) karboksilik asitteki oksijenler

5. *Bir tanesi hariç, 20 amino asitin hepsinin optik aktivite göstermeleri neye bağlıdır? Kısaca açıklayınız.*

**Hepsi dör farklı grupla alfa karbon atomuna bağlıdır. Sadece glisinde bu karbon atomuna iki hidrojen atomu bağlıdır.**

6. *Polar olmayan amino asitlerin yan zincirleri en iyi nasıl kategorize edilir?*

- A) aromatik
- B) pozitif yüklü
- C) negatif yüklü
- D) yüksüz**
- E) hidrofilik

7. *Izolektrik pH'da bulunan (pI) bir tetrapeptitte:*

- A) amino ve karboksil uçları yüksüzdür
- B) orta kısımda bulunan iki amino asit iyonize olabilen yan zincirlere (R) sahip olamazlar.
- C) toplam net yük sıfırdır**
- D) dört adet iyonik yük vardır
- E) yükleri sadece amino ve karboksil uçlar sağlarlar

8. *Bazik amino asitlerin (arg, his, liz) yan zincirleri en iyi nasıl kategorize edilebilir?*

- A) halkasal yapılardır
- B) nötr pH'da pozitif yüklüdürler**
- C) nötr pH'da negatif yüklüdürler
- D) nötr hidrokarbon yapılardır
- E) hidroksil, karboksil ve kükürt (sülfür) içeren gruplardır

9. *Amino asitler "amfoterik maddeler" olarak bilinirler. Çünkü:*

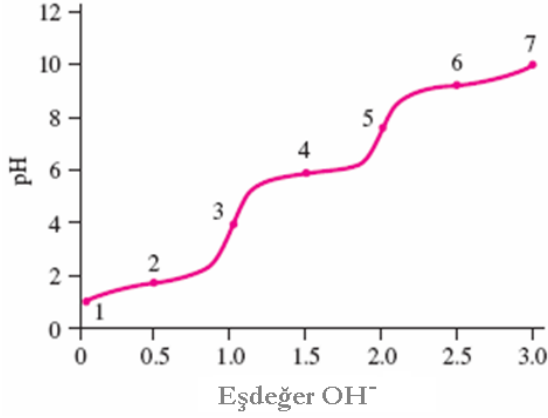
- A) nötr pH'larda pozitif yüklüdürler
- B) hem asit hem de baz gibi davranırlar**
- C) D- veya L konfigürasyonunda bulunurlar
- D) proteinlerin yapısına girmezler
- E) hepsi optik aktivite gösterir

10. *Oldukça asidik bir solüsyonda (ör. pH = 1.2), glisinin esas formu hangisidir?*

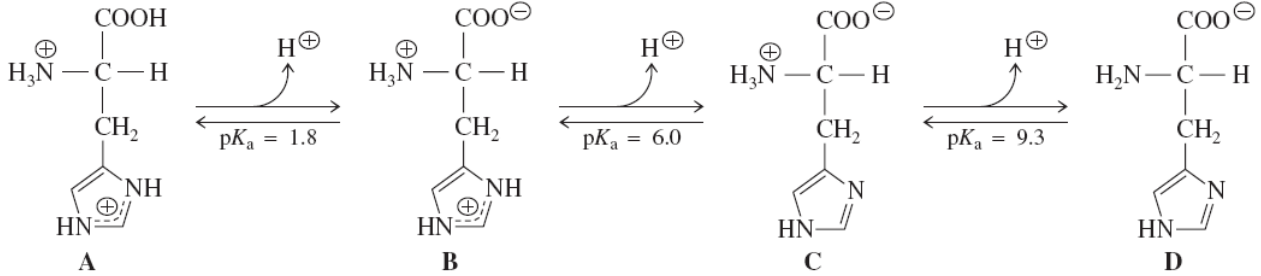


## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

15. Aşağıdaki titrasyon eğrisi histidine aittir. Histidin için pKa değerleri sırası ile 1.8 (-COOH), 6.0 (-R) ve 9.3 (-NH<sub>3</sub><sup>+</sup>)'tür.



a. Histidin yapısını her iyonizasyon basamağında belirtiniz? b. Dört adet iyonik türün de bulunduğu bölgeleri belirle. c. Ortalama net yükün +2, 40.5, 0 ve -1 olduğu bölgeleri belirle. d. pH değerinin yan zincirin pKa'sına eşit olduğu noktayı belirle. e. Yan zincirin tam olarak titre olduğu noktayı belirle. f. Hangi pH aralığında histidin iyi bir tampon görevi görür?



b. A= 1, B= 3, C= 5, D= 7

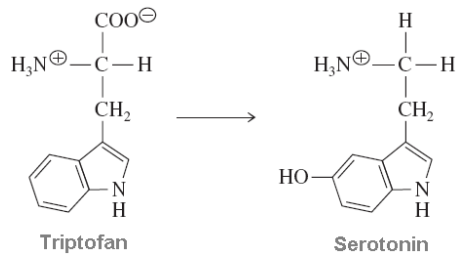
c. 1, 4, 5, 7

d. 4

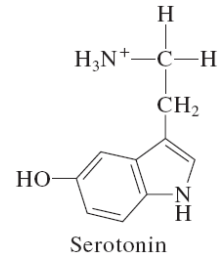
e. 5

f. Histidin, her tampon maddesi için olduğu gibi her hangi 3 pKa değerinin ±pH bölgesinde (yani, (pKa<sub>1</sub>= 1.8±1, pKa<sub>2</sub>= 6.0±1, pKa<sub>3</sub>= 9.3±1) iyi bir tampon olacaktır. Diğer bir deyimle histidin şu üç pH aralıklarında iyi bir tampon olarak hareket edecektir: pH= 0.8-2.8, pH= 5.0-7.0 ve pH= 8.3-10.3.

16. Bazı amino asitler hücreler tarafından modifiye edilerek biyolojik olarak önemli aminlere dönüştürülürler. **Serotonin** beyinde sentezlenen önemli bir nörotransmitterdir. Düşük miktarlarda serotoninin depresyona, saldırganlığa ve hiperaktiviteye neden olduğu bulunmuştur. Serotonin hangi amino asitten yapılır? Bu amino asitle serotonin arasındaki fark nedir?



16. Bir nörotransmitter olan serotonin triptofan amino asitinden yapılır. Bu dönüşüm sırasında triptofandan karboksil grubu (COOH) koparılır ve aromatik halkaya bir hidroksil grubu eklenir.



17. (a) serin, (b) arginin ve (c) glutamatın izoelektrik noktalarını (pI) hesaplayınız? (Not; bu soruyu çözmek için kitabın sonundaki amino asitlere ait pKa değerlerinin verildiği tablodan yararlanınız).

17. Net yükün sıfır olduğu pH iki pKa değeri arasındaki bölge olup burada ortalama yükler +0.5 ve -0.5'tir.



## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

(a) Serinin iki pKa değeri vardır. Karboksil grubunun pKa<sub>1</sub>'i 2.2 iken, amino grubunun pKa<sub>2</sub> değeri 9.2'dir. pH 2.2'de serinin net yükü +0.5, pH 9.2'de ise net yükü -0.55'tir Dolayısı ile serinin pI değeri,  $pI_{\text{serin}} = 2.2 + 9.2/2 = 5.7$ 'dir.

(b) Argininin üç pKa değeri vardır. Ancak arginin bazik br amino asit olduğundan iki amino grubunun pKa değerlerini göz önüne alacağız (yani pKa<sub>2</sub>= 9.0 ve pKa<sub>3</sub>= 12.5). pH 9.0'da argininin net yükü +0.5, pH 12.5'te ise net yükü -0.55'tir Dolayısı ile argininin pI değeri,  $pI_{\text{arginin}} = 9.0 + 12.5/2 = 10.8$ 'dir.

(c) Glutamik asit de arginin gibi 3 adet pKa değerine sahiptir. Ancak glutamat asidik br amino asit olduğundan iki karboksil grubunun pKa değerlerini göz önüne alacağız (yani pKa<sub>1</sub>= 2.1 ve pKa<sub>3</sub>= 4.1). pH 2.1'de glutamatın net yükü +0.5, pH 4.1'de ise net yükü -0.5'tir Dolayısı ile glutamatın pI değeri,  $pI_{\text{glutamat}} = 2.1 + 4.1/2 = 3.1$ 'dir.

### BÖLÜM-05: PROTEİNLER

1. Bir polipeptidin veya proteinin amino ucundaki amino asite bağlı serbest amino grubu fluoro dinitrobenzene (FDNB) ile işaretlenebilir. Böyle durumlarda proteinde veya peptitdeki başka hangi amino asitler de işaretlenir?

- A) Lizin
- B) Arjinin
- C) Glutamik asit
- D) Alanin
- E) Lösin

2. Bir proteinin izo-elektrik noktasını (pI) belirlemek için kullanılan bir jel sisteminde hangi özelliğe sahip olmalıdır?

- A) amfolitler bir elektrik alanda dağılım gösterdiğinde kararlı bir pH'ya sahip olması
- B) proteinin yüzeyi boyunca homojen negatif yük oluşturmak için içinde denatüre edici bir ajan (ör. SDS) içermesi
- C) molekül ağırlığı bilinen bir takım protein standartlarının bulunması
- D) istenen proteine özgü (spesifik) bir antikorla yıkanması
- E) bir protein üzerindeki tüm iyonik grupların kuvvetli bir bazla titre edilmesi

3. Bir biyokimyacı DNA'ya bağlanan özel bir X proteinini aynı ortamda bulunan diğer üç proteinden (A, B, C) ayırmak (izole etmek) istiyor. Bu proteinler aşağıdaki gibi özelliklere sahiptir:

	pI	M <sub>r</sub>	DNA'ya bağlanma
A proteini	7.4	82,000	evet
B proteini	3.8	21,500	evet
C proteini	7.9	23,000	hayır
X proteini	7.8	22,000	evet

(pI, izolelektrik nokta; M<sub>r</sub>, moleküler büyüklük)

(a) X proteinini A proteininden, (b) X proteinini B proteininden ve (c) X proteinini C proteininden ayırmak için nasıl ayırma teknikleri kullanırsınız?

a) jel ayırım (eleme) kromatografisi (farklı büyüklükteki proteinler için kullanılır)

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

**b) izolektrik fokuslama veya iyon değişim kromatografisi (farklı yüklere sahip proteinler için kullanılır)**

**c) afinite (ilgi) kromatografisi (DNA'nın bağlanmış olduğu bir afinite kolonu kullanıldığında, sadece DNA'ya bağlanabilen, yani X, proteini matrikse (dolgu maddesine) bağlanacaktır)**

4. *Biyokimya deneylerinde glisin amino asiti genellikle bir tampon maddesi olarak kullanılır. Bu amino asitin amino grubunun pKa değeri 9.6 olup ya protone olmuş formda (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ya da serbest baz (NH<sub>2</sub>) olarak bulunur.*

a. *Amino grubuna bağlı olarak hangi pH veya pH aralığında glisin etkili bir tamponlama aracı olarak kullanılabilir?*

b. *Bu amino asitin 0.1 M ve pH'sı 9.0 olan solüsyonunda, amino gruplarının % kaç NH<sub>3</sub><sup>+</sup> formunda bilinir?*

c. *Bu pH'da bulunan 1 litre 0.1 M glisine 5 M KOH'tan ne kadar eklemeliyiz ki pH 10 olsun?*

d. *Glisin % 99 oranında NH<sub>3</sub><sup>+</sup> bulunursa, solüsyonun pH'sı ile amino gruplarının pKa'sı arasında nasıl bir ilişki olur?*

a. Genellikle bir tampon maddesi en iyi pKa'sının 1 pH ünitesi altında ve 1 pH ünitesi üstünde en iyi tamponlama gücüne sahiptir. Dolayısı ile 9.6 pKa'sı olan glisin en iyi bu değer 1 pH üstü 1 pH altında yani 8.6 ila 10.6 arasında iyi bir tamponlama racı olarak çalışır.

b. Henderson-Hasselbalch denklemini kullanarak,

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$9.0 = 9.6 + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{-0.6} = 0.25$$

buluruz.

Bu da 1/4 oranına denk gelir. Bu da göstermektedir ki, pH 9.0'da glisinin amino gruplarının 1/5'i deprotone (NH<sub>2</sub>) olmuşken, 4/5 oranında bu gruplar protone (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) formda bulunur.

c. Yukarıda görüldüğü gibi pH 9.0'da amino gruplarının 1/5'i yani % 20'si deprotone formda bulunur. Bu nedenle pH'yı 9.0'dan 9.6'ya değiştirmek (ki bu pH pKa değerine eşit olduğundan amino gruplarının % 50 sinin deprotone formda olduğunu gösterir), glisinin % 30'u veya 0.3 'ü titre edilmiş demektir. Şimdi buradan H-H denklemi ile pH 10.0'da yüzde kaçının protone olduğunu hesaplayabiliriz.

$$10.0 = 9.6 + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

$$\frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]} = 10^{0.4} = 2.5 = 5/2$$

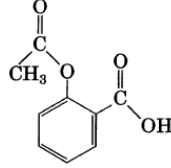
Bu oran göstermektedir ki, glisinin 5/7'si veya diğer bir deyimle % 71'i pH 10.0'da deprotone (NH<sub>2</sub>) formda bulunur. Yani yukarıda pKa (9.6) için bulunmuş olan % 50 oranına ek olarak % 21 daha fazlası deprotone formda bulunur. Böylece, 9.6'dan 10.0'a değişimle 0.30+0.21=0.51, bu da 0.51 x 0.1 mol=0.051 mol KOH

d. H-H denkleminde,

$$\begin{aligned} \text{pH} &= \text{p}K_a + \log \left( \frac{[-\text{NH}_2]}{[-\text{NH}_3^+]} \right) \\ &= \text{p}K_a + \log (0.01/0.99) \\ &= \text{p}K_a + (-2) = \text{p}K_a - 2 \end{aligned}$$

Genellikle iyonize olabilen bir hidrojen taşıyan herhangi bir grup, kendi pKa'sının 2 pH ünitesi altında (ör. burada glisin için  $9.6-2=7.6$ ) tamamen protone olmuş halde bulunur.

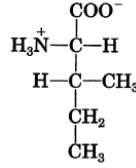
5. Aspirin, zayıf bir asit olup pKa değeri 3.5'tir.



Aspirin mide ve bağırsak mukoza hücrelerinden emilerek kana karışır. Bu emilim plazma membranından geçişi gerektirir ve emilim oranı aspirinin polarlığı ile ilişkilidir. Bilindiği gibi polar moleküller membrandan yavaş geçebilirken, hidrofobik nötr moleküller daha hızlı geçerler. Mide ortamının pH'sı 1.5 iken, ince bağırsak ortamının pH'sı yaklaşık 6.0'dır. Kan karışan aspirin en çok mideden mi yoksa ince bağırsaktan mı gelir?

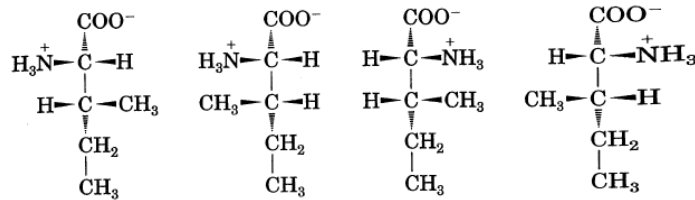
Aspirin 3.5 pKa değerinin 1 pH altındaki pH'larda (yani pH 2.5'in altında) protone (nötr) formda bulunurken, daha yüksek pH'larda deprotone (anyonik) formda bulunur. Böylece, aspirin asidik bir ortamda (yani midede) daha iyi emilir.

6. Bir amino asit olan lösinin yapısı:

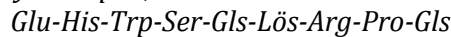


- Lösin kaç kiral merkeze sahiptir?
- Kaç optik izimere sahiptir?
- Bu izomerlerin kimyasal formüllerini gösteriniz.

- İki; C-2 ve C-3 ( $\alpha$  ve  $\beta$  karbonlar)
- 4;  $2^n$  ( $n$ =kiral karbon sayısı)
- (sonraki sayfada)



7. Bir peptid aşağıdaki gibibir diziyeye sahiptir;



- Bu peptidin pH 3; 8 ve 11'de net yükü nedir? (Her bir amino asit için yan zincirlerin ve uç amino ve karboksil gruplarının pKa değerleri:
- peptidin pI değeri nedir?

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

a.  $pH > pK_a$  olduğu zaman iyonize olan gruplar protonlarını kaybederler. Amino ucunda glutamik asit bulunmakta ve bu amino asitin serbest amino grubunun  $pK_a$  değeri 9.6 iken, peptidin karboksil ucunda glisin bulunmakta ve bu amino asitin serbest karboksilinin  $pK_a$  değeri 2.3'tür. Yan zincirleri iyonize olan amino asitler ise Glu, His ve Arg'dir ve sırası ile  $pK_a$  değerleri 4.3, 6.0 ve 12.5'tir. Trp, Ser, Gls, Lös ve Pro'linin böyle bir özellikleri yoktur (aynı bu amino asitlerin yan zincirleri iyonize olmazlar ve dolayısı ile yan zincirlerle ilişkili bir  $pK_a$  değerleri de yoktur).

pH	$^+H_3N$	Glu	His	Arg	$COO^-$	Net yük
3.0	+1	0	+1	+1	-1	+2
8.0	+1	-1	0	+1	-1	0
11	0	-1	0	+1	-1	-1

b.  $pI$  değerini hesaplamak için iki farklı metot kullanılabilir.  $pH$  8.0'de iyonize olan iki yan zincirin (amino terminal ucundaki Glu'nin amino grubu ve His'in imidazol grubu) ortalamasından

$$pI = \frac{9.6 + 6.0}{2} = 7.8$$

Yukarıdaki metoda alternatif olarak, hesaplanmış olan net yükleri  $pH$ 'ya karşın grafiğe dök. Dikey eksen ( $y$ ) üzerinde net yükün sıfır olduğu  $pH$ 'yı belirle. Bu nokta  $pI$  değerine eşittir.

8. Bir biyokimyacı yeni bir enzim keşfetmiş ve onu aşağıdaki tabloda görüldüğü metotlarla değişik derecelerde saflaştırmıştır:

Metot	Toplam protein (mg)	Aktivite (ünite)
1. Kaba özüt	20,000	4,000,000
2. Tuz presipitasyonu	5,000	3,000,000
3. $pH$ presipitasyonu	4,000	1,000,000
4. İyon-değişim kromatografisi	200	800,000
5. Afinite kromatografisi	50	750,000
6. Büyüklüğe bağlı ayırım kromatografisi	45	675,000

a. Tabloda verilen bilgilere göre, her saflaştırmadan sonra enzimin spesifik aktivitesini hesaplayınız.

b. En etkili saflaştırma hangisidir? (saflıktaki en yüksek değer)

c. En az etkin saflaştırma hangi basamakta olmuştur?

d. 6. basamaktan sonra enzimin saf olduğunu gösteren bir veri var mıdır? Enzimin saflık derecesinin ölçümü için başka bir şeyler yapılabilir mi?

a. Elde edilen yüzde aktivite (ünite)'den her metodun verim yüzdesini ve spesifik aktivitesini (ünite/mg) hesaplayabiliriz.

Metot	Toplam protein (mg)	Aktivite (ünite)	% Verim	Spesifik aktivite (ünite/mg)	Saflaştırma faktörü
1.	20,000	4,000,000	(100)	200	(1.0)
2.	5,000	3,000,000	75	600	× 3.0
3.	4,000	1,000,000	25	250	× 1.25
4.	200	800,000	20	4,000	× 20
5.	50	750,000	19	15,000	× 75
6.	45	675,000	17	15,000	× 75

b. En etkili saflaştırma metodu 4. basamaktaki, yani iyon-değişim kromatografisidir. Spesifik aktivitede en büyük artış bu basamakta gerçekleşmiştir. Bu saflığı gösteren önemli bir kriterdir.

c. En düşük saflaştırma 3. basamakta yani  $pH$  presipitasyonunda görülmektedir. Bu basamakta bir önceki basamağa (2. basamak) göre toplam aktivitenin  $2/3$ 'ü kaybolmuştur.

d. Evet. 5. basamaktan sonra spesifik aktivitede bir artış görülmemiştir. Proteinin homojenliğini ve saflığını belirlemede kullanılabilecek diğer mükemmel bir metot SDS-PAGE elektroforezidir.

9. Bir proteini detaylı çalışmak için önce o proteinin:

- A) bilinen bir moleküle konjugasyonu (bağlanması) sağlanır
- B) amino asit içeriği belirlenir
- C) amino asit dizisi belirlenir
- D) moleküler ağırlığı belirlenir
- E) saflaştırılması yapılır**

10. Doğal olarak bulunan proteinlerin yapısına giren tüm amino asitlerde ortak özellik nedir?

Doğal olarak bulunan proteinlerin yapısına giren tüm amino asitler bir karboksilik asitin (COOH), bir aminin (NH<sub>2</sub>), bir hidrojenin (H) ve bir değişken yan zincirin (R) bağlı olduğu bir α-karbon atomuna sahiptir. Ayrıca, bu amino asitlerin hepsi L-konfügurasyonunda bulunur.

11. Suda çözüldükleri zaman amino asitler neden "zwitterion form" kazanırlar?

pH 7.0 dolaylarında amino asitlerin karboksil ucu (COOH) protonunu kaybederek karboksilat (COO<sup>-</sup>) iyonuna, amino grubu (NH<sub>2</sub>) da proton kazanarak amonyak iyonuna (NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) dönüşür.

12. Proteinlerde aşağıdakilerden hepsi "zayıf" olarak değerlendirilebilir. Bir tanesi hariç:

- A) van der Waals kuvvetleri
- B) hidrojen bağları
- C) iyonik bağlar
- D) peptid bağları**
- E) hidrofobik etkileşimler

13. α-sarmali sağlayan hidrojen bağları:

- A) sarmalin eksenine dik konumda bulunurlar
- B) yan zincirlerin (R) elektronegatif atomları arasında kurulurlar
- C) omurganın elektronegatif atomları arasında kurulurlar**
- D) sarmalin sadece bazı amino asitleri arasında kurulurlar
- E) sadece amino ve karboksil uçlarına yakın bölgelerde oluşurlar

14. Proteinin doğal yapısını (konformasyonunu) kararlı kılan dört faktörü (bağ veya kuvvetler) ve bu bağ veya kuvvetleri bozmak için ne tür kimyasallar veya şartlar gerektiğini kısaca belirtiniz.

Doğal proteinlerin kararlılığında rol alan kuvvetler (a) disülfid bağları, (b) hidrojen bağları, (c) hidrofobik etkileşimler ve (d) iyonik etkileşimlerdir. Bu kuvvetleri bozan maddeler disülfid bağları için merkaptotanol veya ditiotritol (DTT), hidrojen bağları için çok düşük veya çok yüksek pH'lar,

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

hidrofobik etkileşimler için deterjanlar ve üre, iyonik etkileşimler için pH veya iyonik kuvvet değişikliğidir.

15. Bir ligandın bir proteine bağlanması kooperatif bir şekilde ise aşağıdakilerden hangisi doğru değildir?

- A) Olay genellikle bir kaç alt üniteden meydana gelen proteinlerde olur
- B) Genellikle allosterik bir etkileşim söz konusudur
- C) Lineer olmayan bir Hill Eğrisi ile sonuçlanır
- D) Sigmoidal bir bağlanma eğrisi ile sonuçlanır
- E) **enzimlerde nadiren görülür**

16. Orak-hücre anemisinin altındaki temel neden:

- A) kırmızı kan hücreleridir
- B) **hemoglobindir**
- C) kılcal damarlardır
- D) kandır
- E) kalptir

17. Karbon monoksit (CO) aerobik organizmalar (ör. İnsanlar) için neden toksiktir?

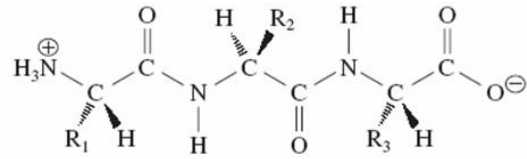
CO hemoglobine oksijenden daha kuvvetli bağlanır. Böylece hemoglobine oksijen bağlanıp taşınmaz.

18. (a) Oksijenin hemoglobine bağlanmasında pH'nın etkisi (Bohr etkisi) nedir?  
(b) Bu mekanizmayı kısaca açıklayınız.

a) düşen pH'ya bağlı olarak oksijenin hemoglobine bağlanmasında azalış görülür (b) Düşük pH'larda (yani yüksek H<sup>+</sup> konsantrasyonlarında) histidin gibi amino asitlerin protonasyonu artar ve bu da protein alt ünitelerinin düşük afiniteli konformasyonunu kararlı kılar.

19. Yandaki tripeptidi inceleyiniz.

- f.  $\alpha$ -karbon atomunu belirtiniz ve peptid bağı yapan bölgeyi daire içine alınız.
- g. R grupları neyi temsil etmektedir?
- h. Karbonil grubu (C=O)'nun N amid bağlar yönündeki serbest rotasyonu neden sınırlıdır?
- i. Bu yapıdaki peptid grupları cis veya trans yapıdadır?
- j. Hangi bağlar peptid gruplarının biri biri ile rotasyonuna imkan tanır?

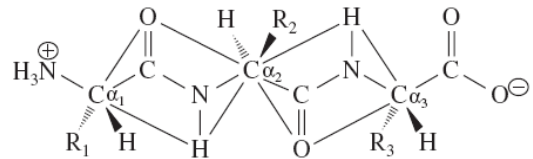


19. a.

b. R grupları amino asitlerin yan zincirlerini temsil ederler.

c. C-N amid bağlarının kısmi çift-bağ karakteri serbest hareketi kısıtlar.

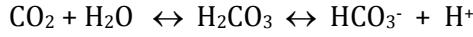
d. Bu tripeptidteki her iki peptid grubu trans konformasyondadır. Çünkü alfa-karbon atomları peptid bağının ters tarafındadır.



e. Peptid grupları N-C<sub>α</sub> ve C<sub>α</sub>-C etrafında dönebilirler.

20. Karbon dioksitle suyun reaksiyonu bize Bohr etkisi açıklamada nasıl yardımcı olur? CO<sub>2</sub> ve sudan bikarbonat oluşumunu gösteriniz ve hemoglobinin oksijenisasyonu üzerine H<sup>+</sup> ve CO<sub>2</sub>'nin etkisini gösteriniz.

20. CO<sub>2</sub> ile pH'nın neden düştüğü bize karbon dioksitin su ile ilişkisini açıklar. Hızlı bir metabolizmanın olduğu dokularda oldukça fazla yapılan CO<sub>2</sub> su ile enzimatik (karbonik anhidraz) bir reaksiyona sokularak bikarbonat iyonları ve H<sup>+</sup> üretilir.

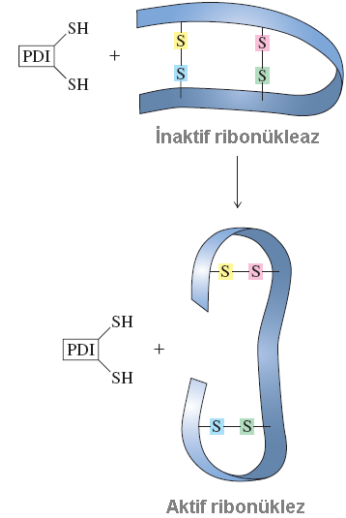
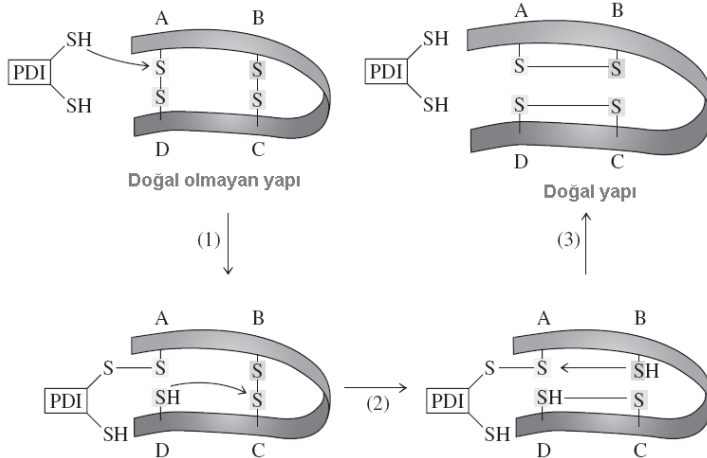


Oluşan H<sup>+</sup> kan pH'sını düşürür ve hemoglobinin deoksi (oksijen bağlanmamış hemoglobin) formunu kararlı yapar. Bunun net etkisi ortam basıncında artış ve hemoglobinin oksijene karşı daha azalmış affinitesidir. Bu nedenle daha çok oksijen dokulara salınır. CO<sub>2</sub> de hemoglobinin 4 zincirinin uçları ile reaksiyona girerek karbamat eklentileri oluşturur ve böylece oksijene olan afinitesini düşürür. Bu ekleniler hemoglobinin deoksi formuna daha da katkıda bulunur ve oksijen basıncı daha da artar ve daha çok oksijen dokulara salınır.

21. Alfa-sarmallarda glisin ve prolin amino asitleri pek bulunmaz. Neden?

21. Alfa-sarmallarda glisin bulunması sarmalı kararsız hale sokar. Bunun sebebi, yan zincir olarak sadece H atomu bulunduran bu en küçük amino asitin peptid bağındaki serbest hareket kabiliyetidir. Bundan dolayı, bir çok sarmal glisinle başlar ve glisinle sonlanır. Ancak, iç kısımlarda bu amino asit pek yaygın bulunmaz. Prolin rijid bir amino asit olduğundan polipeptid zincirin düzgünlüğünü bozar. Büyük halkasal yan zinciri oldukça fazla yer işgal eder. Ayrıca, prolin amid azotunda bir hidrojen den yoksun olduğundan sarmallar arası hidrojen bağ yapımına da giremez.

22. Yandaki şekilde de gösterildiği gibi protein disülfid izomeraz (PDI) gelişigüzel disülfid bağlanmalarına imkan tanıyarak inaktif ribonükleazın doğru biçimde katlanarak aktif konformasyon kazanmasını sağlar. PDI tarafından katalizlenen bir mekanizma ile proteinin bu şekilde yeniden düzenlenerek inaktif bir yapıdan aktif yapıya nasıl geçtiğini göster.



13. PDI aktif bölgesinde iki adet indirgenmiş sistein amino asidine sahiptir. Bu amino asitler inaktif yapıda bulunan ribonükleazdaki disülfid bağlarının indirgenmesinde ve daha sonra yanlış katlanmış proteinin daha düşük enerjili bir konformasyonda (yani aktif konformasyonda) katlanmasına imkan tanır.



## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

### BÖLÜM-06: ENZİMLER

1. Bir hücre ekstresinin protein içeriği 20 mg/ml'dir. Toplam 0.5 ml reaksiyon karışımında bulunan 10 mikrolitre ( $\mu$ l) ekstrakt dakikada 30 nmol ürün oluşumunu katalizlemektedir. a. reaksiyon hızını ( $v$ ) nmol/dak/reaksiyon, nmol/ml/dak, nmol/l/dak,  $\mu$ mol/l/dak cinsinden hesaplayınız. b. aynı miktar ekstrakt toplam 1 ml reaksiyon karışımında olsaydı, reaksiyon hızı ne olurdu? c. ünite/ml cinsinden ekstrakttaki enzim konsantrasyonu ne olurdu? d. enzimin spesifik aktivitesi nedir?

- a. 30 nmol/dak/reaksiyon,  
30 nmol/ 0.5 ml/dak= 60 nmol/ml/dak  
60 nmol/ml/dak= 60,000 nmol/ml/dak= 60  $\mu$ mol/l/dak  
b. 30 nmol/ml/dak  
c. 1 ünite enzim= 1  $\mu$ mol S $\rightarrow$ P/dak  
0.03  $\mu$ mol S $\rightarrow$ P/dak/0.01 ml ekstrakt= 3 ünite/ml ekstrakt  
d. Spesifik aktivite= ünite/mg protein/ml  
3 ünite/20 mg/ml= 0.15 ünite/mg protein

2. Bir enzim reaksiyonunda spesifik aktivite 42 ünite/mg protein olarak bulunmuştur. Solüsyonun protein konsantrasyonu 12 mg/ml'dir. a. 20  $\mu$ l, b. 5  $\mu$ l solüsyon içeren ve toplam hacmi 1 ml olan reaksiyonların hızını ( $v$ ) hesaplayınız.

- a. 42 ünite/mg protein x 12 mg/ml= 504 ünite/ml x 0.02 ml= 10.08 ünite= 10.08  $\mu$ mol/dak/ml  
b. 504 ünite/ml x 0.005 ml= 2.52  $\mu$ mol/dak/ml

3. Elinizde saf bir enzim bulunmakta ve bunun 1 mikrogramı bir reaksiyonu 0.5  $\mu$ mol/dak oranında katalizlemektedir. Molekül ağırlığı 92,000 olan bu enzimin spesifik aktivitesini a. ünite/mg protein (enzim), ünite/mol cinsinden hesaplayınız. b. enzimin turnover sayısı nedir? c. bir dakikadaki katalitik çevirim sayısı nedir?

- a. 0.5  $\mu$ mol/dak/10<sup>-3</sup> mg= 500  $\mu$ mol/dak/mg= 500 ünite/mg  
500 ünite/mg x 1000 mg/g x 92,000 g/mol= 4.6 10<sup>10</sup> ünite/mol  
b.  $V_{max}=kp[ES]$   
 $kp= V_{max}/[ES]= 4.6 \cdot 10^{10}$  ünite/mol/dak x 10<sup>-6</sup> mol/ $\mu$ mol= 4.6 10<sup>4</sup> ünite/dak/ $\mu$ mol enzim (yani dakikada bir mol enzim 46,000 mol substratı ürüne çevirir).  
c. 1 çevirim dolayısı ile, 1/46,000= 2.17 x 10<sup>-5</sup> dakika alır.

4. Michealis-Menten eşitliğini kullanarak,

- d.  $[S] \gg K_m$  olduğu zaman  $v_o$ 'ın  $[S]$ 'den bağımsız olduğunu  
e.  $[S] \ll K_m$  olduğu zaman reaksiyonun  $S$  itibarı ile "birinci derecede" olduğunu  
f.  $v_o = V_{max}$ 'ın yarısı ise  $[S]=K_m$  olduğunu gösteriniz.

a. Eğer  $[S] \gg K_m$  ise,  $K_m + [S] \cong [S]$  olur. Substrat konsantrasyonun hız üzerine etkisi olmaz ve  $v_o=V_{max}$  olur:

$$v_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \approx \frac{V_{max}[S]}{[S]} = V_{max}$$

b.  $[S] \ll K_m$  ise,  $K_m + [S] \cong K_m$  olur ve Michealis-Menten (M-M) eşitliği basitçe:

$$v_0 = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]} \approx \frac{V_{max}[S]}{K_m} \text{ olur.}$$

Hız sabit bir değerle [S] ile ilişkilidir ve S açısından reaksiyon birinci derecedendir.

c.  $v_0 = V_{max}/2$  ise  $K_m = [S]$ 'dir

$$v_0 = \frac{V_{max}}{2} = \frac{V_{max}[S]}{K_m + [S]}$$

$$K_m + [S] = 2[S]$$

$$K_m = [S]$$

5. Alfa-kimotripsinin (E) tirozin benil ester (S)'le reaksiyonu sonucu gözlenen hızlar 6 farklı substrat konsantrasyonu için belirtilmiştir:

mM [S]	0.00125	0.01	0.04	0.10	2.0	10
$v_0$ (mM/dak)	14	35	56	66	69	70

Enzimin başlangıç reaksiyon hızında S konsantrasyonu ile ilgili bir artış gözlenirke, daha yüksek S konsantrasyonlarında enzimin hızının pek değişmediğini görüyoruz. Dolayısı ile  $V_{max}$ 'ı yaklaşık 70 olarak alabiliriz.  $K_m$  maksimum hızın (yani  $V_{max}$ 'ın) yarısına denk gelen S konsantrasyonu olduğundan,  $V_{max}$ 'ın yarısına denk gelen hız olan 35 mM/dak'dan  $K_m$ 'in 0.1 mM olduğunu söyleyebiliriz.

6. a. Neden  $k_{cat}/K_m$  değeri bir enzimin katalitik etkinliğini ölçmede baz alınır?

b. Enzimlerin  $k_{cat}/K_m$  değerleri için üst sınır nedir?

c.  $k_{cat}/K_m$  değerleri üst sınıra yaklaşan enzimlerin "mükemmel katalizörler" olduğu söylenir. Neden?

a.  $k_{cat}/K_m$  oranı veya özgün sabite bir enzimin değişik substratlar olan ilgisini ifade eder. Aynı konsantrasyonda bulunan iki substrat enzimin aynı katalitik bölgesi için yarıştığına, her substrat için  $v_0 = (k_{cat}/K_m) [E][S]$  ve [E] ve [S] aynı olduğundan bu substratların ürünlere dönüşüm oranı  $k_{cat}/K_m$  oranlarına eşittir.

$$\frac{v_0(S_1)}{v_0(S_2)} = \frac{(k_{cat}/K_m)^1/[E][S]}{(k_{cat}/K_m)^2/[E][S]}$$

b. Enzimlerin  $k_{cat}/K_m$  değerleri için üst sınır  $10^8 - 10^9 \text{ s}^{-1}$ 'dir. Bu en hızlı oranlarda iki yüksüz molekül fizyolojik sıcaklıklarda biri birine difüzyonla yaklaşırlar.

c. Bir enzimin katalitik etkinliği E ve S'den ES oluşumunu geçemez. En etkin enzimler substratları yakalama hızına yakın olan  $k_{cat}/K_m$  değerlerine sahip olanlardır:

### $k_{cat}$ , $K_m$ ve $k_{cat}/K_m$ : Katalitik etkinlik

**Tablo:**  $k_{cat}/K_m$  değerleri difüzyona-bağlı limite (en yüksek katalitik etkinlik) yakın ( $10^8 - 10^9 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ ) enzimler

Enzim	Substrat	$k_{cat}$ ( $\text{s}^{-1}$ )	$K_m$ (M)	$K_{cat}/K_m$ ( $\text{M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ )
Asetilkolinesteraz	Asetilkolin	$1.4 \times 10^4$	$9 \times 10^{-5}$	$1.6 \times 10^8$
Karbonik anhidraz	$\text{CO}_2$	$1 \times 10^6$	$1.2 \times 10^{-2}$	$8.3 \times 10^7$
	$\text{HCO}_3^-$	$4 \times 10^5$	$2.6 \times 10^{-2}$	$1.5 \times 10^7$
Katalaz	$\text{H}_2\text{O}_2$	$4 \times 10^7$	1.1	$4 \times 10^7$
Fumaraz	Fumarat	$8 \times 10^2$	$5 \times 10^{-6}$	$1.6 \times 10^8$
	Malat	$9 \times 10^2$	$2.5 \times 10^{-5}$	$3.6 \times 10^7$

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

$\beta$ -Laktamaz

Benzilpensilin  $2 \times 10^3$

$2 \times 10^{-5}$

$1 \times 10^8$

7. M-M kinetiği ile uyumlu bir enzimin  $K_m$  değeri  $1 \mu\text{M}$ 'dir.  $0.1 \mu\text{M}$  dak<sup>-1</sup> başlangıç hızına  $100 \mu\text{M}$  substratla varılmıştır. a.  $1 \text{ mM}$ , b.  $1 \mu\text{M}$  ve c.  $2 \mu\text{M}$  substrat konsantrasyonunda reaksiyon hızı?

$[S] = 100 \mu\text{M}$  ise,  $[S] \gg K_m$  olacağından  $v_0 = V_{\max} = 0.1 \mu\text{M}$  dak<sup>-1</sup>

a.  $100 \mu\text{M}$ 'dan büyük herhangi bir substrat konsantrasyonunda  $v_0 = V_{\max} = 0.1 \mu\text{M}$  dak<sup>-1</sup>

b.  $[S] = K_m$  olursa,  $v_0 = V_{\max}/2$  veya  $0.05 \mu\text{M}$  dak<sup>-1</sup>

c.  $K_m$  ve  $V_{\max}$  bilindiklerinden, M-M eşitliği kullanılarak herhangi bir substrat konsantrasyonundaki  $v_0$  hesaplanabilir. Ör.  $[S] = 2 \mu\text{M}$  için:

$$v_0 = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]}$$

$$= (0.1 \mu\text{M} \text{ dak}^{-1}) (2 \mu\text{M}) / (1 \mu\text{M} + 2 \mu\text{M}) = 0.067 \mu\text{M} \text{ dak}^{-1}$$

8. (a) Fumaraz bir Krebs döngüsü enzimi olup fumaratın malata dönüşümünü katalizler. Aşağıda bu enzimin değişik substrat (fumarat) konsantrasyonlarında verdiği reaksiyon hızları verilmiştir. Bu verilerden yararlanarak bir Lineweaver-Burk eğrisi oluştur ve buradan enzimin  $V_{\max}$  ve  $K_m$  değerlerini belirle.

Fumarat (mM)	Reaksiyon oranı (mmol L <sup>-1</sup> dak <sup>-1</sup> )
2.0	2.5
3.3	3.1
5.0	3.6
10.0	4.2

(b) Fumarazın molekül ağırlığı  $194,000$  olup 4 benzer alt üiteden yapılmıştır. Her bir alt üitede bir adet katalitik bölge bulunmaktadır. Eğer yukarıda (a) şıkında verilen deneydeki enzimin konsantrasyonu  $1 \times 10^{-8} \text{ M}$  ise, fumarazın fumaratla reaksiyonundaki  $k_{\text{cat}}$  değerini hesaplayınız. (Not.  $k_{\text{cat}}$  değerlerinin saniye<sup>-1</sup> cinsinden olduğuna dikkat ediniz).

(a) Fumarazın kinetik verilerini Lineweaver-Burk eğrisine göre hesaplamak için önce  $[S]$  ve  $v_0$  değerlerinin  $1'$  ile bölünmüş halini bulmamız gerekir (bunun sonucu birimlerin gösterimi de değişir, ör mM birimi  $\text{mM}^{-1}$  olarak gösterilir).

$1/V_{\max}$  değerinin y eksenini kestiği noktadan  $V_{\max}$  hesaplanır;

$$1/V_{\max} = 0.20 \text{ mmol}^{-1} \text{ L} \text{ dak}, \text{ veya } V_{\max} = 5.0 \text{ mmol L}^{-1} \text{ dak}^{-1}$$

$K_m$  değeri eğrinin x eksenini kestiği noktadan hesaplanır;

$$-1/K_m = -0.5 \text{ mM}^{-1} \text{ veya } K_m = 2.0 \text{ mM} \text{ veya } 2 \times 10^{-3} \text{ M}$$

(b)  $k_{\text{cat}}$  değeri bir enzimin bir katalitik bölgesinin bir saniyede katalizlediği reaksiyon sayısıdır. Diğer bir deyimle bu değer enzimin turnover sayısını ifade eder. Her ne kadar enzimin konsantrasyonu  $1 \times 10^{-8} \text{ M}$  ise de, fumaraz bir tetramer (yani 4 eş üiteden oluşmuş) olduğunda ve her bir alt üitede bir aktif bölge bulunduğundan, enzimin aktif bölgelerinin toplam konsantrasyonu ( $[E_{\text{total}}]$ )  $4 \times 10^{-8} \text{ M}$ 'dir. Buna göre;

$$k_{cat} = \frac{V_{max}}{[E_{total}]} = \frac{5.0 \text{ mmol l}^{-1} \text{ dak}^{-1}}{4 \times 10^{-5} \text{ mmol l}^{-1}} \times \frac{1 \text{ dak}}{60 \text{ s}} = 2 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$$

9. P450 sitokrom ailesine ait monooksijenazlar yabancı maddelerin parçalanıp vücudumuzdan uzaklaştırılmasında görev yaparlar. P450 enzimleri özellikle karaciğerde etkindirler. Hemen piyasaya sürülen her ilacın P450 sistemi tarafından yıkılabildiği gösterilmelidir. Bu sistemle yıkıldığı bilinen sedatif bir ilaç midazolamdır. Bu ilaç P450 sistemi ile hidrosillenmiş bir ürün olan 1'-hidroksimidazolama çevrilir.

Midazolam (μM)	Ürün oluşumu (pmol <sup>-1</sup> dak <sup>-1</sup> )	0.1 μM ketokonazol varlığında ürün oluşumu (pmol <sup>-1</sup> dak <sup>-1</sup> )
1	100	11
2	156	18
4	222	27
8	323	40

(a) İlk iki sütündeki verileri göz önüne alarak Lineweaver-Burk eğrisi ile enzimin  $K_m$  ve  $V_{max}$ 'ını hesaplayınız.

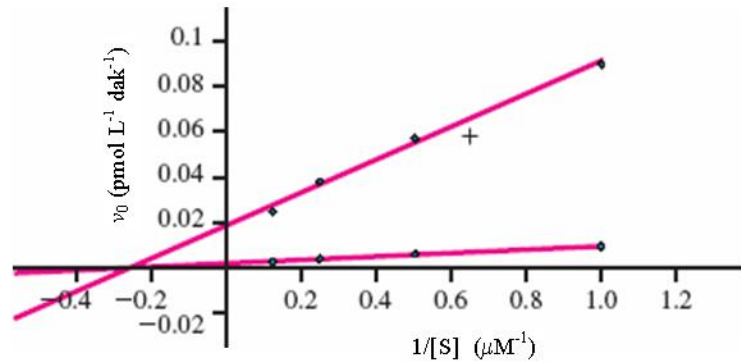
(b) Ketokonazol funguslar üzerine etkili bir madde olup, midazolamla birlikte verildiğinde şiddetli ilaç alerjisine sebep olur. Tablodaki değerlerden bu antifungal maddenin midazolamla olan ilaç hidrosilasyonu nasıl etkilenmektedir?

(a) Kinetik verileri grafiğe aktarmak için verilmiş substrat ve reaksiyon hızlarını aşağıdaki şekilde göstermeliyiz;

Midazolam, [S] (μM)	1/[S] (μM <sup>-1</sup> )	Ürün oluşma oranı $v_0$ (pmol L <sup>-1</sup> dak <sup>-1</sup> )	1/ $v_0$ (pmol <sup>-1</sup> L dak)
1	1	100	0.01
2	0.5	156	0.0064
4	0.25	222	0.0045
8	0.125	323	0.0031

Yukarıda fumaraz sorusunda olduğu gibi  $V_{max}$ :  $1/V_{max} = -0.0025$  pmol<sup>-1</sup> L dak, dolayısı ile  $V_{max} = 400$  pmol L<sup>-1</sup> dak<sup>-1</sup>  
 $K_m$ ;  
 $-1/K_m = -0.03 \mu\text{M}^{-1}$ , dolayısı ile  $K_m = 3.3 \mu\text{M}$

(b) Ketokonazol varlığında enzim aktivitesi yine aynı şekilde gösterilir.



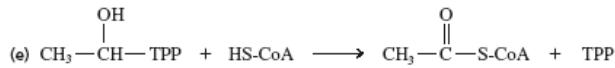
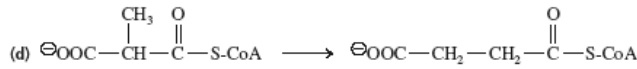
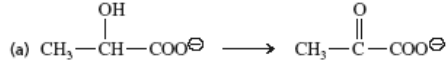
Midazolam, [S] (μM)	1/[S] (μM <sup>-1</sup> )	0.1 μM ketokonazol varlığında ürün oluşumu (pmol <sup>-1</sup> dak <sup>-1</sup> )	1/ $v_0$ (pmol <sup>-1</sup> L dak)
1	1	11	0.091
2	0.5	18	0.056
4	0.25	27	0.037
8	0.125	40	0.027

## ÇÖZÜLMÜŞ SORULAR

y ekseninin kesim yerinde artış olurken, x ekseninin kesim yerinde bir değişim olmamıştır. Bu da bu antifungal maddenin enzim için kompetatif bir inhibitör olduğunu gösterir (kompetatif inhibitörler enzimlerin  $K_m$ 'sinde, kompetatif olmayan inhibitörler  $V_{max}$ 'ında değişiklik yapar.)

### BÖLÜM-9: VİTAMİNLER, MİNERALLER VE KOENZİMLER

1. Aşağıda enzimlerle katalizlenen her reaksiyonun tipini ve hangi koenzimin reaksiyonda görev aldığını belirleyiniz.



1. (a)  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{NADP}^+$ ,  $\text{FAD}$ ,  $\text{FMN}$ , lipoamid, ubikinon. Tiorredoksin ve sitokromlar gibi protein koenzimler.

(b) Koenzim A, lipoamid.

(c) Tetrahidrofolat, S-adenozilmetionin, metilkobalamin

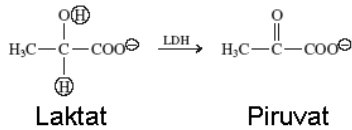
(d) Piridoksal fosfat

(e) Biotin, tiamin pirofosfat, K vitamini

2.  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{FAD}$  ve koenzim A'nın ortak yapısal özelliği nedir?

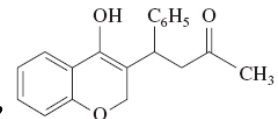
2.  $\text{NAD}^+$ ,  $\text{FAD}$  ve koenzim A. Üçü de bir ADP grubu taşır.

3. Laktat dehidrogenzla (LDH) laktatın piruvata oksidasyonunda  $\text{NAD}^+$  laktattan iki elektron transfer edilen bir olayla indirgenir. Laktattan aynı zamanda iki proton da ayrıldığından indirgenmiş koenzimi  $\text{NADH}_2$  şeklinde yazabiliyorduk? Açıklayınız.



3. Hayır. İndirgenmek için  $\text{NAD}^+$  iki elektrona fakat bir protona ihtiyaç duyar (yani  $\text{NADH} + \text{H}$ ). Diğer proton solüsyona salınır ve protona ihtiyaç duyan diğer reaksiyonlar tarafından kullanılır.

4. Warfarin rodent (kemirgen)leri öldürmek için kullanılır ve genel olarak iç kanamalara neden olduğundan tüm hayvanlar için toksiktir. Warfarin halkasal vitamin türevi bir koenzime yapı olarak



benzer ve bu koenzimin fonksiyonunu bozarak etki yapar. Bu hangi koenzimdir?

4. K vitamini. Bu vitamin kan pıhtılaşmasında ro oynayan bir takım proteinlerin modifikasyonunda görev yapar.

## **BÖLÜM-12: KARBOHİDRATLAR**

1. (a) "İndirgeyici şeker" terimi ne anlama gelir? (b) Sukroz bir dissakarit olup glukoz ve fruktozdan meydana gelir ( $\text{Glu}(\alpha1 \rightarrow \alpha2)\text{Fru}$ ). Hem glukoz ve hem de fruktoz "indirgeyici şekerler" iken, sukroz değildir. Neden?

a) "İndirgeyici şeker"  $\text{Cu}^{2+}$  veya  $\text{Fe}^{3+}$  ile oksitlenebilen serbest bir karbonil grubu taşıyan şekerdir. (b) glukozda bu grup C-1, fruktozda ise C-2 pozisyonundadır. Karbonil karbon glikozidik bir bağın yapısında kullanıldığı zaman bakır ve demir gibi oksitleyici ajanlarla artık oksitlenemez. Sukrozda ( $\text{Glu}(\alpha1 \rightarrow \alpha2)\text{Fru}$ ), oksidize olabilen her iki karbonil grubu da glikozidik bağın yapımında kullanılır.

# NOBEL ÖDÜLLERİ

## Nobel ödülleri

### SON 50 YILIN BIYOKİMYA VE MOLEKÜLER BİYOLOJİDE ÖNEMLİ BAZI

#### NOBEL "FİZYOLOJİ VE TIP ÖDÜLLERİ"

##### Keşif

1953	Hans Adolf Krebs Fritz Albert Lipmann	Sitrik asit (Krebs) döngüsü CoA (Ko-enzim A)
1954	John Franklin Enders Thomas Huckle Weller Frederick Chapman Robbins	Virüslerin test tüpünde çoğaltılması
1958	George Wells Beadle Edward Lawrie Tatum Joshua Lederberg	Metabolizmanın kontrolünde genlerin rolü
1959	Arthur Kornberg Severo Ochoa	DNA ve RNA sentez enzimlerinin (DNA-RNA polimerazlar) keşfi
1962	Francis H.C. Crick James D. Watson Maurice H.F. Wilkins	DNA'nın moleküler yapısı (DNA sarmalı)
1964	Konrad Bloch Feodor Lynen	Kolesterol ve yağ asiti metabolizması
1965	François Jacob Jacques Monod André Lwoff	Gen ifadesinin kontrolü ( <i>lac</i> operonu)
1966	Peyton Rous Charles B. Huggins	Tümör oluşumuna sebep olan virüsler Prostat kanserinin hormonal tedavisi
1968	Marshall W. Nirenberg Har Gobind Khorana Robert W. Holley	"Genetik kod", kodonlar-amino asitler
1969	Max Delbrück Alfred Hershey Salvador E. Luria	Virüs replikasyonu ve genetiği
1975	David Baltimore Renato Dulbecco Howard Martin Temin	Tümör virüslerinin hücre DNA'sına etkisi
1978	Werner Arber Daniel Nathans Hamilton O. Smith	Restriksiyon enzimlerinin keşfi
1983	Barbara McClintock	Transpozonların keşfi



## Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

1984	Niels K. Jerne Georges J.F. Köhler César Milstein	Monoklonal antikor üretimi
1985	Michael S. Brown Joseph L. Goldstein	Kolesterol metabolizması
1986	Stanley Cohen Rita Levi-Montalcini	Büyüme faktörlerinin keşfi
1989	J. Michael Bishop Harold E. Varmus	Retroviral onkogenlerin keşfi
1992	Edmond H. Fischer Edwin G. Krebs	Protein fosforilasyonunun önemini keşfi
1993	Phillip A. Sharp Richard J. Roberts	İntronların keşfi
1994	Alfred G. Gilman Martin Rodbell	G-proteinleri ve sinyal iletimini keşfi
1997	Stanley B. Prusiner	Prionların keşfi
1998	Ferid Murad Robert F. Furchgott Louis J. Ignarro	Sinyal molekülü olarak Nitrik oksit
1999	Günter Blobel	Proteinlerin taşınma için etiketlendiği
2001	Leland H. Hartwell Timothy Hunt Paul M. Nurse	Hücre döngüsü saykline ve kinazları
2002	Sydney Brenner Robert Horvitz John E. Sulston	Programlı hücre ölümü (apoptosis)
2006	Andrew Fire Craig C. Mello	RNA müdahalesi (RNA interference)
2007	Oliver Smithies Sir Martin Evans Mario R. Capecchi	Gen transferi (Nükleer transfer) keşfi (Embriyonik kök hücrelerini kullanarak farelerde özel gen mutasyonlarının oluşturulması prensipleri)
2008	Harald zur Hausen Françoise Barré-Sinoussi Luc Montagnier	HIV virüsünün keşfi
2009	Elizabeth H. Blackburn Carol W. Greider Jack W. Szostak	Telomer ve telomerazların keşfi

## NOBEL ÖDÜLLERİ

2010	Robert G. Edwards	İn vitro fertilizasyon (tüp bebek)
2011	Bruce A. Beutler Jules A. Hoffmann Ralph M. Steinman	Kazanılmış bağışıklık Doğal bağışıklık Dendritik hücrelerin keşfi

**SON 50 YILIN BIYOKİMYA 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 için kristalografi
1989	Sidney Altman Thomas Robert Cech	RNA'nın katalitik aktivitesinin keşfi
1993	Kary Banks Mullis Michael Smith	Polimeraz Zincir Reksiyonu (PCR) keşfi Bölgeye özel mutajenezis
1997	Paul D. Boyer John E. Walker) Jens C. Skou	ATP'nin sentezinde enzimatik yön İyon transfer eden enzim (Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> -ATPaz)
2003	Peter Agre Roderick MacKinnon	Hücre membranlarında su kanallarının (aquaporinler) keşfi
2004	Aaron Ciechanover Avram Hershko Irwin Rose	Ubikuitin ile sağlanan protein yıkımı
2006	Roger Kornberg	Nukleozomun keşfi, Kromatin yapısı, Ökaryotlarda transkripsiyon mekanizması

## NOBEL ÖDÜLLERİ

2007	Gerhard Ertl	Katı-gaz ara yüzündeki temel moleküler olaylar
2008	Osamu Shimomura Martin Chalfie Roger Y. Tsien	Yeşil floresan proteinin (GFP) keşfi
2009	Venkatraman Ramakrishnan Thomas A. Steitz Ada E. Yonath	Ribozom yapı ve işlevinin keşfi

**EKLER****Metrik sistem**

Metrik sistem, bilim dünyasınca 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 ( $\mu\text{m}$ ) ve moleküller arası mesafeden bahserken Angström( $\text{Å}$ ) 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
$10^{-6}$	$\mu$	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.

**İsmlendirmede 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

## EKLER

### *Metrik sisteme çevirme*

Metrik sistemden İngiliz sistemine			İngiliz Sisteminden Metrik sisteme		
<i>Metrik sistem</i>	Faktörü ile çarp	Elde edilen birim	<i>İngiliz sistemi</i>	Faktörü ile çarp	Elde edilen birim
<b>Uzunluk</b>					
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)
<b>Alan</b>					
Santi metre kare (cm <sup>2</sup> )	0.1550	İnç kare	İnç kare	6.45	Santi metre kare (cm <sup>2</sup> )
Metre kare (m <sup>2</sup> )	10.76	Fit kare	Fit kare	0.0929	Metre kare (m <sup>2</sup> )
Metre kare (m <sup>2</sup> )	1.196	Yard kare	Yard kare	0.836	Metre kare (m <sup>2</sup> )
<b>Hacim (volüm)</b>					
Santi metre küp (cm <sup>3</sup> )	0.610	Kübik inç	Kübik inç	16.39	Santi metre küp (cm <sup>3</sup> )
Metre küp (m <sup>3</sup> )	35.3	Kübik fit	Kübik fit	0.0283	Metre küp (m <sup>3</sup> )
Metre küp (m <sup>3</sup> )	1.308	Kübik yard	Kübik yard	0.765	Metre küp (m <sup>3</sup> )
Mililitre (ml)	0.0338	Ons (sıvı)	Onz	29.6	Mililitre (ml)
Litre (l)	0.264	Galon	Galon	3.79	Litre (l)
<b>Ağırlık</b>					
Gram (g)	0.0353	Ons (katı)	Onz (katı)	28.4	Gram (g)
Kilogram (kg)	2.20	Paund (libre)	Paund(libre)	0.454	Kilogram (kg)

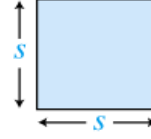
### **Hacim (volüm) ölçme**

Volum uzunluk birimlerinden elde edilir. *Uzunluk* tek boyuttan, *alan* iki boyuttan oluşurken, *hacim* üç boyuttan oluşur:

**Kare**

**Alan (A)= kenar x kenar**

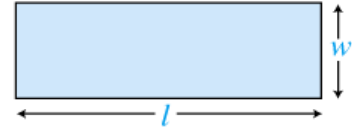
$$A = s \times s$$
$$= s^2$$



**Dikdörtgen**

**Alan (A)= Boy x En**

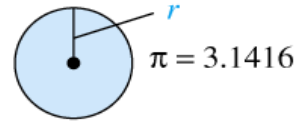
$$A = l \times w$$



**Daire**

**Alan (A)=  $\pi$  x yarıçap<sup>2</sup>**

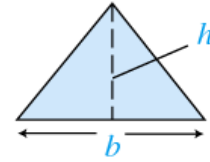
$$A = \pi \times r^2$$



**Üçgen**

**Alan (A)=  $\frac{1}{2}$  x alt kenar x yükseklik**

$$A = \frac{1}{2} \times b \times h$$



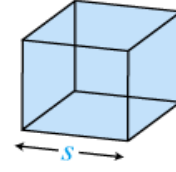


## EKLER

**Küp**

**Hacim (volum, V)= kenar x kenar x kenar**

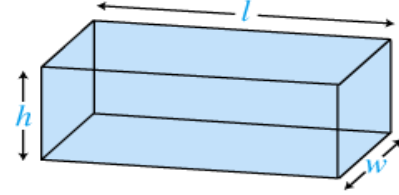
$$V = s \times s \times s \\ = s^3$$



**Dikdörtgen  
(katı madde)**

**Hacim (volum, V)= boy x en x yükseklik**

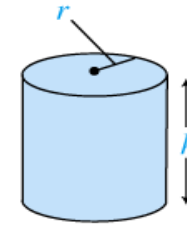
$$V = l \times w \times h \\ = lwh$$



**Silindir**

**Hacim (volum, V)=  $\pi$  x (yarıçap)<sup>2</sup> x yükseklik**

$$V = \pi \times r^2 \times h \\ = \pi r^2 h$$



$\pi = 3.1416$

**Küre**

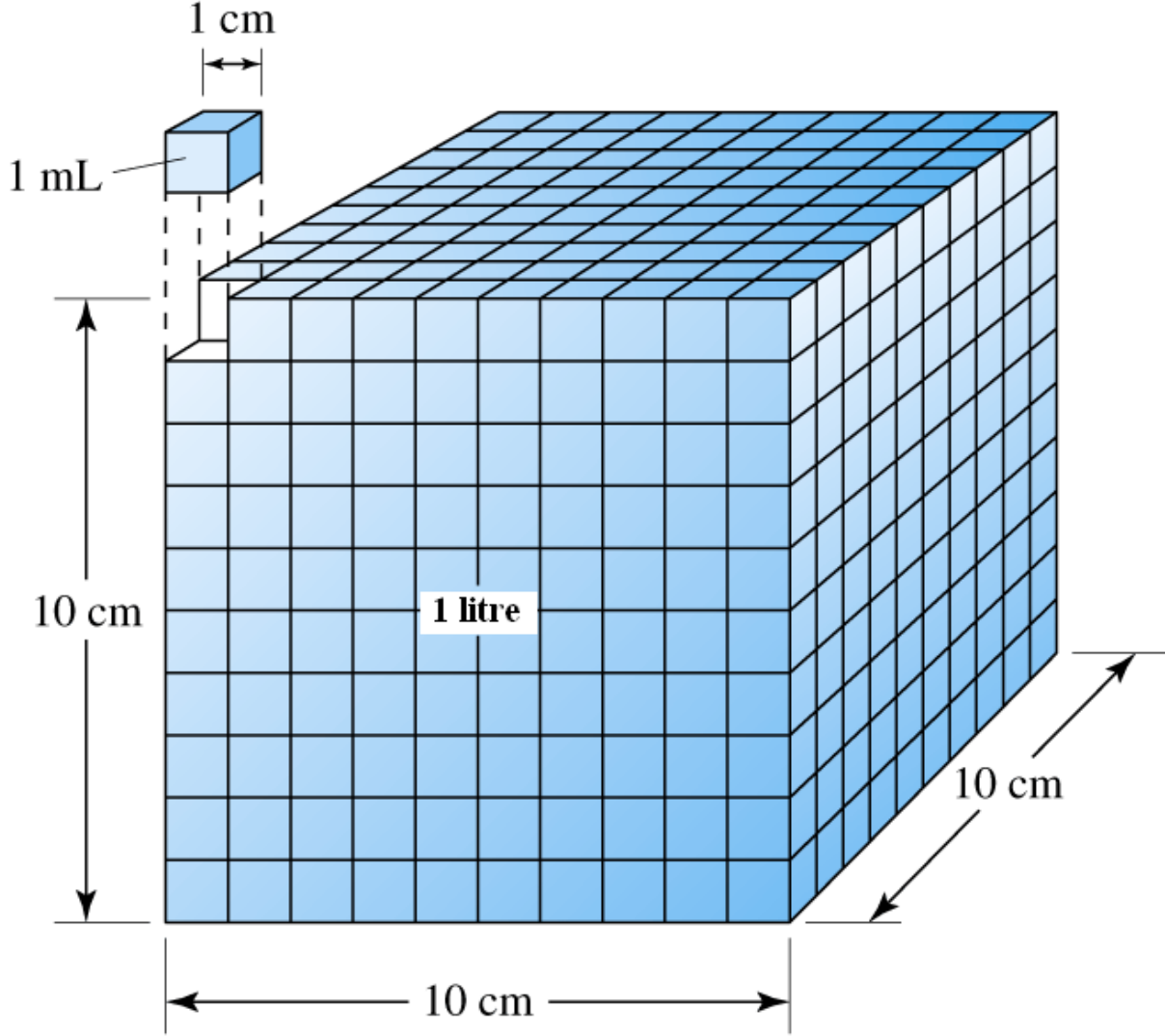
**Hacim (volum, V)=  $\frac{4}{3}$  x  $\pi$  x (yarıçap)<sup>3</sup>**

$$V = \frac{4}{3} \times \pi \times r^3 \\ = \frac{4}{3} \pi r^3$$



$\pi = 3.1416$

**Biyolojide hacim (V)**



Eni, boyu, yüksekliği 1'er cm olan bir küpün hacmi (V)  $1 \text{ cm}^3$  tür. Biyolojide daha çok sıvıların volumleri ile ilgilendiğimizden  $\text{cm}^3$  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 mikrometre<sup>3</sup> ( $\mu\text{m}^3$ ) kadardır.

## EKLER

### **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 cisminde 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'ten itibaren saydığımızda 7 basamak sayarız. Dolayısı ile 40,000,000 (40 milyon)'un bilimsel notasyonla daha kısa gösterimi  $4 \times 10^7$  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  $1 \times 10^{-6}$  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?**

$10$ 'un herhangi bir üssünü girmeniz için hesap makinesinde mantisten sonra EXP veya diğer bazı makinelerde EE tuşuna basınız. Ör.  $3.2 \times 10^4$  yazmak için, 3.2EXP4 yazarsınız. Sonuç düğmesine bastığınızda 32000 değerini görürsünüz. Bu rakamın üslü halini merak ediyorsanız ENG düğmesine bastığınızda  $32 \text{ }^{03}$  değerini okursunuz ki bu değer  $3.2 \times 10^4$  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:*  $3 \times 10^4$  ile  $1 \times 10^2$  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  $2.3 \times 10^{-2}$  değerini  $23 \times 10^{-3}$  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:**  $(N \times 10^y) - (M \times 10^y) = (N - M) \times 10^y$

*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:*  $(4.2 \times 10^{-4}) - (2.7 \times 10^{-2}) = ?$

$$270 \times 10^{-4} - 4.2 \times 10^{-4} = 265.8 \times 10^{-4} \text{ veya } 2.658 \times 10^{-2} \text{ veya } 0.02658$$

# EKLER

## Proteinlerin yapısına giren amino asitler ve bazı özellikleri

Amino asidin adı Üç harf gösterimi Tek harf gösterimi	Yapısal formül	Moleküler kütle	Proteinlerde bulunma yüzdesi (%)	pK <sub>1</sub> α-COOH <sup>d</sup>	pK <sub>2</sub> α-NH <sub>3</sub> <sup>d</sup>	pK <sub>R</sub> Yan zincir
<b>Yan zinciri polar olmayanlar</b>						
Glisin Gly G	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{H} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	57.0	6.8	2.35	9.78	
Alanin Ala A	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	71.1	7.6	2.35	9.87	
Valin Val V	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	99.1	6.6	2.29	9.74	
Lösin Leu L	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	113.2	9.5	2.33	9.74	
İzolösin Ile I	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_2-\text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	113.2	5.8	2.32	9.76	
Metionin Met M	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_3 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	131.2	2.4	2.13	9.28	
Prolin Pro P	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{C}_3 \\ / \quad \backslash \\ \text{C}_2 \quad \text{C}_4 \\ \backslash \quad / \\ \text{N}^+ \\   \\ \text{H}_2 \end{array}$	97.1	5.0	1.95	10.64	
Fenilalanin Phe F	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	147.2	4.1	2.20	9.31	
Triptofan Trp W	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_8\text{H}_6\text{N} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	186.2	1.2	2.46	9.41	

# Biyokimya I/ Hikmet Geçkil

<b>Yan zinciri yüksüz polar olanlar</b>						
Serin Ser S	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	87.1	7.1	2.19	9.21	
Treonin Thr T	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OH})(\text{CH}_3) \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	101.1	5.6	2.09	9.10	
Asparajin Asn N	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	114.1	4.3	2.14	8.72	
Glutamin Gln Q	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	128.1	3.9	2.17	9.13	
Tirozin Tyr Y	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	163.2	3.2	2.20	9.21	10.46 (phenol)
Sistein Cys C	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{SH} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	103.1	1.6	1.92	10.70	8.37 (sulfhydryl)
<b>Yan zinciri yüklü polar olanlar</b>						
Lizin Lys K	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+ \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	128.2	6.0	2.16	9.06	10.54 ( -NH <sub>3</sub> <sup>+</sup> )
Arjinin Arg R	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(=\text{NH}_2)\text{NH}_2 \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	156.2	5.2	1.82	8.99	12.48 (guanidino)
Histidin His H	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{Imidazole} \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	137.1	2.2	1.80	9.33	6.04 (imidazole)
Aspartik asit Asp D	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	115.1	5.2	1.99	9.90	3.90 ( -COOH)
Glutamik asit Glu E	$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\   \\ \text{H}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})\text{O}^- \\   \\ \text{NH}_3^+ \end{array}$	129.1	6.5	2.10	9.47	4.07 ( -COOH)

## EKLER

### *Biyolojide yaygın kullanılan bazı konsantre (derişik) asit ve bazların özellikleri*

	<b>Moleküler ağırlık</b>	<b>Saflık (%)</b>	<b>Yoğunluk (d)</b>	<b>Molarite (M)</b>
<b>Asitler</b>				
Asetik asit (glasiyel)	60.05	99.6	1.05	17.4
Formik asit	46.03	90	1.205	23.6
Hidroklorik asit		98	1.22	25.9
Nitrik asit	36.46	36	1.18	11.6
Perklorik asit	63.01	70	1.42	15.7
	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
<b>Bazlar</b>				
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	
	$H_3PO_4$ ( $pK_1$ )	2.15	
	Citric acid ( $pK_1$ )	3.13	
	Oxalate <sup>-</sup> ( $pK_2$ )	4.27	
	Acetic acid	4.76	
	NÖTRE YAKIN	$NaHCO_3$	6.35
PIPES		6.76	6.1–7.5
MOPS		7.15	6.5–7.9
$H_2PO_4^-$ ( $pK_2$ )		7.20	6.8–8.0
HEPES		7.47	6.8–8.2
TRIZMA		8.08	7.0–9.0
YÜKSEK		Bicine	8.26
	$NH_4^+$	9.25	
	Glycine	9.78	
	$HCO_3^-$ ( $pK_2$ )	10.33	
	Piperidine	11.12	
	$HPO_4^{2-}$ ( $pK_3$ )	12.38	

## EKLER

### *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 (markörler)

<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																	2 He 4.003						
3 Li 6.941	4 Be 9.012																	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 131.30						
55 Cs 132.905	56 Ba 137.34	71 Lu 174.97	72 Hf 178.49	73 Ta 180.948	74 W 183.85	75 Re 186.207	76 Os 190.2	77 Ir 192.2	78 Pt 195.08	79 Au 196.967	80 Hg 200.59	81 Tl 204.37	82 Pb 207.19	83 Bi 208.980	84 Po (209)	85 At (210)	86 Rn (222)						
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	114 (285)	115 (289)	116	117	118 (293)						

**1** Bu renkli kısımdaki elementler H ile beraber canlı organizmaların kütlelerinin % 98'ini oluştururlar

**2** Bu renkteki elementler organizmalarda iz miktarda bulunur (Na,Mg,K,Ca,Mn,Fe,Co,Cu,Zn)

**3** Dikey kolonlardaki elementler biri birine benzer özelliğe sahiptir

**4** Parantezlerde gösterilen atomik kütlelere sahip element formları diğer elementlere hızlıca dönüşen kararsız elementlerdir

**5** Henüz adlandırılmamış elementler

Lantanid serisi	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
Aktinid serisi	89 Ac 227.028	90 Th 232.038	91 Pa 231.0359	92 U 238.02	93 Np 237.0482	94 Pu (244)	95 Am (243)	96 Cm (247)	97 Bk (247)	98 Cf (251)	99 Es (252)	100 Fm (257)	101 Md (258)	102 No (259)

## EKLER

### *Biyolojide önemli elementler*

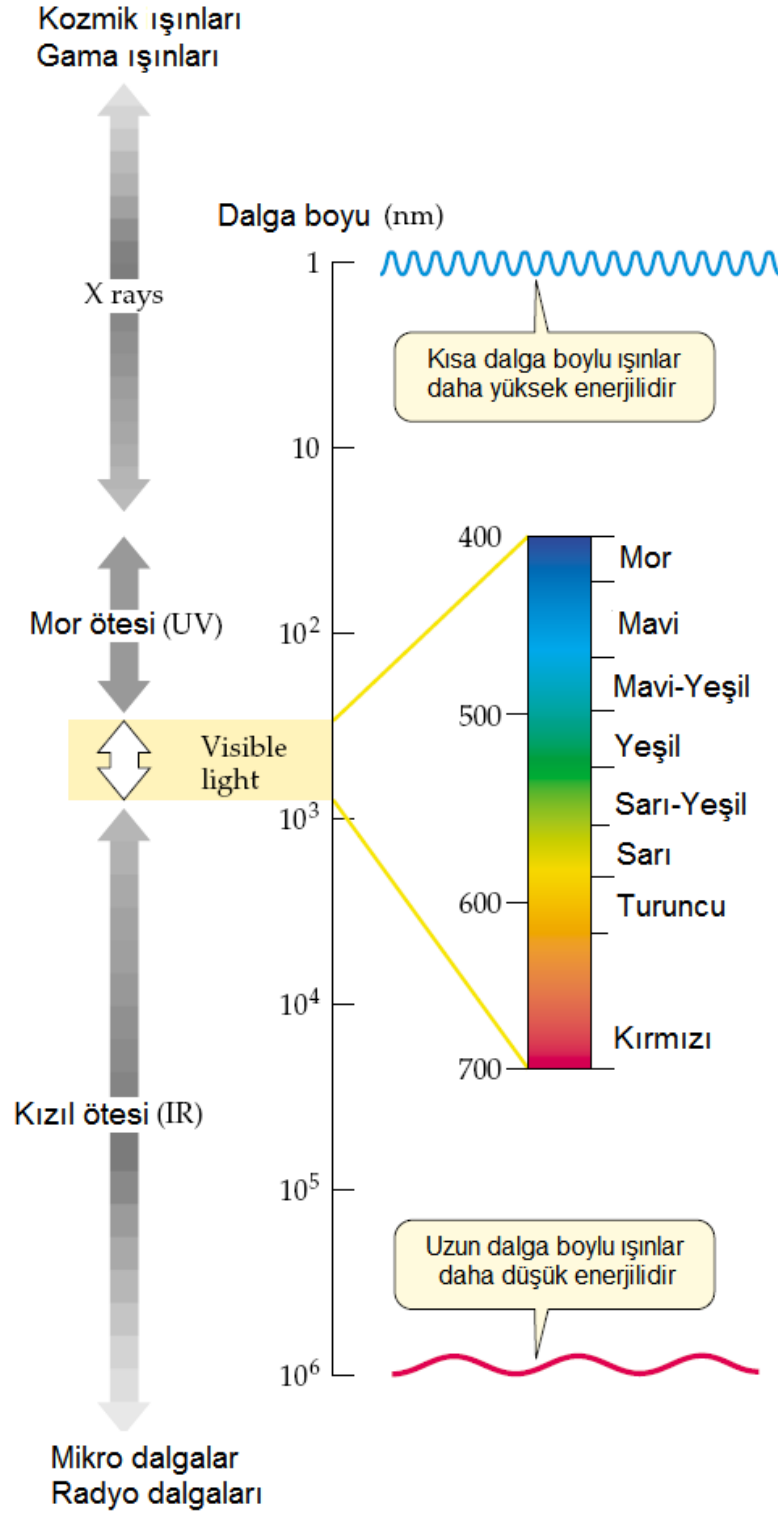
Element	Sembol	Atomik kütle (Da)	Oksidasyon durumları	Kovalant bağ sayısı
Kalsiyum	Ca	40.08	+2	2
Karbon	C	12.01115	+4, +2, -4	4
Clor	Cl	35.453	+7, +5, +3, +1, -1	1
Kobalt	Co	58.9332	+3, +2	2
Bakır	Cu	63.54	+2, +1	1
Hidrojen	H	1.00797	+1, -1	1
Demir	Fe	55.847	+3, +2	2
Magnezyum	Mg	24.312	+2	2
Manganez	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)*

<b>Yunan alfabeti</b>	<b>Okunuşu</b>	<b>İngilizce Karşılığı</b>
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

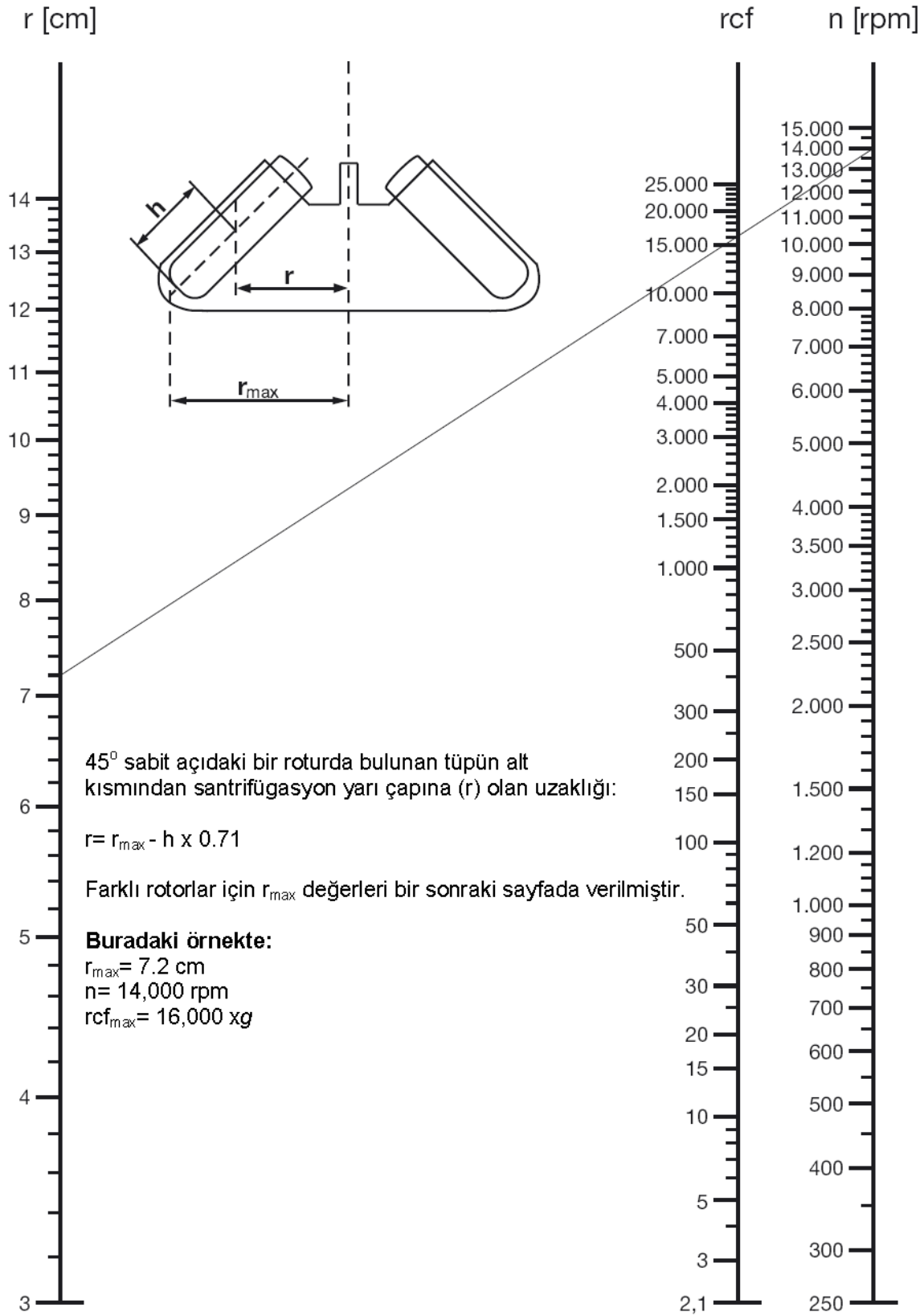
## EKLER

### *Işığın Fiziksel Özelliği*



*Santrifügasyonda "rpm" ve "g" çevrilimi*

rpm/rcf (xg) çevirme tablosu



## TERİMLER

### *“Biyokimya ve Moleküler Biyoloji”de Önemli Bazı Terimleri*

#### **Abiyogenez**

Tüm canlıların hayatın başlangıcında cansız maddelerden oluştuğunu kabul eden teori

#### **ABO kan (grubu) tiplemesi**

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**

$CH_2=CH-CONH_2$ ; suda eriyebilen oldukça toksik ve UV ışıkla 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 iletilici bölgesi

#### **Aktif taşıma**

Belli bir çözücüü bir membrandan karşıya konsantrasyon gradiyentinin 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

**Aktivatör**

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 karbonlu grubu bulunan organik bileşikler

**Aldosteron**

Adrenal korteks hormonu. Böbreklerden sodyumun yeniden absorpsiyonunu sağlar

**Allel**

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-sarmal)**

Polipeptid zincirlerinde düzenli aralıklarla tekrar eden H-bağları. Beta-tabakalrıyla birlikte proteinlerin ikincil yapısına katkıda bulunan en önemli yapı

**Alkileyici 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<sup>+</sup> 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.

**Allergen**

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) bağlanması, 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 allel 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

## TERİMLER

### **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 ( $\text{NH}_2$ ), bir karboksilik asit grubu ( $\text{COOH}$ ) 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 bağalayarak 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

**Antosiyanın**

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 (apoptosis)**

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 çözümlere ya da su moleküllerine H<sup>+</sup> iyonu veren çözülmüş herhangi bir madde

**Asit anhidrid**

İki asitin asidik gruplarından suyu yapan bileşenlerin (H<sup>+</sup> ve OH<sup>-</sup>) ayrılması sonucu oluşan herhangi bir bileşik

**Asit-baz dengesi**

Ekstraselüler sıvının çok asidik ve çok bazik olmadığının ifadesi, çözülmüş 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 heteretrof 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)

## TERİMLER

### **B hücre**

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 çözüldüğünde H<sup>+</sup> 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**

Polipeptidin kendi üzerinde geri dönmesi için sıkı bir dönüş içinde düzenlenmiş dört amino asitten ibaret polipeptitlerdeki ikincil yapılardan biri

### **Beta-tabakalar (beta kırmalı tabaka)**

Polipeptid 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 nesnelere aracılığıyla çevresel haznelere 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 oksaloasetatı oluşturan bitki

**Calvin-Benson döngüsü**

Fotosentezin ışığa bağımlı olmayan döngüsel reaksiyonlarıdır. ATP ve NADPH kullanılarak CO<sub>2</sub>' 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 çözültide çözülmüş her hangi bir madde

**Dalga uzunluğu**

Hareket halindeki enerjisinin dalga şekli. İki ardışık dalganın en dış noktaları arasındaki yatay uzaklık

**Dalton**

Tek bir hidrojen atomunun ağırlığı (1/6.02 x 10<sup>23</sup>= 1.66 x 10<sup>-24</sup> 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<sub>2</sub>) ve azot dioksit (N<sub>2</sub>O)' 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

## TERİMLER

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 (Kd). ör. bir enzimden bir substratın ayrılması. Konjüge baz ve protona ayrılan bir asidin dissosiasyon sabiti (Ka)

### **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 oluşturması

### **Doğal katil hücre**

Doğal öldürücü hücre. Tümör hücreleri ve virüsle enfekte olmuş hücrelere 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 kaynaşıp bütünleşmesi sonucu içeriğini hücre dışına salması

### **Elektrik gradiyenti**

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 organeldir. 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 melanin 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 arttırıcı (enhancer)**

Transkripsiyon düzenleyici molekülleri bağlayan DNA' daki küçük bir dizi

**FAD**

Flavin adenin dinukleotid. Nukleotid koenzim; reaksiyonlar arasında proton (H<sup>+</sup>) ve elektron transferi yapar

## TERİMLER

### **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 CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'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 salınır; 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 değişiklikle 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 manipülasyonudur, 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 cevapla ortaya çıkar

### **Haploid sayı**

Türün karakteristik kromozom tiplerinden her birinin bir adet bulunması

### **Hem grubu**

Oksijeni tersinir bağlayan demir içeren fonksiyonel grup

### **Hemoglobin**

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<sup>-</sup> ve H<sup>+</sup>) 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

## TERİMLER

### **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

### **İmmüoglobulin**

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

### **İnsersyon**

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 konatrasyonuna sahip sıvı

### **İzotoplar**

Bir elementin nötron sayıları bakımından farklı formları (ör.  $^{12}\text{C}$  ve  $^{13}\text{C}$  veya  $^{14}\text{N}$  ve  $^{15}\text{N}$ )

### **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  $\text{CO}_2$  'den şekerler oluşturulur. Calvin- Benson döngüsü olarak da bilinir

### **Jel elektroforezi**

Elektrik uygulanmış bir jel matriksinde 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 ayrılan 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 krossingover bu kromatidler arasında olur

**Karotenoid** Kırmızıdan sarıya yardımcı pigment

### **Katabolizma**

Daha kompleks bileşiklerin daha basit maddelere parçalanması. Ekzergonik 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  $1\text{ }^\circ\text{C}$  arttırmak için gerekli olan ısı enerjisi. Besinlerin enerji içeriğinin ölçülmesinde standart birim ( $1\text{ cal} = 4.2\text{ joule}$ )

## TERİMLER

### **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 pigmentt

### **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**

Sayısız bölünebilen farklılaşmamış hayvan hücresi; farklılaşan yavru hücrelerin bir kısmı özelleşmiş hücre tiplerine farklılaşabilir

### **Kortizol**

Adrenal korteks hormonu: Gkukozun düzenlenmesinde ve strese cevapte rol oynar

### **Koryon**

Bazı memelilerde placentanın 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<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'ya parçalandığı oksijenli solunumun ikinci aşamasıdır. Bir glükoz 2 piruvata dönüştüğünden Krebs iki kez tekrar der ve sonuçta 2 ATP, 6 NADH ve 2 FADH<sub>2</sub> 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<sup>+</sup> yenilenir. Yani piruvat NADH'taki protonu alarak laktik asite dedüklenir ve NAD<sup>+</sup> 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**

Yangı 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

## TERİMLER

### **Mitokondri**

ATP oluşturma organeli. oksijenli solunumda solunumun ikinci (Krebs döngüsü) ve üçüncü aşaması (ETZ)'nin 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, H<sub>2</sub>O, O<sub>2</sub> 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<sup>+</sup>**

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 nükleotidlerden 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

**Nükleotid**

Beş karbonlu bir şeker, bir azotlu baz ve bir fosfat grubu içeren küçük organik bileşik (DNA veya RNA'nın yapı birimleri)

**Nükleozom**

Histon proteinleri etrafına sarılı olan ökaryotik DNA'nın küçük bir kısmı

**Nükleus**

Ökaryotik bir hücrede DNA'yı fiziksel olarak sitoplazmadan ayıran organel

**Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu (redoks reaksiyonu)**

Elektronların reaktan molekülleri arasındaki transferi

**Oksijenli solunum**

ATP oluşturmanın oksijen bağımlı yoludur. Burada glukoz glikoliz, Krebs döngüsü ve elektron taşıma fosforilasyonunu içeren çeşitli adımlarla CO<sub>2</sub> ve H<sub>2</sub>O'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 sarılı 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 nükleotit dizisini belirleyen mekanik metoddur. Floresan izleyicilerle lazer belirleme ve jel elektroforezini kullanır

**Ototrof**

Bir çevresel enerji (ör güneş ışığı ve su) kaynağı ve CO<sub>2</sub> 'in 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

## TERİMLER

### **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 peroksite yıkan enzimle dolu keseciktir. Hidrojen peroksit daha sonra zararsız ürünlere dönüştürülür

### **pH ölçeği**

Kan, su ve diğer çözeltilerin H<sup>+</sup> 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. İkisi arasındaki 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 çözüldüğü 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 dönüşmeyen

### **Polipeptid 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 nükleotit 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 nukleus ve diğer organelleri olmayan, sıklıkla hücre duvarı ile çevrili tek hücreli organizmalar

**Prolaktin**

Süt üretimini uyarıcı 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**

Polipeptid 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

## TERİMLER

### **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'nde 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'i 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 beraber 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**

Devirsel olmayan fotosentez yaparak oksijen üreten bakter

### **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**

Evredeki toplam enerji miktarı sabittir. Enerji bir formdan diğerine 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 yassılaştırmış keseler halinde katlanmıştır. 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 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

## TERİMLER

(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 CO<sub>2</sub>'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 embrioyu 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 (-CH<sub>3</sub>) diğer ucunda karboksil (COOH) bulduran organik bileşik

### **Yardımcı T hücre**

Antijenin tanınmasına cevapta B hücrelerini ve diğer 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 nukleusuyla bir sperm nukleusunun 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*, 4<sup>th</sup> 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. Nükleotid 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](http://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. Bezkorovany, 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***

- $\beta$ -adrenarjik reseptör**, 106  
 **$\alpha$ -amilaz**, 176  
 **$\gamma$ -amino butirik asit**, 105  
 **$\beta$ -dönüş**, 73  
 **$\alpha$ -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  
**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  
***B<sub>1</sub>* vitamini**, 121  
**B<sub>6</sub> 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<sup>2+</sup>-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 Spektroskopisi, 79  
**Folik asit**, 124  
Fonksiyonel gruplar, 41  
fosfatidik asit, 111  
fosfatidil etanolamin, 113  
fosfatidil kolin, 113  
fosfatidil serin, 113  
fosfatidilinozitol, 116  
fosfoliserit, 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 endoplâzmik 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<sup>+</sup> kanalları**, 189  
**kalmadulin**, 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  
*katokol*, 105  
**katokolamin**, 106  
**katokolamin 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  
**kollestrol**, 115  
**kollojen**, 73  
**Kolşisin**, 19  
**Kondroitin sülfat**, 177  
**konjuge proteinler**, 69  
*konneksin*, 190  
**konnekzon**, 190  
**kooperatif**, 76  
**kortizol**, 102  
**kortizon**, 102  
**kovalent bağ**, 41  
**kovalent bağlar**, 46  
**Kök Hücreler**, 35  
**Krom**, 129  
**ksenobiyotik**, 25  
Kuartern 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  
**lösün**, 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  
Miyogloblin, 77  
**miyozin**, 77  
**Molarite**, 7  
**moleküler aktivite**, 95  
**Molibden**, 129  
**mukopolisakkarid**, 176  
**multipotent**, 35  
**mutarotasyon**, 168  
**Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>- ATPaz**, 191  
**Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-pompa**sı, 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  
**sfingolipid**, 114  
**sfingomiyelin**, 113  
**sfingoizin**, 114  
**sıvı mozayik model**, 22  
**sıvı-mozaik 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





## Yazar hakkında...

Her ne kadar sevgili öğrencilerimiz bu dersi 3. sınıfta alma aşamasına geldiklerinde beni çoktan tanımış olsalar da, kitabın beni tanımamış başka insanların da eline geçebileceği düşüncesi ile biraz kendimden bahsetmek istiyorum. İlköğrenimimi köyde (10 km mesafedeki mezra ilkokuluna her gün yürüyerek), orta ve lise öğrenimimi Keban Lisesi, lisans eğitimimi *Fırat Üniversitesi* (1984), yüksek lisansımı TÜBİTAK bursu ile aynı zamanda araştırma görevlisi de olduğum (1985-1988) *İnönü Üniversitesi*'nde tamamladım (1988).

1989 yılında Milli Eğitim Bakanlığı yurt dışı (ABD) bursunu 2. sırada kazandım ve aynı yıl 5 ay süre ile *Ortadoğu Teknik Üniversitesi*'nde ve daha sonra 7 ay süre ile Amerika Birleşik Devletleri'nde *American Language Academy*'de (Ohio) dil eğitimi aldıktan sonra, *Illinois Teknoloji Enstitüsü (IIT)*'de (Şikago, IL) doktora çalışmalarına başladım. Doktoramı yaparken, aynı okulda 1992-1995 yılları arasında öğretim görevlisi olarak çalıştım. Mayıs 1995 tarihinde doktoramı tamamladıktan sonra Eylül 1995'te Türkiye'ye kesin dönüş yaptım ve mecburi hizmetime daha önce çalışmış olduğum *İnönü Üniversitesi*'nde öğretim üyesi (Yrd. Doç.) olarak başladım.

1999 yılında İsrail Yüksek Öğretim Kurulu'nun verdiği post-doktora bursunu kazanarak bu ülkeye gittim ve bir yıl süre ile *Ben Gurion Üniversitesi*, Yaşam Bilimleri Bölümünde çalıştım. 2000 yılında tekrar *İnönü Üniversitesi*'ndeki görevime başladım. 2005 yılında doçent olduktan sonra, 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri, Dış İşleri Bakanlığının verdiği Fulbright bursunu kazanarak 2009-2010 yılları arasında 6 ay süre ile bu ülkede *Harvard Üniversitesi* ve *Massachusetts Teknoloji Enstitüsü (MIT)* Sağlık Bilimleri ve Teknoloji Merkezinde (Cambridge, MA) uzman araştırmacı olarak çalıştım. 2010 yılından beri *İnönü Üniversitesi* Biyoloji Bölümünde profesör olarak çalışmaktayım. 2011 itibarı ile uluslararası dergilerde (SCI kapsamında) yayımlanmış 28 adet makalem bulunmaktadır ve bu çalışmalarına 200'ün üzerinde atıf yapılmıştır. Aynı zamanda iki uluslar arası ve bir ulusal derginin editörler kurulunda görev yapmaktayım: "*Biotechnology Journal*", "*American Journal of Biochemistry and Biotechnology*" ve "*Journal of Applied Biological Sciences*".

Hikmet Geckil  
Ekim 2011, Malatya