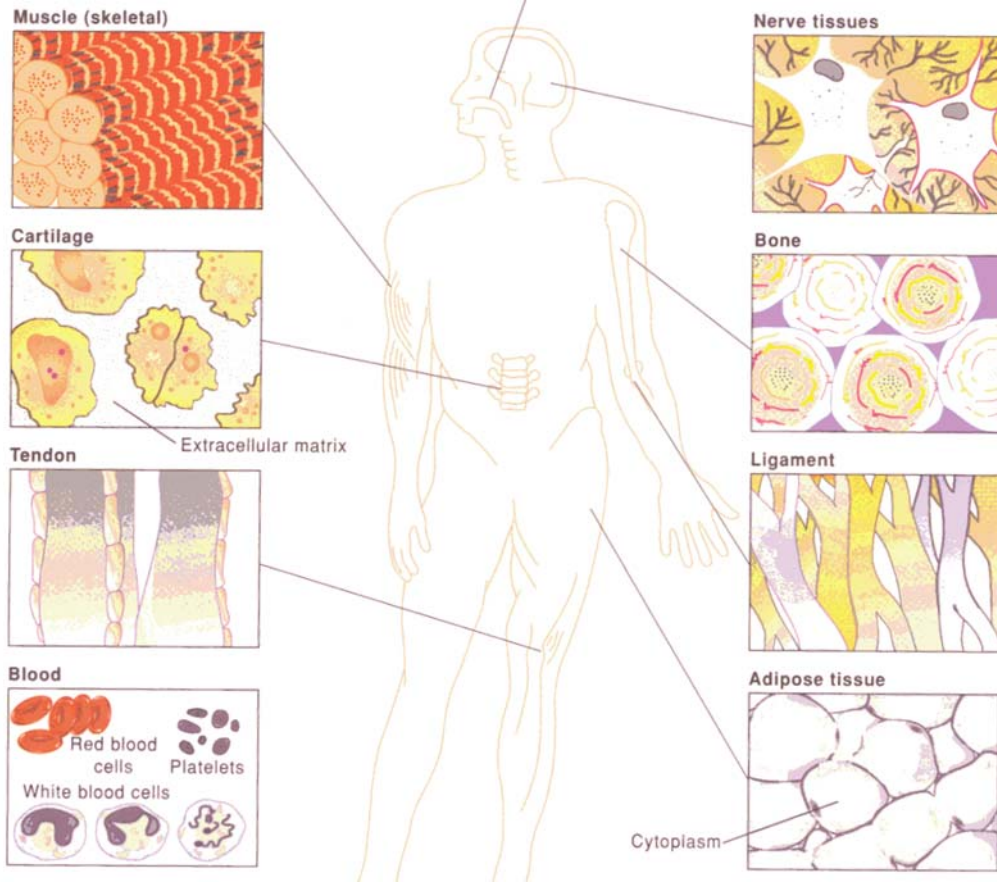


HÜCRE VE METABOLİZMAYA GİRİŞ

Organizmanın temel bileşimi

Canlı sistemi organlar, organları dokular ve dokuları hücreler meydana getirir:



Hücre

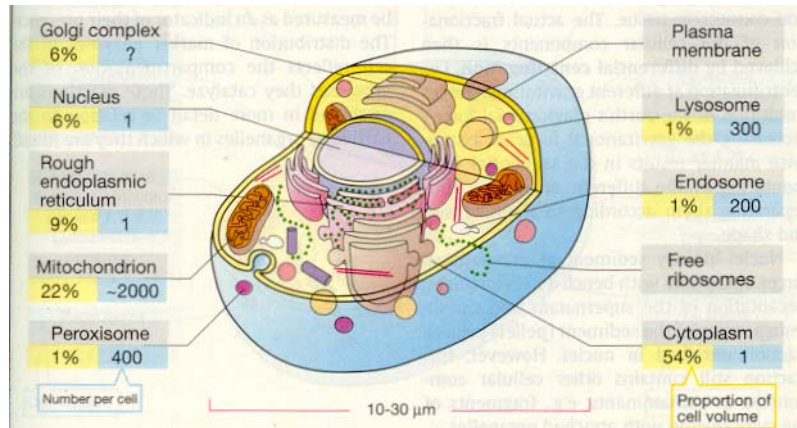
Canlıların en küçük yapısal ve fonksiyonel ünitesi hücredir; hücre, en küçük, canlı, morfolojik ve fizyolojik birimdir. En küçük canlı, bir hücreden meydana gelmiştir; buna karşılık insan vücudunun yaklaşık bir trilyon hücreden meydana geldiğine inanılmaktadır.

Değişik büyüklükte, değişik şekillerde ve değişik fonksiyonlar gören binlerce hücre çeşidi bulunmaktadır. Bir avuç çiftlik toprağında ve bir bardak göl suyunda değişik tipte düzinelerle bir hücreli canlı bulunmaktadır. Gerek insan vücudu gerekse bir saksı çiçeği yüzbinlerce hücreden meydana gelmiştir; bu hücrelerin bir kısmı belli bir görevi görmek üzere özelleşerek dokuları ve organları meydana getirir.

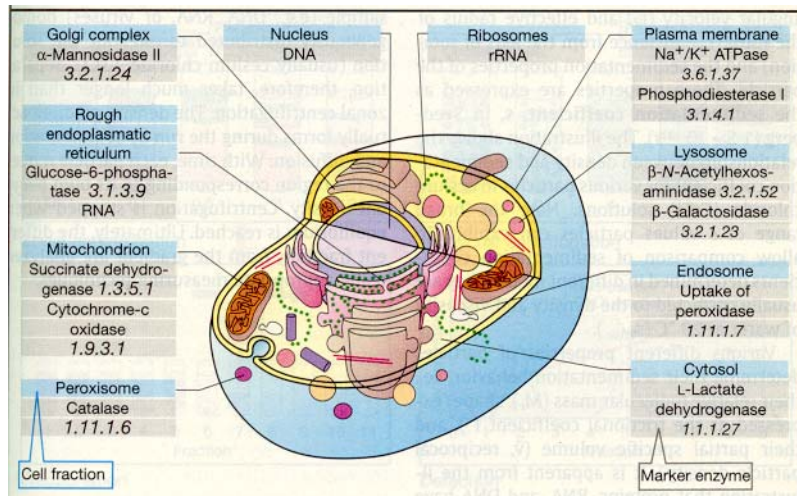
Temel yapı itibarıyla iki tip hücre vardır. Bakteriler ve mavi-yeşil alglerdeki gibi, çekirdek membranı, çekirdekçisi ve sitoplazma organelleri bulunmayan, çekirdeği bir tek DNA molekülünden ibaret olan hücrelere **prokaryotik hücreler** denir. Mantar, algler, yüksek bitkiler, protozoonlar ve hayvanlardaki gibi, membranla çevrilmiş çekirdeği, çekirdekçisi, birden fazla kromozomları ve sitoplazma organelleri bulunan hücrelere **ökaryotik hücreler** denir. Prokaryotik ve ökaryotik hücrelerin özelliklerindeki farklılıklar şöyledir:

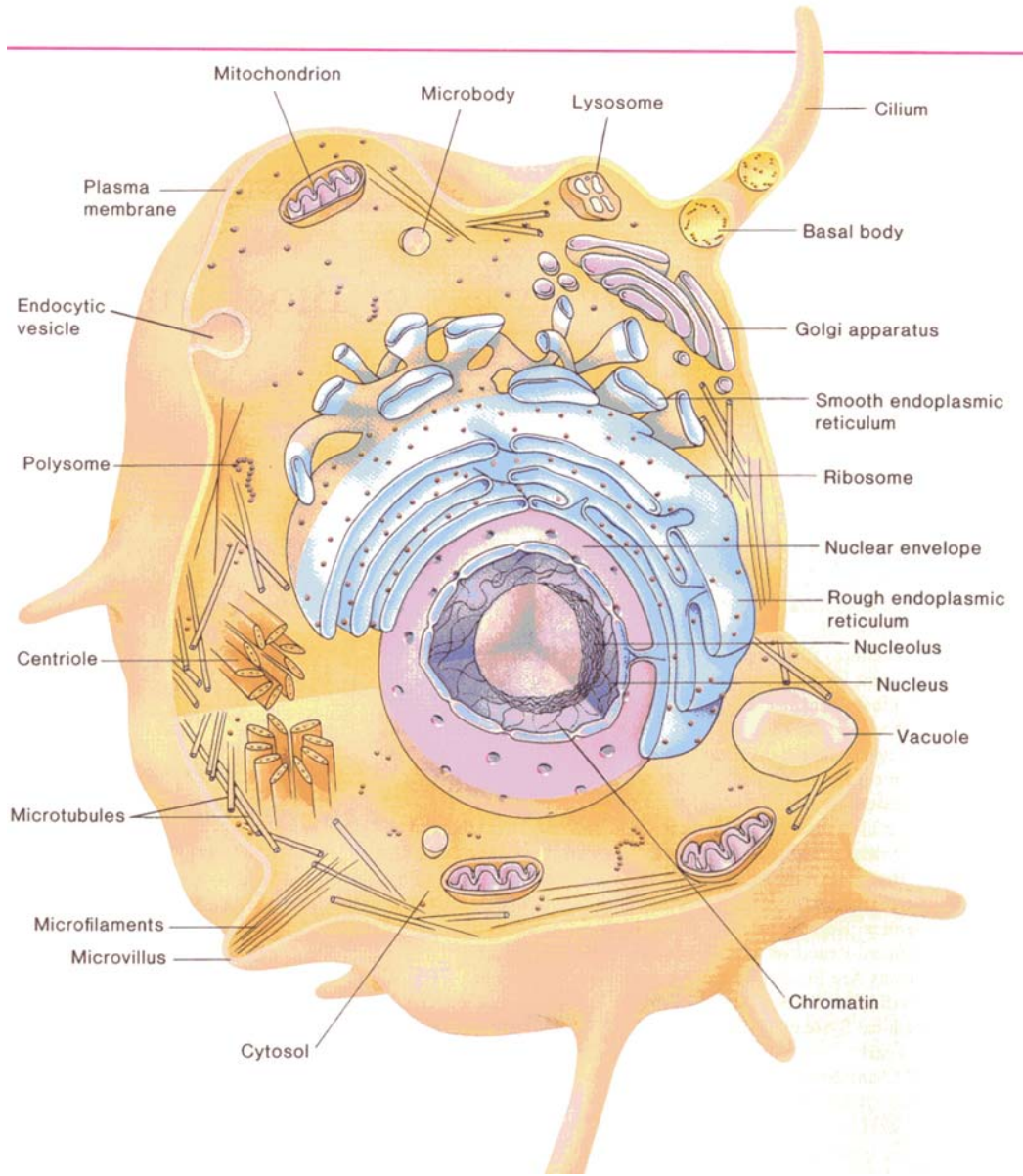
Prokaryotes	Eukaryotes
Organisms	
Eubacteria Archaeobacteria	Fungi Plants Animals
Form	
Single-celled	Single or multi-cellular
Organelles, cytoskeleton, cell division apparatus	
Missing	Present, complicated, specialized
DNA	
Small, circular, no introns	Large, in nucleus, introns
RNA: Synthesis and processing	
Simple, in cytoplasm	Complicated, in nucleus
Protein: Synthesis and processing	
Simple, coupled with RNA synthesis	Complicated, in the cytoplasm and the rough endoplasmic reticulum
Metabolism	
Anaerobic or aerobic very flexible	Mostly aerobic
Endocytosis and Exocytosis	
no	yes

Birçok dokunun yapısal ünitesi olan tipik bir hayvansal hücre, bir sitoplazma ile bunu çevreleyen hücre zarından ibarettir. Sitoplazma içinde nükleus ile bazıları mikroskopla görülebilen subsellüler organeller bulunur:



Hücre organelleri, subsellüler fraksiyonlama işlemi sonunda izole edilebilir ve marker enzimleriyle tanımlar:

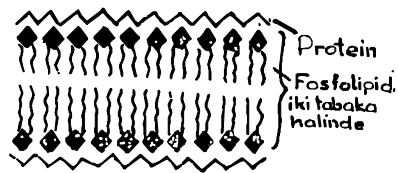


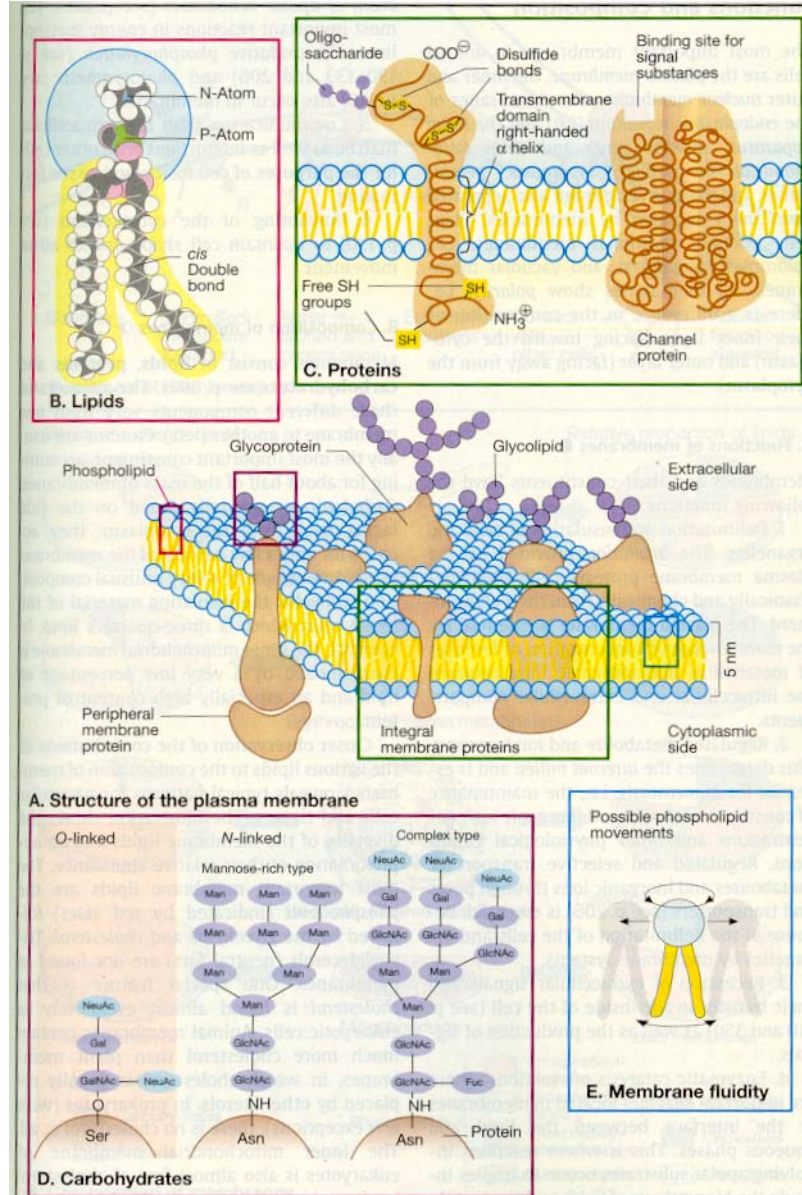


Hücre zarı(plazma membranı)

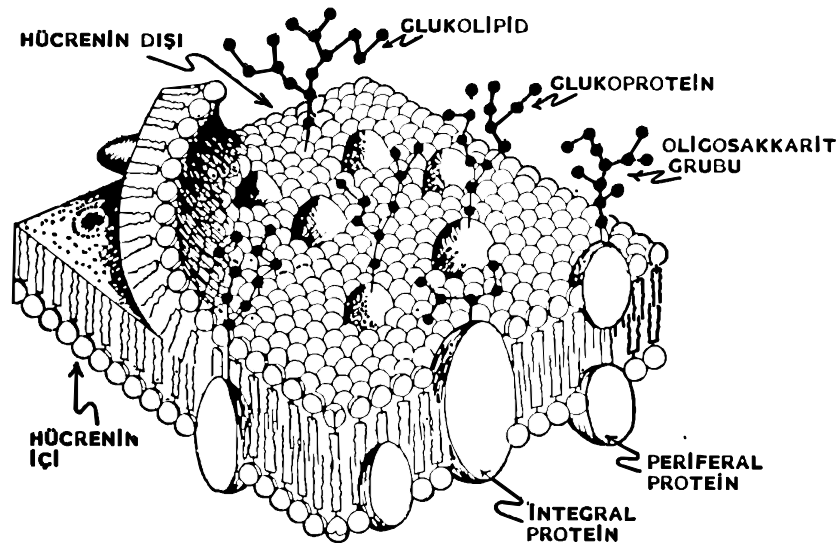
Hücre zarı, hücre dışı ve hücre içi ortamlar arasında su ve suda çözülmüş maddelerin nakli ile ilgili geçişleri kontrol eder, hücresel aktiviteler için gerekli kimyasal ortamı sınırlar.

Hücre zarı, hücreyi çevreleyerek hücrenin bütünlüğünü sağlar; hücrenin hareket edebilmesi ve biçiminde önemlidir. Hücre zarı yapısı için çeşitli modeller ileri sürülmüştür. Danielli ve Davson modeline göre hücre zarı statik yapıdadır; hidrofil kısımları dış tarafta ve hidrofob iki kolu iç tarafta olacak şekilde dizilmiş iki fosfolipid tabakası ortada bulunur ve bu bimoleküler fosfolipid tabakasını iki yandan kuşatmış protein tabakası en dışta yer almıştır:



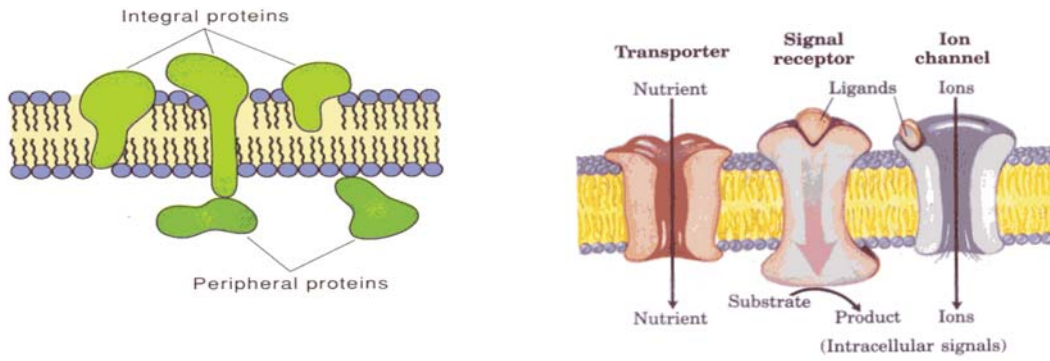


Çok kabul gören Singer ve Nicolson'un sıvı-jel mozaik modeline göre hücre zarı dinamik yapıdadır:



Membranların ana yapısını ve bütünlüğünü oluşturan yapı, iki tabakalı polar lipidden meydana gelmiştir. Bu iki tabakalı lipid akıcıdır; polar lipid tabakalarının polar olan baş kısımları membranın iki dış yüzüne dönük fakat doymuş ve doymamış yağ asitlerinden meydana gelmiş olan hidrofobik kuyruk kısımları membranın içine dönüktür. Membran yapısında bulunan lipidler, fosfolipidler, glikolipidler ve sterollerdir. Membranlarda bulunan iki temel fosfolipid grubu, fosfogliseridler ve sfingomiyelinlerdir; membran yapısının %30'unu oluştururlar. Kolesterol, membranlarda en sık raslanan steroldür; genellikle plazma membranının dış kısımlarına doğru daha bol miktarda bulunur.

Membranların %50-60'ını proteinler oluşturur. Pompa, geçit, reseptör, enerji nakli, enzim gibi değişik görevleri olan membran proteinleri, integral proteinler ve periferik proteinler olmak üzere iki gruptur. *Hücre zarının iyon ve molekül transportu, tanıma, küçük ve büyük moleküller için reseptör görevi görme gibi önemli fonksiyonları vardır. Hücre zarı, hormon gibi kimyasal sinyaller için spesifik reseptörler içerir ve membranların iç yüzlerinde birçok enzimin tutunacağı spesifik bölgeler bulunmaktadır.* Integral proteinler, membranın çift katman boyuncası asimetrik dağılım gösterirler; çift katman hidrofob merkezi kateden bir hidrofob bölge ile iki hidrofil uç içerirler; immunoglobulin molekülleri ve pek çok hormon reseptör molekülleri integral proteinlerdir. Periferik proteinler, iki katlı lipid tabakasının yüzeyinde yer alırlar; yüzeyde bulunan polar lipid başları tarafından elektrostatik olarak çekilmekte ve bir arada tutulmaktadır:

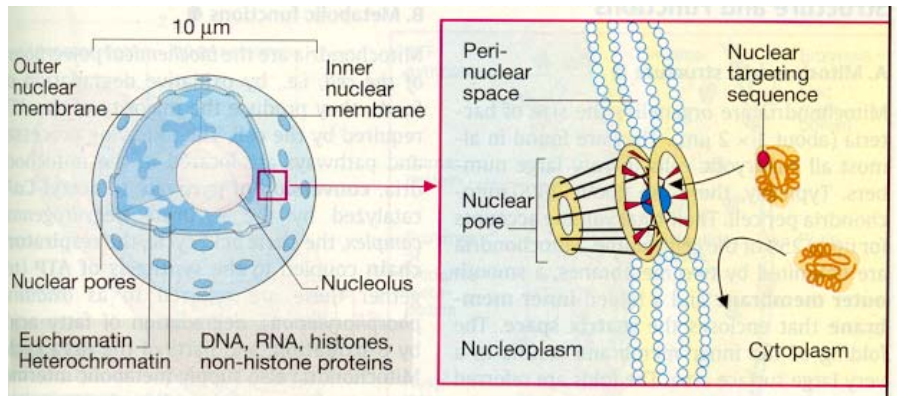


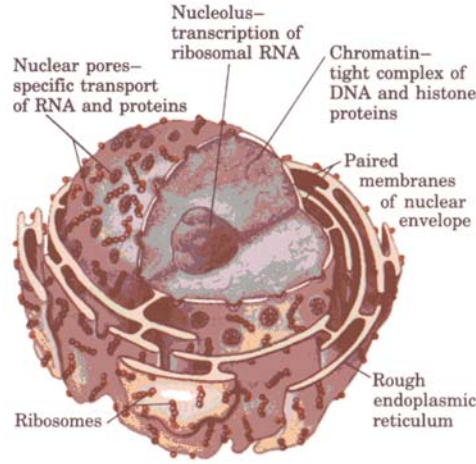
Hücre membranında bulunan karbonhidratlar, membranının dış yüzeyindeki glikolipidlerin yapısında yer alan glukoz, galaktoz, mannoz ve sialik asittir.

Hücre membranında bulunan enzimler; Na^+/K^+ ATPaz, $5'$ -nükleotidaz ve adenil siklaz'dır.

Nükleus(hücre çekirdeği)

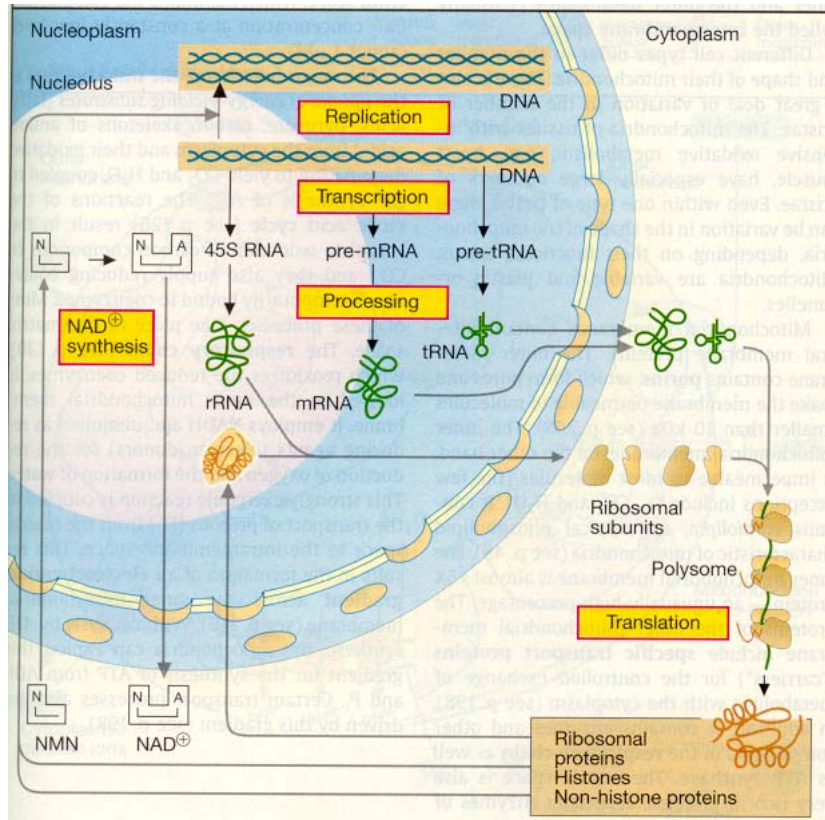
Ökaryotik hücrelerde nükleus, bölünme halinde değilse çift katlı ve porlu bir nükleus membranı ile çevrilidir; nükleoplazma denen nükleus esas maddesi içinde bir veya daha fazla nükleolus ile DNA moleküllerinden yapılmış kromatin içerir:





Nükleus dış membranı, pürüklü endoplazmik retikulum ile bağlantılıdır. DNA'nın büyük kısmı nükleusta kromatin adı verilen DNA-protein kompleksi şeklinde bulunur. DNA, hücre bölünmesinde ve genetik bilginin fenotipik ekspresyonunda önemlidir. Bölünme halinde olmayan nükleusta kromatin halinde bulunan DNA tarafından RNA sentezi yapılır; hücre metabolizma ve fonksiyonu kontrol edilir.

Nükleusta, RNA polimeraz II ve RNA polimeraz III gibi mRNA ve tRNA sentezinde görevli enzimler, DNA polimeraz gibi DNA replikasyonunda görevli enzimler, niasinin NAD^+ 'e dönüştürüldüğü yolun enzimleri ve NAD^+ 'i poliADP-riboza dönüştüren enzim bulunur. *DNA sentez ve onarımı, RNA sentezleri, NAD^+ sentezi nükleusta olmaktadır:*



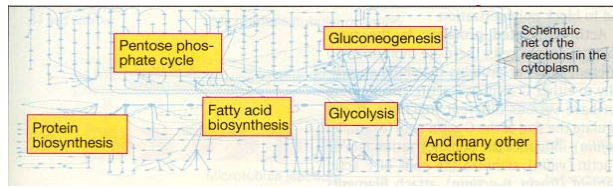
Nükleolus, rRNA sentezi ile ilgili genleri ve RNA polimeraz I gibi RNA sentezi ile ilgili enzimleri içerir. Nükleolus, RNA processing ve ribozom sentezinde önemlidir.

Sitoplazma

Sitoplazma, içinde bütün hücre içi elemanları süspansiyon halinde tutan ortamdır. Sitoplazmanın fizikokimyasal durumu anlaşılmış değildir; ancak özellikleri, kolloidal bir protein makromolekülleri karışımı olduğu kanısını vermektedir.

Sitoplazma, pürüklü endoplazmik retikulum tarafından sentezlenen proteinlere kofaktör sağlayarak destek verir. Sitoplazmada çözünebilir proteinlerden başka RNA, glukoz gibi kullanıma hazır organik maddeler, kreatinin ve elektrolitler gibi hücre aktivitesi ürünleri, bulunur. Sitoplazma, sıklıkla bir polizom şeklinde serbest ribozomları içerir. Yağ doku hücrelerinde bol miktarda trigliserid, epidermal doku hücrelerinde bol miktarda keratin, karaciğer hücrelerinde bol miktarda glikojen bulunur.

Sitoplazmada, karbonhidrat, lipid, amino asit ve nükleik asit metabolizması gerçekleşir, protein sentezi olur:



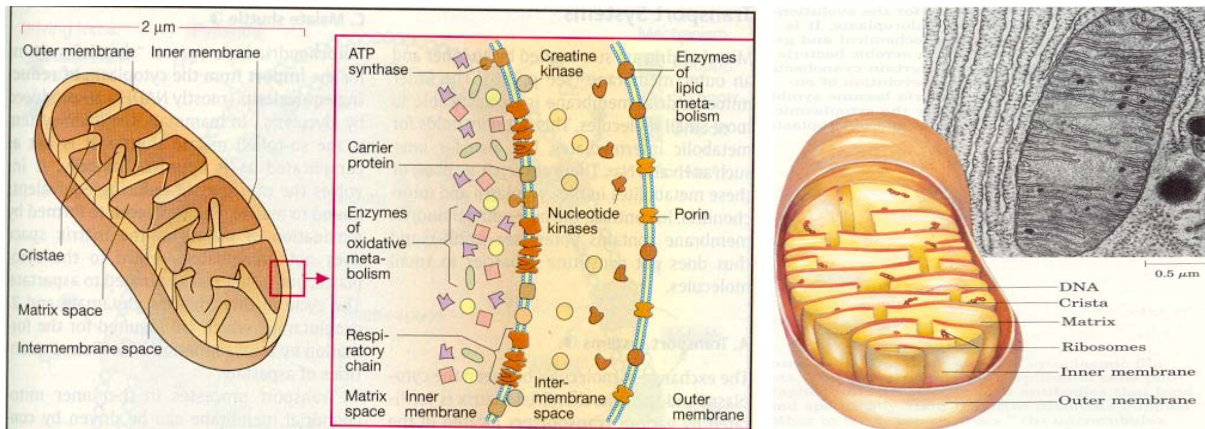
Sitoplazmada birçok enzim bulunmaktadır. Sitoplazmada bulunan enzimler, glikoliz yolunda görevli enzimler ve LDH, glukoneojenezde fosfoenol pirüvattan glukoz-6-fosfat oluşmasına kadarki basamaklarda görevli enzimler, pentoz fosfat yolu enzimleri, amino asitlerin aktivasyonunda görevli amino açıl-tRNA sentetaz enzimleri, yağ asidi sentezinde görevli asetil-KoA karboksilaz ile yağ asidi sentaz multienzim kompleksidir.

Subsellüler organeller

Subsellüler organeller, sitoplazma içinde membran ile sınırlanmış ve ultrasantrifüj teknikleriyle izole edilebilen farklılaşmış yapılardır. Başlıca subsellüler organeller, mitokondriler, endoplazmik retikulum, Golgi aygıtı, lizozomlar, ribozomlar, peroksizomlar ve sitoskeletonlardır.

Mitokondriler

Mitokondriler, içi belirli hacimde en büyük yüzey alanı bulundurmak üzere kıvrılmış bir iç zar ile dolu organellerdir. Bir mitokondrinin %70-80'ini **iç zar** ve geri kalan kısmını **dış zar** oluşturur. Dış zar birçok molekül için geçirgen olduğu halde iç zar seçici geçirgendir ve transmembran transport sistem içerir. Mitokondri iç zarı, **mitokondri matriksi** denen kısım içine **krista** denen kıvrımlarla sokulur:



Mitokondri matriksinde karbonhidrat, amino asit ve lipidlerin oksidasyonu, üre ve hem sentezi olur; sitrat döngüsü ve yağ asidi oksidasyonu enzimleri mitokondri matriksinde

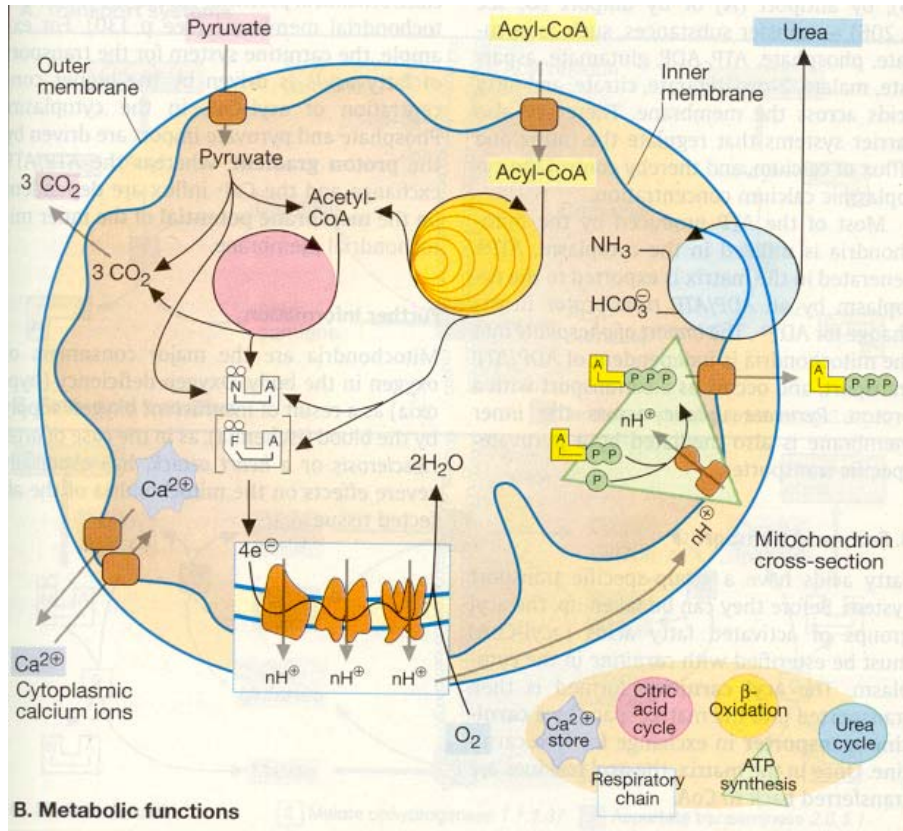
bulunur. Glukoneojenezde pirüvik asidin oksaloasetata dönüşümünü katalize eden pirüvat karboksilaz, liponeojenezde pirüvatın asetil-KoA'ya dönüşümünü katalize eden pirüvat dehidrojenaz, ketojenizde asetil-KoA'dan keton cisimleri oluşumunu katalize eden enzimler de mitokondri matriksinde bulunurlar. Mitokondri matriksinde, kromozom DNA'sından farklı ve toplam hücre DNA'sının %0,1-0,2'sini oluşturan mitokondriyal DNA, RNA türleri, RNA polimeraz IV gibi RNA sentezi ve mitokondriyal protein sentezi enzimleri de bulunur. *Pek çok mitokondri proteini sitoplazmada ribozomlarda sentezlenir ve mitokondriye taşınır.*

Mitokondri iç zarı ve kristalar üzerine fosforile edici üniteler yerleşmişlerdir. Solunum zinciri komponentleri ve ATP sentaz iç zarda bulunurlar.

Mitokondri iç zarı ile dış zarı arasındaki bölgede adenilat kinaz, nükleozid difosfokinaz, nükleozid monofosfokinaz enzimleri bulunur.

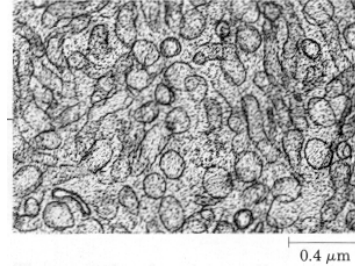
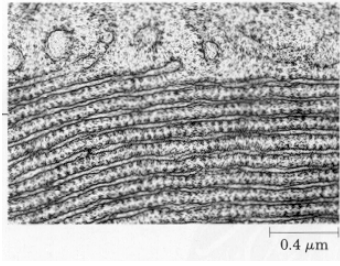
Mitokondri dış zarının biyokimyasal aktivitesi kısıtlıdır; monoaminooksidaz, açıl-KoA sentataz, gliserofosfat açıl transferaz, monoaçilgliserofosfat açıl transferaz, fosfolipaz A gibi enzimleri içerir.

Hücreesel solunum, enerji koruma, karbonhidrat ve lipidlerin oksidasyonu, üre sentezi ve hem sentezi, mitokondrilerin önemli fonksiyonlarıdır:



Endoplazmik retikulum

Endoplazmik retikulum, eksternal membranlar ve nükleus ile bağlantılı internal membranlar sistemidir:

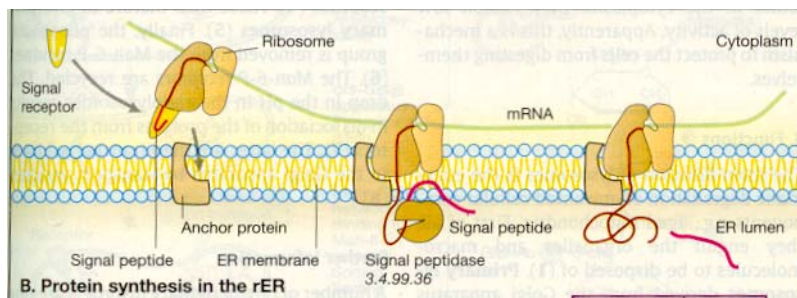
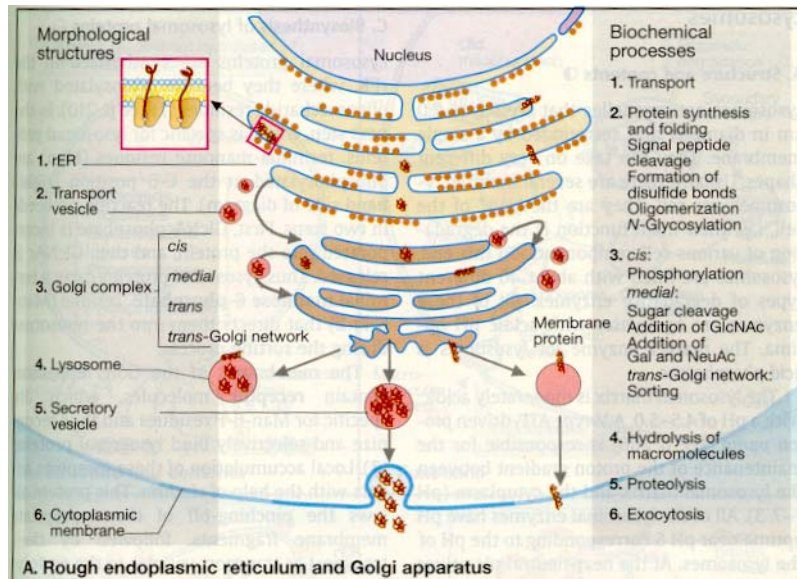


Birbirleriyle bağlantılı kanallar şeklinde endoplazmik retikulumu oluşturan membranlar ağı, sarnıç şeklinde nükleusun perinükleer membranından plazma membranına kadar uzanır.

Endoplazmik retikulum, fosfolipid çift tabakası içine gömülmüş proteinlerden oluşmuştur. Endoplazmik retikulumda kolesterol, sfingomiyelin, glikolipid ve glikoprotein miktarı oldukça azdır.

Endoplazmik retikulum, membran sentezi, hücre organelleri ve eksport için protein ve lipid sentezi, detoksifikasyon gibi önemli görevleri olan bir organeldir.

Pürtüklü endoplazmik retikulum, RNA'dan zengin ribozomlar içerir; pürtüklü endoplazmik retikulum membranlarının dış yüzeyine bağlı ribozomlar, hücreden dışarıya salgılanacak proteinleri sentez ederler. Membran lipidlerinin sentezi de pürtüklü endoplazmik retikulumda olur. *Pürtüklü endoplazmik retikulumdaki ribozomların ana görevi, hücre dışına taşınan proteinleri ve lizozomlar içine yerleşen enzimleri sentezlemektir:*



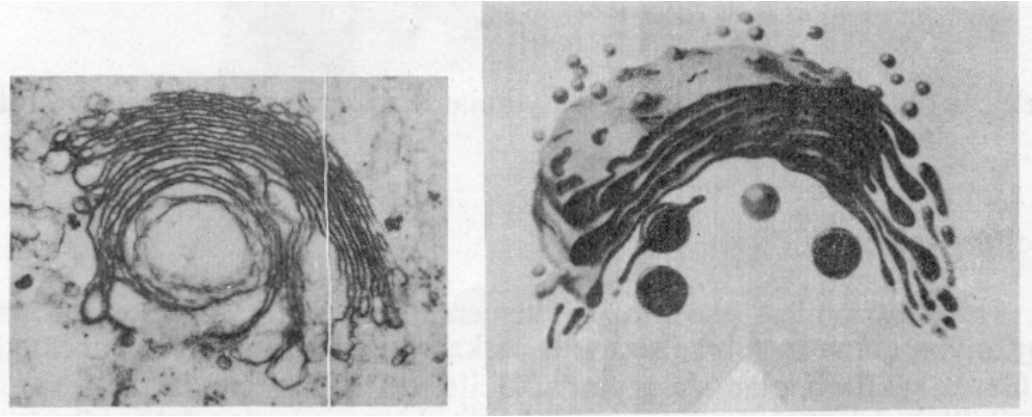
Düz endoplazmik retikulum, ribozom içermez; hücrede oluşan veya ekstrasellüler ortamdan gelen çeşitli maddelerin hücrenin bir tarafından diğer tarafına veya ekstrasellüler ortama iletilmelerini ve bazı maddelerin sitoplazmadan izole edilmelerini sağlar. Düz endoplazmik

retikulum ayrıca glikojen ve lipid metabolizmasına katılır, steroid yapıdaki hormonların sentezlendiği yerdir. Düz endoplazmik retikulumda kolesterol biyosentezinde HMG-KoA oluşumundan sonraki reaksiyonlara ait enzimler, safra asidi sentezinde görevli enzimler, steroid hormonların sentezinde görevli enzimler, fosfolipid sentezinde görevli enzimler, glikolipidlerin ve glikoproteinlerin karbonhidrat kısımlarının transferinde görevli transferazlar, detoksifikasyon enzimleri bulunur. *Steroid hormonların biyosentezindeki hidroksilasyon reaksiyonları ve eksojen toksik maddelerin hidroksilasyonu, sitokrom P 450 enzim sistemi tarafından katalizlenmektedir.*

Endoplazmik retikulum ağları, hücre homojenatının diferansiyel ultrasantrifügasyonu sırasında parçalanır; membranlar, küçük veziküller şekli alarak mikrozom denen yapıları oluştururlar; hücre içinde normalde bulunmayan mikrozomların arasında ribozomlar bulunur.

Golgi aygıtı(Golgi aparatı, Golgi kompleksi)

Golgi aygıtı, memelilerin hücrelerinde genellikle yassılaştırmış vezikül ve keselerden oluşmuş bir organeldir:



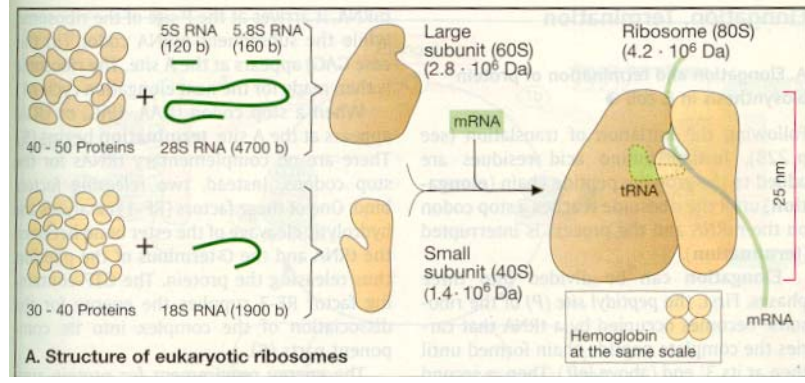
Golgi aygıtı, özellikle salgı yapan hücrelerde gelişmiştir. Golgi aygıtı, yeni membranların oluşum yeridir. İçlerinde çeşitli protein ve enzimlerin bulunduğu membran vezikülleri Golgi aygıtında oluşturulur ve uygun sinyal sonrası hücreden sekrete edilirler. Hücredeki ribozomlarda sentezlenen proteinler, Golgi vezikülleri içine girerler; şekillenip olgun salgı granülleri haline geldikten sonra zarla çevrili olarak organelden ayrılır ve daha sonra ekzositoz yoluyla hücre dışına atılırlar. Golgi aygıtı, endoplazmik retikulumda sentezlenip hücreden salgılanacak proteinlerin sevkıyat merkezi ve glikoproteinlerin modifikasyon merkezidir; Golgi membranları, karbonhidrat ve lipid prekürsörlerinin glikoprotein ve lipoprotein oluşturmak üzere proteinlere transferini katalizler.

Golgi aygıtında galaktozil transferaz gibi, glikoproteinlerin modifikasyonu ile ilgili enzimler, membran oluşumu ve sekresyon veziküllerinin oluşumu ile ilgili enzimler bulunur.

Protein modifikasyonu, proteinlerin doğru organelleri bulması ve proteinlerin hücre dışına taşınımı, Golgi aygıtının bilinen önemli fonksiyonlarıdır. Golgi aygıtı, lizozom ve peroksizomların oluşumunda da görev alır.

Ribozomlar

Ribozomlar, pürüklü endoplazmik retikulum membranının dış yüzüne tutunmuş veya sitoplazmada serbest olarak bulunan topuz şeklinde taneciklerdir. Ribozomların kuru ağırlıklarının %65 kadarını RNA, %30 kadarını proteinler oluşturur:



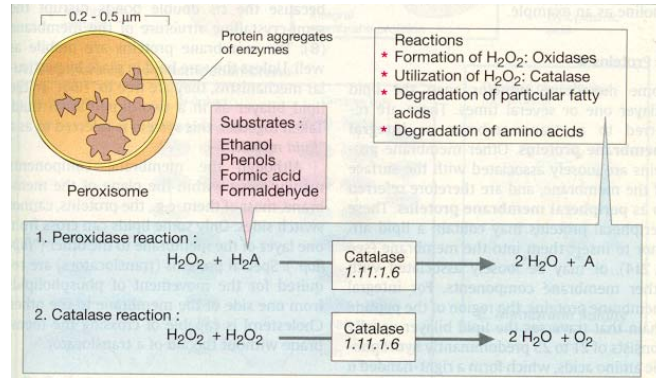
Ribozomlar, nükleus DNA'sındaki ve mRNA vasıtasıyla kendilerine iletilmiş olan genetik bilgiye göre polipeptit zincirlerindeki amino asitlerin dizilişini ayarlayarak hücrenin genetik karakterine uygun tipte protein moleküllerinin sentezini sağlarlar.

Ribozomlar, peptidil transferaz gibi protein sentezinde görevli enzimleri içerirler.

Peroksizomlar

Peroksizomlar, yağ asitlerinin ve amino asitlerin yıkılımı, hidrojen peroksidin oluşması ve parçalanması ile ilgili taneciklerdir; mikrobady adı ile de bilinirler. Peroksizomlar, granüler bir matriks içerirler; şekilleri, bulundukları dokuların fonksiyonlarına göre değişkenlik gösterir.

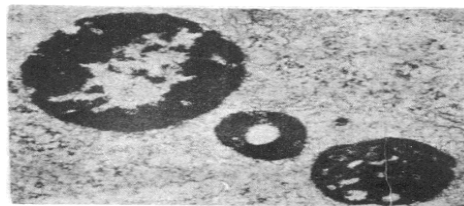
Peroksizomlar, peroksidaz, katalaz, amino asit oksidaz gibi enzimleri içerirler. Peroksizomlar, oksijen kullanırlar, hidrojen peroksit üretirler ve hidrojen peroksidi kullanırlar:



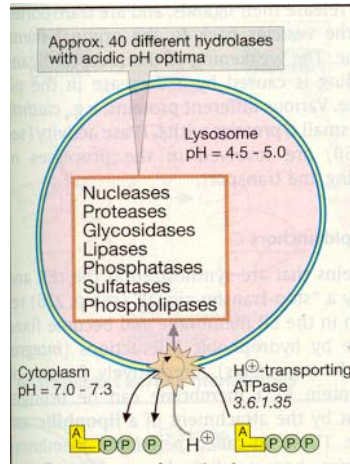
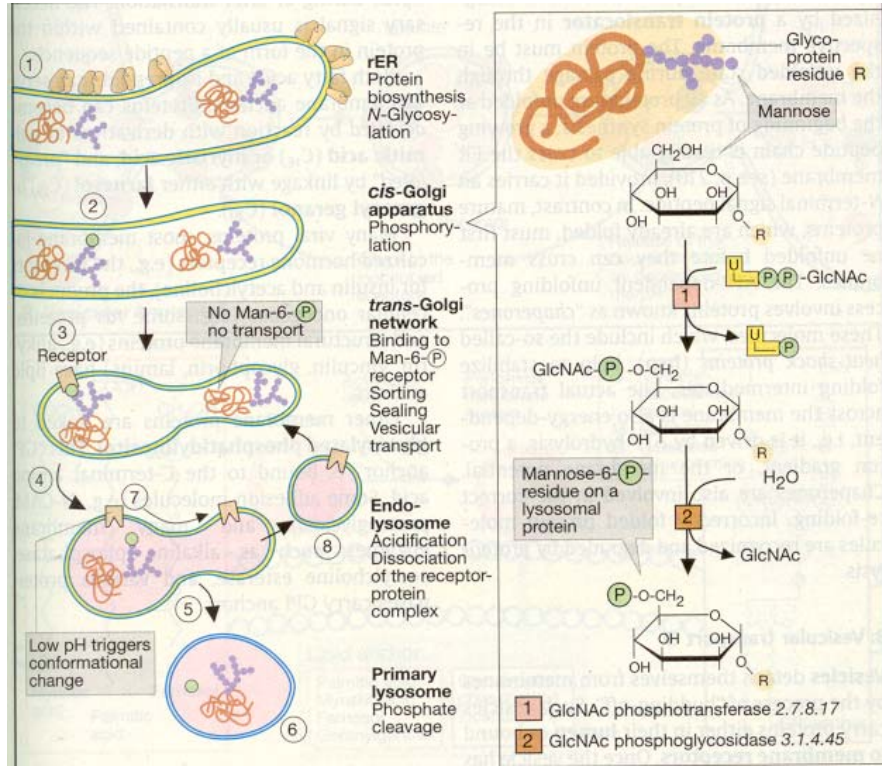
Peroksizomlarda, D-amino asitlerin, ürik asidin, 2-OH asitlerin, uzun zincirli yağ asitlerinin oksidasyonu ile gliserolipidlerin ve plasmalojenlerin sentezleri gerçekleşir.

Lizozomlar

Lizozomlar, sitoplazma içinde tek membranla sınırlanmış kese veya taneciklerdir. Lizozomların büyüklükleri ve morfolojik yapıları, gelişim evrelerine göre çok çeşitlidir:



Primer lizozomlar, golgi keselerinden boğumlanarak ayrılan küçük veziküllerin birleşmesi ve içeriklerinin yoğunlaşmasıyla oluşan aktif hidrolaz depolarıdır:

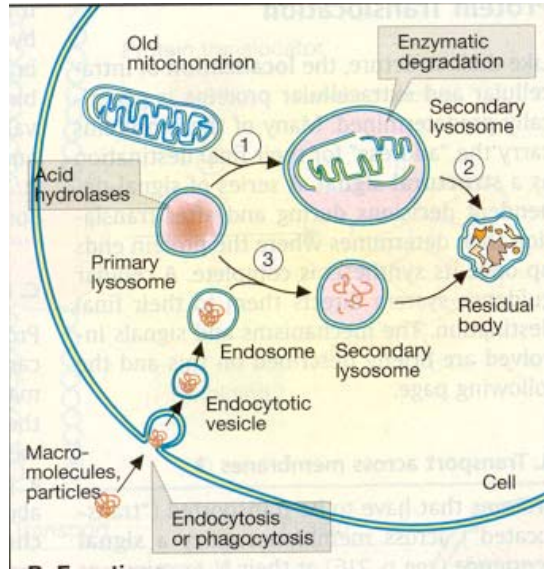


Lizozomal matriks pH'ı, sitozol pH'ından düşüktür. Lizozomal enzimler olan hidrolazlar, asit ortamda en iyi iş gören proteazlar, glikozidazlar, lipazlar, asit fosfatazlar, esterazlar, glukuronidazlar, sülfatazlar, lizozimler, katepsin, RNAzlar, DNAzlar gibi enzimlerdir. Farklı dokuların lizozomlarındaki enzimler de farklıdır.

Primer lizozomların yine bir vezikül içinde bulunan, parçalanıp sindirilecek yapılarla birleşmesi ve enzimlerini bunların içine boşaltması sonucu sekonder lizozomlar oluşur. Sekonder lizozomların görünümü değişkendir; bazı durumlarda artık cisimler yüksek oranda lipid içerirler ve uzun süre kalırlar, zamanla lipid yapı okside olur ve renkli bir görünüm alır.

Lizozomlar, genel hücre metabolizması ve işi sırasında devamlı harcanıp yıpranan hücre organellerini ve endositoz yoluyla hücreye fazla miktarda çekilmiş madde ve partikülleri enzimleriyle parçalar, sindirir ve böylece sitoplazmayı bunlardan temizlerler. Hücrenin

sitoplazmik proteinleri ve glikojen tanecikleri gibi moleküller bulundukları yerlerde yıkıldıkları halde diğer makromoleküllü bileşikler ve maddeler lizozomlarda yıkılırlar. Hücresel sindirim, protein, karbonhidrat, lipid ve nükleik asitlerin hidrolizi lizozomların önemli fonksiyonlarıdır:



Lizozomlar, sekretuvar işlevlerde de görev alırlar; prekürsör protein moleküllerinde spesifik bağları kopararak aktif protein oluşumunu ve hücreden sekrete edilmesini sağlarlar. Lizozomlar, bağ dokusu, prostat ve embriyogenezde önemli organellerdir. Lizozomal enzimler, hücrenin ölümünden sonra otolizde rol oynarlar.

Hücrede makromoleküllerin ve maddelerin lizozomal yıkılması yaşam için önemli bir süreçtir; sfingomiyelin ve karbonhidrat içeren bazı sfingolipidler hücrede az miktarda bulundukları halde bunları yıkan lizozomal enzimler kalıtsal olarak eksik olursa hücrede birikirler ve lizozomal depo hastalıkları denen çeşitli hastalık tabloları ortaya çıkar. Birçok genetik hastalıkta lizozomal enzimlerin yokluğu gösterilmiştir; etkilenmiş hücrelerde sindirilemeyen materyal hücrenin genişlemesine ve normal hücresel işlevlerin bozulmasına neden olur.

Lizozomal membranlar küçük ve büyük moleküllere geçirgen değildir; madde geçişinde protein yapısında mediyatörler rol alır. Canlı hücrede normal şartlarda lizozomların yüzey membranları lizozom enzimlerinin sitoplazma içine dağılmalarına engel olur; böylece protein, nükleik asit, glikolipid gibi önemli bileşiklerin lizozomal enzimler tarafından yıkılmaları önlenir. Fakat kömür, silisyum gibi lizozomlarda enzimleri olmayan ve suda çözünmeyen partiküller lizozomlarda birikirse lizozom yüzey membranı yırtılır ve açığa çıkan lizozomal hidrolazlar hücreyi tahrip ederler. Akciğerlerde silikozis ve pnömokonyoz oluşmasında, gutta eklem ağrılarının ortaya çıkmasında böyle bir durum söz konusudur.

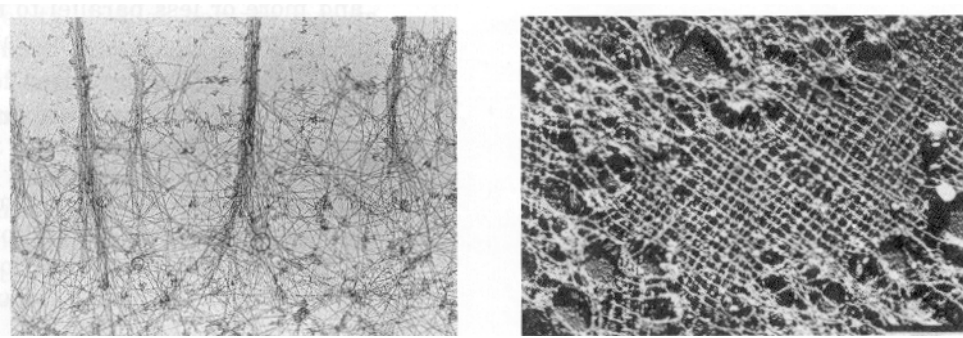
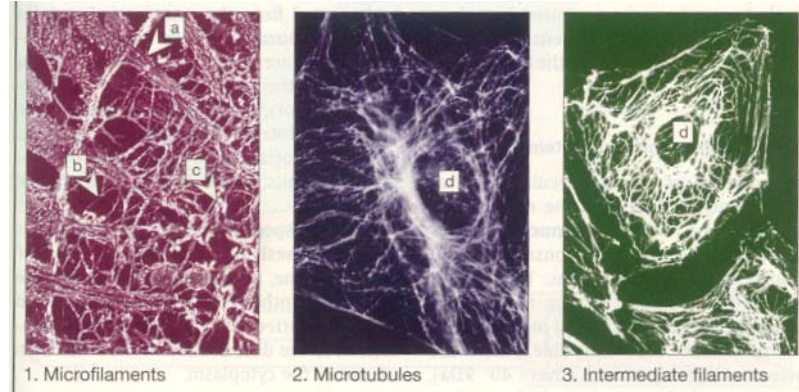
Sentrioller

Sentrioller, hayvan ve bazı ilkel bitki hücrelerinde nükleus yanında veya nükleusa bitişik, koyu boyanan iki küçük organeldir. Sentrioller, büyük miktarda protein, az miktarda lipid ve polisakkarit içerirler.

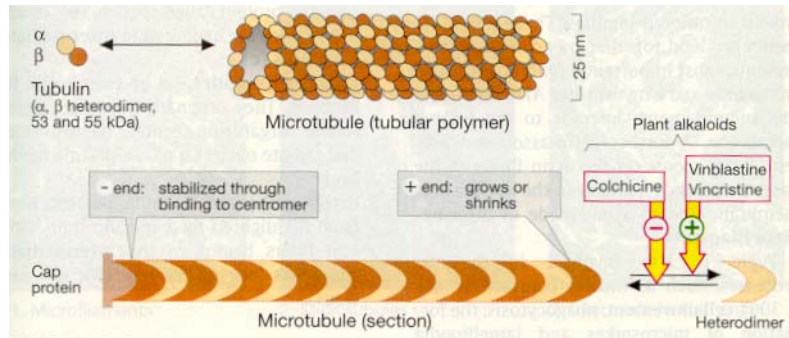
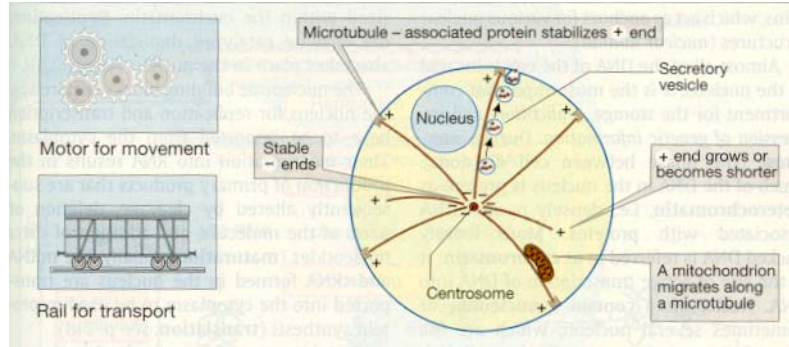
Sentrioller, hücre bölünmesi sırasında kutuplara çekilerek aster yahut iğ ipliklerinin tutunmasını sağlarlar.

Sitoskeleton

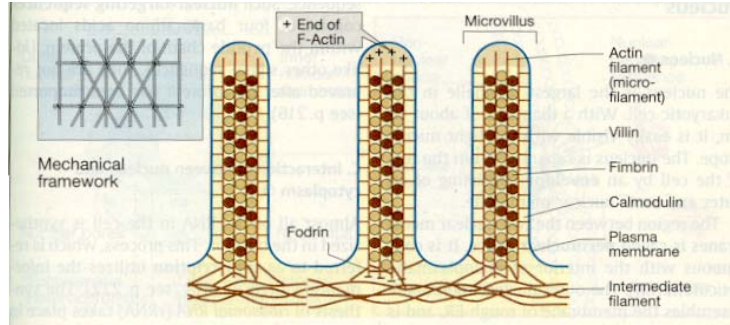
Sitoskeleton, intrasellüler fibriler yapılardır; fibröz proteinlerden yapılmış mikrotubuli ve mikroflamanları kapsar:



Mikrotubuluslar, intrasellüler transportta görevlidirler; ekzositoz ve endositozda rol alırlar. Hücresinin gereksinimine göre ortaya çıkan bir polimer protein olan tubulin tanımlanmıştır:



Mikroflamanlar, kontraktıl yapılarıdır; hücre morfolojisi ve hücre motilitesinde önemlidirler; hücre bölünmesinde ve mikrovillusların oluşumunda görevlidirler. En önemli hücresel flamanlar çizgili kaslarda bulunmaktadır; hücresel kontraksiyondan sorumludurlar:

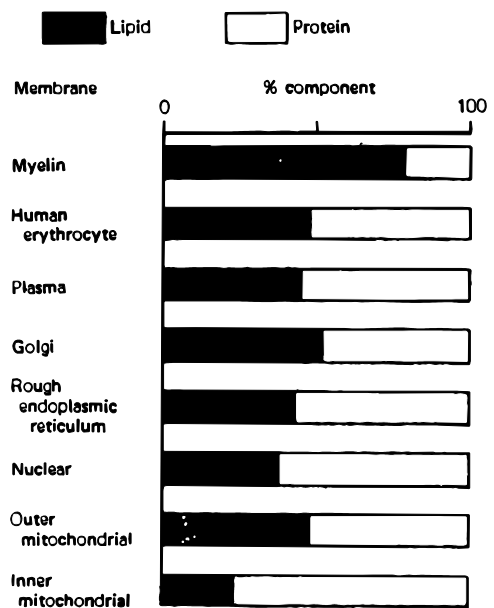
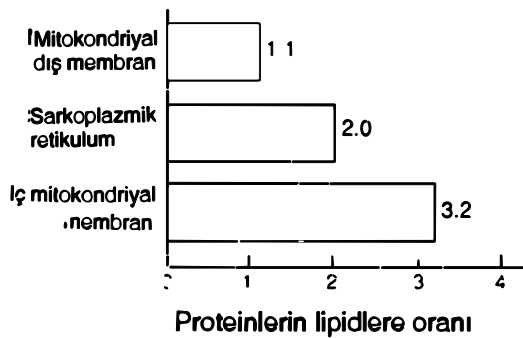


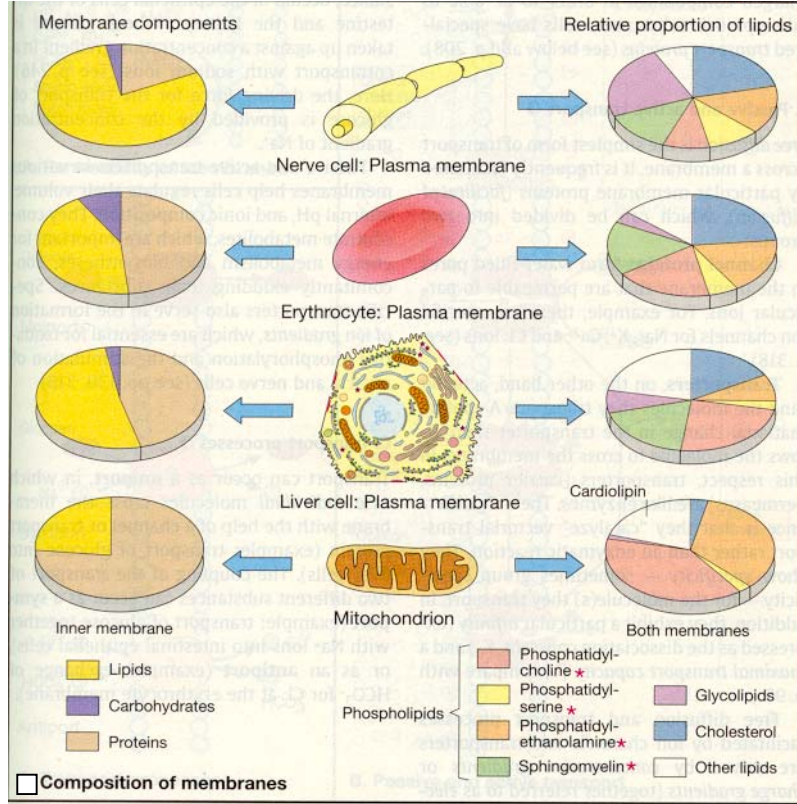
Kimyasal enerjiyi hücre komponentlerinin hareketi için mekanik enerjiye dönüştüren proteinler olarak miyozin, dynesin ve kinezin tanımlanmıştır; ancak enerji dönüşümü halen açıklanabilmiş değildir.

Hücrede membranların yapı ve fonksiyonları

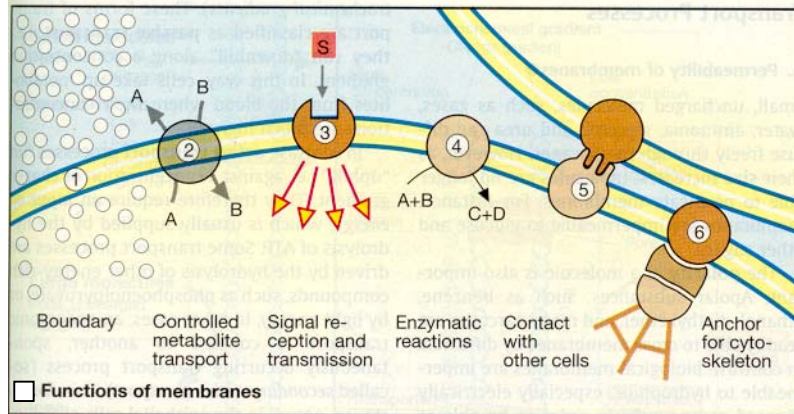
Hücre membranlarında çeşitli özellikler tanımlanmıştır: 1) Membranların trılaminar bir görünümü vardır. 2) Membranlar simetrik değildir. 3) İç membran katmanı dıştan daha kalındır. 4) Ortadaki genişlik 7-10 nm'dir. 5) İntrasellüler membranlar plazma membranlarından daha incedir. 6) Membranların yüzeyi düz değildir; globüler şekilli komponentler membrandan dışarıya çıkıntı yapmışlardır. 7) Hücresel membranlar çevreledikleri ortamın kompozisyonunu belirli transport sistemlerle korurlar. 8) Plazma membranları hücre tanınmasında ve hücre şeklinin korunmasında önemlidirler.

Membranların ana komponentleri lipidler ve proteinlerdir; membranlar az miktarda glikoprotein ve glikolipid içerirler; serbest karbonhidrat membranlarda yoktur. Hücre içinde veya hücreler arasındaki değişik membranlar farklı bileşimlere sahiptirler. İç membranların protein miktarı daha yüksektir; protein yüzdesi myelin kılıfında %20, mitokondri iç membranında ise %70 kadardır:





Membranların çok farklı işlevleri gözönünde tutulduğunda farklı bileşimlere sahip olmaları şaşırtıcı değildir:



Membranlar, asimetrik bir iç ve dış yüzeyi olan asimetrik tabaka tarzında kapalı olan yapılardır. Bu tabaka tarzındaki yapılar, termodinamik olarak stabil ve metabolik olarak aktif nonkovalan topluluklardır.

Memeli membranlarının temel lipidleri, fosfolipidler, glikosfingolipidler ve kolesteroldür. Lipidler, hayvan hücre plazma membranlarının %50'sini oluştururlar; $1 \mu\text{m} \times 1 \mu\text{m}$ alandaki lipid çift tabakası içerisinde yaklaşık 5×10^6 lipid molekülü yer almaktadır. Sıçan ve insan karaciğer mitokondrilerinde membran lipid kompozisyonları benzerlik göstermektedir. Membran lipid kompozisyonu açısından en fazla varyasyon gösteren plazma membranlarıdır; çünkü beslenmeden etkilenmektedir. Plazma membranlarında nötral lipid ve sfingolipidler çok fazladır; sinir dokusunun aksonlarındaki myelin membranlarda glikosfingolipidler

oldukça yoğundur. İntrasellüler membranlar en çok fosfogliserid içerirler; intrasellüler yapılardan mitokondri, nükleus ve düz endoplazmik retikulum membranları benzerlik gösterirken, golgi ve plazma membranları diğer organellerden ve birbirlerinden farklılık gösterir.

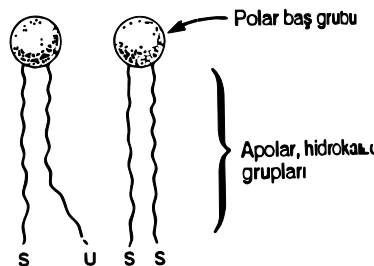
Membranlarda bulunan iki temel fosfolipid grubundan birincisi ve daha olağan olanı fosfogliseridler (gliserofosfolipidler)'dir. Fosfogliseridlerde fosfodiester bağı ile gliserole bağlanan ana bileşikler kolin, etanolamin, serin, gliserol ve inozitoldür ki membranlarda en sık olarak bulunan fosfogliseridler, fosfatidiletanolamin (sefalin) ve fosfatidilkolin (lesitin)'dir; iki fosfatidikasit (1,2-diaçilgliserol-3-fosfat)'in gliserol ile bağlı olduğu bileşik olan kardiyolipin, özellikle iç mitokondriyal membranlarda ve bakteriyel membranlarda yer alır. Fosfogliseridlerin yapısında yer alan yağ asitleri de miristik asit, palmitik asit, palmitoleik asit, stearik asit, oleik asit, linoleik asit, linolenik asit ve araşidonik asittir; satüre yağ asitleri gliserolün C1'inde, ansatüre yağ asitleri ise C2'inde yer alırlar. Her doku ve hücre farklı fosfogliseridler içermektedir; dokunun fizyolojik ve patofizyolojik durumuna bağlı olarak fosfogliseridler ve yağ asitleri farklılık gösterir. İnsan kalbinde bulunan etanolamin fosfogliseridlerin %50'sinden fazlası plazmalojenlerdir; plazmalojenlerde gliserolün C1'inde eter bağı uzun alifatik zincir bulunur.

Membranlarda bulunan fosfolipidlerin ikinci sınıfı, gliserol yerine bir sfingozin omurgası içeren sfingomyelinlerdir ki bunlar myelin kılıflarında belirgindirler. *Sfingozin, uzun zincirli ve bir amino grubu içeren yağ alkolüdür. Sfingozinin amino grubuna amid bağı ile bağlı uzun zincirli ansatüre bir yağ asidi gelirse seramid oluşur. Seramidin C1'deki OH grubunun fosforilkolin ile esterleşmesiyle sfingomyelin oluşur.* Sfingomyelin, sfingolipid sınıfından da sayılır ki memeli dokusunda en fazla bulunan sfingolipiddir. Myelinin yapısındaki sfingomyelinlerde karbon zincirler uzundur.

Membranlarda bulunan diğer sfingolipidler olan glikosfingolipidler, seramidden türeyen serebrozidler ve gangliozidler gibi şeker içeren lipidlerdir. Glikoserebrozidler (seramid+glukoz), nöron dışı dokularda bulunurlar; galaktoserebrozidler (seramid+galaktoz), beyin dokusu ve sinir dokusunda bulunurlar. Galaktoserebrozidlerdeki galaktozun C3 pozisyonunda sülfat grubu ile esterleşmesi sonucu sülfatidler oluşur. Seramide bağlı çok sayıda şeker ünitesi içeren (terminal şeker ünitelerinden biri veya daha fazlası sialik asit) kompleks sfingolipidler olan gangliozidler, total beyin lipidlerinin %5-8'ini oluştururlar.

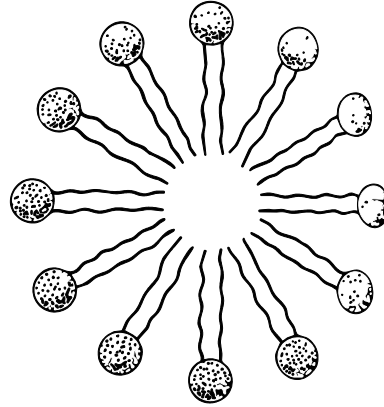
Membranlarda en fazla olağan olan sterol, hemen tamamı memeli hücrelerinin plazma membranlarında yer alan ancak daha az miktarlarda mitokondri, Golgi kompleksleri ve nükleer membranlarda da bulunan kolesteroldür. Kolesterol, genellikle plazma membranının dış tarafına doğru gidildikçe daha bol bulunur.

Membranlarda tüm temel lipidler hem hidrofob hem hidrofil bölgeler içerirler; bu nedenle **amfipatik** olarak adlandırılırlar. Sonuç olarak membranlar amfipatiktirler. Amfipatik membran lipidlerinde polar bir baş grubu ve nonpolar zincirler (kuyruk) bulunur; doymuş yağ asitleri düz zincirlidirler, genellikle membranlarda cis- formunda bulunan doymamış yağ asitlerinin kuyrukları ise kıvrıntılıdır:



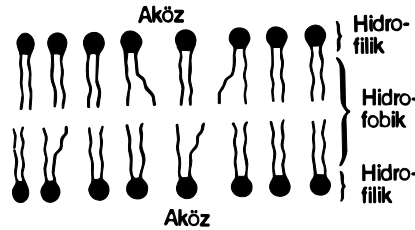
Fosfolipid molekülleri, içerdikleri yağ asitlerine göre uzunluk farkı göstermektedirler; ayrıca yağ asitlerinden biri doymamıştır ve her bir doymamış bağ hidrofobik kuyrukta kırılmaya neden olur. Kuyruk uzunluğu ve yağ asidinin doymuş olması, fosfolipid moleküllerinin yerleşiminin dolayısıyla membran akıcılığının etkilenmesine neden olur. Membran lipidlerindeki doymamış yağ asitlerinin kuyruklarında kıvrımlar arttıkça membranlar daha gevşek biçimde sıkışmaya başlar ve sonuçta daha akışkan olurlar.

Fosfolipidlerin amfipatik doğası, molekülün iki bölgesinin birbirinden farklı olan çözünürlüklere sahip olduğunu ortaya koymaktadır. Su gibi bir çözgüde fosfolipidler kendilerini, termodinamik olarak her iki bölgeyi tatmin edecek şekilde düzenlerler; bir misel yapısında, hidrofob bölgelerin sudan korunmalarına karşın hidrofil polar bölgeler sulu çevreye gömülü bir durumda bulunmaktadır:



Uygun konsantrasyonlarda lipid molekülleri spontan olarak biraraya gelip küresel misel yapılarını oluştururlar. Misel oluşumu, lipid konsantrasyonuna, sistemin ısısına, karışık lipidler varsa farklı lipidlerin konsantrasyonlarının oranlarına bağlıdır; misel oluşumu için gerekli konsantrasyona kritik misel konsantrasyonu denir.

Sulu bir çevrede amfipatik moleküllerin termodinamik gereksinimlerini çift katlı tabaka karşılayabilir:



Lipid çift tabakaları stabildir; açıl gruplarının hidrokarbon zincirlerinin nonkovalent etkileşimiyle ve yüklü baş gruplarının su ile etkileşmesi sonucu son derece stabil bir yapı oluşur. Çift tabaka içerisindeki fosfolipid molekülleri, lateral diffüzyon, kendi etrafında dönme, flip-flop (bir katmandan diğerine geçme) gibi hareketlerle komşu moleküllerle yer değiştirmektedirler; lipid çift tabakası sadece stabil değil, ayrıca tek tek moleküllerin kendi tabakalarında hızla hareket ettikleri akışkan bir yapıdır.

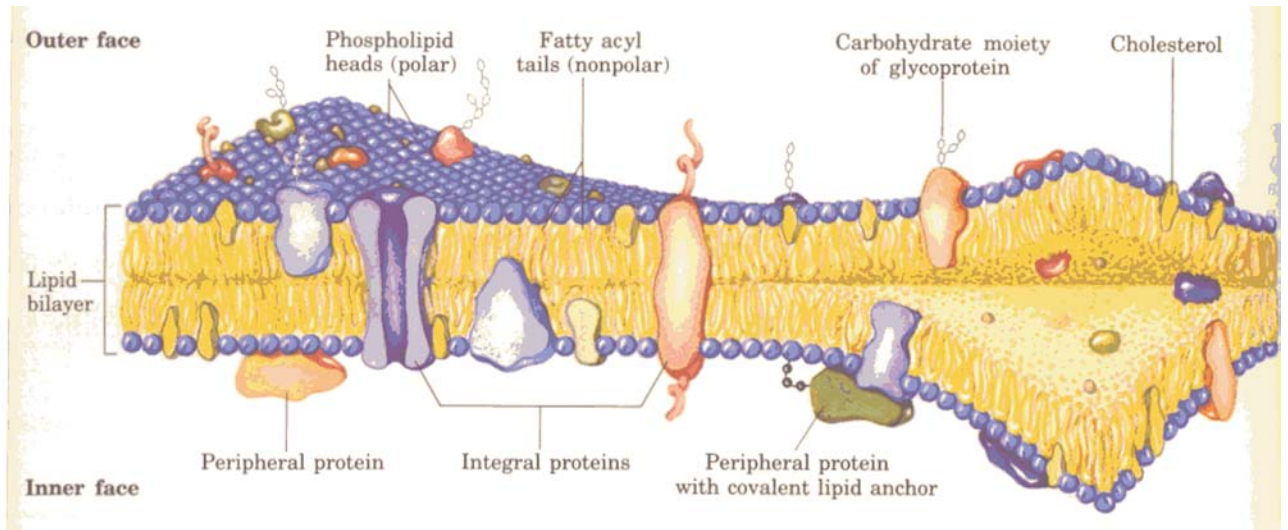
Kapalı çift katlı tabaka, membranların esansiyel niteliklerinden bir tanesini sağlamaktadır; hidrofob merkezinde çözünemeyeceklerine göre çift katlı tabaka, suda çözünen moleküllerin çoğuna geçirgen değildir.

Bir membranda bulunan değişik proteinlerin sayısı sarkoplazmik retikulumda 6-8 arasında, plazma membranında ise yüzün üzerindedir. Proteinler, enzimler, transport proteinleri, yapısal proteinler, antijenler ve muhtelif moleküllere ait reseptörlerden ibarettir.

Her membran farklı protein tiplerine sahip olduğundan, tipik membran yapısı diye bir kavram yoktur; farklı membranların enzimatik markerları bilinir:

Membran	Enzim
Plazma	5 nukleotidaz, Adenil siklaz Na^+/K^+ ATP az
Endoplazmik retikulum	Glukoz 6-Fosfataz
Golgi Kompleksi	Galaktozil transferaz
İç mitokondrial membran	ATP sentaz

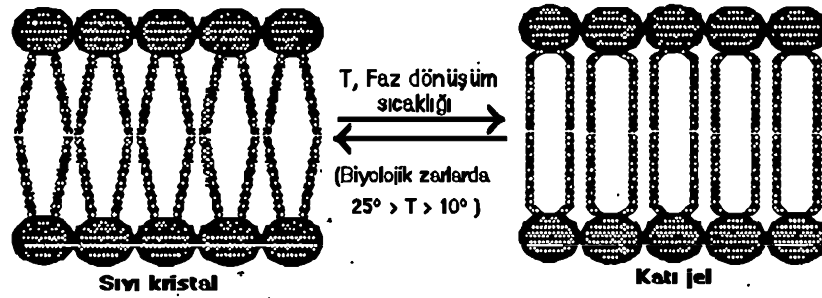
Çoğu membran proteinleri membranın tamamlayıcı bileşikleridirler; fosfolipidler ile etkileşirler. Yeterli miktarda incelenmiş olan membran proteinlerinin hepsinin çift katmanın 5-10 nm'lik transvers aralığını tümü ile katettikleri gözlenir. Bu **integral proteinler** genelde globulerdir ve bizzat kendileri amfipatiktir. Bunlar, araya girmiş, çift katmanın hidrofob çekirdeğini kateden hidrofob bir bölge tarafından ayrılmış iki hidrofik uçtan meydana gelirler. İntegral proteinler membran çift katmanında asimetrik olarak dağılmışlardır; integral membran proteinlerinin yapıları aydınlandıkça bunların bazılarının çift katmanı pek çok defa aşabildikleri ortaya çıkmaktadır:



Fonksiyonel membranlar, sıvı bir fosfolipid matrikste dağılmış globuler integral proteinlerin iki boyutlu solüsyonlarıdır. *Membran yapısının mozaik sıvı modeli* 1922'de Singer ve Nicolson tarafından teklif edilmiştir. Membrandaki lipidlerin yerleşimleri asimetriktir; her tabaka sfingolipid ve fosfogliserid yönünden farklılık gösterir. Sfingomyelin dış yüzde iken, fosfatidiletanolamin iç yüzde yer alır; kolesterol her iki tarafta eşittir. Lipidlerde görülen asimetrik durum membran proteinlerinde de vardır; spesifik proteinler spesifik lipidlerin bir taraftan diğer tarafa geçişini kolaylaştırırlar. Katalize edilmeden bir taraftan diğer tarafa geçme (flip-flop) sfingolipid ve fosfogliseridler için çok yavaştır; polar baş grupların elektrostatik etkileşimleri, hidrokarbon zincirlerin hidrofobik etkileşimleri, kolesterol, protein-lipid etkileşimleri bu hareketi zorlaştırır. Membranlardaki lipidler ve proteinler arasındaki etkileşim dinamiktir. Membranın lipid kısmı akışkandır ve içerisindeki lipid ve proteinler sürekli hareket ederler. Proteinlerin hareketi, lipidlerden daha yavaştır; hareketi kısıtlayan faktörler, diğer membran proteinleri, matriks proteinleri ve mikroflaman gibi hücresel yapısal elemanlardır.

Bir lipid çift katmanında, yağ asitlerinin hidrofob zincirleri, esnekliği oldukça az olan bir yapı sağlamak amacıyla ileri bir düzenlenme ve sıralanmaya tabi olabilirler. Isı arttıkça, hidrofob

yan zincirler daha çok sıvıyı andıran veya akışkan bir düzenlenmeyi benimseyerek düzenli halden düzensize doğru olan bir geçişe uğrarlar ki yapının düzenliden düzensize doğru geçişe uğradığı ısı, *geçiş ısı* (*faz dönüşüm sıcaklığı*)'dır:



Şekil. Biyolojik zarlarda Sıvı kristal $\rightleftharpoons$ Katı jel faz dönüşümü geçişi.

Faz değişiklikleri, dolayısıyla membranların akışkanlığı, membranların lipid bileşimine ve ısıya ileri derecede bağlıdır. Uzun ve fazla satüre olan yağ asitleri daha yüksek geçiş ısıları gösterirler, yani yapının akışkanlığını artırmak için daha yüksek ısılar gerekir; düşük ısıda lipidler katı jel durumundadırlar. Doymamış hidrokarbon zincirlerindeki çift bağlar ise fosfolipid tabakasının akışkanlığını artırır; hidrokarbon zincirlerini biraraya toplamak zorlaşır. Kolesterol, membran fosfolipidleri arasına, hidroksil grubu sulu ara yüzeyde ve molekülün kalan kısmı yaprakçık içinde yer alacak şekilde yerleşir. Esnek olmayan sterol halkası, geçiş sıcaklığının üzerindeki ısıda fosfolipidlerin açıl zincirleriyle etkileşir, bunların hareketini kısıtlar ve böylece membran akışkanlığını azaltır. Diğer taraftan sıcaklık geçiş sıcaklığına yaklaşıncaya kadar kolesterolün açıl zincirleriyle karşılıklı etkileşimi bunların birbiri ile yan yana olan dizilmelerine müdahale eder; sıvı→jel geçişinin meydana geldiği ısıyı düşürür. Kolesterol, akışkanlığın ara fazlarını oluşturarak membranlarda bir moderatör molekül gibi davranır.

Kolesterolün membranlarda önemli fonksiyonları vardır: 1) Kolesterol, iyon pompası aktiviteleri için gereklidir. 2) Kolesterol, suda çözünen ufak moleküllere karşı lipid tabakasının geçirgenliğini azaltır. 3) Kolesterol, flip-flop hareketi için enerji bariyerini azaltır; çünkü küçük polar başı, lipid çift tabakası merkezinden kolay geçer. 4) Kolesterol, membrana mekanik stabilite sağlar. Kolesterol, OH grubu ile, lipid çift tabakası içerisinde fosfolipid moleküllerinin polar başına yanaşır. 5) Kolesterol, membran akışkanlığında önemlidir; membran yapılarında katılık ve akışkanlığı düzenler. Kolesterolün yağ asidi zincirleri arasındaki sert düzlemsel yapısının akışkanlık üzerine iki türlü etkisi vardır. Katıdan sıvıya geçiş sıcaklığının altındaki sıcaklıklarda sterol yapı, yağ açıl zincirlerinin paketlenmiş tarzda düzenlenmesini engelleyerek membranın akışkanlığını artırır; geçiş sıcaklığının üzerindeki ısıda ise sterol yapı, komşu yağ açıl zincirlerinin özgür hareketlerini kısıtlayarak akışkanlığı azaltır. Kolesterol, periferik bölgelere doğru membranlara sert yapı kazandırır; membranın iç kısmına kadar uzanamaz. Lipid çift tabakasının hidrokarbon zincirlerin uçlarının olduğu santral bölge hareketin en fazla olduğu bölgedir.

Yağ asidi ve kolesterol içeriği diyet gibi birçok faktör tarafından düzenlenen membranın farklı bölgelerinde akışkanlık da farklılık gösterir. Farmakolojik ajanlar da membranları etkilemektedir. Örneğin anesteziklerin uyku getirici ve kas gevşetici özellikleri, belirli hücrelerin membran akışkanlıklarını etkilemeleri ile ortaya çıkar. Anestezikler, in vitro olarak membran akışkanlıklarını artırırlar.

Bir membranın akışkanlığı, membranın fonksiyonlarını belirgin olarak etkiler. Membran akışkanlığı arttıkça, suya ve küçük hidrofil moleküllere olan geçirgenliği artar. Belirli bir fonksiyona katılan bir integral proteinin aktif bölgesi tümü ile bu proteinin hidrofilik

bölgelerinde yer alıyorsa lipid akışkanlığının değişmesi bu proteinin aktivitesi üzerine çok küçük etki oluşturabilir; buna karşın integral proteinin aktif bölgesi bu proteinin lipid faza gömülü olan hidrofob bölgesinde yer alıyorsa lipid akışkanlığının değişmesi bu proteinin aktivitesi üzerine anlamlı bir etki oluşturur. Soğuk kanlı hayvanlar kışın kış uykusuna yatarken, biyolojik membranları sıvı kristalden katı jel haline geçer; böylece enzim etkinlikleri en alt düzeye inerek biyolojik olaylar yani yaşam yavaşlatılır. Soğuk kanlı hayvanlar, balıklar ve bakterilerin kış ve yaz aylarında biyolojik membranlarının lipid bileşimleri değişerek geçiş ısısı (faz dönüşüm sıcaklıkları) buna göre ayarlanır; yaz aylarında biyolojik membran yapılarının R gruplarında daha çok stearik asit grupları, kış aylarında ise daha çok oleik ve palmitoleik asit grupları bulunacak şekilde sentez olur.

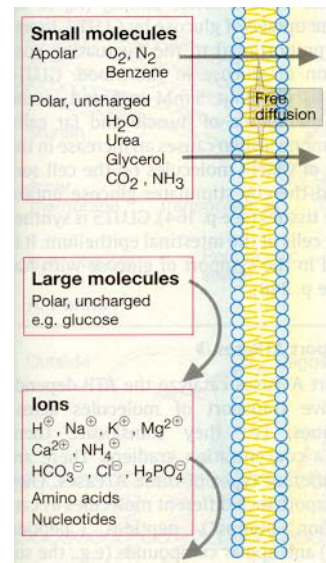
Biyolojik membranlardan madde geçişleri (Transport)

Hücre içi ve hücre dışı sıvıların içerikleri oldukça farklıdır:

	Madde	Hücre içi konsantrasyon (mM)	Hücre dışı konsantrasyon (mM)
Katyonlar	Sodyum	5-15	145
	Potasyum	140	5
	Magnezyum	0.5	1-2
	Kalsiyum	0.0001	1-2
	Hidrojen	$10^{-7.1}$ M (pH=7.1)	$10^{-7.1}$ M (pH=7.1)
Anyonlar	Klorür	5-15	110

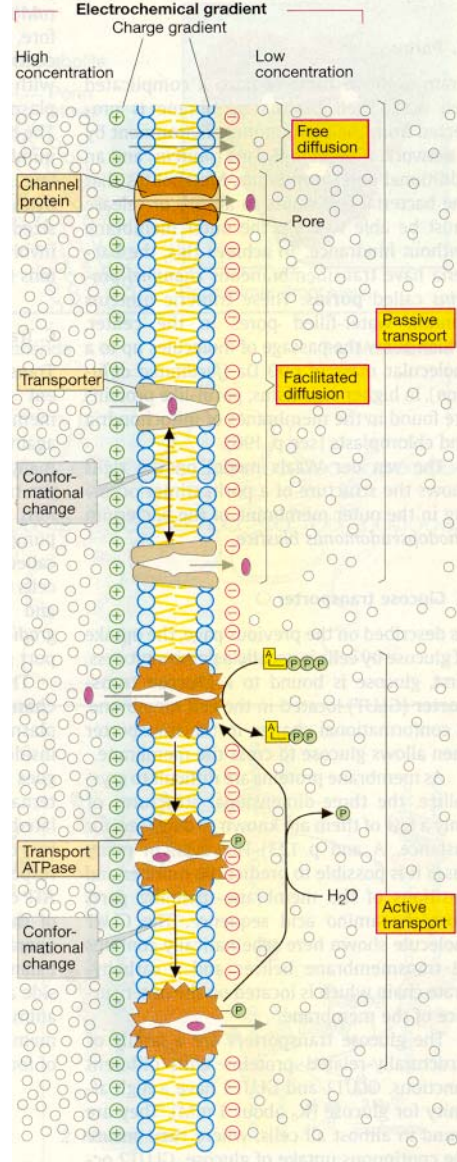
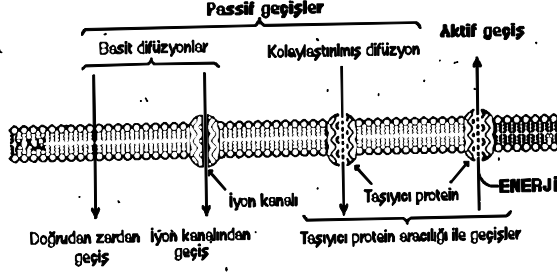
Hücre içi ve hücre dışı sıvıların içerikleri arasındaki fark hücrenin devamlılığı açısından çok önemlidir. Bu farkın devamlılığı hücre zarı tarafından sağlanır. Hücre dışında suda çözünmüş olan besin maddelerinin hücreye ulaşabilmesi için de membranı geçmeleri gerekir. Çift katlı lipid tabakasından oluşan hücre membranı suda çözünen pek çok madde için bir bariyer oluşturur; sadece su ve bazı iyonlar bu membranı kolayca geçebilir. Membrandan bir maddenin geçiş hızını belirleyen en önemli faktör maddenin lipidde çözünürlüğüdür. Oksijen, azot ve alkollerin lipidde çözünürlüğü yüksek olduğu için membranı kolayca geçerler. Lipidde çözünmeyen moleküller de yeterince küçükse aynı şekilde lipid tabakayı geçebilirler; molekül büyüdükçe geçiş azalır:

	Çapı (nm)	Relative geçirgenlik
Su molekülü	0.3	1.0
Üre molekülü	0.36	0.0006
Suda çözünmüş sodyum	0.512	0.0000000002
Glikoz	0.86	0.000009



İyonların membrandan geçmemelerinin nedeni, taşıdıkları elektrik yükleridir. Elektrik yükleri iki mekanizma ile iyonların membranalardan geçişini engellemektedir: 1) İyonlar, elektrik yükleri nedeniyle suya bağlanarak hidratlanmış iyonlar oluştururlar ve böylece iyonun çapı artar. 2) İyonun elektrik yükü çift katlı lipid tabakanın elektrik yükü ile etkileşir.

Biyolojik membranalardan madde geçişleri çeşitli şekillerde olabilir:



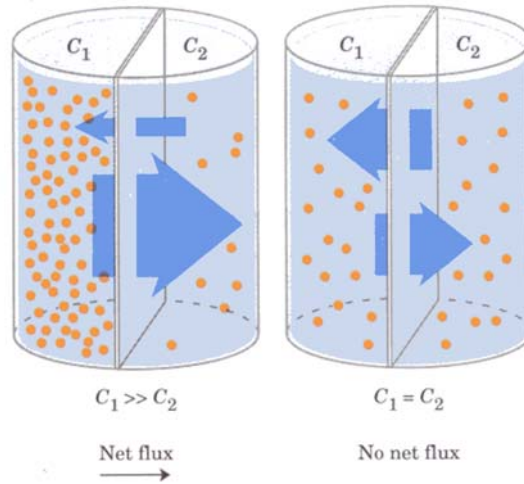
Pasif geçişler, konsantrasyon veya elektrokimyasal gradient yönünde dengeye doğru olur ve dışarıdan bir enerji gerektirmezler; aktif geçiş ise konsantrasyon veya elektrokimyasal gradientte karşı olur ve enerji gerektirir.

Membranalardan pasif geçişler

Basit diffüzyon ve iyon kanallarından geçiş

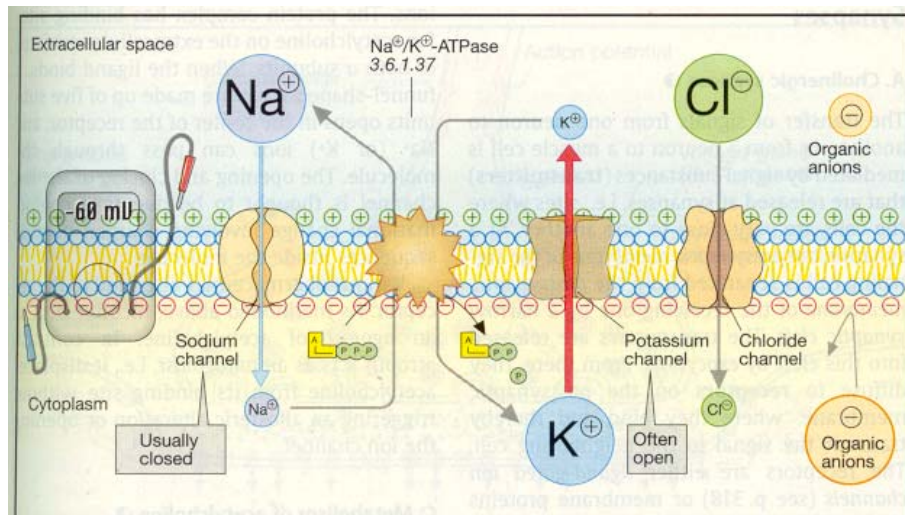
Su, alkol, üre, oksijen, azot, metan, CO₂ gibi küçük ve nonpolar moleküller biyolojik membranın fosfolipid çift katmanından veya integral proteininden diğer tarafa pasif olarak, yani hiçbir enerji gerektirmeden geçebilirler. Böyle bir geçişin olabilmesi için zarın iki

yanında konsantrasyon (derişim) gradienti veya elektrokimyasal gradientin var olması gerekir; geiş enerjisini bu gradientler sağlar:



Bir molekülün membranda uğradığı basit diffüzyona, spesifik molekülün termal ajitasyonu, membrandaki konsantrasyon gradienti ve maddenin membran çift katmanına ait hidrofob merkezdeki çözünürlüğü etki eder. Çözünürlük, eksternal sulu fazdaki bir solütün hidrofob çift katmana dahil olabilmesi için parçalanması gereken hidrojen bağlarının sayısı ile ters orantılıdır. Lipidlerde iyi çözünmeyen elektrolitler su ile hidrojen bağları oluşturmazlar, fakat elektrostatik etkileşim ile hidrasyon sonucu bir su kabuğu kazanırlar ki bu kabuğun büyüklüğü elektrolitin yük yoğunluğu ile direkt orantılıdır; büyük bir yük yoğunluğu olan elektrolitler daha büyük bir hidrasyon kabuğuna ve sonuçta daha yavaş bir diffüzyon hızına sahiptirler. Örneğin Na^+ 'un yük yoğunluğu K^+ 'dan fazladır, bundan dolayı hidrasyona uğramış Na^+ hidrasyona uğramış K^+ 'dan daha büyüktür; sonuç olarak K^+ , membrandan daha kolay geçer.

Doğal membranlarda transmembran kanalları yani seçici iyon iletileri bölgeleri oluşturan proteinlerden meydana gelmiş gözenek yapıları bulunur. Na^+ , K^+ , Cl^- ve Ca^{2+} için spesifik **iyon kanalları** tanımlanmıştır:



Kasyon ileten kanallar, ortalama 5-8 nm kadar bir çapa sahiptirler ve kanal içerisinde negatif yüklüdürler. Kanalin permeabilitesi, büyüklüğüne, hidrasyonun derecesine ve iyonun yük yoğunluğunun derecesine bağlıdır.

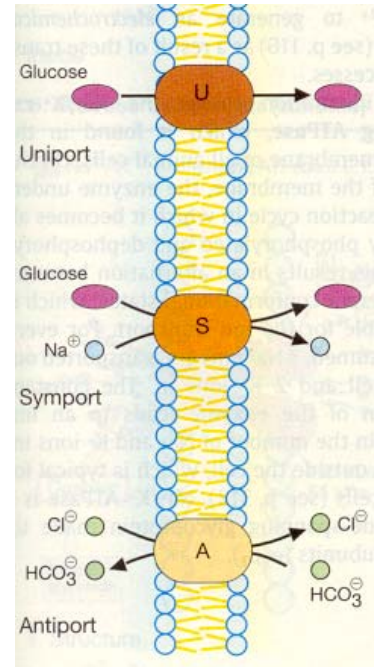
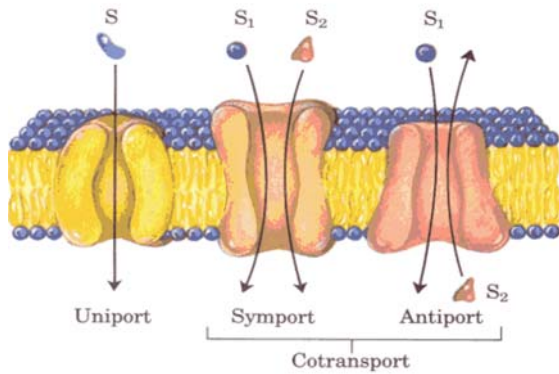
Sinir hücrelerinin membranlarında membran boyunca üretilmiş aksiyon potansiyellerinin etkisinden sorumlu olan çok iyi incelenmiş iyon kanalları bulunur. Bu kanalların bazılarının aktivitesi nörotransmitterler tarafından kontrol edilir; böylelikle kanal aktivitesi regüle olabilir. Bir iyon da diğer bir iyonla ait kanalın aktivitesini düzenleyebilmektedir; örneğin, ekstrasellüler sıvının Ca^{2+} yoğunluğundaki bir azalma membran geçirgenliğini ve Na^+ 'un diffüzyonunu artırır. Bu durum membranı depolarize eder ve sinir deşarjını tetikler ki bu da düşük serum Ca^{2+} düzeyine özgü olan hissizlik, karıncalanma ve kas krampları gibi semptomların nedenidir.

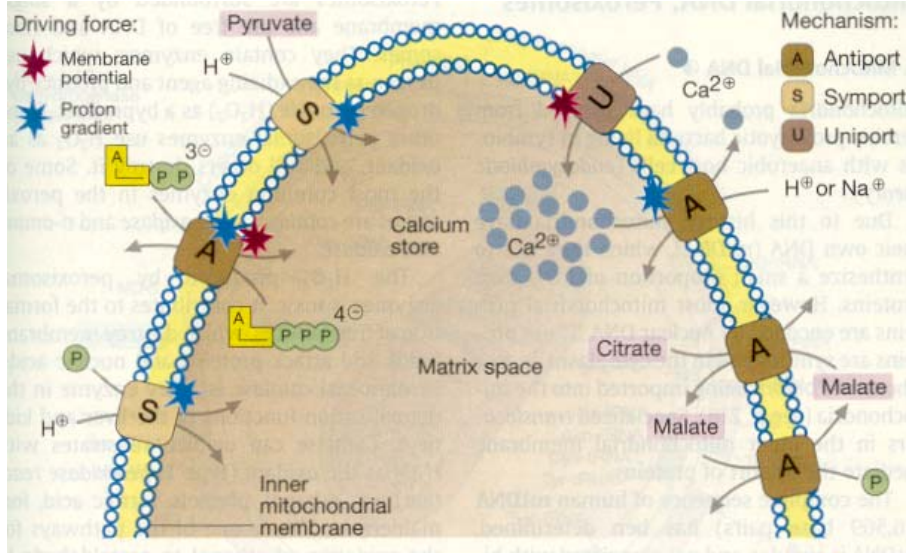
Kanallar, gelip geçici olarak açılırlar; girişler, açılma ve kapanmalarla kontrol edilir. Ligant engelli kanallarda, spesifik bir molekül reseptöre bağlanır ve kanalı açar; voltaj engelli kanallar ise membran potansiyelindeki bir değişikliğe yanıt olarak açılırlar veya kapanırlar.

Bazı mikroplar, iyonların membranlardan hareketi için mekik fonksiyonu gören ve **iyonoforlar** denen küçük organik molekülleri sentez ederler. İyonoforlar, spesifik iyonları bağlayan hidrofil merkezler içerirler ve periferik hidrofob bölgeler ile çevrilidirler ki bu düzenlenme, moleküllerin membranlarda etkin bir şekilde çözülmesine ve membran içine transvers olarak diffüzyonuna izin verir. Difteri toksini gibi mikrobik toksinler ve aktiflenmiş serum kompleman komponentleri sellüler membranlarda büyük gözenekler meydana getirebilirler ve böylece makromoleküllerin internal ortama direkt girişlerini sağlarlar.

Transport sistemleri

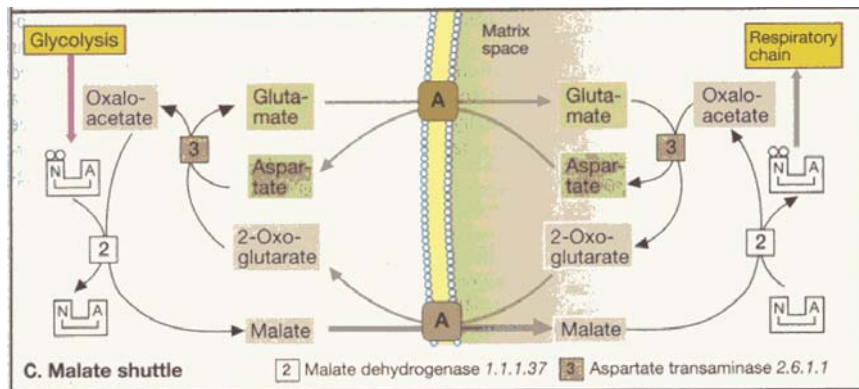
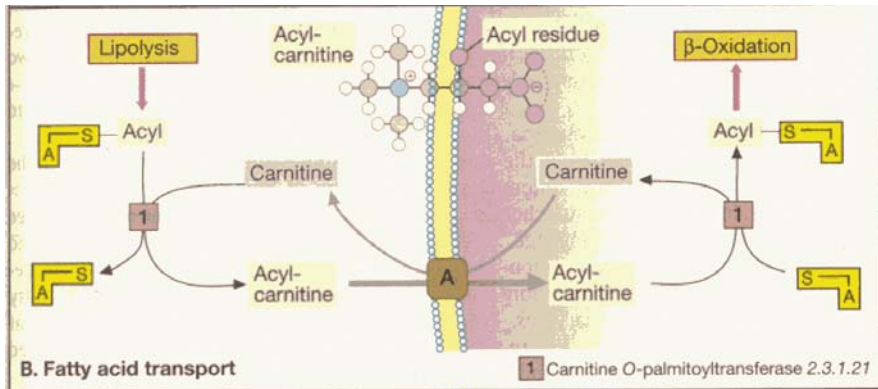
Biyolojik membranlarda madde geçişini sağlayan proteinler transport sistemlerini oluşturur. Transport sistemleri, fonksiyonel açıdan hareket eden moleküllerin sayısına ve hareketin yönüne ya da hareketin dengeye doğru veya dengeden uzak olmasına göre tanımlanabilirler. Hareket eden moleküllerin sayısına ve hareketin yönüne göre transport sistemleri, **üniport** ve **kotransport** olmak üzere iki tiptir:





Üniport sistem, tek bir tip molekölü bir yöne doğru hareket ettirir.

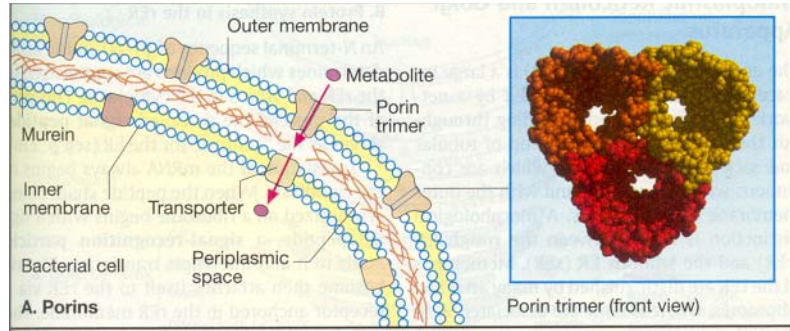
Kotransport sistemlerde, bir solütün transferi diğeri bir solütün aynı zamanda olan stokiyometrik transferine veya bunu izleyen periyottaki transferine bağımlıdır. Kotransport sistemler simport ve antiport olmak üzere iki tiptir: 1) **Simport sistem,** iki farklı molekölü aynı yönde hareket ettiren sistemdir. Bakterilerdeki proton ve şeker transportörleri, memeli hücrelerindeki Na^+ ve şeker (glukoz, mannoz, galaktoz, ksiloz, arabinoz) transportörleri, Na^+ ve amino asit transportörleri simport transportörlerdir. 2) **Antiport sistem,** iki farklı molekölü zıt yönde hareket ettiren sistemdir. Na^+ iyonu hücre içine girerken Ca^{2+} iyonunun hücre dışına çıkması antiport sistem örneğidir. Özellikle uzun zincirli yağ asitlerinin ve $NADH$ 'in mitokondriye alınmasında antiport sistemler önemli rol oynar:



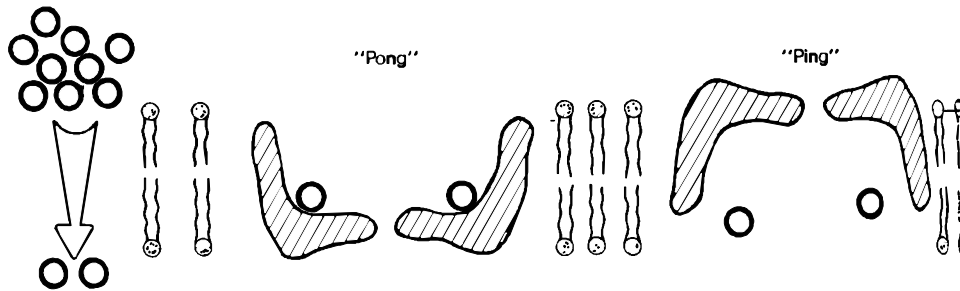
Kolaylaştırılmış diffüzyon

Bazı spesifik solütler, büyüklük, yük ve ayrışma katsayılarından beklenebileceğinden daha hızlı olarak, elektrokimyasal gradientleri boyunca membranlardan diffüze olurlar ki bu geçiş kolaylaştırılmış diffüzyon olarak tanımlanan bir şekilde olur.

Kolaylaştırılmış diffüzyon ile membranlardan geçiş başlıca üç şekilde olabilir: 1) Membranı tümüyle kateden ve **porinler** diye adlandırılan kanal proteinleri vasıtasıyla. 2) Molekül ağırlığı ve tipine göre farklı olan taşıyıcı proteinler vasıtasıyla. 3.) Proteinlerin flip-flop hareketi vasıtasıyla.

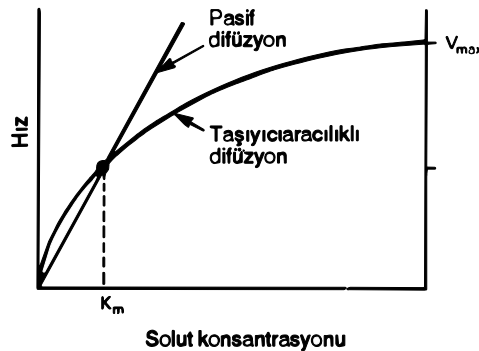


Kolaylaştırılmış diffüzyon, en iyi bir pin pon mekanizması ile açıklanır. Bu modelde, taşıyıcı protein iki temel konformasyonda bulunur. “Pon” durumunda, protein, solütün yüksek konsantrasyonu ile karşı karşıyadır ve solütün molekülleri taşıyıcı proteinde spesifik bölgelere bağlanırlar. Bundan sonra taşıyıcı protein konformasyonel değişikliğe uğrar ve solütün düşük konsantrasyonu ile karşı karşıya gelerek “pin” durumunu alır; solüt, düşük konsantrasyonlu tarafa salıverilir ve böylece transport gerçekleşir:



“Pin” durumunda boşalmış olan taşıyıcı, sonraki döngüyü tamamlamak için orijinal konformasyonu olan “pon” durumuna döner.

Kolaylaştırılmış diffüzyon sistemlerinin pek çoğu stereospesifiktir fakat basit diffüzyonda olduğu gibi, metabolik enerji gereksinimi yoktur. Ancak kolaylaştırılmış diffüzyon, basit diffüzyondan farklı olarak bir üniport sisteme sahiptir ve hızı doyurulabilir:



Glukoz ve amino asitlerin membranlardan geçişi kolaylaştırılmış diffüzyonla olmaktadır.

Solütlerin hücelere kolaylaştırılmış diffüzyon ile olan giriş hızlarını şu faktörler belirler: 1) Membrandaki konsantrasyon gradienti. 2) Mevcut taşıyıcı miktarı ki hormonlar, kolaylaştırılmış diffüzyonu, mevcut olan transportörlerin sayısını değiştirerek düzenlerler. Örneğin insülin, yağ doku ve kastaki glukoz transportörünü, intrasellüler bir depoya ait olan transportörleri devreye sokarak artırır. İnsülin, aynı zamanda karaciğer ve diğer dokulardaki amino asit transportunu da kolaylaştırır. 3) Solüt-taşıyıcı etkileşiminin hızı. 4) Hem yüklü hem yüksüz taşıyıcı için konformasyonel değişikliğin hızı.

Aktif transport

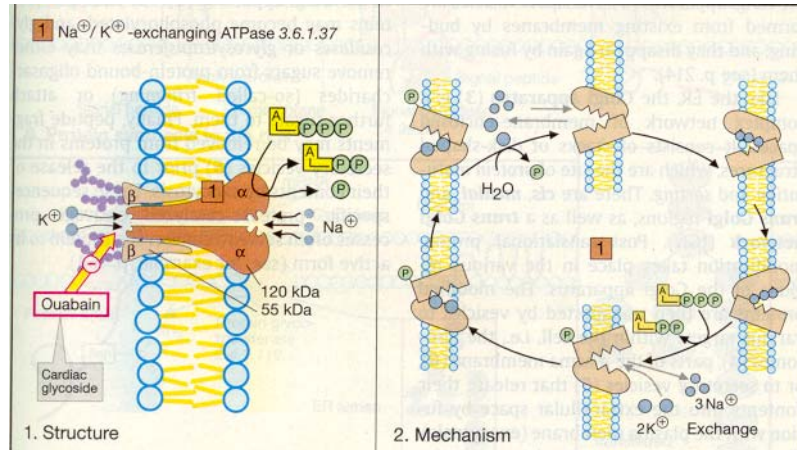
Aktif transport, moleküllerin termodinamik dengeden uzağa yani konsantrasyon veya elektrokimyasal gradientin zıt yönünde taşınmaları açısından diffüzyondan farklıdır; bundan dolayı enerji gerektirir. Aktif transport için gereken enerji, ATP'nin hidrolizinden, elektron hareketinden veya ışıktan sağlanabilir.

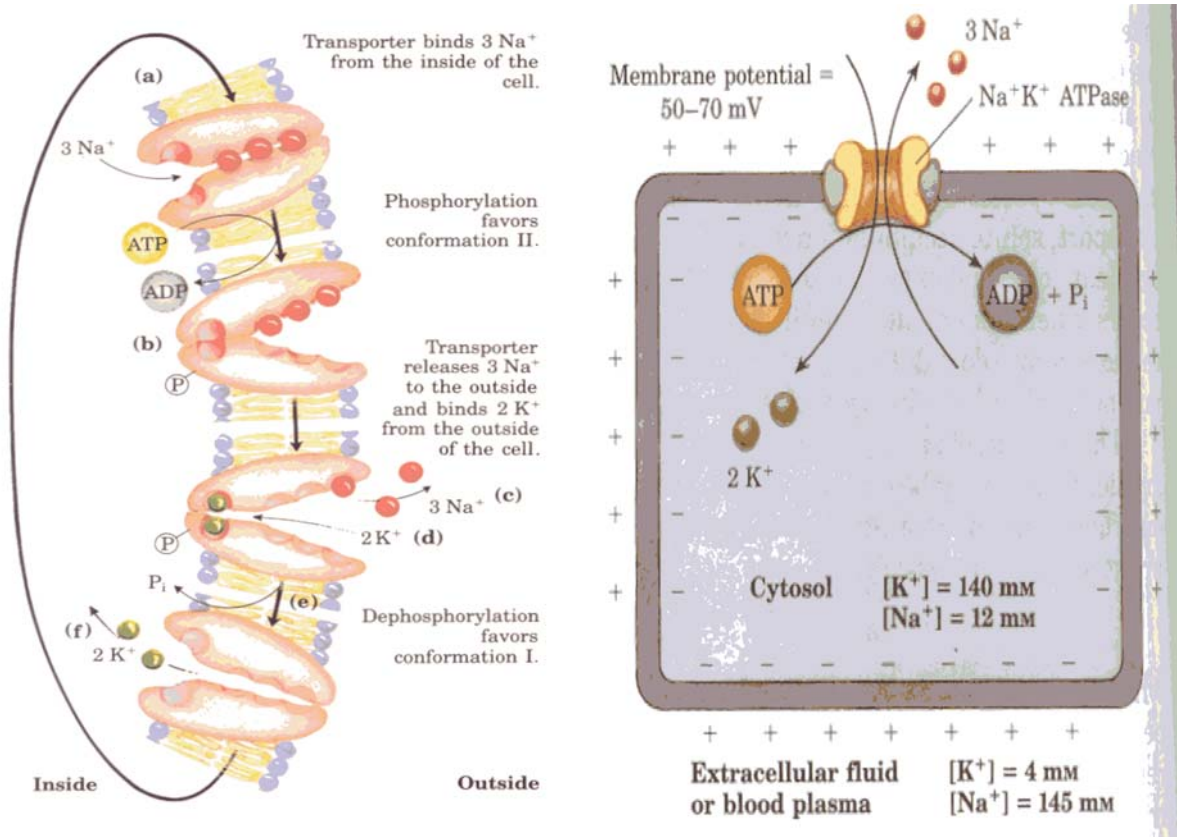
Aktif transport ile biyolojik sistemlerde elektrokimyasal gradientlerin devamlılığı sağlanır. Biyolojik sistemlerde elektrokimyasal gradientlerin devamlılığının sağlanması o derece önemlidir ki belki de bu olay bir hücreye ait total enerji tüketiminin %30-40'ını oluşturur.

Genellikle hüceler, hücre içi ortamda net bir negatif elektriksel potansiyel ile bir arada düşük bir intrasellüler Na^+ konsantrasyonu ve yüksek bir intrasellüler K^+ konsantrasyonu sağlarlar:

Madde	Ekstrasellüler sıvı	Intrasellüler sıvı
Na^+	140 mmol/L	10 mmol/L
K^+	4 mmol/L	140 mmol/L
Ca^{2+} (serbest)	2.5 mmol/L	0.1 $\mu\text{mol/L}$
Mg^{2+}	1.5 mmol/L	30 mmol/L
Cl^-	100 mmol/L	4 mmol/L
HCO_3^-	27 mmol/L	10 mmol/L
PO_4^{3-}	2 mmol/L	60 mmol/L
Glukoz	5.5 mmol/L	0-1 mmol/L
Protein	2 g/dL	16 g/dL

İntrasellüler ve ekstrasellüler arasında gradientleri sağlayan Na^+/K^+ ATPaz pompasıdır. Na^+/K^+ ATPaz pompası, membrana bağımlı Na^+/K^+ ATPaz tarafından her ATP molekülünün ADP'ye hidrolizi sırasında 3 Na^+ iyonunun hücre içinden dışarıya ve 2 K^+ iyonunun dışarıdan hücre içine hareketini sağlar:





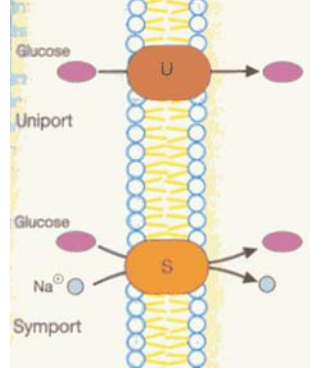
Na⁺/K⁺ ATPaz, bir integral membran proteinidir ve aktivite için fosfolipidleri gerektirir. **Na⁺/K⁺ ATPaz** membranın sitoplazmik tarafında hem ATP hem Na⁺ için katalitik merkezlere sahiptir; ancak K⁺ bağlayıcı konum membranın ekstrasellüler tarafına yerleşmiştir. Ouabain, ekstrasellüler bölgeye bağlanarak **Na⁺/K⁺ ATPaz**'ı kısıtlar ki bu kısıtlama, ekstrasellüler K⁺ tarafından antagonize edilebilir.

Kolaylaştırılmış difüzyon ve aktif transport pek çok özelliği paylaşırlar; benzerliğin söz konusu olduğu noktalar şöyledir: 1) Solüt için spesifik bir bağlanma bölgesi vardır. 2) Taşıyıcı, satüre olabilir; bundan dolayı bir maksimum transport hızına (V_{max}) sahiptir. 3) Solüt için bir bağlama sabitesi (K_m) vardır ve sonuçta tüm sistemin bir K_m'si vardır. 4) Yapısal olarak benzer olan yarışmalı inhibitörler transportu bloke ederler.

Kolaylaştırılmış difüzyon ile aktif transport arasındaki temel farklar şunlardır: 1) Kolaylaştırılmış difüzyon iki yönlü işlerlik gösterebilir, halbuki aktif transport genelde tek yönlüdür. 2) Aktif transport, her zaman bir elektriksel veya kimyasal gradiente karşı meydana gelir ve bundan dolayı enerji gerektirir.

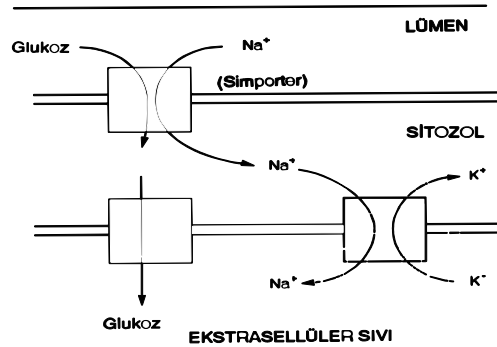
Nöronal hücrelerin yüzeyini oluşturan membran, bir iç ve dış voltaj asimetrisi yani elektriksel potansiyel meydana getirir ve elektriksel olarak uyarılabilir. Membran spesifik bir membran reseptörünün aracılık ettiği kimyasal bir sinyal tarafından uygun bir şekilde uyarıldığında membrandaki geçitler açılarak K⁺'un dışarı akışı olsun olmasın Na⁺ veya Ca²⁺'un hücre içine olan hızlı akışına izin verirler; böylece voltaj farkı hızla ortadan kalkar ve membranın bu parçası depolarize olur. Ancak gradient, membrandaki iyon pompalarının etkisi sonucu hızla eski durumuna döndürülür. Geniş membran alanları depolarize olunca, elektrokimyasal bozukluk membran boyunca aşağı doğru dalgalar şeklinde yayılarak bir sinir impulsu üretir.

Glukozun transportu çeşitli mekanizmaları kapsar:



Glukozun hücre dışı sıvılardan sitoplazmaya geçişi kolaylaştırılmış diffüzyon ile olur; bu, enerji gerektirmeyen ve simport türden bir geçiştir. Simport türden geçişte glukoz, hücre içine Na^+ ile birlikte geçer. Taşıyıcı proteinin iki bağlanma yeri vardır; birine glukoz diğerine Na^+ bağlanır. Na^+ 'un hücre dışında ve hücre içinde büyük konsantrasyon farkından dolayı elektrokimyasal gradienti büyüktür ki bu, Na^+ 'un öncelikle hücre içine geçmesine neden olur; Na^+ , arkasından glukozu da sürükler. Hücre içine geçen Na^+ , Na^+/K^+ ATPaz pompası ile hücre dışına çıkartılır. *İnsülin, taşıyıcı proteini etkinleştirerek glukozun hücre içine girişini hızlandırır.*

Hücre içinde biriken glukozun farklı bir yüzeyden bir dengeye doğru hareketi, üniport türden bir geçiştir ki bu durum, intestinal ve renal hücrelerde meydana gelir:

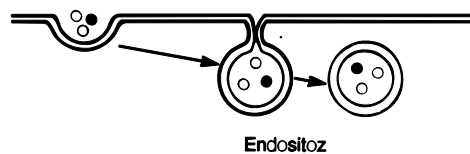


Makromoleküllerin plazma membranından geçişi

Endositoz

Endositoz, hücrelerin büyük molekülleri almaları olayıdır ki bu büyük moleküllerin bazıları polisakkarit, protein ve polinükleotidler gibi, besinsel elemanların kaynağı olabilirler.

Tüm ökaryotik hücreler plazma membranlarının bir kısmını devamlı olarak bünyelerine almaktadırlar. Plazma membranının segmanları ekstrasellüler sıvı ve içeriğinin küçük bir bölümünü çevreleyecek şekilde invagine olunca, endositotik veziküller meydana gelir; invaginasyonun orijinal konumunda plazma membranlarının kaynaşması sonucunda vezikül boynu kapatılınca vezikül yapıdan kopar:

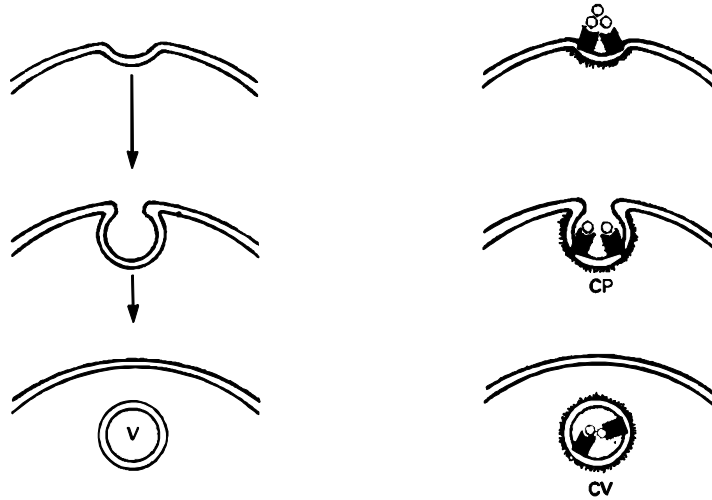


Endositotik veziküllerin çoğu hidrolitik enzimler içeren, bundan dolayı intrasellüler atıkların temizliği için farklılaşmış organeller olan primer lizozomlar ile kaynaşarak sekonder lizozomları oluştururlar. Makromoleküler içerik, amino asitler, monosakkaritler ve nükleotidleri açığa çıkarmak üzere sindirilir ve tekrar sitoplazmada kullanılmak üzere veziküllerden dışarı diffüze olur.

Endositoz, genelde ATP'nin hidrolizinden olmak üzere enerjiyi, ekstrasellüler sıvıda Ca^{2+} ve hücre kontraktıl elemanlarını gerektirir. Endositozun fagositoz ve pinositoz olmak üzere iki genel tipi vardır.

Fagositoz, makrofajlar ve granulositler gibi farklılaşmış hücrelerde olur; virüs, bakteri, hücreler veya yıkılım ürünleri gibi büyük partiküllerin alınımı ile ilişkilidir.

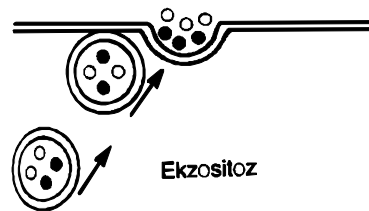
Pinositoz, tüm hücelere ait bir özelliktir ve sıvı ile sıvı içeriğinin hücresel alınımına yönelik bir olaydır. Pinositozun, sıvı faz pinositozu ve absorptif pinositoz olmak üzere iki tipi vardır. Sıvı faz pinositozu, küçük veziküllerin oluşumu ile başarılı, solüt alınımının sadece bu solütün çevre ekstrasellüler sıvı ortamındaki yoğunluğu ile orantılı olduğu selektif olmayan bir olaydır; absorptif pinositoz, plazma membranında kendilerine ait sınırlı sayıda bağlayıcı konumlar bulunan makromoleküllerin alınımından primer olarak sorumlu olan reseptör aracılıklı selektif bir olaydır:



Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve reseptörü, LDL reseptörünü barındıran örtülü oyuklar aracılığı ile hücre içine alınırlar. LDL ve reseptörünü içeren endositotik veziküller hücrede kaynaşarak lizozomları oluştururlar. Reseptör açığa çıkar ve tekrar hücre membranı yüzeyindeki döngüye girer; fakat LDL apoproteini yıkılır, kolesterol esterleri metabolize olurlar. Muhtelif hormonlar dahil diğer makromoleküller absorptif pinositoza maruzdurlar ve içeriklerini lizozomlara değil Golgi sistemi gibi diğer intrasellüler konumlara ulaştıran reseptozomları oluştururlar

Ekzositoz

Ekzositoz, makromoleküllerin hücreden dışa salınması olayıdır:



Ekzositoz olayı, Golgi aygıtında sentezlenen komponentlerin veziküller içerisinde plazma membranına taşınması sırasında meydana gelen membranın yeniden şekillenmesi olayına da katkıda bulunur. Ekzositoz sinyali, sıklıkla hücre yüzey reseptörüne bağlandığı zaman Ca^{2+} konsantrasyonunda lokal ve geçici bir değişikliği indükleyen bir hormondur; Ca^{2+} , ekzositozun tetiğini çeker.

Ekzositoz ile salıverilen moleküller üç kategoriye ayrılırlar: 1) Hücre yüzeyine bağlanan ve periferik proteinlere dönüşenler; örneğin, antijenler. 2) Ekstrasellüler matriksin bir kısmı olanlar; örneğin, kollajen ve glikozaminoglikanlar. 3) Ekstrasellüler sıvıya girerek diğer hücreleri haberdar edenler; örneğin insülin, parathormon ve katekolaminler, uygun uyarılar geldiği zaman salınmak üzere granüllerde paketlenirler.

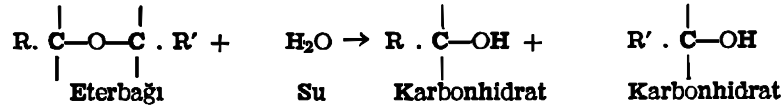
Hücrede meydana gelen biyokimyasal olaylar

Organizmada sayısız çoklukta kimyasal reaksiyon meydana gelir; fakat bunları birkaç sınıfta toplamak olanaklıdır. Hidroliz, kondensasyon, fosfat grubu transferi ve oksidoredüksiyon reaksiyonları organizmada sıklıkla gerçekleşen kimyasal olaylardır.

Hidroliz

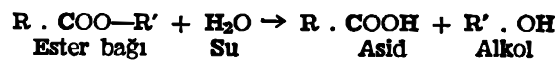
İki molekül arasından bir mol su çıkmasıyla meydana gelen eter, ester ve peptit bağlarının su alarak yıkılması ve molekülün, olduğu maddelere ayrılması olayına **hidroliz** denir.

Disakkaritlerin ve polisakkaritlerin yapılarındaki glikozid bağının (eter bağı) hidrolizle yıkılması, bunların yapı taşları olan küçük molekülü karbonhidratların açığa çıkmasını sağlar:



Sulu asitlerle ısıtarak karbonhidrat moleküllerindeki eter bağlarını yıkmak olanaklıdır. Aynı olay, vücut sıcaklığında özel karbonhidrat enzimleriyle de gerçekleştirilebilir ki, sindirim sisteminde büyük çapta gerçekleşen enzim ile hidrolize poli- ve disakkarit sindirimi denir.

Yağların yapısında bulunan ester bağının hidrolizle yıkılmasıyla gliserol ve yağ asitleri, karbonhidratların fosfat esterlerindeki ester bağının hidrolizle yıkılmasıyla fosfat ve karbonhidratlar; genel bir ifadeyle ester bağının hidrolizle yıkılmasıyla alkol ve asit meydana gelir:



Yağlar asit ve alkalilerle, fosfat esterleri ise asitlerle ısıtmak suretiyle hidroliz edilebilirler. Sindirim sisteminde ve organizma dokularında yağlardaki ester bağları lipaz adlı enzimlerle, dokulardaki fosfat esterleri fosfatazlarla yıkılarak bunları oluşturan ürünler serbest hale geçer. Aynı enzimler, vücut sıcaklığında deney tüplerinde de aynı maddelerin hidrolizini sağlarlar.

Protein ya da polipeptitlerdeki, peptitlerdeki peptit bağlarının yıkılması, bunların yapı taşları olan amino asitlerin açığa çıkmasını sağlar. Amino asitleri elde etmek için protein ya da peptitlerin kuvvetli asitlerle ya da alkalilerle uzun süre kaynatılması sık başvurulan bir yöntemdir. Proteinaz enzimleriyle protein çözeltilerini vücut sıcaklığındaki etüvlerde reaksiyona sokmakla da amino asitler elde edilebilir. Sindirim kanalında aynı şey büyük çapta olur; proteinler ve peptitler amino asitlere yıkılırlar ki bu olay, protein sindirimi olarak bilinir.

Kondensasyon

Küçük moleküllerin, türlerine göre, birbiriyle reaksiyona girerek ester, eter, peptit bağlarıyla bağlanmalarına **kondensasyon (biyosentez)** denir.

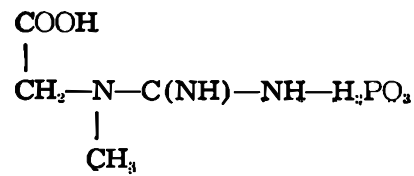
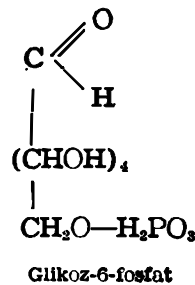
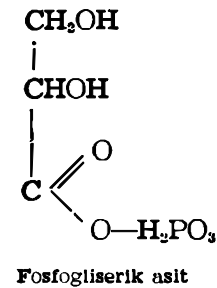
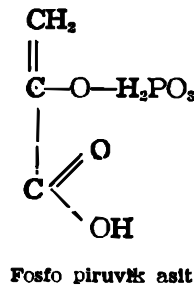
Kondensasyon reaksiyonlarında her bağ oluşumu, bu bakımdan uygun iki molekülden bir su çıkmasıyla birlikte olur.

Kondensasyon reaksiyonları, endergonik reaksiyonlardır; gerekli enerji, bu endergonik reaksiyonla aynı zamanda meydana gelen ekzergonik bir reaksiyondan sağlanır. Hücrede peptit, O-glikozid ve N-glikozid, ester bağlarının oluşması için gerekli enerji, ATP'den alınır; bağ sentezine kenetli olarak meydana gelen ATP hidrolizinin mekanizması, bağdan bağa değişir.

Fosfat taşınması

Organizmada birçok madde (başta karbonhidratlar), reaksiyona girebilmek için önce fosforillenmiş yani fosfat esterleri oluşmuş olması gerekir. Fosforik asitle direkt bir esterleşme söz konusu olmadığından, bu tür maddelere, fosfat vericiler fosfat kalıntısı ($-H_2PO_3$) sağlar; fosfat vericilerden fosfat bağları çözülür ve gerekli moleküle verilir. Molekülün fosfat kalıntısını bağlayabilmesi için gereken enerji, fosfat vericilerdeki fosfat bağlarının çözülmesi sırasında ortaya çıkar ve fosfat kalıntısı ile, fosforillenme reaksiyonuna taşınır.

Fosfat vericiler, kapsadıkları fosfat kalıntısı sayısına göre iki grupta toplanabilirler: Birinci grup fosfat vericiler, molekülündeki enol, karboksil, hidroksil ya da amino gruplarının 1 hidrojeni yerine 1 fosfat kalıntısı içerenlerdir ki bunlar aynı sıraya göre enol fosfat (örneğin, fosfoenolpirüvik asit), açıl fosfat (örneğin, fosfoglisarik asit), fosfat esterleri (örneğin, glukoz-6-fosfat), fosfamidler (örneğin, kreatin fosfat)'tır:

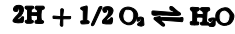


İkinci grup fosfat vericiler, bir nükleoziddeki pentozun bir alkol grubunun bir hidrojeni yerine bir difosfat (pirofosfat) kalıntısı ya da trifosfat kalıntısı içerenlerdir ki başlıcaları adenozin difosfat (ADP) ve adenozin trifosfat (ATP)'tır.

Oksidoredüksiyon reaksiyonları

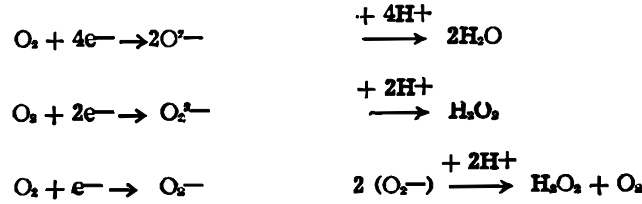
Bir maddenin oksitlenmesi, elektron kaybetmesi; indirgenmesi ise elektron kazanması diye tarif edilebilir.

Moleküler hidrojenin (H₂) oksitlenmesi şöyle olur:



Ortaklanmış bir elektron (e⁻) çifti oksijence kazanılmış; hidrojen ise elektron kaybetmiştir.

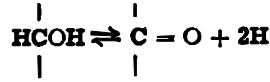
Bir oksijen molekülü (O₂) indirgendiği zaman 4, 2 ya da 1 elektron alabilir; 4 elektronla oksijen iyonu, 2 elektronla peroksit iyonu, 1 elektronla ise süperoksit iyonu oluşur:



İnorganiklerin oksitlenmesiyle pozitif yüklü iyonlar oluşur:

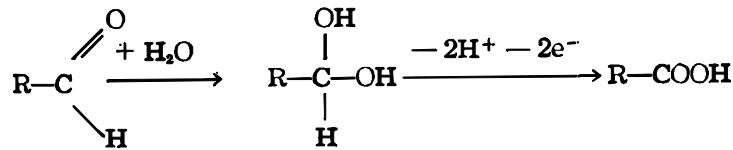
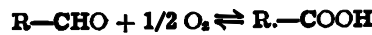


Alkolün oksitlenmesiyle primer alkol grubundan aldehit, sekonder alkol grubundan keton oluşur:

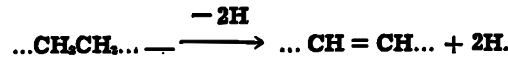


$2\text{H} = 2\text{H}^+ + 2\text{e}^-$ demek olduğundan, 2e^- ve 2H^+ molekülden ayrılmıştır.

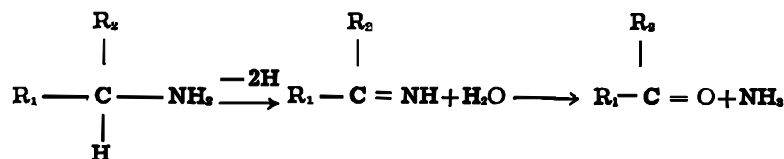
Aldehitin oksitlenmesiyle karboksilik asit oluşur; bunun esası, aldehitin hidrate olmuş şeklinden hidrojen atomu çıkmasıdır:



Alkilin oksitlenmesiyle alkilen oluşur:

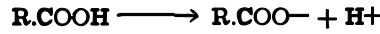


Primer aminin dehidrojenizasyonu sırasında bir çift bağ meydana gelir; imin oluşur. İmin sabit değildir; su ile keton (R₁=H ise aldehit) ve amonyağa hidroliz olur:



Türlü örneklerin incelenmesiyle, oksitlenmede elektron kaybının esas olduğu, organik maddelerde elektronla beraber H^+ iyonunun molekülden ayrıldığı görülür ki organik maddelerde elektronla beraber H^+ iyonunun molekülden ayrılması **dehidrojenizasyon** olarak tanımlanır.

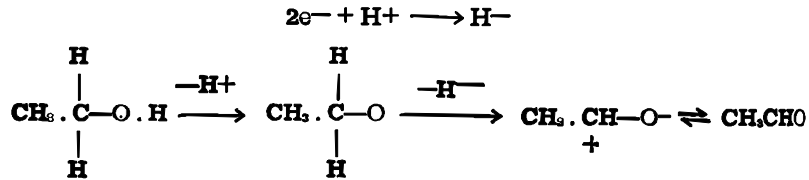
Yalnız başına bir H^+ ’nin bir molekülden uzaklaşması bir oksitlenme değil, sadece bir iyonlaşmadır:



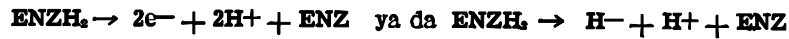
Bu örnekte, molekülden bir proton uzaklaşmış, fakat elektron oksijende kalmıştır.

Organik maddelerin indirgenmesinde, elektron alınmasıyla H^+ alınmasının beraber gittiği anlaşılır.

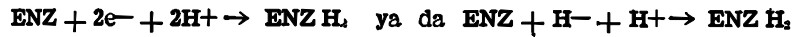
Son yıllardaki incelemelerden anlaşıldığına göre oksitlenmelerde H^+ ve e^- ’nin uzaklaşması bir sıraya bağlıdır; önce proton (H^+), daha sonra elektron (e^-) uzaklaşır. En sık rastlanan oksitlenmeler, molekülden $2H$ yani $2H^+$ ve $2e^-$ uzaklaşması biçimindedir. Örneğin, etanolün oksitlenmesi sırasında ilk basamakta bir proton uzaklaşır ve alkolat meydana gelir; ikinci basamakta ikinci bir protonla beraber iki elektron uzaklaşır ki bunların üçü birleşip bir hidrit iyonu (H^-) bileşimiyle molekülden ayrılır:



Organizmada enzimatik oksitlenme reaksiyonları da aynı mekanizma ile gerçekleşir:



Enzimatik indirgenme reaksiyonları şöyle olur:

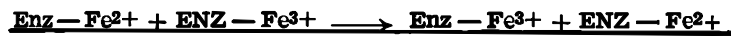


Elektron kaybı ve beraberinde hidrogen iyonu kaybı, ancak ortamda bunları alabilecek bir cismin bulunmasına bağlıdır. Örneğin, küpro bakır (Cu^+), ortamdaki ferri demire (Fe^{3+}) elektron verir; böylece kendi küpri bakıra (Cu^{2+}) oksitlenirken demir de elektron alarak ferro demire (Fe^{2+}) indirgenir:



Bu sistemde demir bir oksitleyici (oksitleme etkeni), bakır ise bir indirgeyici (indirgeme etkeni)’dir.

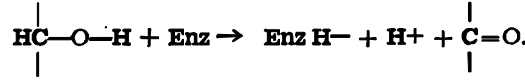
Bu esaslar, birçok biyomolekül ve bazı enzimler için de aynen geçerlidir. Bir enzimin taşıdıklarından yalnızca elektronları alabilecek enzimler vardır:



Bir enzimin taşıdığı hem elektronları ($2e^-$) hem protonları ($2H^+$) yani total olarak H_2 ’yi alabilme yeteneği olan enzimler vardır:

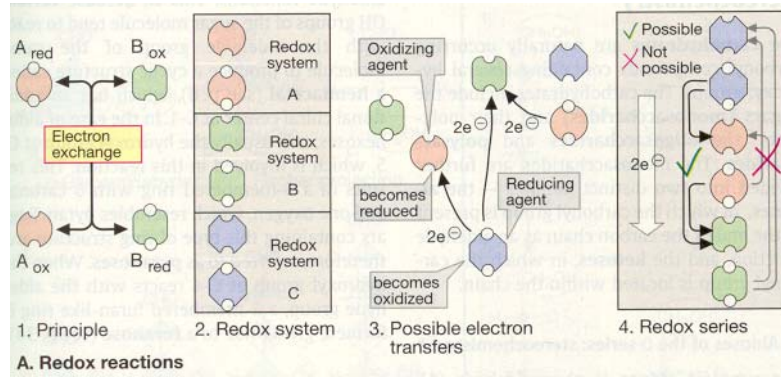


Bunlardan başka, oksitlenecek bir maddeden ayrılan hidrit iyonunu (H^-) doğrudan doğruya alabilen enzimler de bilinir:

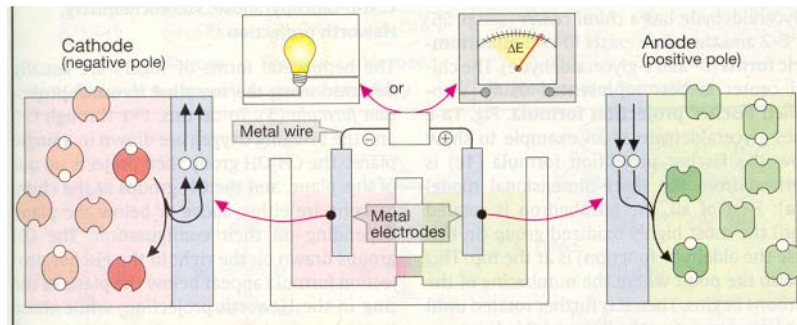


Bu örneklerden iyice anlaşılacağı üzere, oksitlenme ve indirgenme birbirine sıkı bağlı ve el ele giden olaylardır.

Elektron ve protonun ya da hidrit iyonunun sadece çıktığı veya sadece girdiği formülle gösterilebilen her reaksiyona termodinamikte birer *yarım reaksiyon* denir. Buna göre, oksitlenme ve indirgenme birer yarım reaksiyondur; ancak ikisi bir araya geldiğinde birbirini tamamlar ve tam teaksiyon olur. Oksitlenen ve indirgenen iki maddeyi içeren bir ortama **redoks sistemi** denir. “redoks” kelimesi, *redüksiyon* ve *oksidasyon* kelimelerinin ilk hecelerinden türemiştir. Oksitlenenden indirgenene doğru elektron taşınması olduğu zaman, bir redoks süreci (redoks reaksiyonu) söz konusudur:



Maddelerin elektron alma ve verme gücünün ölçüsü, **redoks potansiyeli** adını alır ki bu, iki sistem arasındaki elektrik potansiyelini (gerilimi) ölçmekle saptanır:



Her redoks sisteminin potansiyeli, sıfır olarak kabul edilen bir **standart redoks sisteminin** ($1/2\text{H}_2/\text{H}^+ + \text{e}^-$) potansiyeli ile karşılaştırılarak ölçülür. Bazı redoks sistemlerinin ölçülen redoks potansiyelleri şöyledir:

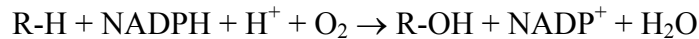
Redoks sistem: (Oksitl./İndirg.)	Redoks potansiyeli (E _o volt'lar)
β-Ketobütirat / β-Hidroksibütirat	− 0.27
Pirüvat / Laktat	− 0.19
Oksalasetat / Malat	− 0.17
Fümarat / Süksinat	+ 0.03
Oksijen / Su	+ 0.82

Oksidoredüksiyon enzimlerinin organik molekülden uzaklaştırdıkları ve aktardıkları elektronlara ve hidrojen iyonlarına **indirgeme ekivalanları** denir. Vücuttaki oksidoredüksiyon olaylarını başlıca üç türe ayırmak olanaklıdır: 1) İndirgeme ekivalanları taşınımı direkt (dolaysız) olan oksidoredüksiyonlar. 2) İndirgeme ekivalanları taşınımı indirekt (dolaylı) olan oksidoredüksiyonlar. 3) İndirgeme ekivalanları ayrılması olmadan gerçekleşen oksidasyonlar.

İndirgeme ekivalanları taşınımı dolaysız olan biyolojik oksidasyonları gerçekleştiren enzimler, **oksidazlardır**; bunlar, molekülden aldığı elektronu ve H^+ 'nu yalnız havanın moleküler oksijenine (O_2) verebilirler. Oksidazlar, bakırlı enzimlerdir; fenoller kinona ve tirozin amino asidini derinin ve saçın renkli pigmenti olan melanine çeviren tirozinaz (fenolaz) ile adrenalin ve tiramin gibi monoaminleri oksitleyen monoaminooksidaz bunlardandır; fenolaz ile su (H_2O) oluşur, monoaminooksidaz ile hidrojen peroksit (H_2O_2) oluşur.

İndirgeme ekivalanları taşınımı dolaylı olan biyolojik oksidoredüksiyonların gerçekleşmesinde molekülden aldıkları indirgeme ekivalanlarını moleküler oksijen (O_2) yerine başka substrata aktarabilen **anaerobik dehidrojenazlar**, adı geçen ekivalanları hem oksijene hem başka substrata taşıyabilen **aerobik dehidrojenazlar** ve yine o ekivalanların yalnız elektron kısmını yalnız havanın oksijenine aktarabilen **hemoproteinli oksidazlar** el ele rol alırlar. Böylece basamak basamak işleyen bir zincirleme reaksiyon sonunda elektron ve H^+ , oksijene taşınmış olur. Bu tip oksidoredüksiyon vücutta çok büyük çapta olur; karbonhidratlar, protein amino asitleri ve lipidler bu yoldan dehidrojenasyona ve oksitlenmeye uğrarlar ve önemli miktarda enerji elde edilir.

İndirgeme ekivalanları ayrılmasıyla olmayan oksidasyonları gerçekleştiren enzimler **oksijenazlardır**. Oksijenazların **dioksijenaz** denen bir türü, bir oksijen molekülünü (O_2) tam olarak substrata yerleştirebilir. Oksijenazların **monooksijenaz** denen bir türü ise oksijen molekülünün bir atomunu oksitlenecek moleküle ekler ve böylece hidroksilaz görevi görür; diğer oksijen atomunu indirgeme ekivalanı verebilecek maddelerin ya da koenzimlerin yardımıyla suya indirgetir:



Metabolizmaya giriş

Canlıda oluşan ve devam eden fiziksel ve kimyasal olayların tümüne birden **metabolizma** adı verilmektedir.

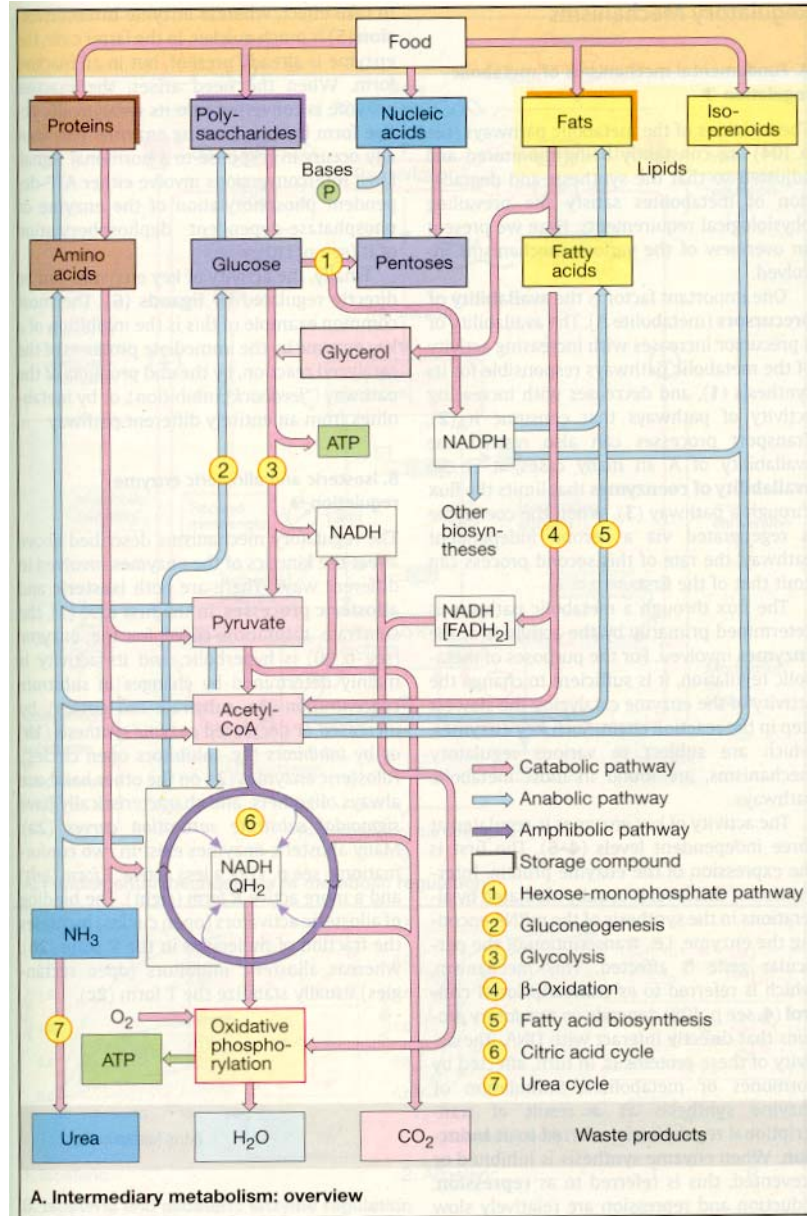
Metabolizma, yunanca kökenden gelen bir kelime olup devirsel olarak tekrar eden olaylar anlamına gelmektedir. Metabolizma, hayatsal olayları fiziksel ve kimyasal yönleriyle ele alan ve inceleyen bir bilim dalıdır.

F.C.BİNG'e göre metabolizma kelimesini ilk defa 1878'de "Tekstbook of Physiology" kitabında kullanan Sir Michael FOSTER olmuştur. Amerika'da biyokimyanın öncüsü sayılan Yale Üniversitesinden Russel H. CHITTENDEN, metabolizma kelimesini ilk defa 1885 yıllarında bir bilimsel yayında kullanmıştır.

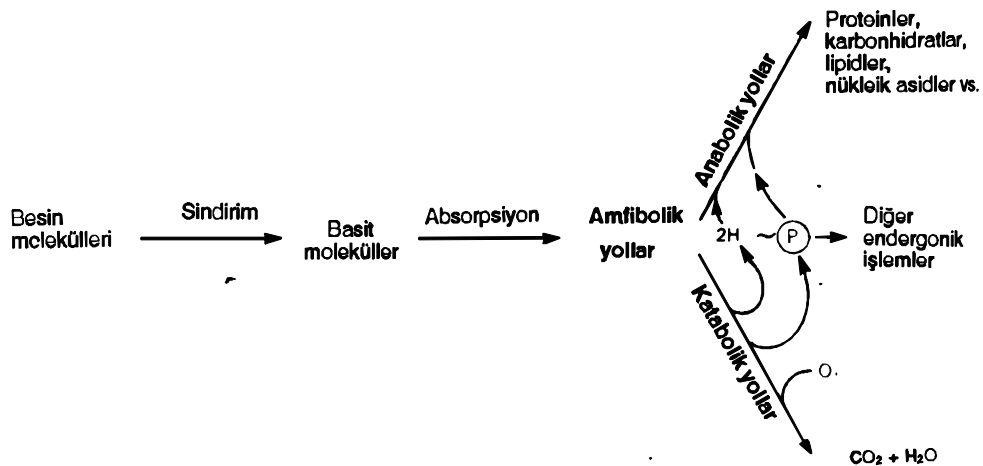
Hücrelerdeki kimyasal reaksiyonlar enzimler tarafından katalizlenmektedir. Biz, enzimler tarafından katalizlenen bütün reaksiyonları metabolizma adı altında toplayabiliriz. Metabolizma, oldukça koordine ve maksatlı ilerleyen bir hücre faaliyetidir; bu faaliyette pek çok enzim sistemi görev almaktadır.

Metabolizma dört önemli fonksiyon görmektedir: 1) Çevredeki enerjice zengin besin maddelerinin yıkımından ve güneş enerjisinden kimyasal enerji elde etmek. 2) Besin maddelerini, hücrenin makromoleküllerini sentez etmek için öncül yapı taşları haline çevirmek yani sindirmek. 3) Öncül yapı taşlarından hücrenin ihtiyacı olan makromoleküllerden proteinleri, nükleik asitleri, lipidleri, polisakkaritleri ve diğer hücre komponentlerini sentez etmek. 4) Hücrenin özelleşmiş fonksiyonuna göre gerektiğinde biyomolekülleri ya yıkmak ya da sentez etmek.

Sindirim ve absorpsiyondan (emilim) sonra diyetin içerdiği bileşiklerin akıbeti, **ara metabolizmayı** oluşturur:

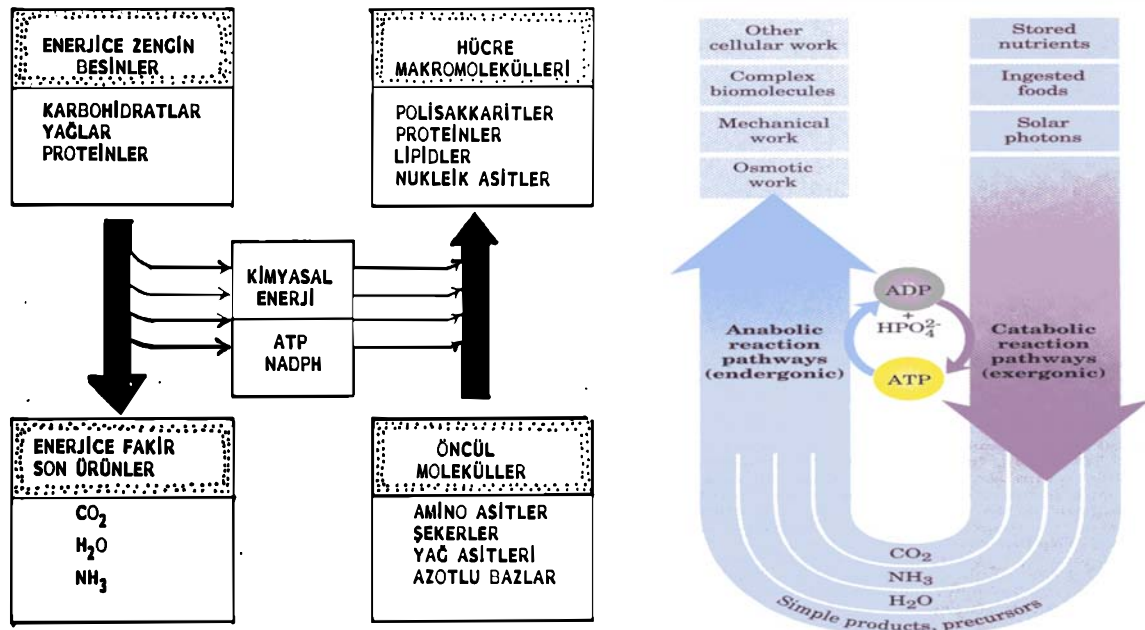


Ara metabolizma, katabolizma ve anabolizma olmak üzere iki faz içerir; bu iki faz arasındaki bağlantıyı amfibolik yollar sağlar:



Katabolizma, metabolizmanın yıkım fazı olup ister dışarıdan alınsın ister hücrede depo edilen biyomoleküller olsun karbonhidrat, lipid ve proteinlerin basamak basamak yıkım reaksiyonuna uğrayarak daha küçük ve daha basit olan laktik asit, CO_2 , H_2O , NH_3 gibi maddelere yıkılmasıdır. Katabolizma sonucunda, büyük organik moleküllerde saklı olan enerji serbest hale geçmektedir. Katabolik reaksiyonların belirli basamaklarında ve özellikle elektron transport zincirinde ortaya çıkan serbest enerjinin büyük bir kısmı kimyasal enerji olarak adenozin trifosfatta (ATP) tutulmaktadır; bir kısmı da NADH, NADPH ve FADH_2 'de tutulmaktadır.

Anabolizma, metabolizmanın biyosentez fazı olup küçük yapı taşı olan moleküllerden hücrenin polisakkaritler, proteinler, lipidler, nükleik asitler gibi makromoleküllerinin sentezini sağlayan fazdır. Biyosentez, yapının büyümesi ve daha kompleks hale gelmesi demektir; bu iş için enerji gerekmektedir ki biyosentez için gerekli olan enerji, ATP'nin ADP ve fosfata yıkılması ile elde edilmektedir:



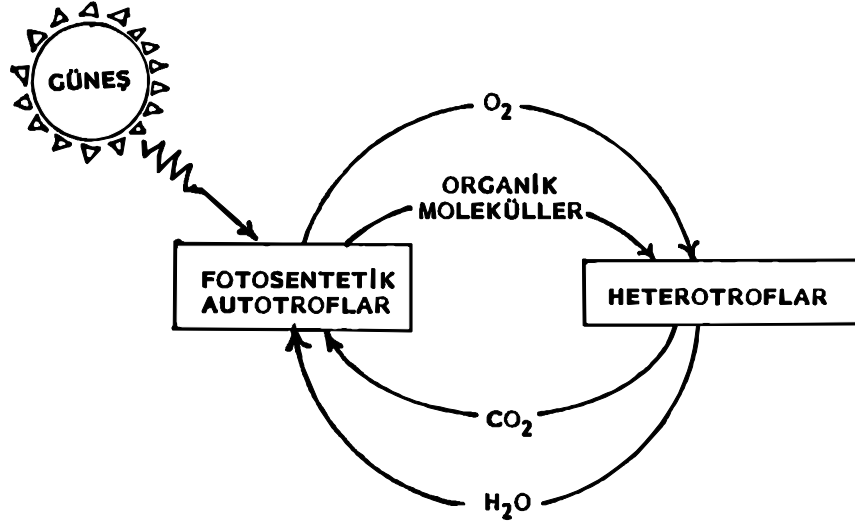
Hücrelerdeki bazı komponentlerin sentezi yüksek enerjili hidrojen atomuna gereksinme gösterir ki bu gereksinimi NADPH veya NADH molekülleri karşılar.

Eğer metabolizmaya makro düzeyde bakacak olursak; canlıları, karbona olan ihtiyaçlarını giderme bakımından, ototrofik organizmalar ve heterotrofik organizmalar olmak üzere iki ana gruba ayırırız. **Ototrofik organizmalar**, havanın CO_2 'ini kullanarak karbona olan ihtiyaçlarını gidermekte ve karbon içeren diğer biyomolekülleri havanın CO_2 'inden sentez etmektedirler; bu grup canlılara en güzel örnek, fotosentez yapan bakteriler ve yeşil yapraklı bitkilerdir.

Heterotrofik organizmalar, havanın CO_2 'ini kullanamazlar; karbon ihtiyaçlarını çevrelerindeki glukoz gibi organik moleküllerden karşılarlar. Yüksek organizasyonlu hayvan hücreleri ve pek çok mikroorganizma heterotrofik yaşam tarzını seçmiştir. Ancak, organizmaların bütün hücreleri aynı alt sınıfa dahil değildir. Örneğin; yüksek bitkilerin klorofil içeren yeşil yaprakları ototroftur, buna karşılık bitkinin köklerinde klorofil bulunmaz ve köklerde bulunan hücreler heterotroftur; keza yeşil yapraklı bitkiler güneş ışığında ototrof, gece karanlığında ise heterotrofturlar.

Ototrofik organizmalar, havanın CO_2 'ini, çevrenin suyunu ve güneş enerjisini kullanarak kendilerine gerekli olan karbonlu bileşikleri kendileri sentez etmekte ve dışarıya oksijen (O_2)

vermektedirler. Buna karşılık heterotrofik organizmalar, ototrofik organizmaların sentez ettikleri molekülleri besin olarak kullanmakta ve onları okside ederek enerji elde etmekte; dışarıya CO_2 ve H_2O vermektedirler. Böylece oksijen ve karbondioksit, ototrofik ve heterotrofik organizmalar arasında devrimsel olarak kullanılmakta ve atmosfere tekrar verilmektedir; güneş enerjisi, bu dairesel olayın meydana gelmesine yardımcı olmaktadır:



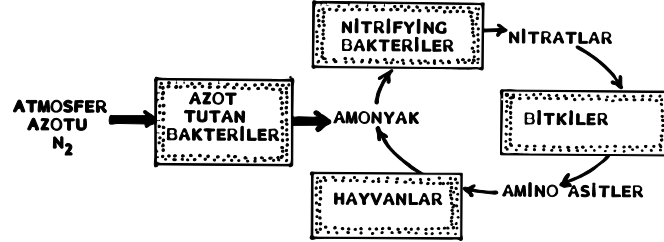
Yaşayan organizmalarda karbon ve oksijen, dairesel döngü halinde kullanılmaktadır. Ototrofik ve heterotrofik organizmalar, alt sınıflara ayrılmaktadırlar. Heterotrofik organizmalar, aerob ve anaerob olmak üzere iki alt sınıfa ayrılırlar.

Aerob canlılar, havanın bulunduğu ortamlarda yaşarlar ve organik besin moleküllerini okside etmek için moleküler oksijeni kullanırlar. **Anaerob canlılar**, oksijenin olmadığı ortamlarda yaşarlar ve besinlerini oksijeni kullanmadan yıkarlar. Maya hücresi gibi pek çok hücre, hem oksijenli hem oksijensiz ortamda yaşamaktadır ki bu tip canlılara **fakültatif anaerob canlılar** adı verilmektedir. Pek çok heterotrofik hücre, özellikle yüksek organizasyonlu hayvanların hücreleri fakültatif özellik göstermektedir; bunlar, şartlara göre anaerob metabolik yolu veya aerob metabolik yolu kullanırlar. Yerkürenin derinliklerinde toprak içinde yaşayan canlılar ve derin denizlerin dibinde yaşayan mikroorganizmalar oksijen kullanmazlar ki bu tip canlılara **kesin anaerob canlılar** adı verilmektedir.

Yaşayan bütün canlılar, karbon, oksijen ve enerji kaynağına ek olarak azot kaynağına ihtiyaç duyarlar; azot, amino asitlerin, pürin ve pirimidinlerin sentezi için gereklidir; amino asitler proteinlerin, pürin ve pirimidinler ise nükleik asitlerin yapı taşıdır. Canlılar arasında azotun bünyeye alınmasında büyük farklılıklar görülmektedir. Örneğin yüksek organizasyonlu hayvanların çoğu azotu ya proteinler veya amino asitler halinde almaktadırlar; insanlar ve albino sıçanlar 20 amino asidin 10 tanesini kendileri sentez edemezler, esansiyel amino asitler denen bu amino asitlerin dışarıdan besinlerle alınması gerekmektedir. Bitkiler genellikle amonyağı veya nitratları alarak azot ihtiyaçlarını karşılamaktadırlar. Ancak çok az sayıdaki organizma, havada yaklaşık %80 oranında bulunan gaz halindeki azotu (N_2) kullanabilmektedir.

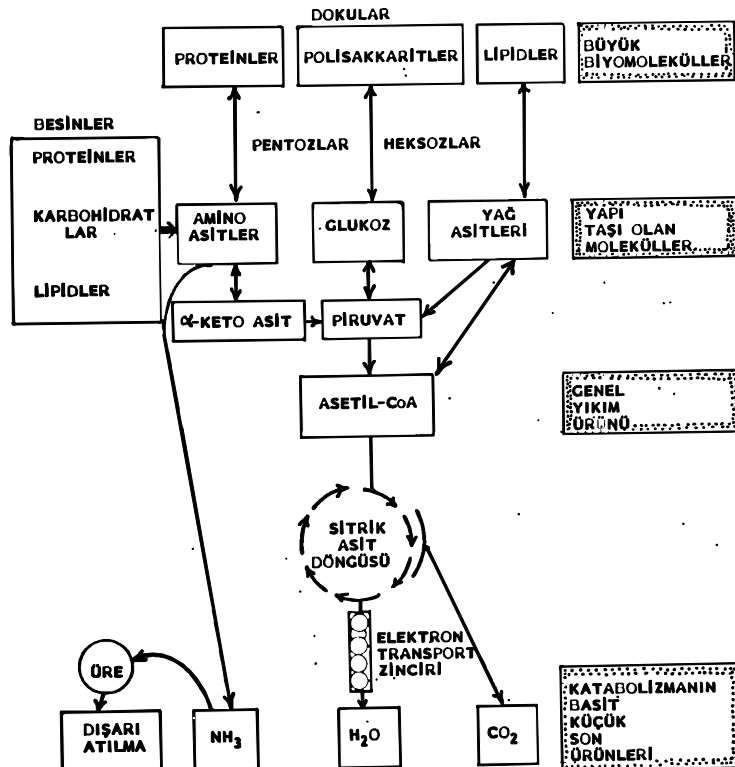
Yerkabuğunda çok az miktarda azot tuzları halinde inorganik azota raslanmaktadır. Bütün organizmalar sonunda atmosferik azota ve azot tutan organizmalara muhtaçtır. Cyanobacteria ve maviyeşil algler, azot tutan ve ototrof organizmalardır. Toprakta daha pek çok sayıda azot tutan bakteri bulunmaktadır; özellikle baklagillerin kök nodüllerinde bitki ile simbiyotik yaşayan bazı bakteriler bulunmaktadır ki bu bakteriler, azot tutan bakterilerdir.

Azot tutan bakteriler, havanın azotunu tutarak amonyak oluştururlar. Nitrifying bakteriler amonyağı nitritlere ve nitratlara dönüştürürler. Bitkiler, nitritler ve nitratları azot kaynağı olarak kullanarak amino asitler, proteinler, pürin ve pirimidin bazıları ve nükleik asitleri sentezlerler. Bitkilerin bir çoğu hayvanlar tarafından tüketilmekte ve azot kaynağı hayvanlara geçmektedir:

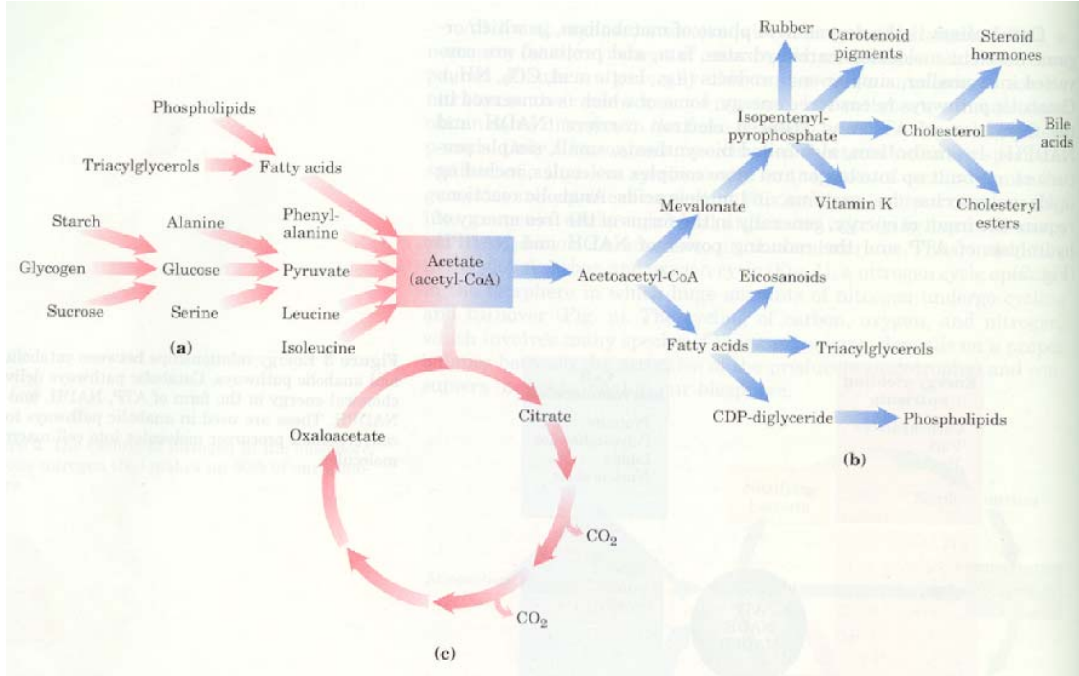


İnsanlar bazı sebzeler ve hayvan etleri ile beslendikleri için azot kaynağı en sonunda insanlara geçmektedir. Azot, bitkiler ve hayvanlar arasında devrimsel olarak kullanılmaktadır.

Protein, karbonhidrat ve lipid metabolizmasını bir bütün olarak inceleyebiliriz. Besinlerle beraber alınan proteinler, karbonhidratlar ve lipidler, sindirilerek serbest amino asitlere, pentoz ve heksozlara, serbest yağ asitlerine dönüşmektedirler. Eğer bu bileşikler ihtiyaçtan fazla ise amino asitler proteinlere, heksozlar polisakkaritlere ve yağlara (trigliseridler), yağ asitleri yağlara dönüştürülerek depo edilmektedirler. Serbest amino asitler, pentoz ve heksozlar ve yağ asitlerinin enerji için harcanmaları gerekiyorsa amino asitlerin amino grubu önce amonyağa, sonra üreye dönüştürülerek dışarı atılır; amino asitlerden amino grubu atıldıktan sonra geriye kalan α -keto asit, heksozlar ve serbest yağ asitleri, ortak bir ara madde olan asetil-CoA'ya dönüşürler. Asetil-CoA, sitrik asit döngüsüne girerek CO_2 ile birlikte $\text{NADH}+\text{H}^+$ ve FADH_2 oluşur. Sitrik asit döngüsünde oluşan $\text{NADH}+\text{H}^+$ ve FADH_2 molekülleri, elektron transport zincirine girerek enerji üretilir (*Elektron transport zincirinde 1 molekül NADH, 3 molekül ATP oluşmasını sağlar; 1 molekül FADH_2 , 2 molekül ATP oluşmasını sağlar.*) ve su meydana gelir:

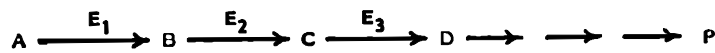


Karbonhidratlar besinlerle beraber ihtiyaçtan fazla alınacak olursa ancak küçük bir kısmı dokularda glikojen halinde depo edilmekte, geriye kalan büyük bir miktarı asetil-CoA'ya dönüşmektedir. Asetil-CoA ise yağ asidi sentezine girerek önce yağ asitlerine daha sonra yağlara dönüşerek dokularda rezerv enerji kaynağı olarak depo edilmekte veya çeşitli bileşiklerin sentezi için kullanılmaktadır:

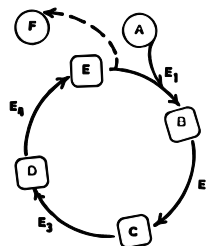


Glukoz ve yağ asitleri, vücudun enerji ihtiyacını karşılamak için devamlı kullanılmaktadır; bu nedenle bu moleküllerin besinlerle devamlı alınması gerekmektedir. Eğer bu tip moleküller besinlerle dışarıdan alınmayacak olursa dokularda depo halinde bulunan glikojen ve yağlar katabolizma ile yıkılarak yine glukoz ve serbest yağ asitleri meydana gelmekte ve bunlar enerji elde etmek için kullanılmaktadır.

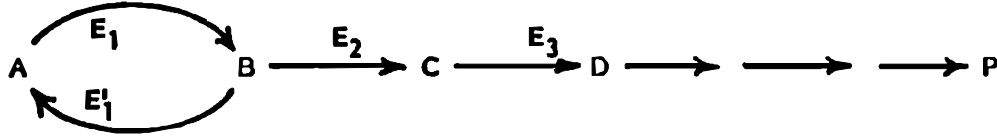
Hemen hemen bütün metabolik reaksiyonlar çok hızlı bir şekilde gerçekleşmektedir. Çoğu zaman bu reaksiyonlar, canlı organizmalarda optimum pH, sıcaklık ve uygun iyon konsantrasyonu gibi ılımlı koşullarda ve genellikle koenzim ve kofaktörleri gerektiren spesifik bir enzim tarafından katalize edilmektedir. Metabolik yollarda birçok enzim görev almakta ve her bir enzimin bir reaksiyonu katalize etmesiyle metabolik yol ilerlemektedir:



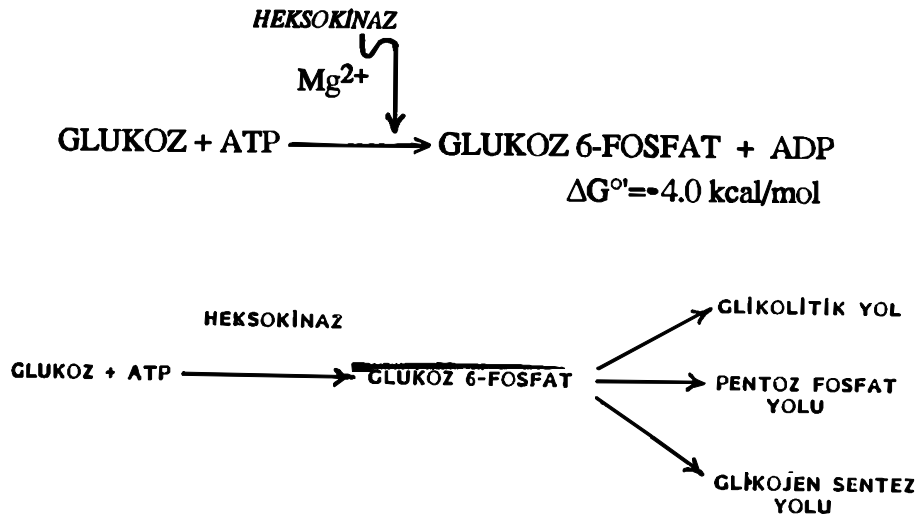
Metabolik yolların her basamağında küçük kimyasal değişiklikler meydana gelmektedir; genellikle spesifik bir atomun, molekülün yahut fonksiyonel grubun alınması, transferi yahut eklenmesi söz konusudur; metabolik yolda meydana gelen B, C, D gibi bileşiklere, ara metabolitler, intermediyer metabolitler veya ara ürünler adı verilmektedir. Metabolik yollar düz veya bazı hallerde dairesel bir yapıda olabilir:



Bir metabolik yol sonunda meydana gelen bir molekülün daha etkili bir şekilde sağlanabilmesi için bu metabolik yolun geriye dönüşsüz olarak çalışması gerekir. Birçok enzimatik basamak geriye dönüşlüdür; geriye dönüşsüz basamak, ileriye doğru ve geriye doğru farklı enzimler tarafından katalizlenir:



Bazı metabolik yollar, esas bazı basamaklardan sonra iki veya daha fazla metabolik yola ayrılabilirler. Dallanma gösteren metabolik yola en güzel örneklerden birisi, glukozun kullanılmasıdır:

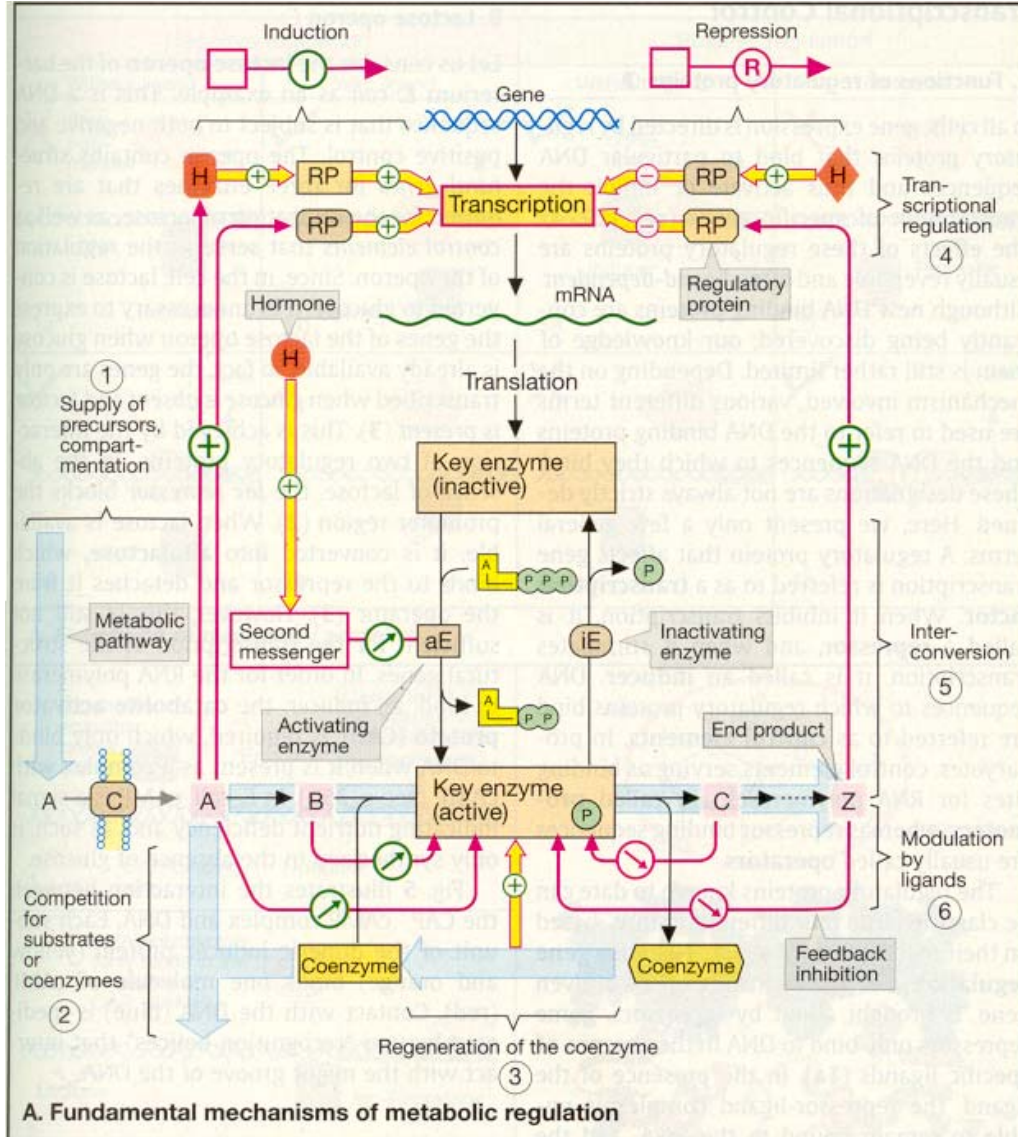


Metabolizmanın düzenlenmesi

Bir metabolik yolda ortaya çıkan son ürünün veya onun ara metabolitlerinin ortamda fazla olması veya az olması hücre için zararlı sonuçlar doğurmaktadır. Böyle bir durum, hücre ekonomisine de ters düşmektedir. Normal ve sağlıklı kişilerde anabolik ve katabolik reaksiyonlar arasında bir dengenin sağlanması gerektiği ve bir kontrol mekanizmasının bulunmasının şart olduğu gayet açıktır.

Hücrede metabolik olaylar dinamik bir denge halinde düzenlenmektedir; anabolik ve katabolik olaylar arasında gayet ince olarak ayarlanmış bir denge bulunmaktadır. Bu denge sayesinde hücrenin kimyasal kompozisyonu değişmeden kalmaktadır. Bununla beraber büyüyen bir çocukta alınan besinler ve anabolik olaylar katabolik olaylardan daha fazla düzeyde meydana geldiğinden çocuk boyca ve ağırlıkça artış göstermektedir. Buna karşılık ihtiyarlık durumunda ve hastalık hallerinde katabolik olaylar anabolik olaylardan daha hızlı gerçekleştiği için kilo kaybı ve doku harabiyeti gözlenmektedir.

Basit bir hücreli organizma olan bakteride 2000 veya 3000 farklı proteinin bulunduğu ve yaklaşık olarak 1000 kadar veya daha fazla organik bileşiğin bulunduğu tahmin edilmektedir. Çok hücreli bir canlı olan insandaki molekül sayısının bundan kat kat fazla olduğu kabul edilmektedir. Bu kadar çok sayıda molekülün bulunduğu hücrede metabolizmanın ne denli zor ayarlandığını tahmin edebiliriz. Metabolizma, genellikle üç farklı mekanizma ile bir bütün olarak düzenlenmektedir ki bunlar allosterik etki, enzim konsantrasyonu ve hormonal etkidir:



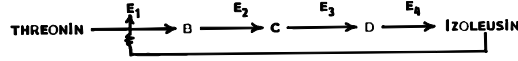
Beslenme-öncül madde konsantrasyonu, transport, kofaktörün ortamda bulunması, ürüne duyulan ihtiyaç, ürün inhibisyonu ve nöral kontrol, metabolik yolların düzenlenmesinde etkili diğer faktörlerdir.

Allosterik etki ile metabolizmanın düzenlenmesi

Metabolizmanın düzenlenmesinde en hızlı yanıt, allosterik enzimlerden gelmektedir. Allosterik enzimler, kendilerini etkileyen modifikatör molekülün stimülasyon veya inhibisyon etkisine göre katalitik aktivitelerini değiştirmektedirler. Allosterik enzimler genellikle metabolik yolların dallanma noktasına yerleşmiş olup metabolik yolun hızını ayarlayan, genellikle geriye dönüşsüz basamağı katalizlemektedirler.

Katabolik yollarda organik moleküllerin yıkılmasıyla ortaya çıkan enerjiden üretilen ATP, genellikle bir allosterik inhibitör olarak rol oynamakta ve katabolik reaksiyonu ilk basamağından inhibe etmektedir.

Metabolizmanın anabolik yollarında son ürün, örneğin bir amino asit, allosterik inhibitör olarak rol oynayarak ilk basamaklardaki enzimi inhibe etmektedir; treoninden izolösin sentezi buna güzel bir örnektir:



Ortamda izolösin konsantrasyonu arttığında bu bileşik ilk kademedeki allosterik enzim olan treonin dehidrataz enzimini inhibe etmekte ve metabolik yolun daha fazla çalışmasını engellemektedir.

Bazı allosterik enzimler, spesifik modifikatörlerin etkisi ile stimule edilmektedir. Örneğin, ATP tarafından inhibe edilen fosfofruktokinaz enzimi, AMP tarafından aktive edilmektedir.

Bazı hallerde bir allosterik enzim, diğer metabolik yollardaki bir ara metabolitten veya son üründen etkilenmekte ve aktivitesi değişmektedir. Bu şekilde, farklı enzim sistemlerinin birbiri ile koordineli bir şekilde çalışması sağlanmaktadır.

Enzim düzeyi ve aktivitesinin metabolizmanın düzenlenmesine etkisi

Bir enzimin herhangi bir zamandaki konsantrasyonu o enzimin sentez ve yıkım hızı arasındaki dengeye bağlıdır. Metabolik yollarda yer alan reaksiyonları katalizleyen enzimler ya indüksiyon veya repressiyon mekanizması ile genetik olarak kontrol edilmektedir. Bazı enzimlerin sentez hızı belirli koşullar altında hızlandırılmakta ve bu gibi hallerde hücrede o enzimin konsantrasyonu o an için artırılmış olmaktadır. Örneğin, deney hayvanları yüksek karbonhidrat ve düşük protein ile beslenecek olursa glukozu yıkan glukoz-6-fosfat dehidrojenaz enziminin sentez hızı 15 misli artarken amino asitleri asetil-CoA'ya yıkan enzimlerin konsantrasyonu düşük düzeyde kalmaktadır; amino asitleri yıkan enzimlerin sentezi en düşük düzeyde tutulmaktadır. Hayvanlara proteince zengin besin verilmeye başlanacak olursa bir gün içerisinde amino asitleri yıkan enzimlerin sentezinin ve konsantrasyonunun arttığını görmekteyiz.

Bazı hallerde enzimler hücrede sentezlenmiş olarak bulunurlar; hücrenin içinde bulunduğu koşullara göre aktif veya inaktif hale geçerek metabolizmanın düzenli bir şekilde yürütmesine yardımcı olurlar.

Enzim konsantrasyonu ya sentez ile artmakta veya ortamda var olan ve inaktif halde bulunan enzimin aktif hale dönüşmesiyle etki artışı mümkün olmaktadır; ortamda var olan ve inaktif olan enzim ile sağlanan kontrol daha hızlıdır.

Beslenme-öncül madde konsantrasyonunun metabolizmanın düzenlenmesine etkisi

Başlama materyali veya öncül (prekürsör) maddeler, değişik bileşikler olup bazıları basit ve çok bol olarak bulunmaktadır. Örneğin, hayvanlarda kolesterol biyosentezi, asetik asit ve onun koenzim A türevi olan asetil-CoA ile başlamaktadır. Asetil-CoA, hücrede çok bol olarak bulunan bileşiklerden birisidir; çünkü hem karbonhidrat metabolizmasında glikolitik yolun hem yağ asidi oksidasyonu metabolik yolunun son ürünü asetil-CoA'dır. Asetil-CoA ile başlayan kolesterol sentezi, 20'den fazla ayrı basamaktan sonra başarılı; her basamak spesifik bir enzim ve kofaktör tarafından katalize edilmektedir.

Metabolik yollar, beslenmeye bağlı olarak kendi çalışmasını ayarlamaktadır; alınan besine bağlı olarak bir veya daha fazla enzimin ya miktarı artmakta veya miktarı azalmaktadır. Örneğin süt emen çocukların mide salgılarında ve mukoza salgılarında sütü pıhtılaştıran bir enzim olan rennine bol miktarda rastlanmaktadır; ergin kimselerde bu enzim hemen hemen hiç salgılanmaz. Eğer bir enzimin ortamda substratı yok ise enzim genellikle sentezlenmez. Aynı durum, prokaryotik hücrelerde de gözlenir; bakterinin bulunduğu ortama glukoz yerine laktoz koyacak olursak hemen laktozu metabolize eden enzimler salgılanmakta, aynı ortama glukoz ilave edecek olursak bu enzimlerin sentezi hemen durmaktadır.

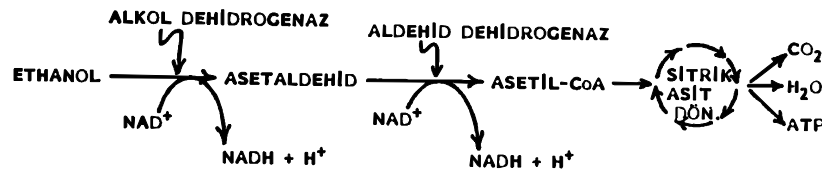
Transportun metabolizmanın düzenlenmesine etkisi

Besinlerle alınan besin maddeleri sindirildikten sonra ince bağırsaktan emilerek kan dolaşımına katılmaktadırlar. Besinlerle alınan öncül maddelerin hücre tarafından kullanılabilmesi için hücre membranından hücre içine geçmesi gerekmektedir.

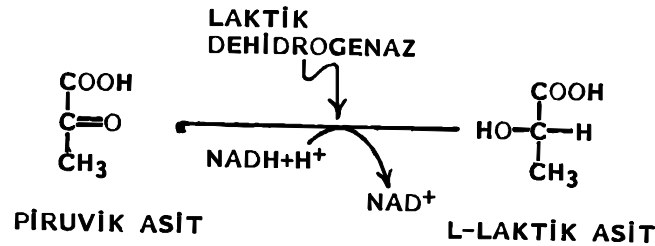
Biyolojik membranlar, bir hayli selektif permeabilitesi olan bariyerlerdir. Hücre ve çevresi arasındaki madde alışverişi, spesifik transport sistemleri tarafından gayet iyi bir şekilde düzenlenmektedir. Bu düzenlenmede transport sistemlerinin rolleri çeşitlidir: 1) Transport sistemleri, hücrenin hacmini ayarlamakta, ayrıca hücre içi pH'ı ve iyon kompozisyonunu gayet dar sınırlar içinde tutarak enzim aktiviteleri için uygun ortamlar sağlamaktadır. 2) Transport sistemleri, besinlerle alınan ve sindirilen besinleri, özellikle hücre için enerji kaynağı ve yapı taşı olan molekülleri hücre içine alır; artık maddeleri ise hücre dışına transport eder. 3) Transport sistemleri, membranlarda iyonik gradient yaratarak kas ve sinir hücrelerinin fonksiyon yapmasını sağlar.

Gerekli kofaktörlerin ortamda bulunmasının metabolizmanın düzenlenmesine etkisi

Metabolik yollardaki reaksiyonlar, spesifik enzimler kadar kofaktörlerin gerekli konsantrasyonda bulunması ile de el ele gitmektedir. Örneğin etanol metabolizmasında koenzim olarak çok miktarda NAD^{+} 'e ihtiyaç duyulmaktadır:



Ortamda yeteri kadar alkol bulunduğu zaman bunun metabolize edilmesini sınırlayan faktör, hücrede bulunan NAD^{+} miktarıdır. NAD^{+} 'nin ortamda kısıtlı miktarda olması, bu koenzime gereksinme duyan diğer metabolik yolların çalışmasını kısıtlayacaktır; NAD^{+} 'nin kısıtlı olduğu koşullarda etanol kullanma yolu ya kısmen çalışacak veya tamamen bloke edilecektir. Mamafih pirüvik asitten laktik asit meydana gelmesini sağlayan ve $\text{NADH} + \text{H}^{+}$ 'e gereksinme duyan laktat dehidrojenaz gibi bazı enzimler alkol metabolizmasına kısmen yardımcı olmaktadır; çünkü redükte haldeki koenzim, bu enzim tarafından okside hale dönüştürülmektedir:



Ürüne duyulan ihtiyacın metabolizmanın düzenlenmesine etkisi

Bir metabolik yolda o metabolik yolun ürününe duyulan ihtiyaç sinyal görevi görmekte ve metabolik yolun düzenlenmesine katkıda bulunmaktadır. Bir metabolik yol sonunda üretilen ürün, daha fazla yapımı için stimulan bir faktör olarak rol oynamaktadır. Bu stimülasyon her reaksiyonun başında ve sonunda bulunan bileşiklerin konsantrasyonuna bağlı olarak meydana geldiği gibi, hormonal ve nöral olan diğer kontrol mekanizmaları ile indirekt olarak meydana gelebilir. Kan şekeri düzeyinin düşük olması, karaciğerde glikojen yıkımını stimule etmektedir. Eritropoietin, anemili kimselerde hemoglobin biyosentezini stimule edebilir.

Ürün inhibisyonunun metabolizmanın düzenlenmesine etkisi

Bir metabolik yolun ürünü, bu ürünün daha fazla sentezlenmesini inhibe edebilir. Metabolik yolun son ürünü hücrenin ihtiyacından fazla üretilecek olursa bu son ürün, modifikatör olarak hareket eder, metabolik yolun ilk ve regülatör enzimini inhibe ederek metabolik yolun çalışmasını ve kendi sentezini engeller; bu olaya, **feedback (geriye bildirimli) inhibisyon** adı verilmektedir. Pirimidin biyosentezinde son ürün olan sitidin trifosfat (CTP), ilk enzim olan aspartat transkarbamoilaz enzimini feedback inhibe etmektedir. Bir metabolik yolda son ürünün etki yerinin genellikle ilk enzim olması, hücre ekonomisi yönünden ve ara metabolitlerin ortamda daha fazla birikmemesi bakımından son derece önemlidir.

Ürünün yeterli konsantrasyona erişmesi, genellikle hem enzim faaliyetini inhibe etmekte hem enzimin sentezini yavaşlatan repressör olarak rol oynamaktadır. Ürün inhibisyonu, metabolik yolların regülasyonunu sağlayan en hızlı ana mekanizmalardan birisidir.

Nöral kontrol ile metabolizmanın düzenlenmesi

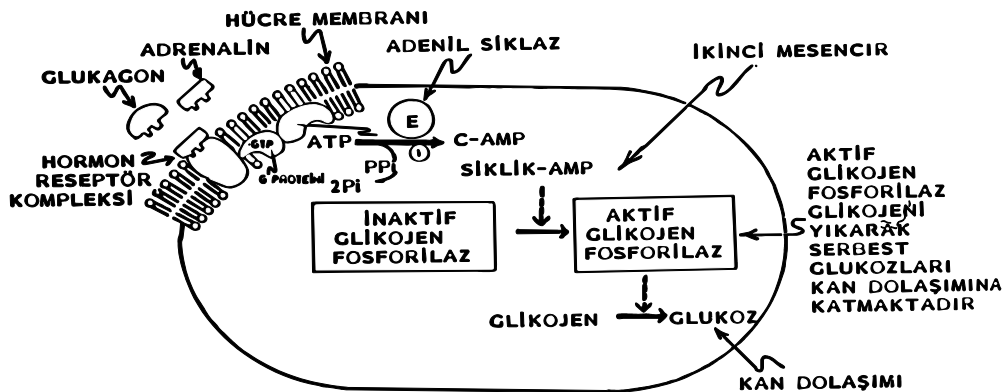
Metabolik yollar üzerine sinirsel stimülasyon, büyük bir olasılıkla hormonlar aracılığı ile olmaktadır. Örneğin korku ve sinirlenme durumlarında fizyolojik faktörlerin etkisi ile karbonhidrat metabolizması hızlanmakta ve kan glukoz düzeyi yükselmektedir. Sinirsel etki ile hormonlar salgınamakta ve bu etki aslında hormonal etkinin bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Korku ve sinirlenme, canlının tehlikede olduğunu belirten uyarılardır; karbonhidrat yıkımındaki ani artış ile organizmanın ihtiyacı olan enerji sağlanmak istenmektedir.

Ayrıca nöral etkilerle nörohormonlar salgılanmakta ve bu salgılar bazı hallerde metabolik olayların düzenlenmesine yardımcı olmaktadır.

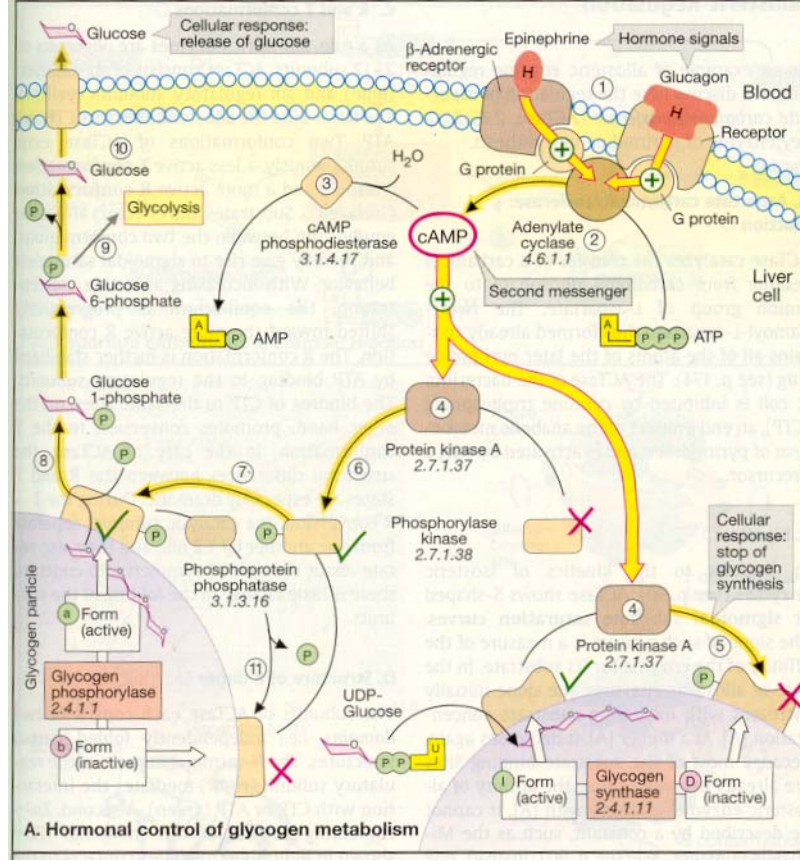
Hormonal etki ile metabolizmanın düzenlenmesi

Hormonal etki ile metabolik yolların kontrolü, yüksek organizasyonlu hayvanlarda görülür. Hormonlar, kimyasal mesaj taşıyan moleküller olup endokrin bezler tarafından salgılanmakta ve kan dolaşımı ile etkili olacağı organ ve dokulara nakledilerek spesifik olarak bazı metabolik faaliyetleri stimüle veya inhibe etmektedir.

Adrenalin hormonu, böbrek üstü bezinin medulla kısmından salgılandıktan sonra karaciğere gelerek glikojen yıkımını stimüle etmekte ve kan glukoz düzeyini yükseltmektedir. Adrenalin, aynı zamanda iskelet kasındaki glikojenin yıkımını stimüle eder, glukozun laktik aside dönüşümünü sağlar ve ATP meydana gelmesini teşvik eder. Adrenalin hormonu etkisini karaciğer ve kas hücrelerinin dış yüzündeki spesifik adrenalin reseptör bölgesine bağlanarak gerçekleştirmektedir:



Adrenalinin karaciğer ve kas hücresinin dış yüzündeki spesifik adrenalin reseptör bölgesine bağlanması, bir sinyal sayılmakta ve bu sinyal hücre içine aktarılmaktadır. Önce adenil siklaz enzimi aktive olur; adenil siklaz, ATP'den siklik-AMP (cAMP) sentezini sağlar; cAMP, az aktif olan glikojen fosforilazı daha aktif hale dönüştürür; aktif hale gelen glikojen fosforilaz, glikojenden glukoz ünitelerinin glukoz-1-fosfat şeklinde ayrılmasını sağlar:



Hormonlar, bazı hallerde bazı moleküllerin hücre içine transportunu kolaylaştırırlar. Örneğin insülin hormonu, glukozun ve amino asitlerin hücre içine transportunu kolaylaştırarak karbonhidrat ve protein metabolizmasına pozitif etkiye bulunmaktadır.

Hormonlar, bazı hallerde birçok enzim sentezini ya indüklemekte veya repress etmektedirler. Örneğin hidrokortizon hormonu, tirozin transaminaz enziminin sentezini artırır; tiroksin hormonu, α -gliserofosfat dehidrojenaz enziminin sentezi için indüktör rolü oynamaktadır; insülin hormonu, karaciğer glukokinaz enziminin sentezini stimule ederek glukozun fosforile edilmesini hızlandırmaktadır.

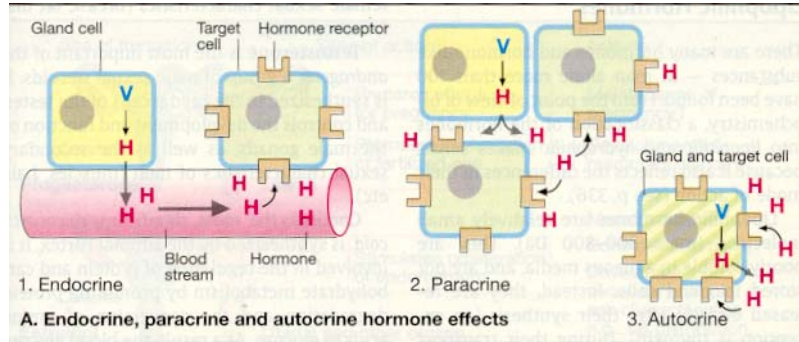
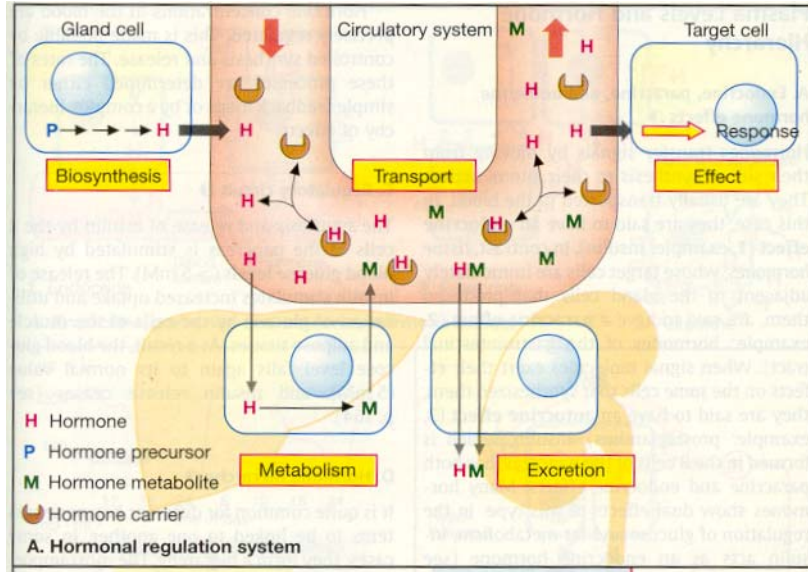
Hormonlar

Hormonların temel özellikleri

Hormonlar, klasik anlamda, endokrin organlar diye bilinen hipofiz, böbrek üstü bezleri, tiroit, paratiroid, gonadlar gibi kanalsız iç salgı bezlerinde sentez edilen ve kanla taşınarak gittikleri belli hedef doku hücrelerinde etki gösteren organik bileşiklerdir.

Ancak hipotalamik düzenleyici hormonlar, hipotalamusta sentez edilirler, hipofizer portal sistem vasıtasıyla taşınırlar ve kısa mesafedeki hipofizin sekretuar hücrelerini etkilerler; antidiüretik hormon (ADH) ve oksitosin, hipotalamusta sentez edilirler, nöronlarla hipofize taşınırlar ve gerektiğinde salgılanmak üzere burada depolanırlar; prostaglandinler, hemen

hemen tüm dokularda sentezlenirler, yakında ve uzakta etkili olurlar; gastrin, sekretin, somatostatin gibi bazı hormonlar gastrointestinal sistemin spesial hücrelerinde sentezlenirler, lokal diffüzyonla parakrin etki gösterirler; anjiotensin, karaciğer kökenli prekürsörden spesifik enzimatik etki ile oluşur:

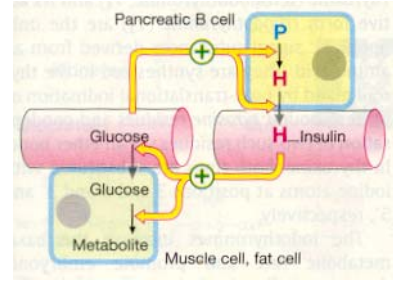
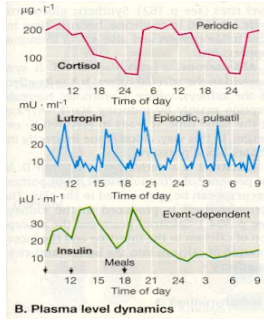


Hormonların kimyasal yapıları heterojendir. Tirotropin salıverici hormon (TRH, TRF) ve diğer hipotalamus hormon veya faktörleri, adrenokortikotropik hormon (ACTH, kortikotropin) ve diğer hipofiz ön lüp hormonları, antidiüretik hormon (ADH, vazopressin), oksitosin, insülin, glukagon, parathormon, kalsitonin, hormon olarak kabul edilen gastrointestinal polipeptitler, **peptit veya protein yapısında hormonlardır**. Katekolaminler (adrenalin, noradrenalin, dopamin), tiroit hormonları (tiroksin, triiyodotironin), **amino asit türevi hormonlardır**. Glukokortikoidler (kortizol, kortizon), mineralokortikoidler (aldosteron), cinsiyet hormonları (östrojenler, progesteron, testosteron), **steroid yapıda hormonlardır**. Prostaglandinler, lökotrienler, tromboksanlar, **eikozanoid yapıda hormonlardır**.

Hormonların, biyolojik etkinlikleri için düşük konsantrasyonları yeterlidir; serumda nmol, pmol düzeylerinde bulunurlar; serum düzeyleri ancak çok hassas metotlarla ölçülebilir.

Hormonların hepsi uyarıcı değildir; bazıları inhibitör etkilidir. Örneğin somatostatin, diğer bazı hormonların sekresyonunu azaltır; epinefrin (adrenalin), bazen stimulator bazen inhibitör etkilidir.

Hormonların sekresyon hızı sabit değildir; hormona duyulan gereksinim ve hormonun inaktivasyon hızı ile düzenlenir:



Hormonların bazıları depolanma özelliği gösterir. Katekolaminler (adrenalin ve noradrenalin), adrenal medulla ve sinir uçlarında hormon-kromogranin a-ATP kompleksi şeklinde depolanırlar; tiroit hormonları, tiroit bezinde depolanırlar. *Steroid hormonlar depolanma özelliği göstermezler.*

Hormonlar, dolaşımda serbest veya transport proteinlere bağlı olarak bulunurlar; peptit yapıda hormonlar ve katekolaminler serbest formdadırlar, steroidler ve tiroit hormonları transport proteinlere bağlı olarak taşınırlar. Hormonun sadece serbest formu biyolojik olayları regüle edebilir.

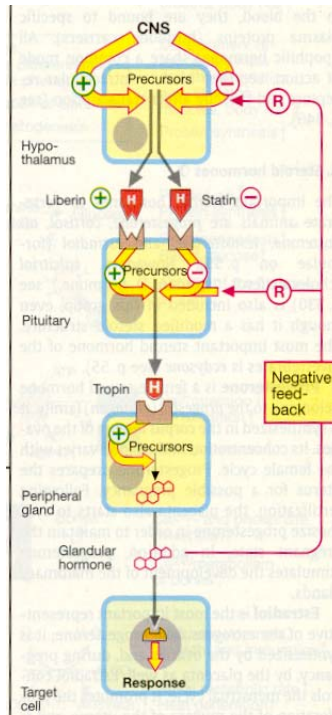
Hormonların bazı etkileri, büyüme faktörleri, histamin, serotonin gibi bazı biyolojik aktif maddeler tarafından gösterilebilir ki endokrin organlardan salgılanmayan fakat hormon etkisi gösteren böyle maddeler **doku hormonları** olarak adlandırılırlar.

Hormonların başlattıkları yanıt uzun sürelidir; hormon ortadan kaybolduktan sonra da devam eder.

Hedef dokuların hormona fizyolojik yanıtı, yaş ve genetik yapıya bağlıdır.

Hormon salgılanmasının düzenlenmesi

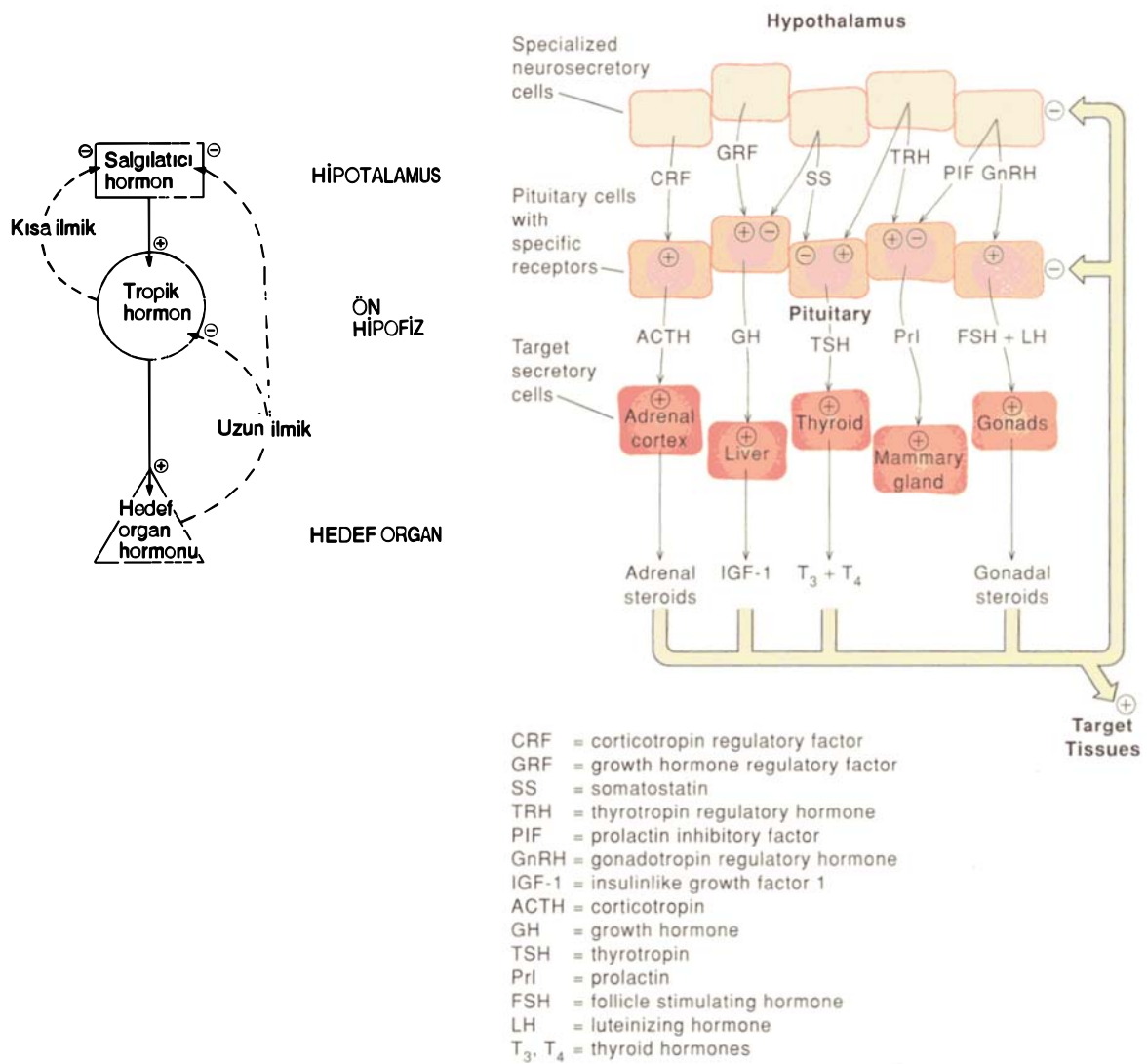
Hormon salgılanmasının düzenlenmesi, feedback düzenlenme ve sinir sistemi ile olur:



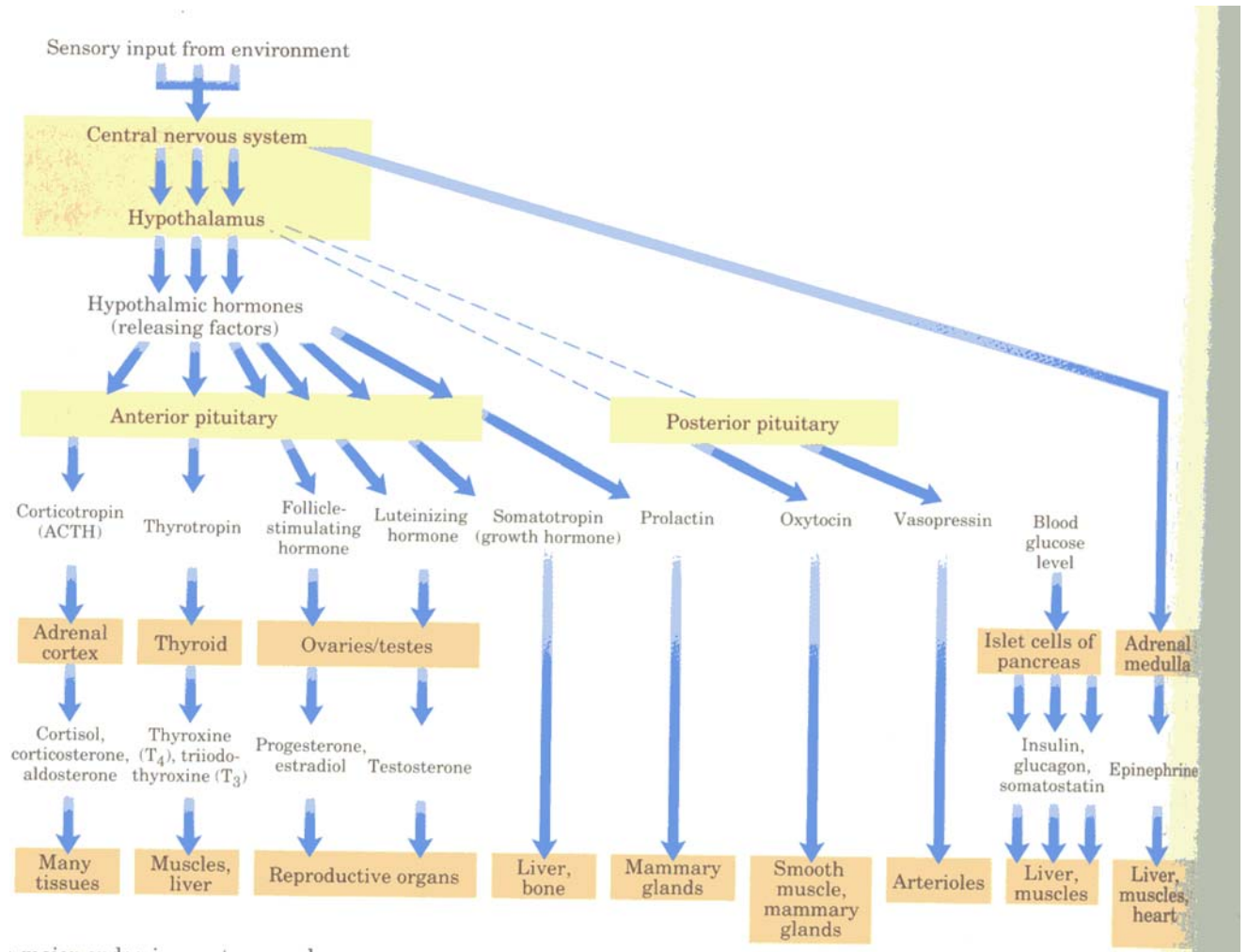
Hormon salgılanmasının feedback düzenlenmesi, kandaki kimyasal maddelerle ve tropik hormonlar ile olabilir.

Hormon salgılanmasının kandaki kimyasal maddelerle feedback düzenlenmesinin iki güzel örneği, parathormon salgılanmasının plazma Ca^{2+} düzeyi ile düzenlenmesi ve insülin salgılanmasının plazma glukoz düzeyi ile düzenlenmesidir. Plazma Ca^{2+} düzeyinin düşmesi durumunda paratiroid bezleri bunu algılar ve uyarılarak parathormon salgılamayı artırır; sonuçta plazma Ca^{2+} düzeyi normal değere yükseltilmeye çalışılır. Plazma glukoz düzeyinin yükselmesi durumunda pankreasın Langerhans adacıklarının β hücreleri bunu algılar ve uyarılarak insülin salgılamayı artırır; sonuçta plazma glukoz düzeyi normal değere düşürülmeye çalışılır.

Hormon salgılanmasının tropik hormonlar ile feedback düzenlenmesinin örnekleri, tiroit, sürrenal korteks ve gonad hormonlarının sentez ve salgılanışdır:

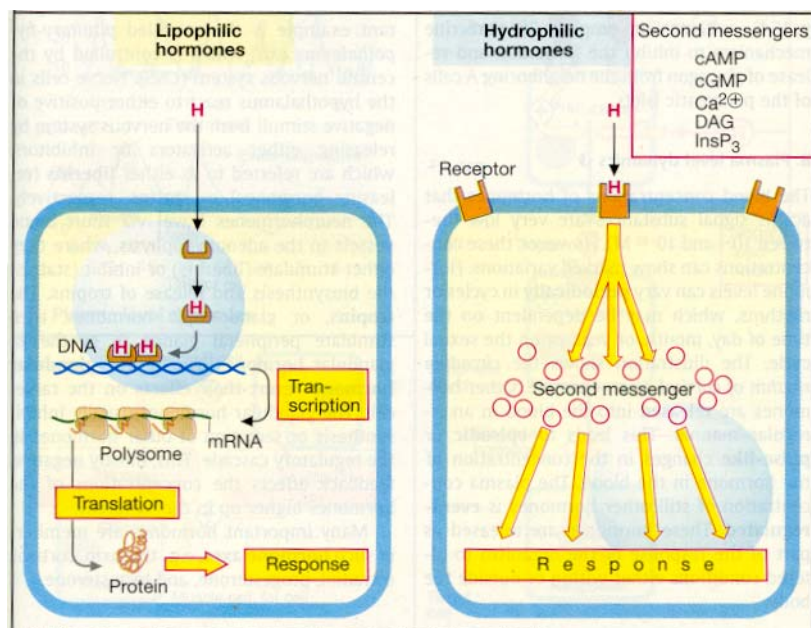


Hormon salgılanmasının sinir sistemi ile düzenlenmesi pek çok hormon için geçerlidir:

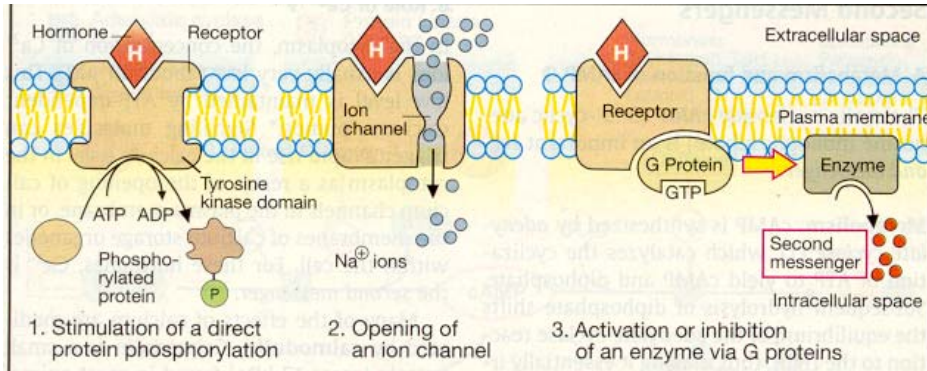


Hormonların etki mekanizmaları

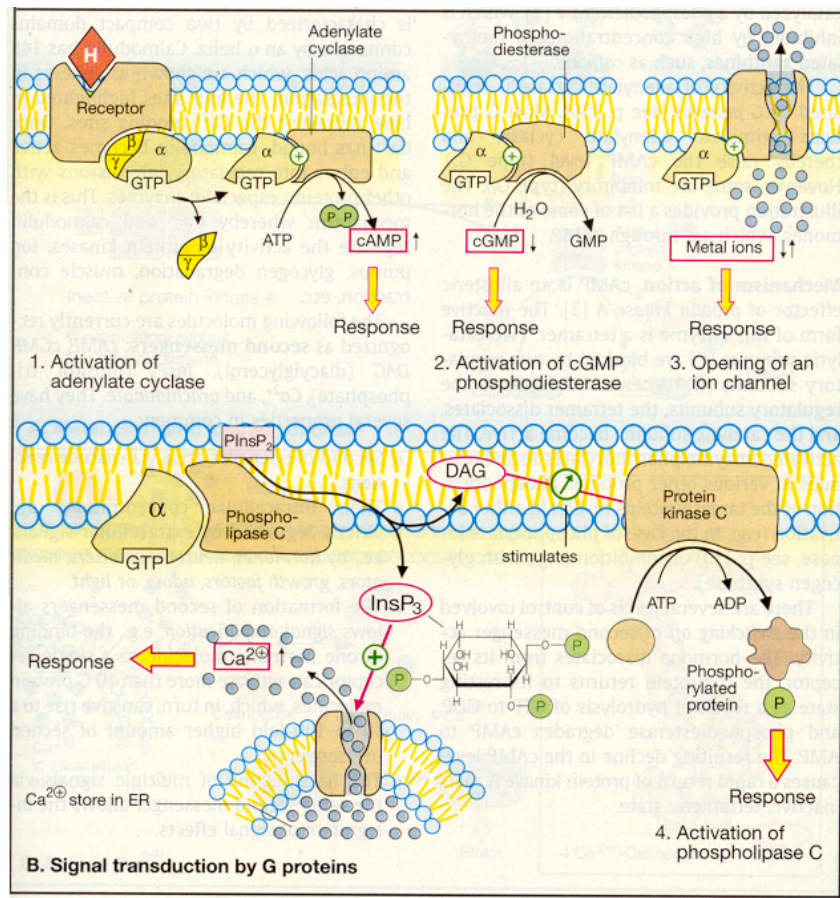
Bazı hormonlar, etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösterirler; bazı hormonlar ise nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösterirler:



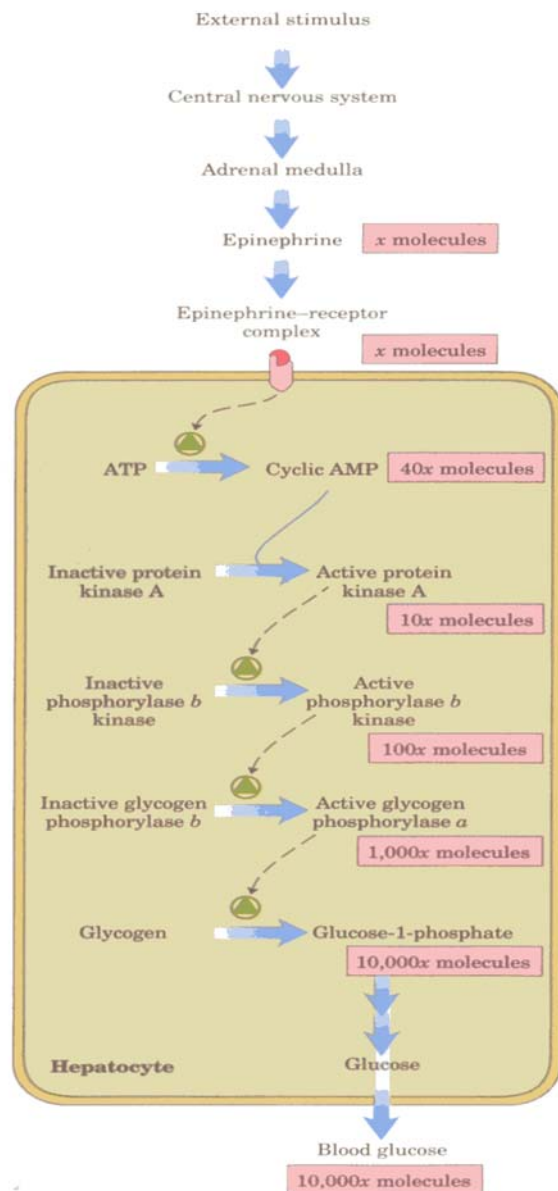
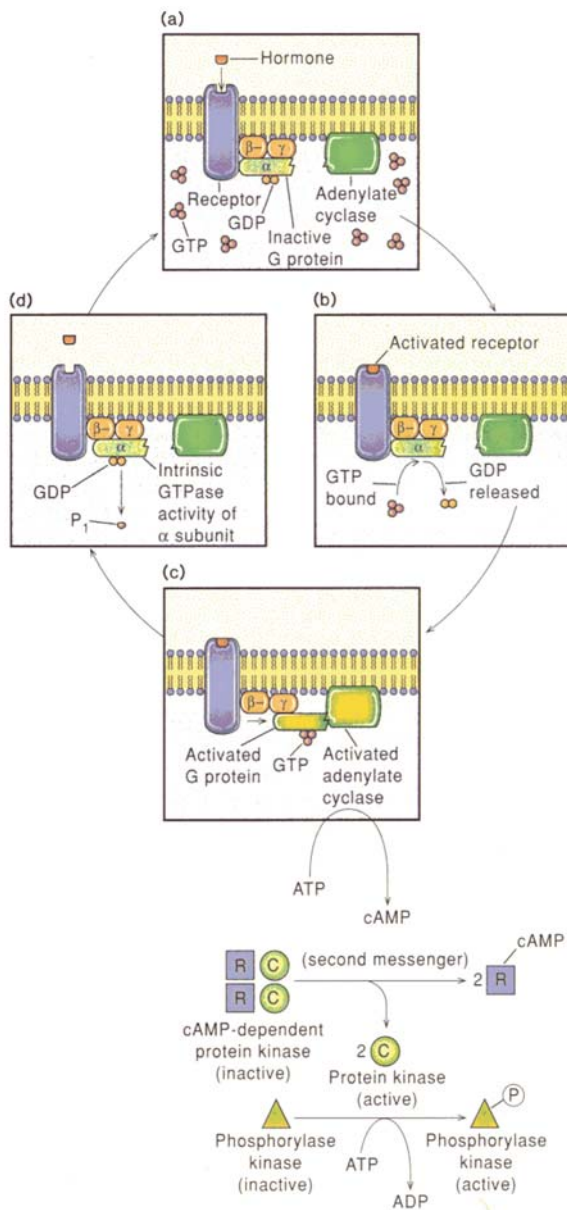
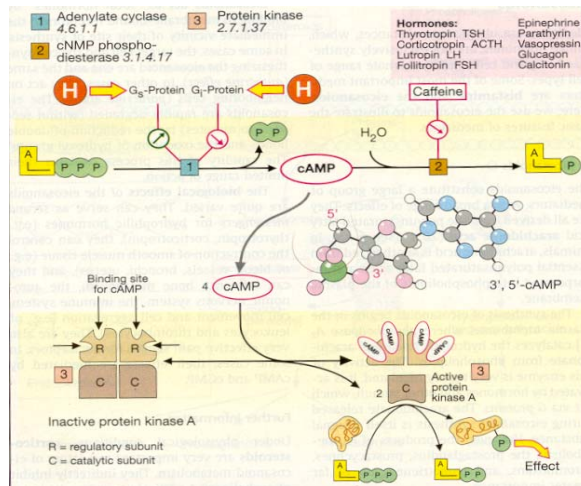
Etkilerini hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanarak gösteren hormonların etkileri çeşitli şekillerde ortaya çıkar:



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; bazılarının ise intrasellüler ikinci habercisi kesin değildir. Ancak, bu hormonların etkilerinin ortaya çıkmasında, G proteinler denen proteinler önemli rol oynar:

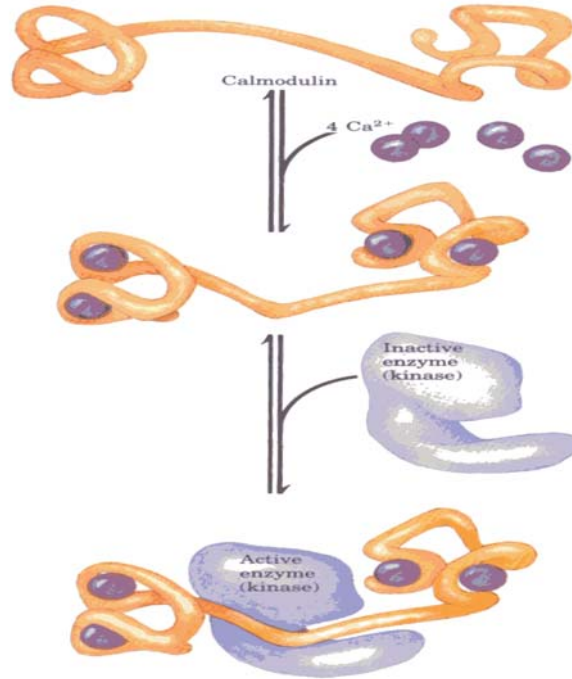
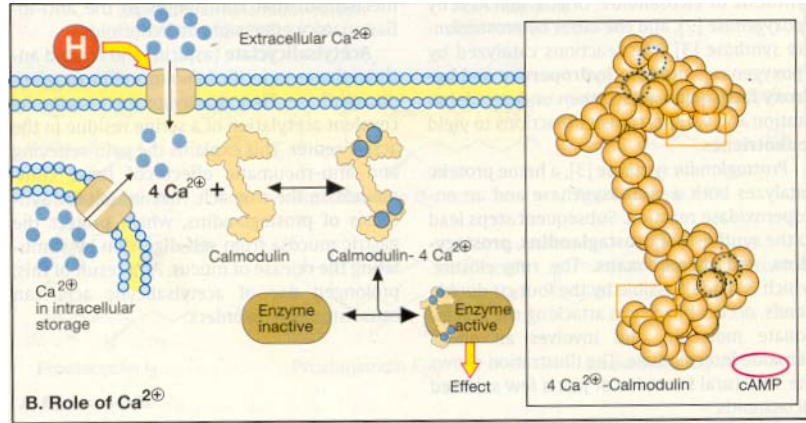


ACTH, TSH, FSH, LH, ADH, parathormon, kalsitonin, glukagon ve katekolaminler, intrasellüler ikinci haberci olarak cAMP üzerinden etkili olurlar:



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.

Bazı hormonlar, intrasellüler ikinci haberci olarak Ca^{2+} üzerinden etkili olurlar:



İntrasellüler 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. İntrasellülerde 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.

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.

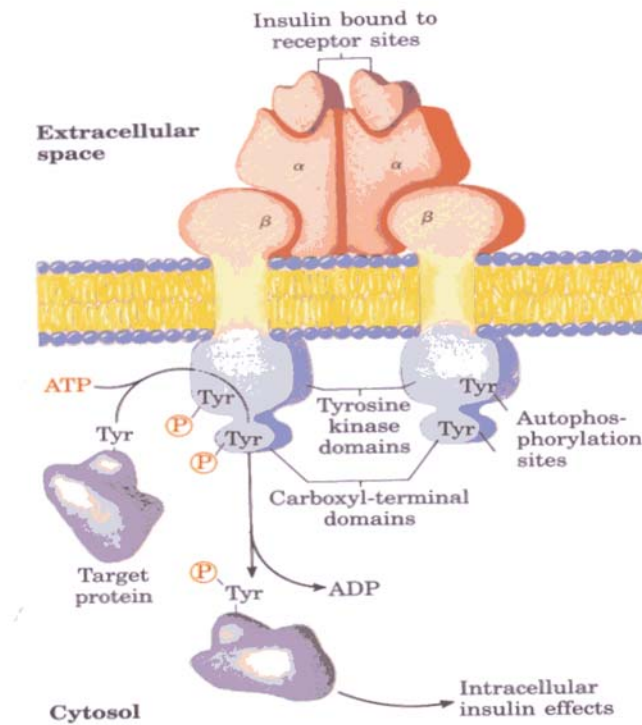
İnsülin benzeri büyüme faktörleri, prolaktin, oksitosin, insülin gibi bazı hormonlar için intrasellüler ikinci haberci kesin değildir. İntrasellüler ikinci haberci olarak cGMP, diaçilgliserol (DAG), inozitol-1,4,5-trifosfat (InsP_3) tartışılmaktadır:

cGMP, ince bağırsaklar, kalp, kan damarları, beyin ve böbreğin toplayıcı kanallarındaki bazı hücrelerde intrasellüler ikinci haberci olarak fonksiyon görür.

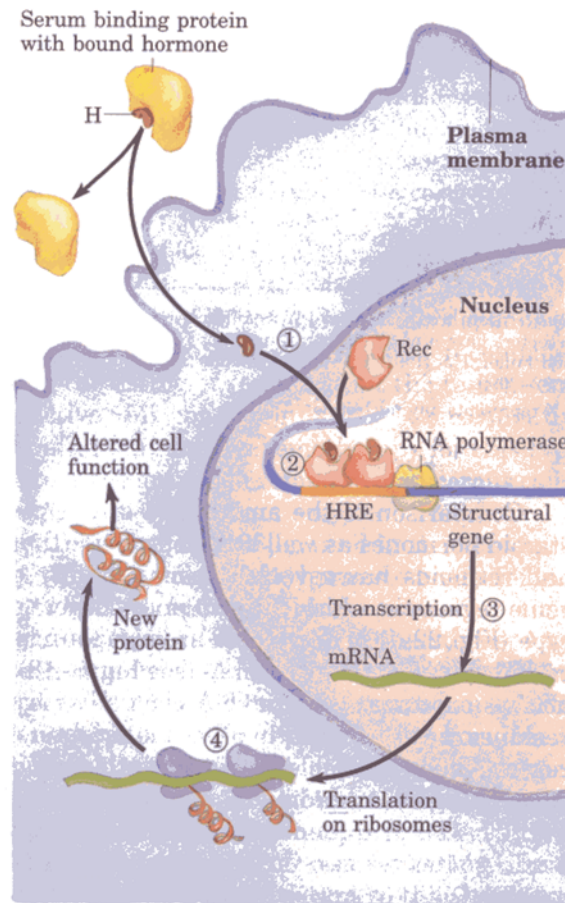
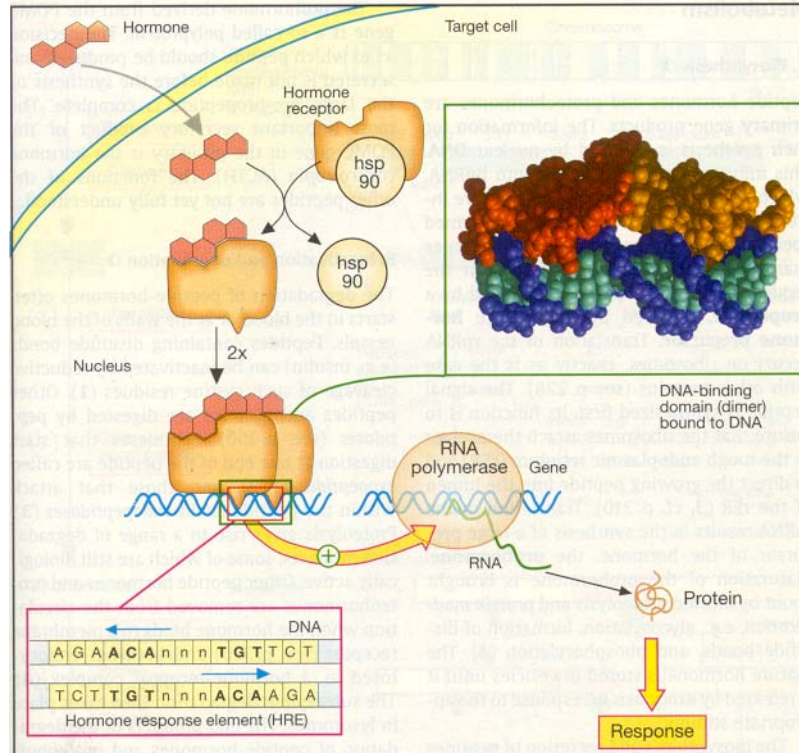
Diaçilgliserol, membrana bağlı Ca^{2+} bağımlı enzim olan protein kinaz C'yi aktifleyerek intrasellüler ikinci haberci olarak görev görür. *Protein kinaz C, spesifik hedef proteinlerin serin ve treonin kalıntılarını fosforiller ve katalitik aktivitelerini değiştirerek hücrenin hormona yanıtını oluşturur.*

İnozitol-1,4,5-trifosfat, plazma membranında fosfolipaz C etkisiyle oluşur; plazma membranından endoplazmik retikulumla diffüze olur; endoplazmik retikulumda spesifik reseptörlere bağlanır ve Ca^{2+} kanallarını açarak depo Ca^{2+} 'un sitozole geçmesine neden olur; sitozolik Ca^{2+} konsantrasyonu 100 kat artırarak yaklaşık 10^{-8}M 'dan 10^{-6}M 'a yükselir ki bunun bir etkisi protein kinaz C aktivasyonudur.

İnsülin reseptörünün kendisi bir protein kinazdır; ATP'den bir fosfat grubunu tirozin kalıntılarının hidroksil gruplarına transfer edebilir. İnsülin reseptörü, plazma membranının dış yüzünden dışarı uzanan iki idantik α zinciri ve sitozolik yüzdeki karboksil uçları ile membranı geçen iki β zincirine sahiptir. α zincirleri insülin bağlayan bölge içerir; β zincirleri tirozin kinaz bölgesi içerir. α zincirlerine bağlanan insülin, β zincirlerinin tirozin kinaz aktivitesini aktive eder. Tirozin kinaz, önce β zincirinde, kritik tirozin kalıntılarında kendini fosforiller; bu otofosforilasyon sonunda enzim, başka membran veya sitozol proteinlerini fosforillemek için aktive olur; hedef proteinlerin fosforillenmesinden sonra intrasellüler insülin etkileri ortaya çıkar:



Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormonlar, steroid hormonlar, 1,25-dihidroksi vitamin D₃ ve tiroit hormonlarıdır:

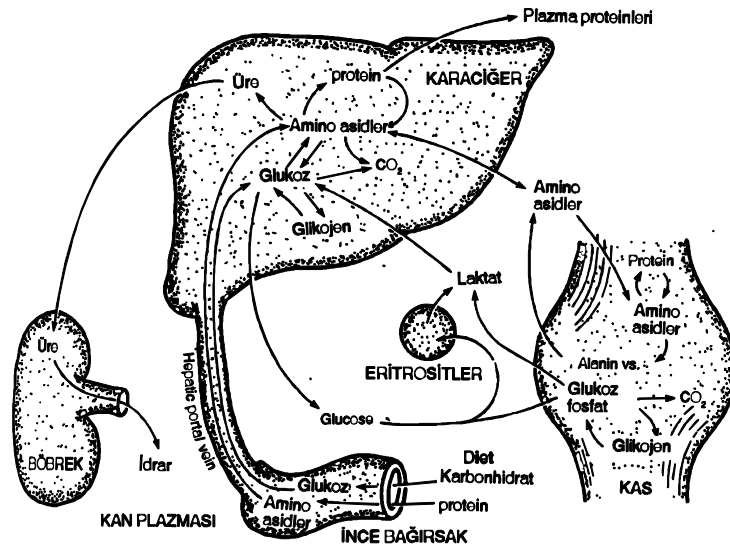


Etkilerini nükleer düzeyde veya gen aktivasyonu suretiyle gösteren hormon, plazma membranından diffüzyon yoluyla hücre içine girer. Hormon, spesifik sitoplazmik reseptör ile birleşir ve hormon-reseptör kompleksi oluşur. Hormon-reseptör kompleksi aktive olur. Aktif hormon-reseptör kompleksi nükleusa transfer 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. Tiroid hormonları, nükleer düzeyde hormonal etkiyi kısa yoldan başarırlar; sitozoldeki basamağı atlarlar; hormon-reseptör kompleksi oluşmaz ve hormon, nükleer kromatindeki genoma direkt bağlanır.

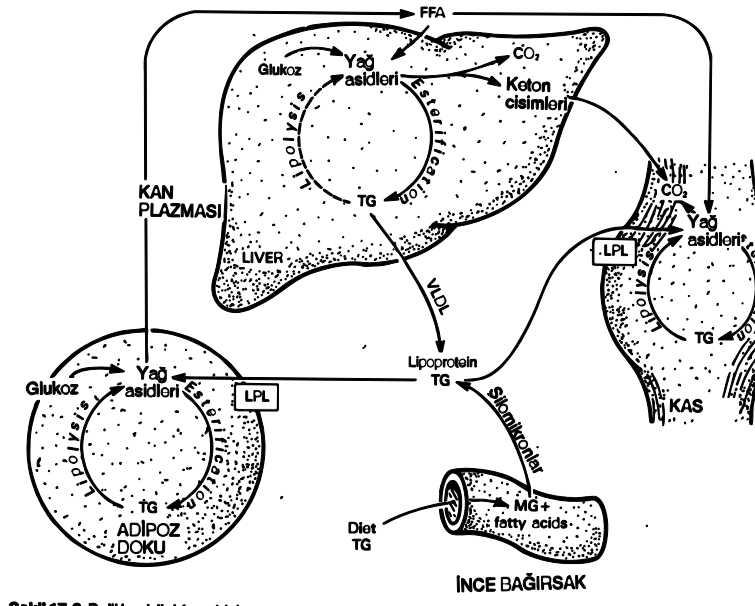
Metabolik yolların değişik organizasyon düzeylerinde incelenmesi

Doku ve organ düzeyinde kan dolaşımı, metabolizma ile bir bütün oluşturur:

Belli başlı karbonhidrat ve protein substratlarının ve metabolitlerinin taşınışı ve sonu



Belli başlı lipid maddeleri ve metabolitlerinin taşınışı ve sonu



Hücrenin subsellüler komponentlerinin ve organellerinin esas biyokimyasal işlevleri farklılıklar gösterir:

Organel veya fraksiyon	İşaretleyici	Temel Fonksiyonları
Nükleus	DNA	Kromozomların bulunduğu yer. DNA tarafından yönetilen RNA sentez (transkripsiyon) yeri
Mitokondrion	Glutamat dehidrojenaz	Sitrik asid siklusu, oksidatif fosforilasyon
Ribozom*	Yüksek RNA içeriği	Protein sentez yeri (mRNA'nın bir protein içine translasyonu)
Endoplazmik retikulum	Glukoz -6- fosfataz	Membrana bağlı ribozomlar proteinlerin belli başlı sentez yeridir. Çeşitli lipidlerin sentezi. Birçok ksenobiotiklerin (sitokrom P450) oksidasyonu
Lizozom	Asid fosfataz	Birçok hidrolazın bulunduğu yer (enzimlerin katalizlediği yıkım reaksiyonları)
Plazma membranı	Na ⁺ /K ⁺ - ATPaz 5'- Nükleotidaz	Hücre içi ve dışına doğru moleküllerin taşınması. Intraseellüler adezyon ve iletişim.
Golgi aygıtı	Galaktozil transferaz	Proteinlerin hücre içi sınıflamasında; glikozilasyon reaksiyonlarında; sülfasyon reaksiyonlarında
Peroxisom	Katalaz, ürik asid oksidaz	Bazı yağ asitleri ve amino asitlerin yıkılımı. Hidrojen peroksitin oluşum ve yıkılımı.
Sitoskeleton*	Spesifik bir işaretleyici enzimi yok †	Mikrofilaman, mikrotübüler ve arafilemanlar
Sitozol*	Laktat dehidrojenaz	Glikoliz, yağ asid sentezi enzimleri

Bir karaciğer parankim hücresinde belli başlı metabolik yolların hücre içi yerleşimi ve integre oluşu özellik gösterir:

