

1

METABOLİZMANIN TEMEL KAVRAMLARI

METABOLİZMAYA GİRİŞ

- Hücrelerde enzimatik reaksiyonlar izole bir şekilde meydana gelmezler. Bir reaksiyonun son ürünü, bir diğer reaksiyonun substratı olarak etki eder ve yol (**pathway**) olarak adlandırılan ardışık tepkimeler meydana gelir.
- Değişik yollar kesişerek karmaşık ve amaçlı bir kimyasal reaksiyonlar ağı oluştururlar ve buna **metabolizma** denir (Şekil 1-4). Enerji metabolizmasında, kantitatif olarak en önemli makrosesinler olan karbonhidrat, lipit ve amino asitlerin kullanımında rol alan temel metabolik yollar oldukça önemlidir.
- Birçok yol **katabolik** (yıkımsal) ve **anabolik** (sentetik) olarak sınıflandırılabilir (Şekil 1-1).
- Katabolik** reaksiyonlar, proteinler, polisakkaritler ve lipitler gibi kompleks molekülleri, **CO₂**, **NH₃** ve **su** gibi basit moleküllere parçalar.
- Anabolik** yollar ise basit prekürsörlerden kompleks son **ürünler oluştururlar**.

KATABOLİZMA

- Bu yolda enerjiden zengin yakıt moleküllerinin yıkımından oluşan kimyasal enerji (ATP şeklinde) yakalanır. Ayrıca bu yol ile diyetdeki bileşikler veya hücrede depolanmış olan besinsel bileşiklerin, kompleks bileşikler için gerekli olan yapı taşlarına parçalanması sağlanır. Kompleks moleküllerin yıkımı sonucu enerji oluşumu üç basamakta meydana gelir (Şekil 1-2, 1-3).

Kompleks moleküllerin yapı taşlarına hidrolizi:

- Kompleks moleküller kendilerini oluşturan en basit yapı taşlarına parçalanır. Örneğin; proteinler amino asitlere, polisakkaritler monosakkaritlere, triaçilgliseroller ise yağ asitleri ve gliserole parçalanır.

Yapı taşlarının basit ara ürünlere dönüşmesi:

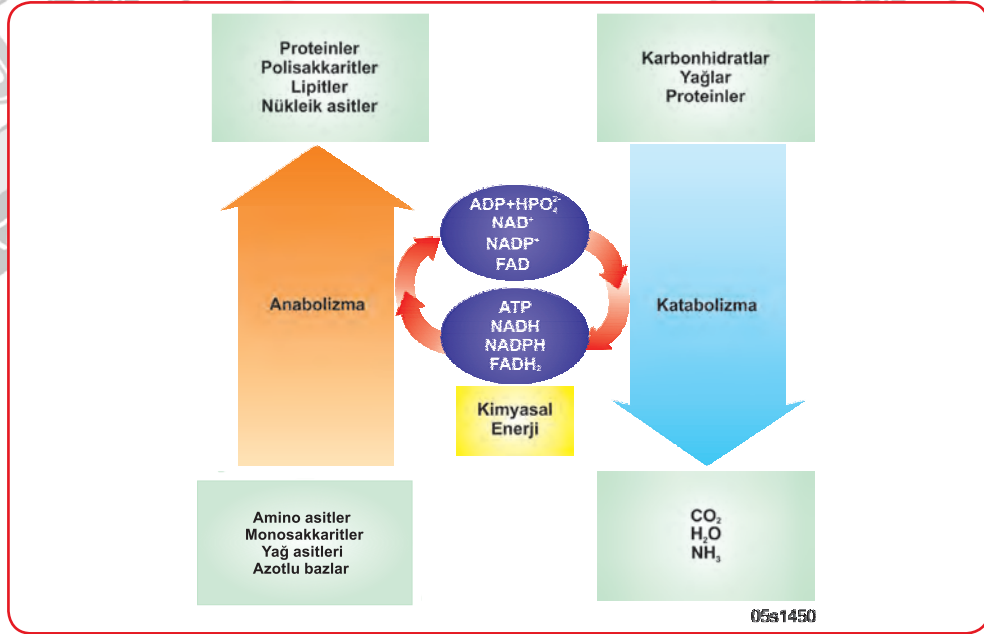
- Bu basamakta yapı taşları daha da parçalanarak **iki karbonlu asetil-KoA'ya** ve bunun gibi birkaç basit moleküle dönüşür.
- Bir miktar enerji ATP olarak tutulur, ancak bu yol ile elde edilen enerji son basamakta elde edilen enerji ile kıyaslandığında oldukça azdır.

Asetil-KoA'nın oksidasyonu:

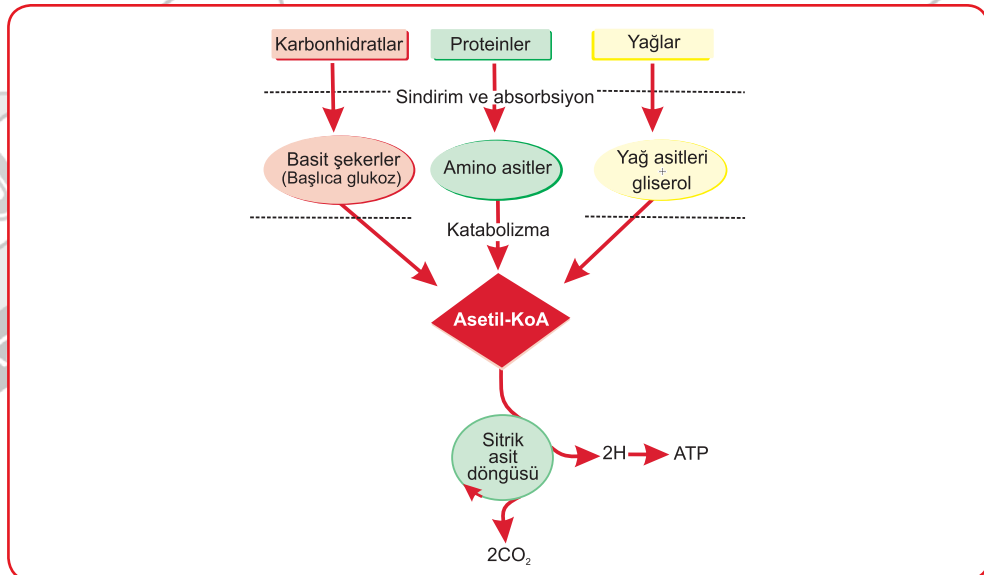
- Sitrik asit döngüsü** yakıt moleküllerinin oksidasyonun da **son ortak yoldur**. Asetil-KoA iki CO₂'e oksitlenir ve **dört çift elektron** NAD⁺ ve FAD⁺'ye NADH+H ve FADH₂ oluşturmak üzere transfer edilir.
- Oksidatif fosforilasyonda** elektronlar NADH+H ve FADH₂'den oksijene doğru aktıkça büyük miktarlarda ATP (vücutta oluşan **ATP'nin 2/3'ü** burada meydana gelir) oluşur.

ANABOLİZMA

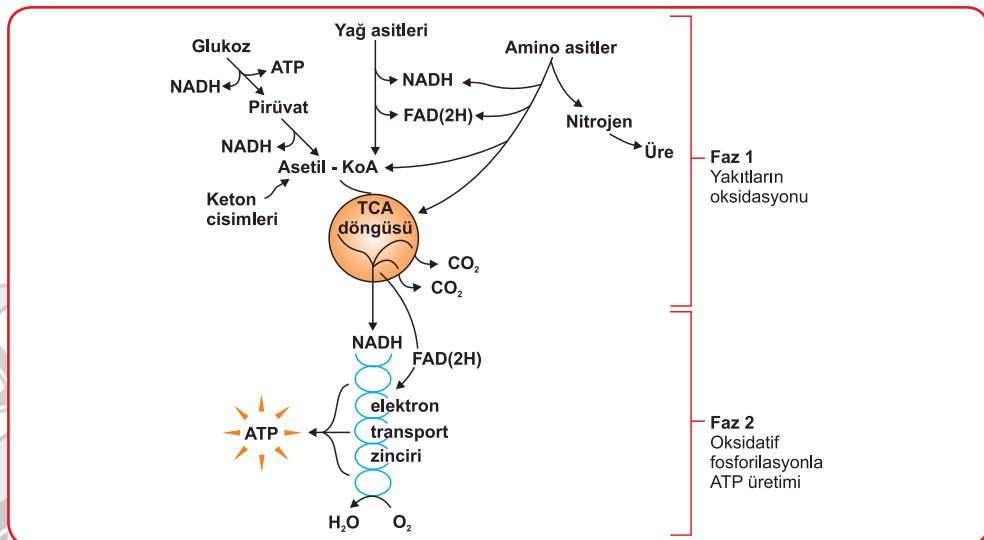
- Anabolizmaya** örnek olarak amino asitler gibi küçük moleküllerin proteinler gibi kompleks moleküller oluşturmasını verebiliriz.
- Anabolik reaksiyonlar **enerji gerektirir**, bu enerji ATP'nin ADP ve fosfata parçalanması sonucu sağlanır.
- Anabolik reaksiyonlar genellikle kimyasal redüksiyonları içerir ki burada indirgeyici güç, **elektron vericisi** olan **NADPH** tarafından sağlanır.
- Sonuçta metabolik haritalar ne kadar karmaşık bir şekilde çizilmiş olursa olsun **sitrik asit döngüsü** ve **glikoliz** her zaman **metabolizmanın** tam **merkezinde** yer alır.



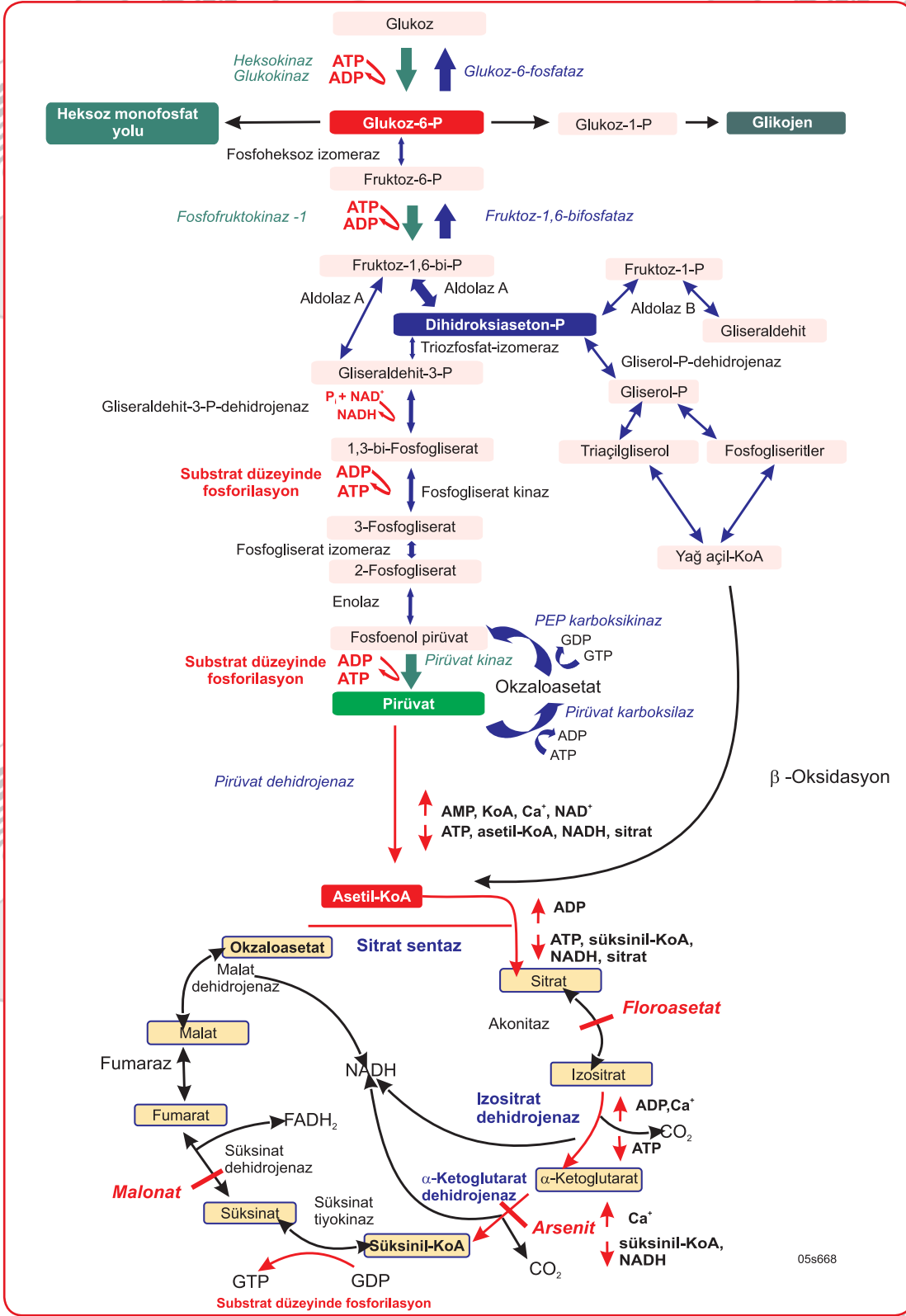
Şekil 1-1. Anabolizma - katabolizma



Şekil 1-2. Katabolizma



Şekil 1-3. Karbonhidrat, lipitler ve amino asitlerin katabolizması



Şekil 1-4. Metabolik harita

HÜCREDE ENERJİ METABOLİZMASI

- Bilindiği gibi tüm canlılar, yaşamlarını sürdürebilmek için enerjiye ihtiyaç duyar. Enerji büyüme, gelişme, üreme ve canlı kalmak için gereklidir.
- **Serbest enerjideki değişimler (ΔG)** kimyasal bir reaksiyonun enerji olarak olabilirliği hakkında bilgi sağlar ve bu şekilde reaksiyonun gerçekleşip gerçekleşmeyeceği hakkında tahminde bulunma olanağı verir.

- Serbest enerji kavramı, adenosin trifosfatın (ATP) enerji veren reaksiyonlardan, enerji gereken reaksiyonlara enerji taşınmasındaki rolünü anlamak için gereklidir.

SERBEST ENERJİ DEĞİŞİMİ, ΔG

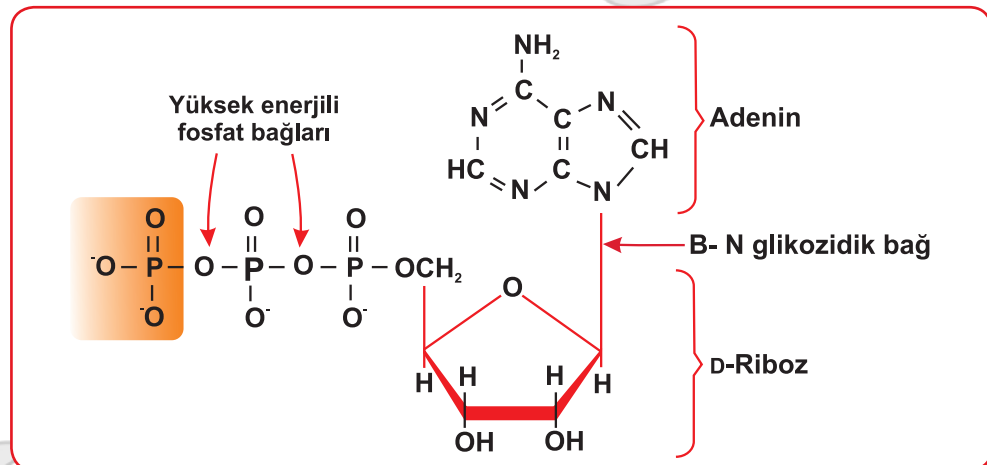
- **Eğer ΔG negatif bir sayı ise;** net bir **enerji kaybı** vardır ve reaksiyon spontan bir şekilde (AB) yazıldığı yönde ilerler. Bu reaksiyon, **egzergonik** olarak ifade edilir.
- **Eğer ΔG pozitif bir sayı ise;** net bir enerji girişi vardır ve reaksiyon (BA) spontan bir şekilde ilerleyemez. Reaksiyonun ilerleyebilmesi için dışarıdan **enerjiye ihtiyaç** vardır. Bu reaksiyon, **endergonik** olarak ifade edilir.
- **Eğer $\Delta G=0$ ise;** reaktanlar **denge** halindedir. Bir reaksiyon spontan olarak ilerliyorsa $\Delta G=0$ olana kadar ilerler ve sonra durur.
- **Birbirini takip eden** iki veya daha fazla reaksiyonun ΔG° 'leri, ΔG° 'de olduğu gibi **aditif**tir. Yani birbirini **takip eden** reaksiyonların **serbest enerji** değişimleri **toplanır**.
- Serbest enerji değişimlerinin toplanabilir özelliği substratların mutlaka belirli bir yönde ilerlemesi gereken biyokimyasal reaksiyonlarda çok önemlidir.



Glukoz + ATP	\rightarrow glukoz-6-P + ADP	$\Delta G^\circ = -4000$ cal/mol
Glukoz-6-P	\rightarrow fruktoz-6-P	$\Delta G^\circ = +400$ cal/mol
Glukoz + ATP	\rightarrow fruktoz-6-P + ADP	$\Delta G^\circ = -3600$ cal/mol

ENERJİ TAŞIYICI OLARAK ATP

- Birçok birleşik reaksiyon, ortak ara ürün oluşturmak için ATP kullanır.
- ATP, bir adenosin molekülüne üç adet fosfat grubunun bağlanması ile meydana gelir. (Şekil 1-5).
- Bu molekülden bir fosfat grubu ayrılması ile ADP, iki fosfat ayrılması ile AMP oluşur.
- **ATP** molekülünden ayrılan **ilk fosfat** grubunun ΔG° 'si, yaklaşık olarak **-7300 cal/mol**'dür (Tablo 1-1). Bu büyük ve negatif ΔG° nedeni ile ATP **yüksek enerjili fosfat bileşiği** olarak adlandırılır.
- Hücre içinde, fosfat gruplarını öncelikle ATP'ye taşımadan direkt olarak çok yüksek enerjili vericilerden, düşük enerjili alıcılara taşıyan hiçbir enzim yoktur.



Şekil 1-5. ATP'nin yapısı

• **ATP'de;**

- ✓ Bir pürin bazı olan **adenin**
- ✓ Beş karbonlu bir monosakkarit olan **riboz**
- ✓ **Üç adet fosforik asit**
- ✓ Adenin bazı ile riboz şekeri arasında **beta N-glikozidik bağ**
- ✓ Riboz şekerinin beşinci karbonu ile ilk fosfat arasında **ester bağı**
- ✓ Fosforik asitler arasında iki adet **asit anhidrit bağı** (yüksek enerjili fosfat bağları) bulunur.

Tablo 1-1. Biyokimyasal öneme sahip molekülerden açığa çıkan ΔG°

Bileşik	ΔG° kcal/mol
Fosfoenol pirüvat	- 14.8
Karbamoil fosfat	- 12.3
1,3-bifosfogliserat → 3-fosfogliserat	- 11.8
Kreatin fosfat	- 10.3
ATP → AMP + PPi	- 7.7
ATP → ADP + Pi	- 7.3
Glukoz -1-P	- 5.0
Pirofosfat (PPi)	- 4.6
Fruktoz-6-fosfat	- 3.8
AMP	- 3.4
Glukoz-6-fosfat	- 3.3
Gliserol -3-fosfat	- 2.2

Tablo 1-1'de görüldüğü üzere, ATP listeyi ikiye böler.

- ATP'den yukarıdaki moleküller **yüksek enerjili fosfatları**, aşağıdakiler ise **düşük enerjili fosfatları** meydana getirir.
- Düşük enerjili fosfatlara örnek olarak glikolizin ara maddeleri arasında bulunan glukoz-6-fosfat, fruktoz-6-fosfat ve gliserol-3-fosfat gibi maddeler verilebilir.
- **Yüksek enerjili** grubun **elemanları** ATP ve ADP'yi de içeren, genelde **anhidrit** bileşikler olan;
 - ✓ **Fosfoenol pirüvat**
 - ✓ **Kreatin fosfat**
 - ✓ **Arjinin fosfat** gibi maddelerdir.

• **Kreatin fosfat ve arjinin fosfat, fosfogendir.**

- ✓ **Kreatin fosfat, omurgalılarda** iskelet kasında, kalp kasında, spermatozoada ve beyinde bulunur.
- ✓ **Arjinin fosfat, omurgasızlarda** kas dokusunda görevlidir.
- ✓ Fosfagenlerin öncülü **arjinindir**.

- Ayrıca biyolojik öneme sahip ve **yüksek enerjili bileşikler** olarak sınıflandırılan diğer maddeler;
 - ✓ **Asetil-KoA**
 - ✓ **Süksinil-KoA**
 - ✓ **S-adenozil metiyonin**
 - ✓ **Üridin difosfat glukoz**
 - ✓ **Fosforibozil pirofosfat**tır.
- S-adenozil metiyonin (**SAM**), **fosfor içermemesine** rağmen **yüksek enerjilidir**.

- ATP/ADP arasındaki denge ve ilişki enerji içeren tüm reaksiyonlarda bağlantı sağlar, bu nedenle ATP devamlı olarak kullanılır ve yeniden üretilir.

- **Asetil-KoA** ve **süksinil-KoA**'da bulunan yüksek enerjili bağın adı, **tiyoester bağıdır**.

ATP üretiminin iki kaynağı vardır.

1. Oksijene Bağımlı Oksidatif Fosforilasyon:

- ✓ Aerobik organizmalarda **yüksek enerjili fosfatın en büyük kaynağıdır**.
- ✓ Bu işlevi yerine getirmek için gerekli olan serbest enerji mitokondrideki solunum zincirinde meydana gelir.

2. Substrat Düzeyinde Fosforilasyon:

Glikoliz:

- ✓ Glukoz yıkılırken, **fosfogliserat kinaz** ve **pirüvat kinaz** (tüm reaksiyonlarında ATP oluşur) basamaklarında meydana gelen reaksiyonlarda substrat düzeyinde fosforilasyonla direkt olarak **ATP** oluşur.

Sitrik asit döngüsü:

- ✓ **Süksinat tiyokinaz** (süksinil-KoA sentetaz) enziminin düzenlediği basamakta substrat düzeyinde fosforilasyonla direkt olarak bir adet **GTP** veya **ATP** oluşur.

ELEKTRON TRANSPORT ZİNCİRİ (ETZ)

- Glukoz ve yağ asidi gibi **enerjiden zengin moleküller**, sonunda CO_2 ve su oluşan bir dizi oksidasyon reaksiyonu ile **metabolize olurlar**.
- Bu reaksiyonların metabolik ara ürünleri, **elektronlarını** özelleşmiş koenzimler olan nikotinamid adenin dinükleotide ve flavin adenin dinükleotide **verirler**. Böylece, enerjiden zengin indirgenmiş koenzimler olan **FADH₂** ve **NADH** oluşur.
- Bu indirgenmiş koenzimler, daha sonra ETZ denilen bir grup özelleşmiş elektron taşıyıcılarına bir çift elektron verirler.
- Elektronlar ETZ'de ilerledikçe serbest enerjilerinin büyük kısmını kaybederler.
- Bu enerjinin bir bölümü **ADP** ve $\sim P$ den **ATP sentezlenerek** tutulabilir. Bu işlem **oksidatif fosforilasyon** olarak tanımlanır. Elektronların akışı sırasındaki serbest enerjinin bir kısmı da ısı olarak açığa çıkar ve vücut ısısının $36,5^\circ C$ 'de devamlılığını sağlar.
- **Mitokondri iç zarında, elektronların oksijene** iletilmelerindeki **son ortak yol ETZ'dir**.
- Elektron transportu ve oksidatif fosforilasyon ile **ATP sentezi** vücudun **mitokondri** ve **yeterince oksijen** içeren hücrelerinde sürekli bir şekilde meydana gelir.

Mitokondrinin yapısı:

- ETZ komponentleri **mitokondri iç zarında** yerleşmiştir.
- **Dış zar** birçok iyonun ve küçük molekülün **serbestçe geçişini** sağlayan **porlar** taşır.
- Ancak, **mitokondri iç zarı** H^+ , Na^+ , K^+ da dahil olmak üzere küçük iyonların çoğuna, ATP, ADP ve pirüvat gibi küçük moleküllere ve yağ açıl-KoA gibi metabolitlere **geçirgen olmayan** özelleşmiş bir yapıdır. Mitokondri iç zarı **en geçirimsiz** zar yapısıdır.
- Bu maddeler mitokondri iç zarından ancak özel bazı taşıma sistemleri ile geçebilir. Örneğin; **ADP/ATP nükleotit translokaz**, **pirüvat hidrojen simport sistemi**, **karnitin mekiği**, dikarboksilat transport sistemi, alfa- ketoglutarat transport sistemi, fosfat transport sistemi, glutamat aspartat transport sistemi, nötral amino asit gibi **taşıma sistemleri** mitokondri iç zarı üzerinde bulunur.