

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ YAYINLARI
DERS KİTABI SERİSİ NO: 46

Dr. M. Kutlay L...

VİTAMİNLER ve ENZİMLER

Yazan :
Prof. Dr. Gazanfer BİNGÖL

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
ECZACILIK FAKÜLTESİ YAYINLARI
DERS KİTABI SERİSİ NO: 46

6
Dr. M. Kutlay Durut

VİTAMİNLER ve ENZİMLER

Yazan :
Prof. Dr. Gazanfer BİNGÖL

İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş	7
Tarihçe	7
Vitaminin tarifi	8
Vitaminlerin sınıflandırılması	8
Suda çözünen vitaminler	9
Tiamin	9
Riboflavin	11
Niyasin	12
Piridoksin	13
Biotin	15
Pantotenik asit	16
p-Aminobenzoik asit	16
Folik asit	17
Vitamin B ₁₂	20
Lipoik asit	24
C Vitamini	24
Vitamin etkisi yapan diğer maddeler	27
Miyo-Inositol	27
Kolin	27
Flavonidler	28
Vitamin F	28
Yağda çözünen vitaminler	28
A vitaminleri	28
D vitaminleri	32
E vitaminleri	35
K vitaminleri	36

Ubiquinon ve Plastokuinon	38
Enzimler	41
Enzimlerin yapısı	41
Enzimolojide Adlandırma	42
Enzimlerin spesifitesi	44
Enzimlerin Lokasyonu	45
Enzimatik Aktivitenin inhibisyonu	47
Enzimlerin sınıflandırılmaları	49
Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi	52
Michaelis-Menten Teorisi	56
Michaelis-Menten Denklemi	57
Enzimatik Aktivitede pH nın Rolü	60
Isının Enzimatik Aktivitedeki Rolü	61
Substrat Konsantrasyonunun yaklaşık olarak tayini	61
K_m ve V_{maks} 'ın Grafik Metodlarla tayinleri	62
Eadie Hofstee Grafiği	66
Enzim inhibisyonunun grafiksel olarak saptanması	67
Enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi	69
Allosterik enzimler	69
Önemli Koenzimler ve görevleri	71
Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD)	71
Nikotinamid Adenin Dinükleotid fosfat (NADP)	73
Flovin Adenin Dinükleotid (FAD)	73
Flavin Mononükleotid (FMN)	74
Koenzim-A (Co-A)	75
Piridoksal Fosfat	76
Enzimolojiden Tıp Alanında yararlanılması	77
Enzimlerden yararlanılarak tedavi	80

Ö N S Ö Z

Vitaminler ve Enzimler kitabı bu iki önemli organik bileşikler grubunun, özellikle biyokimyasal fonksiyonları gözönüne alınarak hazırlanmıştır.

Bu nedenle vitaminler kısmında vitaminlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerine, elde edilmesine, besinlerle ilişkilerine, günlük ihtiyaç miktarlarına yer verilmesinden daha çok, vitaminlerin metabolizma ve biyokimyasal reaksiyonlar sırasında koenzim olarak oynadıkları role önem verilmiştir. Vitaminlerin yapılarından, yetersizlik hallerinden kısmen bahsedilmiştir.

Enzimler konusunda ise enzimoloji ile ilk defa karşılaşan Tıp, Diş Hekimliği, Veteriner ve Eczacılık öğrencilerine enzimlerin niteliği, enzimolojide kullanılan terminoloji, enzimlerin aktif ve inaktif halleri, hücre içerisindeki yerleri ve sınıflandırılmaları ile ilgili temel bilgiler verildikten sonra enzim kinetiği konusunda başlıca teori ve enzimatik aktivitede rol oynayan faktörler ve bunların etkileri açıklanmıştır.

Ayrıca tıp alanında enzimolojiden yararlanılmasından da bahsedilmiştir. Küçük bir bölüm halinde toplanan "Vitaminler ve Enzimler" kitabının biyokimyasal yönden gerekli kısa temel bilgileri sağladığını ve öğrenciler için yararlı olacağını ümit ederim.

Ankara, 1977

Prof. Dr. Gazanfer BİNGÖL

lişmedikleri ve sağlıklı bir görüntü içinde olmadıkları gözlemi yapılır. Bu hal şüphe yok ki vitamin diye adlandırılan bazı besin faktörlerinin adı geçen besin maddeleri içerisinde bulunmamasından ileri gelmektedir. Yüzyıllar önce uzun süre Okyanuslar üzerinde seyahat eden denizcilerde bazı kanamaların olduğu bunların güçsüz düştükleri görülüyor, fakat bu belirtilerin taze sebze ve meyveden mahrum olunması sonucu ortaya çıkan C vitamini yetersizliğinden ileri geldiğini henüz o çağda anlamak mümkün olmuyordu. Bir besin faktörü yokluğu nedeni ile Uzak Şarkta Java'da yaşayan yerlilerde Beriberi hastalığının meydana geldiği gözlemini yapan ilk araştırmacı Hollandalı hekim Grijns (1901) olmuştur. Ancak bilinen üç çeşit besin maddesinin dışında vazgeçilmez bazı besin faktörlerinin de bulunduğunun farkına ancak 20. Yüzyılın başlarında varılmıştır. Besinler içerisinde bulunmaması halinde Beriberi hastalığının meydana gelmesine sebep olan besin faktörünün Tiamin olduğunu bulan araştırmacı 1912 yılında pirinç kabuğundan bu vitamini izole etmeyi başaran Casimir Funk olmuştur. Tiaminin azot ihtiva etmesi dolayısıyla bu maddeye hayat veren azotlu madde anlamına gelmek üzere "Vitamine" adını veren de gene Casimir Funktur. Daha sonra amine kelimesi sonundaki "e" eki atılarak "Vitamin" bütün diğer besinsel faktörler için de kullanılan bir terim haline almıştır.

VİTAMİNİN TARİFİ

Vitaminler doğal olarak besinler içerisinde yer alan, büyük çoğunluğu ile dış kaynaklı, büyüme, çoğalma ve sağlığın devamı için gerekli az miktarları ile etki yapan organik bileşiklerdir. Vitaminler yapı taşı veya enerji kaynağı olarak kullanılmazlar. Genellikle ısıya dayanıklı maddelerdir. Parenteral yoldan veya sindirim kanalı ile vücuda dahil olabilirler.

VİTAMİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Vitaminler suda çözünen vitaminler, yağda çözünen vitaminler diye başlıca iki sınıfa ayrılırlar.

1- Suda Çözünen Vitaminler:

- B-Kompleksi Vitaminleri
- Tiamine (B₁ Vitamini, Anöyirin)
- Riboflavin (B₂ Vitamini, Laktoflavin)
- Niasin (Nikotinamid, PP Vitamini)

ÖNSÖZ

Vitaminler ve Enzimler kitabı bu iki önemli organik bileşikler grubunun, özellikle biyokimyasal fonksiyonları gözönüne alınarak hazırlanmıştır.

Bu nedenle vitaminler kısmında vitaminlerin kimyasal ve fiziksel özelliklerine, elde edilişlerine, besinlerle ilişkilerine, günlük ihtiyaç miktarlarına yer verilmesinden daha çok, vitaminlerin metabolizma ve biyokimyasal reaksiyonlar sırasında koenzim olarak oynadıkları role önem verilmiştir. Vitaminlerin yapılarından, yetersizlik hallerinden kısmen bahsedilmiştir.

Enzimler konusunda ise enzimoloji ile ilk defa karşılaşan Tıp, Diş Hekimliği, Veteriner ve Eczacılık öğrencilerine enzimlerin niteliği, enzimolojide kullanılan terminoloji, enzimlerin aktif ve inaktif halleri, hücre içerisindeki yerleri ve sınıflandırılmaları ile ilgili temel bilgiler verildikten sonra enzim kinetiği konusunda başlıca teori ve enzimatik aktivitede rol oynayan faktörler ve bunların etkileri açıklanmıştır.

Ayrıca tıp alanında enzimolojiden yararlanılmasından da bahsedilmiştir. Küçük bir bölüm halinde toplanan "Vitaminler ve Enzimler" kitabının biyokimyasal yönden gerekli kısa temel bilgileri sağladığını ve öğrenciler için yararlı olacağını ümit ederim.

Ankara, 1977

Prof. Dr. Gazanfer BİNGÖL

GİRİŞ

Biyokimyacının vitaminlere olan ilgisi bir besin uzmanından, bir farmakologdan, hatta bir fizyologdan, bir klinikçiden daha farklıdır. Biyokimyacı yönünden vitaminin ilginç yönünü onun bulunduğu yerden, miktarından ve elde edilişinden, noksanlık halinden daha çok, biyolojik fonksiyonları ve kimyasal reaksiyonların meydana gelişinde oynadığı önemli rol teşkil etmektedir. Enzimler üzerinde yapılan araştırmalar ve elde edilen sonuçlar vitaminlerin bugün açıklanabildiği kadarıyla büyük çoğunluğunun enzimatik reaksiyonlarda Ko-faktör olarak çok önemli bir rol oynadıklarını ortaya koymuştur.

Kitabımızda vitaminler bu yönleri ile ele alınacak ve bireysel vitaminler daha çok bu yönleri ile bir değerlendirmeye tabi tutulacaktır. Vitaminler çeşitli bilim dallarınca ilgi ile izlenen maddelerdir. Biyolojik bilimlerle uğraşan bilim adamları arasında hemen hemen vitaminlerle ilgilenmeyi yok gibidir. Fizyoloji, Biyoloji, Hijyen, Mikrobiyoloji, Zooloji, Botanik, Nutrüsyon, Hematoloji, İç hastalıkları ve şimdi burada adını saymayacağımız daha pek çok biyolojik bilimler ve tıp dalları vitaminlerle yakından ilgilenir ve öğrencilerine bu alanda geniş bilgiler vermeye çalışırlar.

Ancak bunlardan sadece bir tanesi vitaminleri tamamen fonksiyonel yönden ele alır ve etkilerini araştırır. Bu dal biyokimyadır. Bu nedenle başlıca büyük bölümü enzimlere ve enzimlerin etki tarzlarına ve kinetiğine ayrılmış olan bu kitapta vitaminlerden ve bunların genel özelliklerinden kısaca söz edilecek ve fakat bunların biyokimyasal reaksiyonlarda Ko-Enzim olarak oynadıkları rolün büyüklüğü oranında kendilerine yer verilecektir.

TARİHÇE

Deney hayvanlarında sadece, protein, karbohidrat ve lipidlerden oluşan bir besin rejimi uygulandığında bunların yeterli bir şekilde ge-

lişmedikleri ve sağlıklı bir görüntü içinde olmadıkları gözlemi yapılıır. Bu hal şüphe yok ki vitamin diye adlandırılan bazı besin faktörlerinin adı geçen besin maddeleri içerisinde bulunmamasından ileri gelmektedir. Yüzyıllar önce uzun süre Okyanuslar üzerinde seyahat eden denizcilerde bazı kanamaların olduğu bunların güçsüz düştükleri görülüyor, fakat bu belirtilerin taze sebze ve meyveden mahrum olunması sonucu ortaya çıkan C vitamini yetersizliğinden ileri geldiğini henüz o çağda anlamak mümkün olmuyordu. Bir besin faktörü yokluğu nedeni ile Uzak Şarkta Java'da yaşayan yerlilerde Beriberi hastalığının meydana geldiği gözlemini yapan ilk araştırmacı Hollandalı hekim Grijns (1901) olmuştur. Ancak bilinen üç çeşit besin maddesinin dışında vazgeçilmez bazı besin faktörlerinin de bulunduğunun farkına ancak 20. Yüzyılın başlarında varılmıştır. Besinler içerisinde bulunmaması halinde Beriberi hastalığının meydana gelmesine sebep olan besin faktörünün Tiamin olduğunu bulan araştırmacı 1912 yılında pirinç kabuğundan bu vitamini izole etmeyi başaran Casimir Funk olmuştur. Tiaminin azot ihtiva etmesi dolayısıyla bu maddeye hayat veren azotlu madde anlamına gelmek üzere "Vitamine" adını veren de gene Casimir Funktur. Daha sonra amine kelimesi sonundaki "e" eki atılarak "Vitamin" bütün diğer besinsel faktörler için de kullanılan bir terim halini almıştır.

VİTAMİNİN TARİFİ

Vitaminler doğal olarak besinler içerisinde yer alan, büyük çoğunluğu ile dış kaynaklı, büyüme, çoğalma ve sağlığın devamı için gerekli az miktarları ile etki yapan organik bileşiklerdir. Vitaminler yapı taşı veya enerji kaynağı olarak kullanılmazlar. Genellikle ısıya dayanıklı maddelerdir. Parenteral yoldan veya sindirim kanalı ile vücuda dahil olabilirler.

VİTAMİNLERİN SINIFLANDIRILMASI

Vitaminler suda çözünen vitaminler, yağda çözünen vitaminler diye başlıca iki sınıfa ayrılırlar.

1- Suda Çözünen Vitaminler:

- B-Kompleksi Vitaminleri
- Tiamine (B₁ Vitamini, Anöyirin)
- Riboflavin (B₂ Vitamini, Laktoflavin)
- Niasin (Nikotinamid, PP Vitamini)

Pridoksin (B₆ Vitamini)
Biotin
Pantotenik asit
Paraaminobenzoik asit
Folik asit
Vitamin B₁₂
Lipoik asit
C vitamini

2- Yağda Çözünen Vitaminler:

Vitamin A (A vitaminleri)
Vitamin D (D Vitaminleri)
Vitamin E (E Vitaminleri)
Vitamin K (K Vitaminleri)

Yukarda vitamin olarak tanımlanan maddeler dışında vitamin gibi etki yapan ve fakat gerçek vitamin olarak kabul olunmayan bazı faktörler daha vardır. Bunlar, Miyoinozitol, Kolin, Flavonoidler (Vitamin P) ve Esansiyel yağ asitleri (Vitamin F) gibi organik bileşiklerdir.

Bunlardan, Inozitol, Karnitin, Flavonoidler suda ve Esansiyel yağ asitleri yağda çözünen maddelerdir. Bu çeşit vitamene benzer etki yapan maddelere "Vitagen"ler de denilir. Bazılarınca bir vitamin olarak kabul olunan p-Aminobenzoik asit B₉ vitamini ile birlikte gözden geçirilecektir.

SUDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

Tiamin (B₁ Vitamini, Anöyirin)

Suda kolay çözünen beyaz kristal halde bir tozdur. Kaynatmaya karşı dayanıklıdır. Ette, karaciğerde, mayada ve hububatta çok bulunur. Yapısında primidin ve tiazol halkaları vardır. Her iki halka birbirlerine metilen köprüsü ile bağlanmıştır.

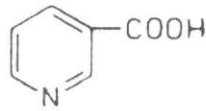
Etki Şekli:

Tiamin, Tiamin pirofosfat adı verilen Koenzimin yapısında yer alır. Tiamin pirofosfat tiaminin tiazol halkasındaki alkol grubuna iki mol. fosforik asit bağlanması ile meydana gelir. Tiamin pirofosfata Kokarboksilaz da denilir. Alfa keto asitlerin oksidatif dekarboksilas-

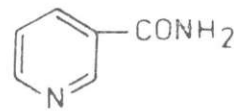
Enzimler'' de denilir. Başlıcaları, Warburgun Sarı Enzimi, D-Amino asit Oksidazlar, Sitokrom-c-Redüktaz, Aldehid Oksidaz, Süksinik Dehidrogenaz, Nitrat, Nitrit Redüktaz, Ksantin Oksidaz gibi Flavin-Adenin-Dinükleotid (FAD) ve Flavin Mononükleotid (FMN) koenzimlerini içeren enzimlerdir. Genel olarak indirgenmiş halde bulunan nikotinamid'li dehidrogenazlardan H i alırlar. Koenzim olarak yaptığı görevden ilgili enzimler bölümünde bahsedilecektir.

Yetersizlik hali: Büyüme durur, gözlerde vaskülarizasyon başlar, korneadaki bu damarlanma sonuçta katarakta kadar gidebilir. Dil iltihabı, ağız kenarlarında, ciltte kuruma ve çatlaklar görülebilir.

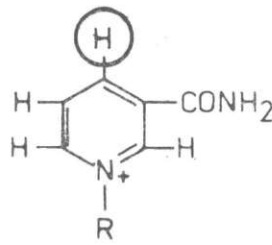
Niyasin (Nikotinik asit, PP Faktörü): Kimyasal adı Piridin-3-Karboksilik Asit, kimyasal yapısı nikotinik asitten ibaret olan bu vitaminin kabul olunan resmi adı Niyasin'dir. Aminli bir bileşiği olan Nikotinamid de aynı vitamin etkisine sahiptir. PP Faktörü denilmesinin sebebi Pellagra Preventif faktörü kelimelerinin baş harflerinin kullanılmasından ileri gelmektedir. Pellagra, Pelle Agara (Sert Deri) anlamına gelmektedir. Niyasin noksanlığı sonucu meydana gelen bu Avitaminoz hastalığında deri kurumakta ve sertleşmektedir. Vitamin beyaz iğne biçiminde kristaller halindedir. Suda kolay erir, havaya ve ısıya dayanıktır.



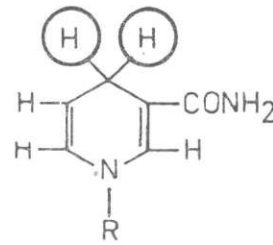
Nikotinik asit



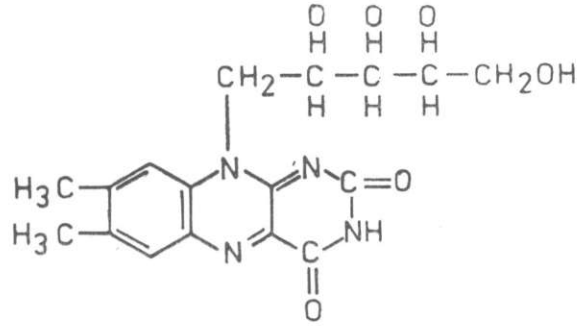
Nikotinamid



Okside
NAD⁺ veya NADP⁺



Redükte
NADH veya NADPH

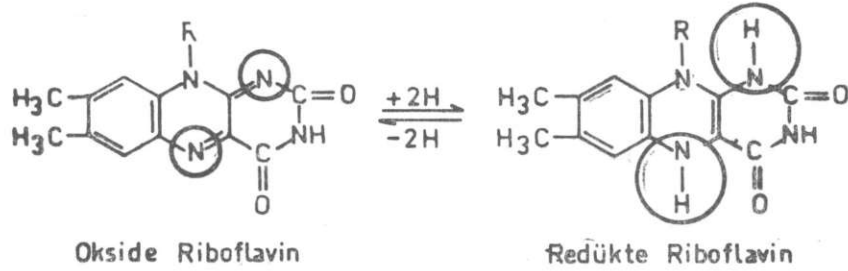


Riboflavin

Riboflavin (Laktoflavin):

Sarı portakal renginde kristal halde bir maddedir. Suda kolay çözünür, ışık karşısında dayanıksızdır. Sulu solusyonlarında ve B₂ vitamini alanların idrarlarında sarı yeşil bir flöresans verir.

Yapısında Ribitol ve Dimetilizoalloksazin halkası vardır. Kimyasal adı "6,7 dimetil-9-D-Ribitol-İzoalloksazin"dir. Taze izole edilmiş vitamin alkalin bir solusyon içerisinde ultraviyole ışınlarına tabi tutulacak olursa "Lumiflavine" dönüşür. Vitamin asit ortamda irradiasyona tabi tutulacak olursa bu defa "Lumikrom" meydana gelir.



Okside Riboflavin

Redükte Riboflavin

Ette, sütte, yumurtada, özellikle karaciğerde, yapraklı sebzelerde bulunur.

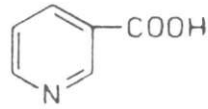
Etki Şekli:

B₂ vitamini doku solunumunda elektron nakleden enzim sisteminde koenzim olarak görev yapar. Genel olarak "Dehidrogenaz"lar olarak adlandırılan bu enzimler, substrattan veya başka bir ara taşıyıcıdan "H" alarak sitokrom sistemine naklederler. Bunlara genellikle "Sarı

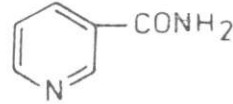
Enzimler” de denilir. Başlıcaları, Warburgun Sarı Enzimi, D-Amino asit Oksidazlar, Sitokrom-c-Redüktaz, Aldehid Oksidaz, Süksinik Dehidrogenaz, Nitrat, Nitrit Redüktaz, Ksantin Oksidaz gibi Flavin-Adenin-Dinükleotid (FAD) ve Flavin Mononükleotid (FMN) koenzimlerini içeren enzimlerdir. Genel olarak indirgenmiş halde bulunan nikotinamid’li dehidrogenazlardan H i alırlar. Koenzim olarak yaptığı görevden ilgili enzimler bölümünde bahsedilecektir.

Yetersizlik hali: Büyüme durur, gözlerde vaskülarizasyon başlar, korneadaki bu damarlanma sonuçta katarakta kadar gidebilir. Dil iltihabı, ağız kenarlarında, ciltte kuruma ve çatlaklar görülebilir.

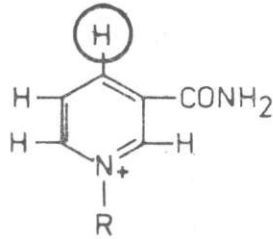
Niyasin (Nikotinik asit, PP Faktörü): Kimyasal adı Piridin-3-Karboksilik Asit, kimyasal yapısı nikotinik asitten ibaret olan bu vitaminin kabul olunan resmi adı Niyasin’dır. Aminli bir bileşiği olan Nikotinamid de aynı vitamin etkisine sahiptir. PP Faktörü denilmesinin sebebi Pellagra Preventif faktörü kelimelerinin baş harflerinin kullanılmasından ileri gelmektedir. Pellagra, Pelle Agara (Sert Deri) anlamına gelmektedir. Niyasin noksanlığı sonucu meydana gelen bu Avitaminoz hastalığında deri kurumakta ve sertleşmektedir. Vitamin beyaz iğne biçiminde kristaller halindedir. Suda kolay erir, havaya ve sıcağa dayanıklıdır.



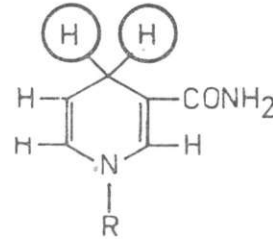
Nikotinik asit



Nikotinamid



Okside
NAD⁺ veya NADP⁺



Redükte
NADH veya NADPH

Etki Şekli:

Biyokimyasal reaksiyonlar sırasında iki önemli dehidrogenaz sınıfı enzimin yapısına koenzim olarak girmek suretiyle görev yapar. Bunlara nikotinamidli dehidrogenazlar denilmektedir. Yeni terminolojiye göre bu iki enzimden birincisi "Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid" (NAD), ikincisi ise "Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat" (NADP) diye sınıflandırılmaktadır. Her iki enzimin ötedeneri kullanılan adları ise "Difosfo-Piridin-Nükleotid" (DPN) ve "Trifosfo-Piridin-Nükleotid" (TPN)dir. Ancak eski adları koenzimin yapısını doğru bir şekilde açıklamadığı için yukarıda verilen adların kullanılması kabul olunmuştur. Bazı eski kitaplarda bu enzimler sırası ile (Co-enzim I) ve (Co-enzim II) diye de adlandırılmıştır.

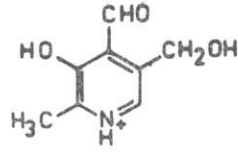
Yetersizlik hali: Nikotinik asit yetersizliği özellikle tek taraflı olarak mısırla beslenmelerde görülmektedir. Yetersizlik halinde insanlarda yukarıda da açıklandığı gibi sindirim sistemi ve sinir sistemi bozuklukları ile birlikte görülen hatta ağır hallusinyasyon tabloları bile gösteren Pellagra hastalığı, köpeklerde ise dilin kahverengi siyahımsı bir hal alması ile kendini belli eden 'Karadil Hastalığı' görülür. Günlük ihtiyaktan daha fazla miktarda triptofan verilmesi Pellagra belirtilerini ortadan kaldırır. Hayvansal organizmada triptofandan yararlanılarak nikotinamid yapılabilmektedir (Bak. Proteinler bölümü).

Piridoksin (B₆ Vitamini):

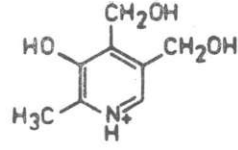
Piridoksin suda ve alkolde kolay eriyen ışığa ve ultraviyole radyasyonuna karşı hassas bir maddedir. Gerçekte B₆ vitamini etkisi gösteren sadece piridoksin değildir. Aldehit şekli olan "Piridoksal" ve aminli bileşiği olan "Piridoksamin" de aynı etkiyi gösterirler. Bunlar idrarla piridoksik asit şeklinde dışarı atılırlar. Piridoksin bitkilerde ve hayvansal besinlerde özellikle yumurta sarısında yaygın şekilde bulunur. Piridoksin veya piridoksal, "2-Metil-3-Hidroksi-4.5-Hidroksimetil piridin" yapısındadır.

Etki Şekli:

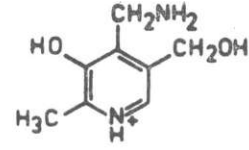
Piridoksinin biyokimyasal olarak en etkili olan şekli piridoksal fosfattır. Piridoksal fosfat tirozin, arginin, glutamik asit ve diğer bazı amino asitlerin dekarboksilasyonunda görevli enzimlerin prostetik gurubunu teşkil eder. Piridoksal fosfat ayrıca serin ve treoninin deaminasyonunda koenzim olarak görev yapar. Piridoksal fosfatın diğer bir önemli rolü de transaminasyon sırasında görülür. Zannedildiğine göre



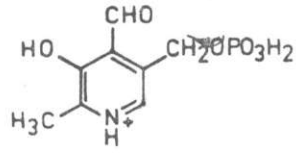
Piridoksal



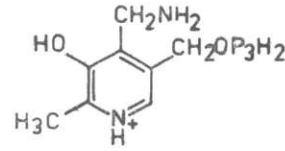
Piridoksin



Piridoksamin



Piridoksal fosfat



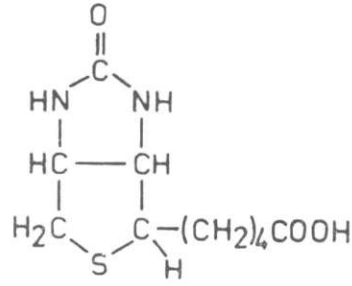
Piridoksamin fosfat

piridoksal hücre zarlarından amino asitlerin aktif transportasyonunu kolaylaştırmaktadır. Ayrıca piridoksal fosfat transsülfirasyon, sistein ve homosisteinin desülfirasyonunda da rol oynar. Piridoksal fosfat triptofandan nikotinik asit teşekkülü sırasında bir ara ürün olan 3-Hidroksikinurenin'in 3-Hidroksiantranilik aside çevrilmesinde de görev yapar. Kinureninin antranilik aside dönüşümünün zorlaşması antranilik asit yerine kıstantürenik asidin birikimine ve idrara geçmesine yol açar. İdrarda kıstantürenik asit bulunmasıyla vitamin B₆ yetersizliği teşhisi konulabilir. Tüberküloz tedavisi için izonikotinik asit hidrazit (INH) kullanılması halinde bazı hastalarda sinir iltihapları görülebilir. Bu semptomlar piridoksin vererek tedavi edilirler. Piridoksal glutamik asidin γ -aminobutirik aside dönüşümünde de etkilidir. Gamma aminobutirik asidin santral ve periferel sinirsel fonksiyonlarda düzenleyici bir rol oynadığı zannedilmektedir. Piridoksal fosfat yetersizliği sonucu glutamik asit dekarboksilaz enziminin faaliyetinin azalmasıyla glutamik asitten γ -amino butirik asit yapımının azaldığı bu nedenle sinirsel fonksiyonların bozulduğu kabul olunmaktadır. B₆ vitaminini kesmek suretiyle deney hayvanlarında epilepsiye (sar'a) benzer belirtiler meydana getirilebilir.

Yetersizlik hali: İnsanlarda piridoksin yetersizliğine bağlı olarak belirli bir hastalık tablosu meydana gelmez. Ancak deoksipiridoksin ve izonikotin hidrazid verilerek yetersizlik tablosu meydana getirilebilir. Bu takdirde pellagraya benzer cilt iltihabı polinevitler iştahsızlık ve diğer sindirim sistemi bozuklukları görülebilir.

Biotin:

Biotin "Vitamin H" ve "koenzim R" diye de adlandırılmıştır. Renksiz kristal halde bir bileşiktir. Tuzlu suda kolay erir. Bir imidazol ve bir tiofen halkasının kondansasyonu ile meydana gelmiştir. Hayvansal ve bitkisel organizmalarda yaygın halde bulunur. Karaciğerde mayada sütte yumurtada biotin vardır.

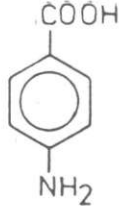


Biotin

Etki Şekli:

Biotinin en önemli fizyolojik görevi karboksilasyon veya başka bir deyimle CO₂ fiksasyonudur. Bu amaçla Biotin karboksilasyon veya dekarboksilasyon yapan enzimlerin yapısında Koenzim olarak yer alır. Yağ asitlerinin ekstrasitokondrial sentezleri konusunda açıklandığı gibi (Bak Lipidler), Biotin-enzim kompleksinde yer alan CO₂, Asetil-Ko-A karboksilaz enzimi aracılığı ile malonil-Ko-A yı meydana getirmek üzere asetil-Ko-A ya transfer edilir. Üre teşekkülü sırasında ornitine CO₂ ve NH₃ bağlanmasında da biotin görev yapar. Biotin yukarıda açıklandığı gibi β-keto asitlerin dekarboksilasyonunda yer alan enzimin de koenzimini meydana getirir.

Yetersizlik hali: Doğal olarak Biotin yetersizliği genellikle söz konusu değildir. Ancak dehidrate yumurta akı verilmek suretiyle deneysel olarak Biotin yetersizliği meydana getirmek mümkündür. Yumurta akında bulunan bir protein olan Avidin biotinle absorbe edilemeyen özel bir kompleks meydana getirmek suretiyle biotin yetersizliğinin ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Deneysel biotin yetersizliği meydana getirilen gönüllü kimselerde kol ve bacaklarda cilt iltihabları, iştahsızlık, bulantı, kas ağrıları ve depresyon hali görülür.



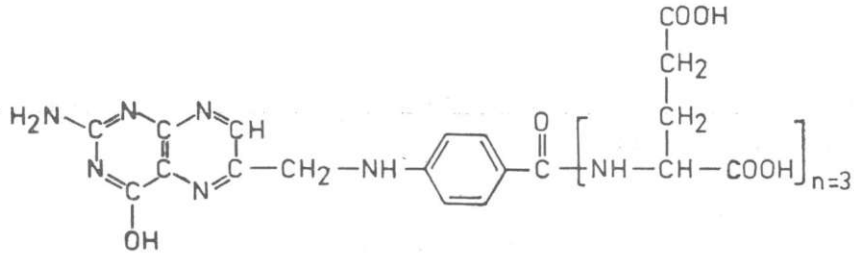
Para-aminobenzoik asit

p-Aminobenzoik asit bazı riketsial hastalıkların tedavisinde başarı ile kullanılmıştır. Bu çeşit hastalık meydana getiriciler önemli bir metabolit olarak p-Oksibenzoik asitten yararlanmaktadırlar. Ortama p-Aminobenzoik asidin verilmesi antagonist olarak rol oynamakta ve riketslerin çoğalmasını önlemektedir.

Folik asit (B₉ vitamini):

Özellikle yeşil sebzelerde ve ıspanak yapraklarında çok bulunan bu vitaminin adı Folium'da yani yaprakta bulunan asit anlamına gelmektedir. Diğer B kompleksi vitaminlerinde olduğu gibi folik asit mayada da bol miktarda bulunur. Sarı renkte kristal halde bir maddedir, suda çok az erir, alkali ortamlarda kolay çözünür.

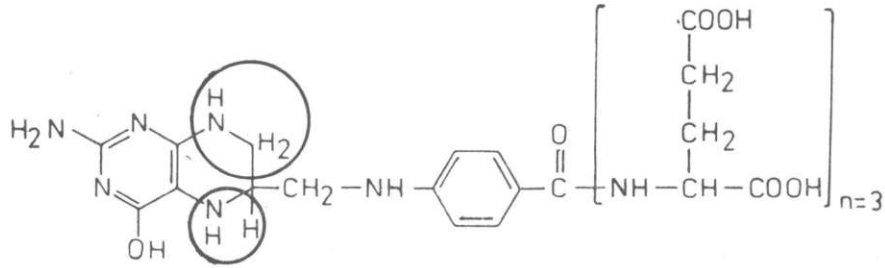
Folik asidin yapısı başlıca üç organik maddenin birleşmesinden meydana gelir. Bunlar Pteridin, p-Aminobenzoik-asit ve glutamik asitlerdir.



Folik asit

Folik asidin p-Aminobenzoik ve pteridin'den oluşan kısmına Pteroyl asit denilir. Bu nedenle folik asit Pteroyl Glutamik asit diye de adlandırılır. Folik asidin çeşitli sayıda glutamik asit ihtiva eden derivelere vardır. Karaciğerde bulunan folik asit derivesi bir glutamik asit

ihativa eder, ince barsaklarda bakteriler tarafından sentez edilen folik asitte üç glutamik asit vardır. Bunlar gamma glutamil bağı ile birbirlerine bağlanmışlardır. Sentetik olarak glutamil bağı ihtiva eder. Pteroyl glutamik asit türevleri de elde edilmiştir. Folik asidin 5 ve 7 glutamik asit ihtiva eden deriveleri de vardır. Hayvansal dokuda bulunan bir enzim aracılığıyla diğer pteroylglutamik asit bileşikleri monoglutamik asit şeklinde parçalanırlar. Folik asit karaciğer tarafından Sitrovorum faktör veya asit de denen indirgenmiş şekle dönüştürülür. Folik asidin pteridin halkasındaki 5,6,7,8 karbon atomları indirgenerek tetrahidrofolik (FH₄) asit meydana gelmiş olur. Sitrovorum faktör, folinik asit ve tetrahidrofolik asit eş anlamda kullanılan kelimelerdir. Sitrovorum kelimesi bu maddenin "Leuconostoc Citrovorum" denen laktobacillus için gerekli bir besin faktörü olmasından dolayı kullanılmıştır. Folinik asitte ayrıca Pteridin halkasında 5 numaralı pozisyonda bulunan azot atomu hidrojen yerine bir formil gurubu bağlanmış olabilir.



Tetrahidrofolik asit

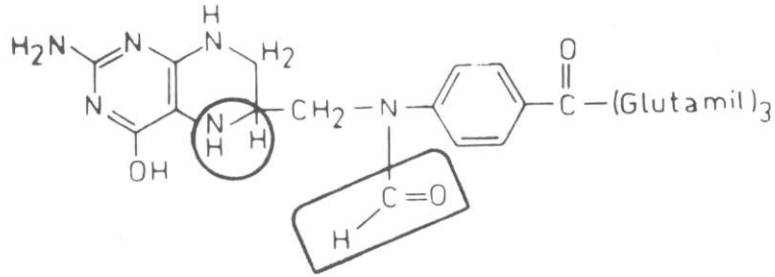
Folinik asidin 10 formil derivesi streptokokkus laktisde doğal olarak bulunmaktadır.

Etki şekli:

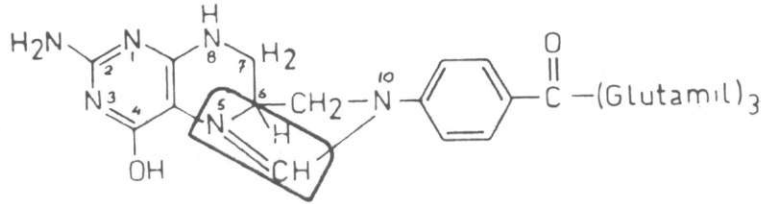
Folik asidin koenzimini teşkil ettiği enzim, tek karbon (C₁) parçasının naklinde ve kullanılmasında rol oynar. Folik asidin bu şekilde görev yapabilmesi için önce tetrahidrofolik aside dönüşmesi gerekmektedir. Bu indirgenmede NADPH hidrojen donörü olarak görev yapar. Bu enzimin adı "Folik asit redüktaz"dır. Yani folik asit redüktaz NADP ye bağımlı bir enzimdir. Folinik asit tek karbon ünitelerini formil ve hidroksimetil şeklinde nakleder. Folik asit pürin halkasında yer alan C₂ ve C₈ atomlarının naklinde görev yapar. Folik asit yetersizliğinde

pürin bazlarının ve DNA sentezi için gerekli timinin yapımı güçleşir. Sonuçta DNA sentezi ve protein sentezi bozulur. Amino-pterin (4 Amino-pteroylglutamik asit) gibi kuvvetli folik asit antagonistleri folik asit redüktaz enziminin aktivitesini yarışmalı olarak (kompetitif) inhibe ederler. Folik asidin tetrahidrofolik aside dönüşümü önlediğinden koenzim görev yapamaz hale düşer. Tetrahidrofolik asidin formil 5-derivesi histidinin metabolik yoldan parçalanması sırasında glutamik asidin formillenmesi dışında aktif değildir. Halbuki 10 numaralı azot atomuna bağlı f^{10} FH₄ ve 5-10 numaralı azot atomları arasında formil ihtiva eden f^{5-10} FH₄ deriveleri aktif halde bulunurlar ve tek karbonlarının naklinde rol oynarlar. Ancak "Formil-tetrahidrofolik asit izomeraz" enzim sistemi sayesinde formil 5 formil 10 a çevrilebilir.

Organizma tek karbonlu üniteyi FH₄ aracılığıyla amino veya SH gruplarına nakledebilir. Formil gurubu dışında (CHO) hidroksimetil gurubundan da tek karbon kaynağı olarak yararlanır. Hidroksimetil gurubu FH₄ e bağlı olarak NADPH li enzim aracılığıyla formil gurubuna okside olur.



Formil tetrahidrofolik asit



Methenil tetrahidrofolik asit

Formil FH₄ N-Formilmethionin-tRNA için de formil donörlüğü görevi yapar. (Glisin-serine dönüşümündeki rolü için proteinler kitabına bakınız).

Yetersizlik hali: Folik asit yetersizliğinde gelişme için folik asite ihtiyaç gösteren bütün organizmalarda bu gelişme yavaşlar. Aminopterin ve bunun 9-metil derivativesinin diyetle kullanılmasıyla deneye tabi tutulan fare ve sıçanlar kısa zamanda ölürlür. Bu çeşit antagonistler kanserin ve özellikle lösemnin tedavisinde kullanılmıştır.

Yukarıda açıklandığı gibi p-Aminobenzoik asit folik asit yapısında yer almak suretiyle önemli bir rol oynar. Folik asidi bizzat sentez etmek yeteneğinde olan organizmalar ortamda yeterli miktarda sülfamit bulunması halinde yarışmalı inhibisyon nedeniyle bundan zarar görürler.

Folik asit yetersizliği halinde başlıca aşağıda açıklanan reaksiyonlarda aksamalar görülür:

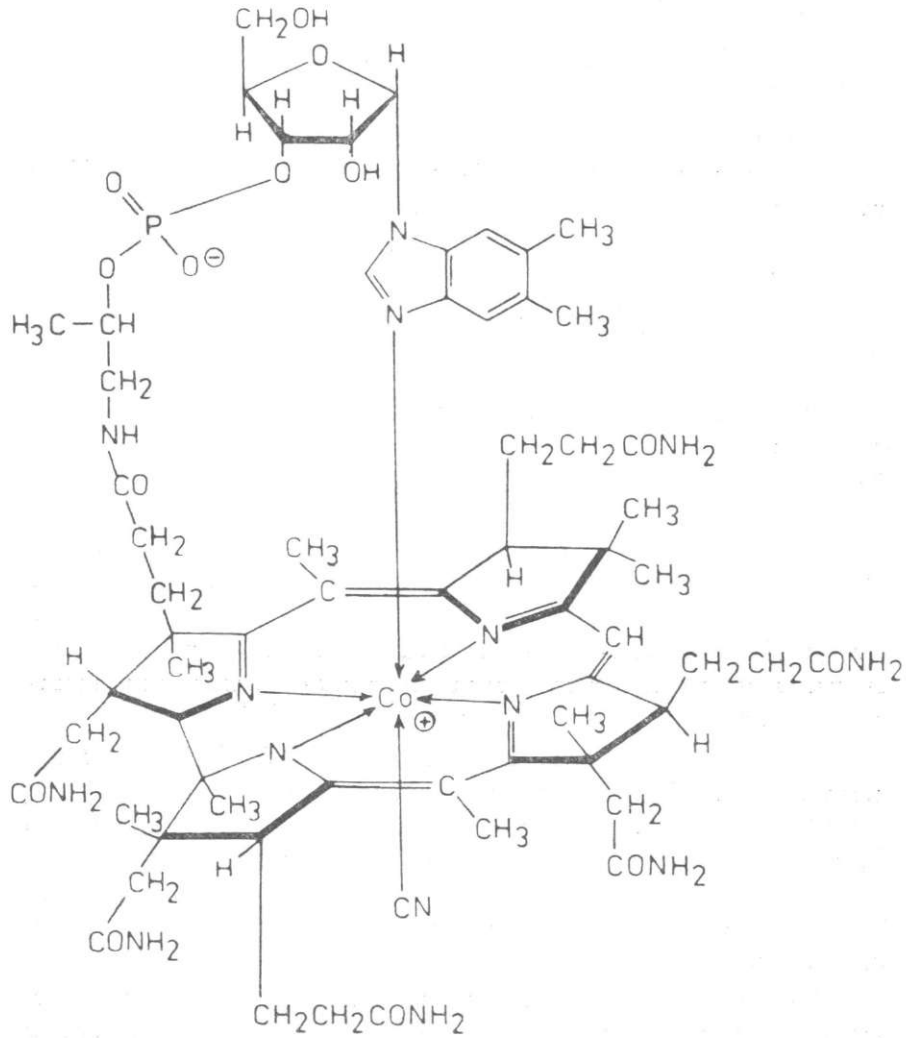
- 1- Pürin ve pirimidin sentezi dolayısıyla DNA sentezi bozulur.
- 2- Glisin ve serinin birbirlerine dönüşümü zorlaşır.
- 3- Metionin ile homosisteinin ilişkileri bozulur, metil guruplarının transferi zorlaşır.
- 4- Histidin metabolizması bozulur.
- 5- Formimino glutamat teşekkülü diğer tek karbona ihtiyaç gösteren maddelerin sentezleri güçleşir.

Sonuç olarak başlıca, kan tablosunda bozukluk ve makrositer yapıda pernisiyöz anemiye benzer bir kansızlık şekli görülür.

Vitamin B₁₂ (Siyankobalamin):

Genellikle hayvanlar ve yüksek yapıda bitkisel organizmalar tarafından sentez edilemeyen, ancak mikroorganizmalarca sentez edilebilen çok önemli bir besin faktörüdür. İzole etmek ve elde etmek ancak 1948 yılında mümkün olmuştur. Daha önceleri ekstrensek faktör veya anti-pernisiyöz faktör olarak yaptığı etkisi ile biliniyordu. Kırmızı kristal halde bir maddedir. Mikrogram ile ölçülecek çok ufak miktarları ile etki yapar. Streptomyces griseus ile bir fermentasyon ürünü olarak elde edilebilir. Halen en verimli B₁₂ vitamini kaynağı olarak "Propionibacterium Shermanii" kültüründen yararlanılmaktadır. Yapısı oldukça karışık olan B₁₂ vitamininde merkezi yapıyı "corrin" halka sistemi denen bir sistem oluşturur. Hemin yapısına benzeyen bu sistemde, Hem'den farklı olarak pirrol halkalarından ikisi "meten" köprüsü yerine birbirleri ile doğrudan doğruya bağlanmışlardır. Porfirin halkasının ortasında bir kobalt atomu yer almaktadır. Kobalt atomu pirrol halkalarının azot atomlarına koor-

dine haldedir. Kobalt atomu bir koordinat bağıyla değişik türde bir nükleotide bağlıdır. Bu madde 5,6-dimetilbenzimidazol ribonükleotitdir. Nükleotidin farkı, yapısında baz olarak benzimidazol bulunmasından ileri gelmektedir. Benzimidazol bir azot atomuyla kobalta bağlanmıştır. Diğer azot atomuyla alfa-N-glikozil bağı aracılığıyla riboza bağlanmıştır. Riboz ise 3 numaralı hidroksil gurubuyla fosforik asitle esterleşmiştir. Fosforik asit corrin halkasının D halkasında yer alan propiyonik asit ve ona peptit bağıyla bağlı aminoizopropanol ile esterleşmiş haldedir.



Vitamin B₁₂

Kobalaminde kobalt halkasına "CN" gurubu bağlanmasıyla siyankobalamin meydana gelir. Siyanür kobalt atomundaki koordine pozisyonlardan birisini işgal eder. Bu pozisyonu nitrit, sülfid, hidroksil iyonları da işgal edebilirler, bu takdirde bunlara siyankobalamin yerine nitrokobalamin, sülfokobalamin, hidroksokobalamin denilir. Kobalaminde dimetilimidazol halkası yerine hipoksantin, hidroksiimidazol veya adenin gibi bazlar da yer alabilirler. Ancak insanda ve genellikle hayvansal organizmalarda aktif olan siyankobalamin türüdür.

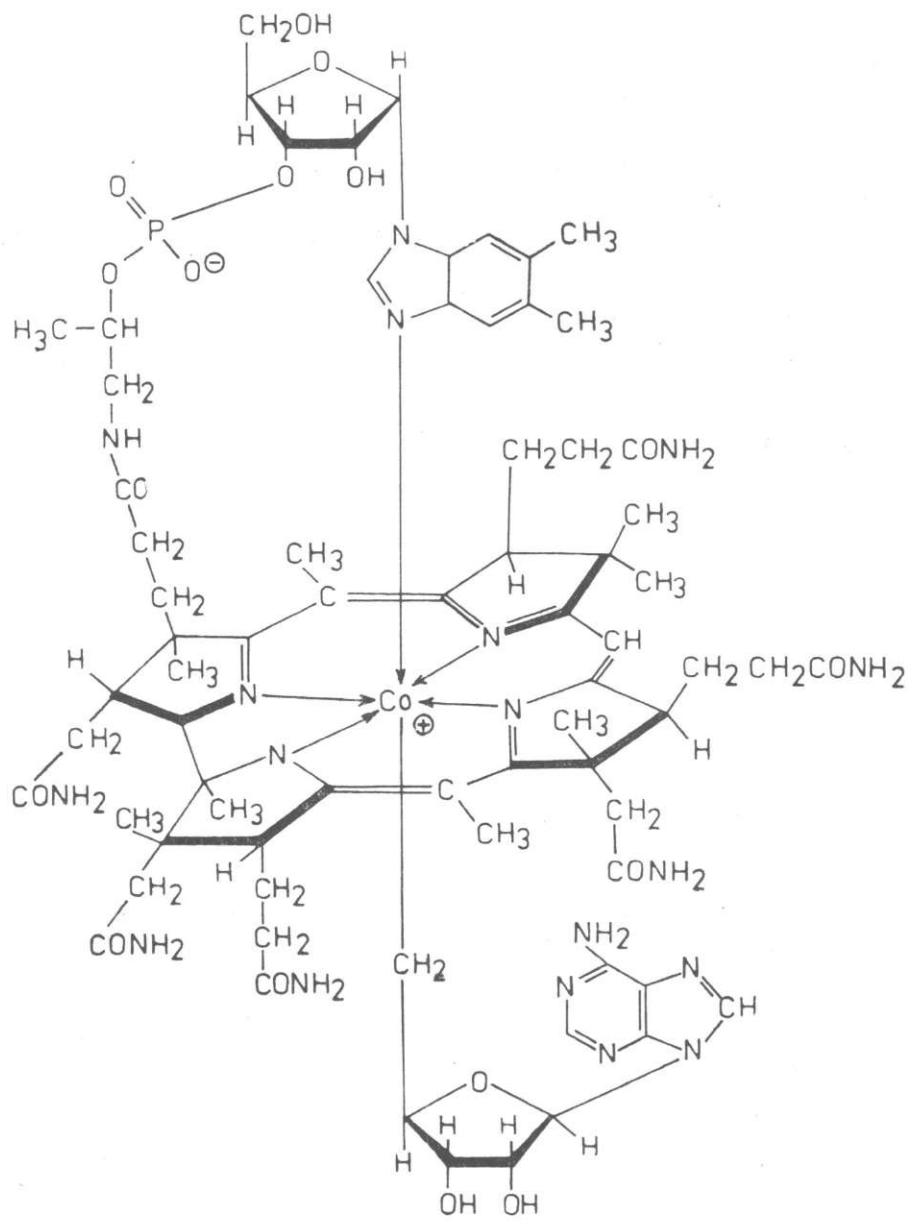
Koenzim olarak görev yapan vitamin B₁₂ de kobalt atomuna siyanür gurubu yerine 5-Deoksiadenozil gurubu bağlanmıştır.

Etki Şekli:

B₁₂ vitamini koenzimine ihtiyaç gösteren (metilmalonil-Ko-A mutaz) enzimler substratta 1,2 numaralı karbon atomları arasında hidrojen atomunun yer değiştirmesini sağlarlar. Buna karşılık karbon atomundan ayrılan hidrojen atomu yerine karşılıklı olarak hidroksil, karboksil, amino veya alkil gurubu nakledilir. B₁₂ vitamini koenzimi ribonükleozit-5-fosfattan oksijen ayrılması suretiyle ikinci karbon atomunun indirgenmesini sağlar. Koenzim B₁₂ bakterilerde karbon oksijen bağlarının parçalanmasını da gerçekleştirir. Veya D-Alfa-lizin mutaz da olduğu gibi karbon azot bağının parçalanmasını sağlayabilir. B₁₂ vitamininin diğer önemli bir fonksiyonu kobalt atomuna bağlanan 5-Deoksiadenozil gurubu yerine bir metil gurubu girmesiyle meydana gelen metilkobalaminin metil gurubunu başka bir substrata nakletmesidir. Örneğin kobalamin N⁵-metiltetrahidrofolatdan aldığı CH₃ gurubunu belirli alıcılara nakleder. Amino asitlerle ilgili bölümde açıklandığı gibi metil alıcısı olarak homosistein metilkobalaminden yararlanmak suretiyle metionine dönüşür. Metilkobalaminden yararlanarak bakteriler, metan ve asetik asit teşekkülünü sağlayabilirler.

Yetersizlik hali: B₁₂ vitamini kanda ancak 100 ml de 0.02 mikrogram kadardır. Genellikle yetersizliği sözkonusu değildir. Ancak B₁₂ vitamininin sindirim yoluyla absorpsiyonunu sağlayan ve mide suyunda bulunan glikoprotein yapısındaki bir maddenin (enterensek faktör) kalıtsal olarak bulunmaması sonucu insanlarda B₁₂ vitamini yetersizliği ve bunun sonucu olarak pernisiyöz anemi denen kansızlık hastalığı meydana gelir.

B₁₂ vitamini özellikle alyuvarların gelişimi ve olgunlaşması için gereklidir. Hayvansal organizmada koenzim B₁₂ ile ilgili olarak sadece "metil-malonil-Ko-A mutaz"ın metilmalonil Ko-A'nın süksinil Ko-A'ya dönüşümü ile ilgili reaksiyonu ortaya çıkarabilmiştir.



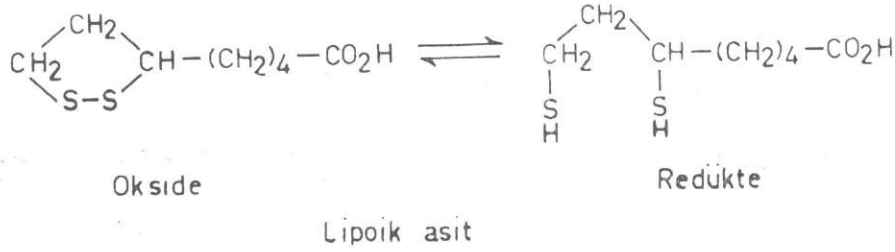
Koenzim B₁₂

Lipoik asit:

Tiamin ile birlikte alfa-keto asitlerin dekarboksilasyonunda görev yapan bir vitamindir. Bazılarınca "Tioktik asit" de denilmiştir. Birçok bitkilerde ve hayvansal organizmada çok az miktarlarda bulunur. Yüksek yapılı hayvanlar için zorunlu bir diyet faktörü olup olmadığı kesinlikle anlaşılmamıştır. Yetersizlik hali meydana getirilmesi de mümkün olmamıştır.

Piruvik asidin dekarboksilasyonu sırasında indirgenmiş veya oksitlenmiş halde bulunur. İndirgenmiş Lipoik asit'in kimyasal adı "6,8-ditio-oktanik asit"tir.

Oksitlenmesi halinde kükürt atomlarına bağlı hidrojenlerin ayrılması sonucu halka teşekkül eder. Asıl Lipoik asit olarak kabul olunan bu oksitlenmiş şeklidir.

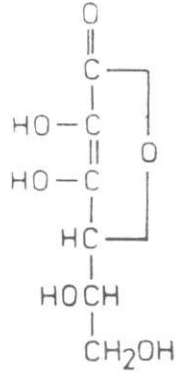


İndirgenmiş şekline dihidrolipoik asit denilir. Bu iki şekil oksidoreduksiyon reaksiyonları ile kolaylıkla birbirlerine dönüşürler. Lipoik asidin etki şekli için karbohidratlar bölümünde piruvik asidin dekarboksilasyonu kısmına bakınız. Lipoik asit piruvik asidin olduğu gibi diğer alfa-keto asitlerin dekarboksilasyonlarında da örneğin alfa-ketoglutarik asidin sitrik asit siklusu sırasında dekarboksilasyonunda da aynı şekilde diğer koenzimlerle birlikte görev yapar.

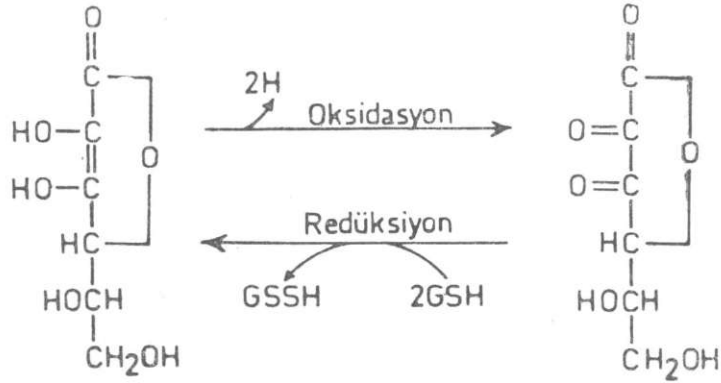
C-Vitamini (Askorbik asit):

Yapı itibariyle monosakkaridlere benzeyen ve oldukça basit yapıda bir vitamindir. Genellikle yeşil sebzelerde özellikle limongillerde bol miktarda bulunur. En zengin kaynaklarını limon, portakal, yeşil biber, domates ve diğer meyvalar teşkil eder. Beyaz, kristal halde bir tozdur.

C-vitamini de Lipoik asit gibi oksitlenmiş ve indirgenmiş olarak iki şekilde bulunur; Askorbik asit ve Dehidroaskorbik asit.



L-Askorbik asit



L-Askorbik asit

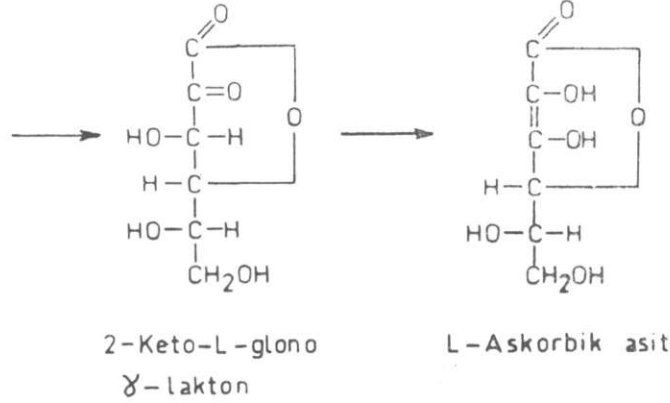
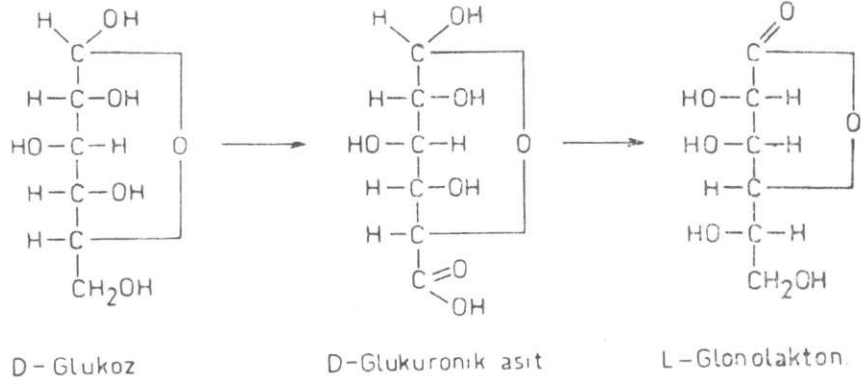
Dehidro L-Askorbik asit

Etki Şekli:

Sadece bazı vertebralı hayvanlar için önemli bir diyet faktörü olan C Vitamini, bazı yüksek yapıda hayvanlar ve bitkiler tarafından sentez edilebilir. Mikroorganizmalarda askorbik asit sentezi yapılmaz zaten bunların askorbik asit gereksinimleri de yoktur. Askorbik asidin biyokimyasal fonksiyonu henüz kesinlikle bilinmemektedir. Prolin ve hidroksprolinin hidroksilasyonunda ve diğer hidroksilasyon reaksiyonlarında rol oynadığı saptanmıştır. Fakat bu ikisi spesifik değildir. Diğer indirgeyici maddeler de aynı etkiyi meydana getirebilmektedirler. L-Gulonoksidaz enzimine sahip bulunmayan bitkiler ve hayvanlar C-Vitamini sentez edemezler. L-Gulonoksidaz enzimi L-Gulonolaktonu, 3-Keto

L-Gulonolaktone çevirir, bu madde de kolaylıkla L-Askorbik aside dönüşür. L-Askorbik asidin ön maddesi D-Glukozdur.

L-Gulonolaktone, L-Gulonik asitten bu da Glukuronik asitten oluşur. Glukuronik asidin nasıl meydana geldiğinden monosakkaritlerin oksidasyon ürünleri kısmında bahsedilmiştir.



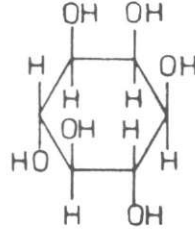
Yetersizlik hali: C Vitamini yetersizliğinde, insanlarda Skorbut denen ve kendisini diş ve diğer organ kanamaları ile belli eden, vitamin noksanlığı hastalığı meydana gelir. Dişlerde ve damakta yapı bozukluğu görülür. Asıl yapı bozukluğu, hücre temel yapı maddesinin mükopolisakkaritlerinin yapımının bozukluğundan ileri gelir. Kollajen teşekkülü güçleşir. Bu teşekkül bozukluğu C-vitamininin kollajenin teşekkülü için gerekli hidroksiprolinin, prolinin hidroksilasyonundaki yetersizlik nedeni ile meydana gelememesinden doğmaktadır.

Askorbik asidin fazlası idrarla dışarı atıldığı gibi bir bölümü de oksalat şekline dönüşerek idrarla atılır.

Deney hayvanlarında fareler C vitamini sentez edebildiklerinden bu vitaminin azlığına karşı duyarlı değillerdir. Halbuki kobaylar insanlar gibi Vitamin-C sentez edemezler ve noksanlığında kollajen ve destek dokusu noksanlığı belirtileri ve kanamalar gösterirler. C vitamininin ayrıca Tirozinin oksidasyonu, Adrenal steroidlerin metabolizması için spesifik olmasa da gerekli olduğu bildirilmiştir.

Vitamin Etkisi Yapan Diğer Maddeler:

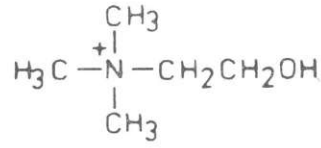
Miyo-İnositol: Miyo-İnositol inositolün bir izomeridir. Hayvanlarda, bitkilerde ve mikroorganizmalarda yaygın halde bulunur. Lipit metabolizmasında Lipotropik faktör olarak etki yapar. Karbohidrat metabolizmasında da halkalı bir şeker alkolü olarak rol oynar. Bitkilerde "fitik asit" denen fosfor bileşiği halinde bulunur.



Myo-inositol

Sıçanlarda besin faktörü olarak inozitole ihtiyaç vardır. Yokluğu halinde normal kıl gelişimi durur. Fındık farelerinde "Gözlüklü Göz" denen bir belirti ortaya çıkar. C₁₄ ile etiketlenmiş glukoz verilmesi halinde sıçanlarda C₁₄ işaretli İnozitol teşekkül ettiği görülür. Deney hayvanlarına etiketli İnozitol verilirse idrarda etiketli glukozu rastgelelinir.

Kolin: Bazıları kolini B Vitaminleri gurubundan sayarlar. Kolin lipitler bahsinde açıklandığı gibi fosfolipitlerin yapımı için gerekli bir maddedir. Organizma serbest metil donörü olan metionin ve betain gibi maddelerin verilmesi halinde kolini bizzat sentez edebilir. Kolinin kimyasal adı "Trimetil-aminoetanol"dür.



Kolin

Kolin inozitol ile birlikte lipotropik bir faktördür. Karaciğerin yağlanması önler. Kolin yetersizliği görülen yavru sığırcılarda böbreklerde dejenerasyon, göz içi kanamaları ve diğer organlarda kanama görülür. Yaşlı sığırcılarda siroz meydana gelir.

Bir kolin bileşiği olan asetilkolin sinir sisteminde ve parasempatik sistemde kimyasal bir aracılık görevi yapar. Asetilkolin, kolinin asetil-Co-A ile kolin asetilaz enzimi aracılığıyla reaksiyona girmesiyle teşekkül eder. Sinir uçlarına ulaşan uyarımlar (impuls) motor sinirin ucunda sinirin sinaptik ucundaki veziküllerden asetilkolinin açığa çıkmasını sağlar. Böyle aracı olarak asetilkoline ihtiyaç gösteren liflere "kolinerjik" adı verilir. Organizmada görev yapan asetilkolinin faaliyeti "Asetilkolin Esteraz" denen enzim tarafından kontrol edilir. Bu enzim asetilkolinin kolin ve asetik asite parçalanmasını sağlar.

Flavonoidler (P-Vitamini):

Bazı Flavonoid türleri 'P' Vitamini diye adlandırılmışlardır. P Vitamini sözcüğü Paprikada bulunmasından ileri gelmektedir. Sitrus meyvalarının suyundan çok kabuklarında bulunur. C Vitamini ile birlikte kapiller duvarlarının geçirgenliklerinin azalmasına etkilidir.

Vitamin-F:

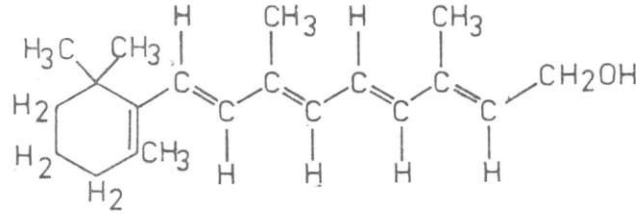
F Vitaminleri diye anılan maddeler gerçekte uzun zincirli esansiyel yağ asitleridir. Özellikle Esansiyel yağ asitlerinden (arakidonik asit) halka meydana getirmek suretiyle oluşan Prostaglandinler vitamene benzer bir etkiye sahiptirler (Lipidlere bak).

YAĞDA ÇÖZÜNEN VİTAMİNLER

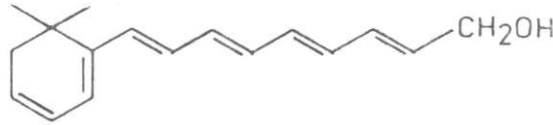
A Vitaminleri:

Başlıca iki değişik A vitamini vardır. Bunlar A₁ ve A₂ diye adlandırılırlar. Genellikle rengi sarı olan birçok bitkilerde ve meyvelerde

A vitamini vardır. Havuç, patates, kayısı, şeftalide hayvansal besinlerden de sütte, yumurta sarısında, karaciğerde, A Vitamini ön maddesi olan β -Karoten veya doğrudan doğruya A vitamini vardır. A vitaminleri 'Karoten'lerin parçalanması ile meydana gelirler. Başlıca alfa, beta ve gamma diye adlandırılan üç tür karotenden A vitamini meydana gelir. β -Karotenin izoprenoid zincirinin simetrik olarak tam orta yerinden parçalanması ile iki mol. A vitamini aldehidi meydana gelir. A vitamini aldehidine "Retinal" de denilir. Bu aldehid daha sonra alkol şekline indirgenir. Bu takdirde "Retinol" ismini alır. Bunun için "Retinen Redüktaz" denen NADH a bağımlı enzimin etkisine gerek vardır.



Vitamin A₁

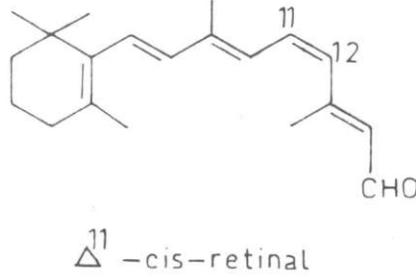


Vitamin A₂

Alfa, Beta ve Gamma karotenlerden lipidlerin terpenler bölümünde bahsedilmiştir. Aşlı A vitamini diye adlandırılan vitamin A₁ vitaminidir. A₂ vitamini vitamin etkisi yönünden çok daha zayıftır. A₁ vitamininin ancak % 40'ı kadar etki yapar. Kimyasal yapıları yukarıda da açıklandığı gibi birbirlerine çok benzerler, aradaki başlıca fark sadece β iyonon halkası içerisindeki çift bağın A₁ vitamininde 5-6 karbon atomları arasında olmasına karşılık A₂ de 3-4 karbon atomları arasında ikinci bir çifte bağ daha vardır.

A vitamini hayvansal organizmada karaciğer ve diğer dokularda (Retinol₁) şeklinde bulunur. Tath su bahklarında ise daha çok Retinol₂ şeklindedir, yani A₂ vitamini alkolü halinde bulunur. Doğal olarak meydana gelen karotenoidlerde izoprenoid yan zincir genellikle "Tüm trans" halindedir. Fakat A vitamininin yan zinciri değişik konfigürasyonlar gösterebilir. Bunlar 7-cis, 9-cis, 11-cis, 13-cis, 9-13-cis ve iki

tane de mani olunmuş konfigürasyon şekilleridir. Biyolojik olarak aktif olan yani görme prosesi ile ilgili A₁ vitamini 11-cis-retinendir.

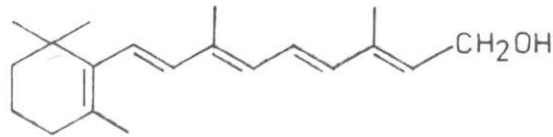


Etki Şekli:

Günlük A vitamini ihtiyacı 1 mg dan daha azdır. A vitamininin bugün için yeterli bir şekilde bilinen başlıca etkisi omurgahlarda “Görme siklusu” denen biyokimyasal olayda oynadığı roldür. Kofaktör olarak demire ihtiyaç gösteren bir dioksigenaz enziminin aracılığı ile β-karotenin oksijenizasyonu sonucu meydana gelen A₁ vitamininin görme olayında önemli bir rolü vardır. Görme olayı “Fotokimyasal” bir olaydır. Gözün retinasında bulunan ve çomaklar (Rods) ve kon’lar dan oluşan reseptör hücrelerin ihtiva ettikleri görme pigmentleri adı verilen ışığa duyarlı “Rhodopsin” bu fotokimyasal olayda başlıca rolü oynar.

Güvercinler gibi sadece parlak gün ışığında görme olanağına sahip bulunan hayvanların retinalarında yalnızca “Kon” hücreleri, yarasalar gibi alacakaranlıkta gören hayvanlarda ise “rods” hücreleri vardır. Halbuki insanlar gibi hem gün ışığında görebilen hem de karanlığa adapte olabilen vertebralıların retinalarında her iki çeşit hücre de bir arada mevcuttur. İnsan gözü retinasında çevrede sadece çomak hücreleri, merkezde ise konlar vardır.

Rod’lar (çomak hücreleri) ın kapsadıkları görme pigmentinin adı “Rhodopsin”dir. Konlarınkine “Iodopsin” adı verilir. Rhodopsin bir protein ve karotenoid bileşigidir. Protein kısmına “Opsin” denilir. Karotenoid kısmı 11-cis-retinenden oluşur.

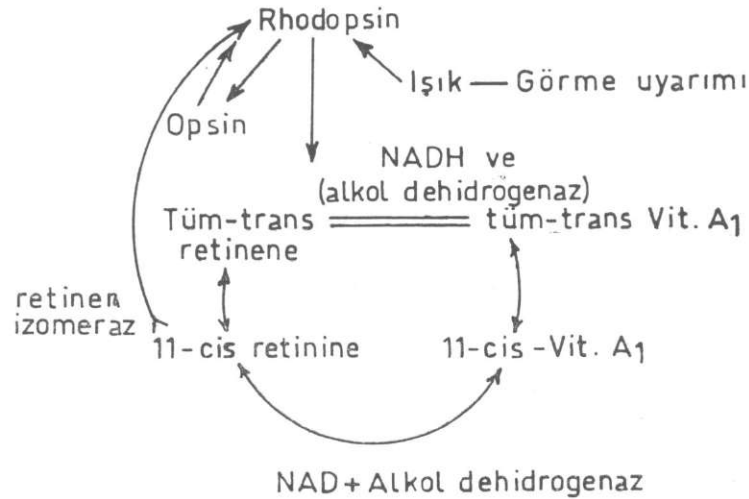


Tüm trans retinol

11-cis-retinen yapısında yer alan karotenoid, A₁ vitamini'nin 11-cis konfigürasyonudur. Rhodopsin 500 nm de absorpsiyon gösterir. Retinen, yukarıda açıklanan formülden de anlaşılacağı gibi 11-cis-vitamin A₁'in aldehid şeklidir.

Görme olayı sırasında ışığın retina üzerine düşmesi ile rhodopsin yapısında yer alan 11-cis-retinen izomerizasyona uğrayarak 11-cis çift bağı "trans" şekline dönüşür, bunun sonucu olarak "tüm trans retinen" meydana gelir. Bundan sonra protein-karotenoid kompleksi dissosiyasyon olarak, "opsin" ve "tümtrans-retinen" birbirlerinden ayrılırlar. İşte görme olayına olanak sağlayan fotokimyasal olay budur. Meydana gelen tüm-trans-retinen NADH ve Alkol dehidrogenaz etkisi ile retinal dokuda tüm trans Vitamin A₁'e dönüşür. Tüm-transretinen görme sinirinde uyarımı harekete geçiren maddedir. Son araştırmalara göre meydana gelen tüm-trans retinen retinadaki rod hücreleri üzerinde yer alan ve kendisinin içinde bulunduğu veziküllerin zarlarında değişikliğe sebep olarak Ca⁺² iyonlarının vezikül zarı dışına çıkmasını kolaylaştırır. Açığa çıkan Ca⁺² iyonları reseptör sistem ile uyarımın ilişki kurmasında mesaj taşıyıcı veya aracı bir rol oynarlar.

Yukarıda açıklandığı gibi NADH etkisi ile tüm-trans-Vitamin A₁ e dönüşen tüm-trans retinen NAD etkisi ile tekrar tüm-trans retinene dönüşebileceği gibi, izomerizasyona uğrayarak 11-cis vitamin A₁ ve NAD ve alkol dehidrogenaz etkisi ile 11-cis retinene dönüşebilir. Bu olayın şekli aşağıdaki şemada açıklanmıştır.



11-cis retinen, rhodopsinin parçalanması ile açığa çıkan protein (opsin) ile karanlıkta birleşerek yeniden rhodopsinin oluşmasına yol açar. Rhodopsin'in mol. ağırlığı 28.000 civarındadır.

Kon hücreleri, gün ışığında görmeyi ve renkli görmeyi sağlayan pigmentleri kapsarlar. Kon hücreleri, mavi, yeşil ve kırmızı ışınları absorbe eden üç tipe ayrılırlar. Her üç çeşit hücrede de pigmentler 11-cis-retinal ihtiva ederler.

Genellikle insanlarda görülen kırmızı ve yeşil renk körlükleri, bir tür kon opsininin (proteininin) bulunmayışından ileri gelir.

Yetersizlik hali: A vitamini yetersizliğinde genellikle büyüme durur, fotofobi, kseroftalmi, keratomalazi hali görülür. Kseroftalmi de gözyaşı bezlerinin hücrelerinin keratinize olması sonucu gözyaşı akımı durur, korneada kuruma sertleşme görülür. Daha sonraki safhada ise yumuşama görülür bu hale "keratomalazi" denilir. Gözler ışığa karşı duyarlı olduğundan fotofobi hali mevcuttur. Fakat A vitamini yetersizliğinin en göze çarpan belirtisi "niktaliopia" (gece körlüğü) dir. Kendilerinde belirli bir derecede A vitamini noksanlığı bulunan şahıslar alaca karanlıkta kolay göremezler. Bu hal rod'larda A vitamini noksanlığı sonucu olarak yeterli miktarda Rhodopsin oluşamamasından ileri gelmektedir.

Vitamin A yetersizliğinde bu önemli belirtiler dışında genellikle mükoza yapısının bozukluklarına solunum ve ürogenital yollarda mükoza teşekkülü bozukluklarına, ciltte sertleşme, diş teşekkülü bozuklukları, sinirsel dejenerasyonlara rastlanır.

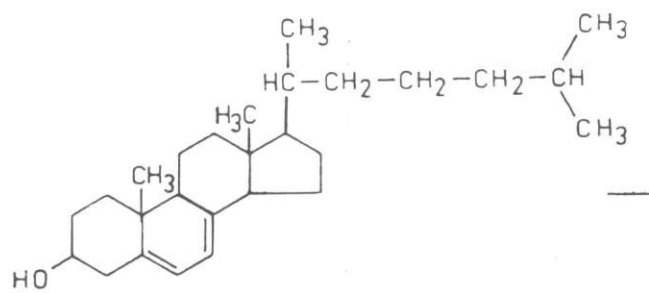
D Vitaminleri:

D vitamini antiraşitik vitamin diye de anılır. D vitamini etkisi gösteren en az 10 kadar değişik bileşik mevcuttur. Bunlar arasında biyokimyasal yönden en önemlilerini D₂ ve D₃ vitaminleri meydana getirirler. D₂ Vitaminini bitkisel kaynaklı olup, bir bitkisel steroid olan ergosterolün irradyasyonu ile elde edilir. D₃ Vitaminini 7-Dehidrokolesterolün irradyasyon ürünüdür.

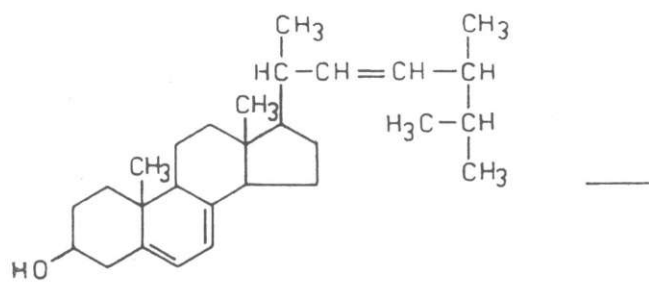
Ergosterol ve 7-dehidrokolesterolün D vitamini aktivitesi kazanmaları Steroid nüvede B halkasında yer alan 9-10 C atomları arasındaki bağın parçalanması sonucu olur.

Etki Şekli:

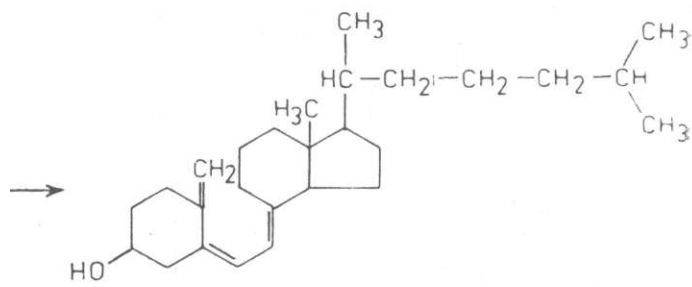
D vitamini başlıca etkisini Ca metabolizması üzerinde gösterir. Ötedenberi bilinen bir husus D vitamininin bağırsaklardan Ca ve P



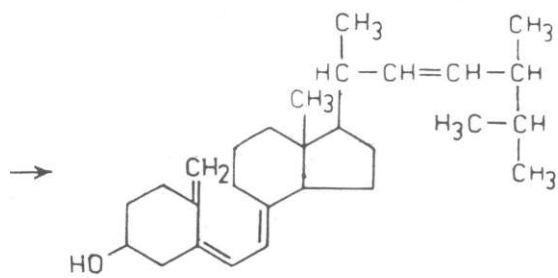
7-Dehidrokolesterol



Ergosterol



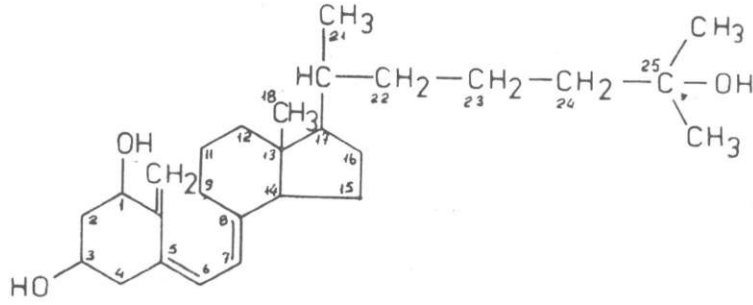
Vitamin D₃ (Kolekalsiferol)



Vitamin D₂ (Ergokalsiferol)

absorbsiyonunu kolaylaştırdığıdır. Ancak bu kolaylaştırmanın ne şekilde olduğu son zamanlara kadar aydınlatılamamıştı. Genellikle Ca absorpsiyonunun D vitamininin bağırsak mukoza hücresi cidarını Ca'un geçişini kolaylaştıracak şekilde değişikliğe uğratması sonucu hızlandığı kabul olunuyordu. Ancak son zamanlarda yapılan araştırmalar, D vitamininin organizmada metabolik değişikliklere uğradığını, kolekalsiferol'ün (D₃ vitamini) önce karaciğerde mikrozemolarda 25-hidroksikolekalsiferol'e dönüştüğünü bu hidroksikolekalsiferol'ün daha sonra böbreklerde mitokondriler içerisinde 1,25-dihidroksikolekalsiferole oksidlendiğini ve bu sonuncu maddenin de kan yolu ile asıl etki gösterdiği bağırsak mukozasına taşındığını ve orada Ca'un absorpsiyonunda bir tür taşıyıcı olarak görev yapan özel bir proteinin yapımını regüle ettiğini ortaya koymuştur. İntestinal mukozada sentez edilen bu protein izole edilmiştir. 24.000 mol ağırlığında olup her molekülü bir atom kalsiyumu bağlamaktadır.

D vitamini bu etkisi ile tıpkı bir hormon gibi görev yapmaktadır.



1,25 - dihidroksikolekalsiferol

Ancak hormondan olan tek farklılığı ön maddesi olan D vitamininin dışardan da alınabilmesidir. Böbreklerde 1,25-kolekalsiferol teşekkülü parathormon tarafından uyarılmaktadır. Kanda kalsiyum düzeyinin alçalması parathormon salınımına neden olmakta, kana dökülen parathormon bir taraftan idrarla daha çok fosfat atılımına yol açarken bir taraftan da 1,25-dihidroksikolekalsiferol sentezini çoğaltmaktadır. 1,25-dihidroksikolekalsiferol aynı zamanda kemiklerden kalsiyumun mobilizasyonunu da kolaylaştırmaktadır. Ortaya atılan bir hipoteze göre, D vitamininin hidroksillenmiş bu aktif şekli etkisini kalsiyumu bağlayan proteinin yapımında rolü bulunan mRNA sentezini kolaylaştırmak suretiyle yapmaktadır.

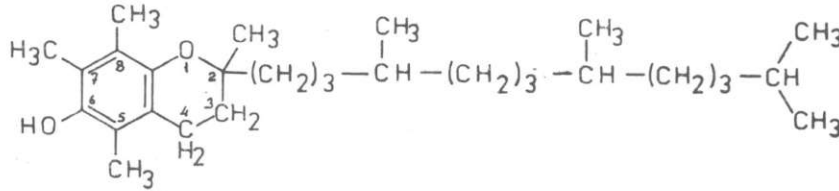
Yetersizlik hali: D vitamini yetersizliğinde görülen en önemli belirtiler, "Rachitizm" denen hastalık belirtileridir. Özellikle güneşsiz uzun süren kış aylarının hüküm sürdüğü ülkelerde ve D vitamini alınımında yetersizlik görülen hallerde ortaya çıkan raşitizm hastalığı, kendisini başlıca kemik teşekkülünde görülen bozukluklar ile belli eder. Raşitizm henüz süt çocukluğu çağında ortaya çıkar böyle çocuklarda bingıldak geç kapanır, kol ve bacak kemiklerinde kemikleşmenin yeterli olmadığı görülür. Yürümeye başlayan çocukta zayıf kemiklerin vücut ağırlığını taşıyamaması nedeni ile bacak kemiklerinde içe veya dışa doğru eğrilik yapan bükülmeler görülebilir. Göğüs kemiklerinde ve diğer kemiklerde de aynı şekilde patolojik değişiklikler vardır.

Büyüklerde D vitamini yetersizliği halinde "osteomalazi" denen ve kendini kemiklerin yumuşaması ile belli eden değişik tipte bir hastalık görülebilir.

Bilindiği gibi insanlar ve diğer memeli hayvanlar D₃ vitamininin ön maddesi olan 7-dehidrokolesterolu organizmalarında yapabilirler. Daha sonra bu madde cilt yüzeyinde ultraviyole ışınlarının etkisi ile kolekalsiferole (Vitamin D₃) dönüşür.

E Vitaminleri (Tokoferoller):

Tokoferoller E vitamini etkisi gösteren maddelerdir. Başlıca alfa, beta ve gamma tokoferoller diye adlandırılan üç çeşit tokoferol vardır. Tokoferollerin değişik oluşları metil gruplarının benzen halkasındaki farklı yerlere bağlanmaları ile olur. Bu vitamine "Antisterilite faktörü" veya "Fertilite faktörü" de denilmiştir. Adı Yunanca "Tokos-Feros-ol" kelimelerinin birleştirilmesinden meydana gelmiştir. (Tokos-doğum, phero-taşımak, ol-bir alkol anlamına gelmektedir). Halka yapısında 5,7,8 numaralı C atomlarına metil grupları bağlanması ile alfa, 5,8 numaralı C atomlarına metil gruplarının bağlanması ile beta 7,8 numaralı karbon atomlarına metil gruplarının bağlanması sonucu ise gamma tokoferoller meydana gelirler.



E Vitamini
(α -Tokoferol)

E vitamini yeşil bitkilerde, marulda, süt, yumurta, karaciğerde ve özellikle mısır yağı, soya yağı ve pamuk yağı gibi bitkisel yağlarda yaygın halde bulunur.

Etki Şekli:

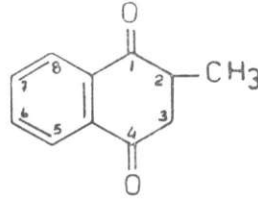
E vitamininin etki şekli henüz açıklıkla bilinmemektedir. Tokoferol ve benzeri maddelerin kuvvetli antioksidan bir etkiye sahip oldukları görülmektedir. Yağlar içerisinde bulunan tokoferoller yüksek yapılı doymamış yağ asitlerinin oksidasyonunu önlerler. E vitamini yetersizliği bulunan deney hayvanlarından hazırlanan mitokondrilerde aktivitenin ileri derecede bozulduğu görülmektedir. Bu bozukluk mevcut doymamış yüksek yağ asitlerinin hematinle katalize edilen peroksidasyonundan ileri gelmektedir. E vitamini ilâvesi antioksidan etkisi ile bu peroksidasyona mani olmaktadır.

Yapılan gözlemler E vitamini noksanlığı gösteren deney hayvanlarının kaslarında daha çok oksijen kullanıldığını ortaya koymuştur. Bu durum özellikle kalp ve iskelet kaslarında daha belirgin bir haldedir. Vitamin E etkisi ile Koenzim-Q etkisi arasında bir benzerlik veya ilişki olduğu zannedilmektedir.

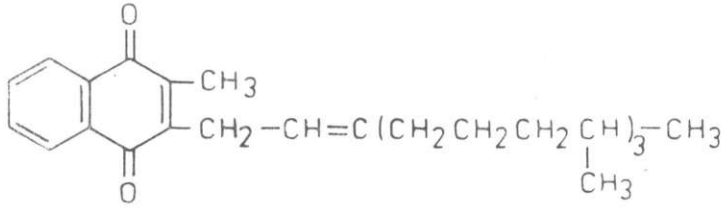
Yetersizlik hali: E vitamini yetersizlik halinin insanlarda görülen açık bir belirtisi yoktur. Yapılan deneyler E vitamini noksanlığının dışı sıçanlarda embriyon teşekkülünden sonraki birinci hafta sonunda fetüsün ölmesine ve absorbe edilmesine neden olduğunu ortaya koymuştur. Erkek sıçanlarda ise spermatogenezde bozukluk ve spermatogenik dokularda harabiyete sebep olmaktadır. Ayrıca böbrek tubulilerinin epitellerinde dejeneresans, yağ depolarında kahverengi pigmentlerin teşekkülü, E vitamini ile birlikte proteince fakir bir diyetin verilmesi halinde, karaciğerde nekroz, iskelet kaslarında zayıflama ve distrofi görülmektedir. Tavşan ve kobaylar vitamin E noksanlığına karşı en duyarlı olan hayvanlardır. E vitamini yetersizliğinin insanlarda da bu çeşit bozukluklara sebep olabileceğine ilişkin herhangi bir gözlem yapılmamıştır. İnsanlarda görülen çeşitli nedenlere dayanan kısırılık halinin E vitamini ile tedavi olunabildiğine dair herhangi bir ipucu yoktur.

K Vitaminleri:

Vitamin K ismini Koagülasyon kelimesinin baş harfinden almaktadır. Temel yapısı 2-metil-1,4-naftokinondan ibaret olan K vitaminleri değişik yapıda izoprenoid bir yan zincire sahiptirler. Bunlardan doğal olarak meydana gelen ve K₁ diye adlandırılan vitamin, 3 numaralı C atomuna bağlı olarak bir "fitil" grubu ihtiva eder.

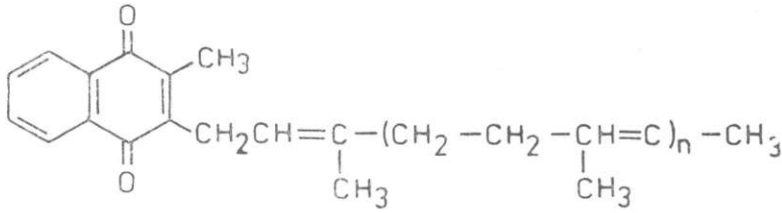


2-Metil-1,4-naftakinon



Vitamin K₁

K₁ Vitaminin kimyasal adı "2-metil-3-fityl-1,4-naftakinon"dur. K₂ vitamini ise 3 numaralı C atomuna bağli olarak bir "difarnesil" yan zinciri ihtiva eder. Buna göre kimyasal adı "2-metil-3-difarnesil-1,4-naftokinon"dur. Yan zincirde değişik sayıda karbon atomu bulunan ve vitamin K aktivitesi gösteren başka naftokinon bileşikleri de vardır. Fakat K vitamini etkisinin meydana gelebilmesi için mutlaka yan zincire gerek yoktur. Sentetik bir bileşik olan ve yan zinciri bulunmayan 2-metil-1,4 naftokinon (Menadion) aynı şekilde K vitamini etkisi gösterir ve bu etki K₁ Vitamininkine kadar güçlüdür.

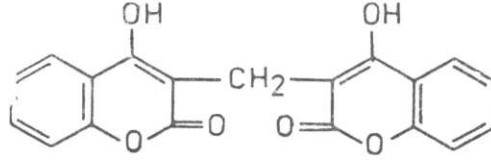


Vitamin K₂

Etki Şekli:

Vitamin K'nın bilinen en önemli etkisi koagulasyonla olan ilişkisidir. K vitamininin yetersiz olduğu hallerde kan pıhtılaşmasının geciktiği görülür. Kandaki protrombin düzeyi düşer. Çünkü Vitamin K'nın

karaciğer tarafından protrombinin yapılmasında önemli bir rolü vardır. Gerçekte, K vitamini yetersizliği protrombin'in sentezi için gerekli bir enzim olan "prokonvertinin" karaciğerde sentezinin yapılmamasına sebep olur. Trombinin ön maddesi olan protrombinin kan pıhtılaşmasındaki rolü proteinlerin ilgili bölümünde açıklanmıştır. K vitamininin bitkilerde, mikroorganizma ve hayvanlarda yaygın şekilde bulunuşu kan pıhtılaşması dışında başka bir fonksiyonun daha bulunabileceği kanısını uyandırmaktadır. Özellikle K vitamininin oksidatif fosforilasyonda görevi bulunduğu anlaşılmaktadır. Bazı bulgular Vitamin K'nın hayvansal dokuda elektron taşınmasında özel bir yoldan koenzim görevi yaptığı olasılığını düşündürmektedir. Bir kinon olan K vitamini reversibl bir şekilde kinole indirgenebilmektedir. Bu nedenle elektron taşıma görevi yapabilecek bir niteliktedir. Dikumarol K vitaminine antagonist etki gösteren bir maddedir. Heparin veya diğer antikoagulanlar gibi damar içi trombozların önlenmesinde kullanılır.

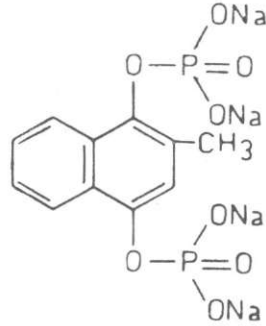


Dikumarol

Yetersizlik hali: Besinlerde K vitamini yaygın hâlde bulunduğundan ve insanlarda ince bağırsaklarda mikroorganizmalar tarafından K₂ vitamini sentez edilebildiğinden K vitamini yetersizliğine pek tesadüf olunmaz. Ancak yeni doğan çocuklarda henüz entestinal mikroorganizma florası teşekkül etmediğinden K vitamini yetersizliği hali mevcuttur ve kanamalar görülebilir. Bunun dışında gene bağırsak florasının tahribine sebep olan, uzun süreli antibiyotik kullanılma hallerinde de Vitamin K noksanlığı görülebilir. Yağ absorpsiyonunun yetersiz olduğu hallerde diğer yağda çözünen vitaminlerde olduğu gibi K vitamini yetersizliği de olabilir. Bunu önlemek için K vitamininin suda çözünen şekli olan "sodyum-menadiol-difosfat" veya "menadion-sodyum-bisülfat" tuzları kullanılabilir.

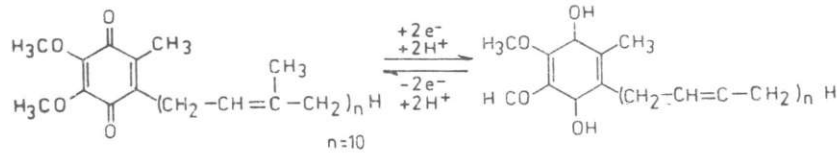
Ubikuinon ve Plastokuinon:

Bunlar değişik tipte benzokinon molekülleridir. Organik substratlardan oksijene elektron naklederler. Ubikuinon veya Koenzim Q diye



Sodyum menadiol -difosfat

adlandırılır. Ubikuinon'un etkisi ile K_1 vitamini etkisi arasında bir benzerlik olduğu düşünülmektedir. Ubikuinon ismi bu maddeye doğada çok yaygın halde bulunan bir kuinon olması nedeni ile verilmiştir. Lipidde çözünen bir madde olan Ubikuinon mitokondriden izole edilmiştir. Ubikuinon'lar yan zincirlerinde yer alan izoprenoid ünite sayısına göre farklılık gösterirler. Hayvansal mitokondri'den izole edilen ubikuinon'un izoprenoid yan zinciri 10 üniteden oluşur. Plastokuinon, ise kloroplastta, fotosentetik elektron taşımında benzer bir rol oynar.



Okside Kuinon şekli
(Koenzim Q)

İndirgenmiş Kuinol şekli

UBİKİNON

Ubikuinon'un elektron taşınmasındaki rolünden oksidatif fosforilasyonla ilgili bölümde bahsedilecektir. Ubikuinon'lar genellikle yan zincirlerinde 6-10 izoprenoid ünite ihtiva ederler. Plastokuinonlar'da yan zincirde 6-10 izoprenoid ünite vardır, ancak, benzokuinon halkasında 2,5,6 pozisyonlarından 2 pozisyonunda (H), 5,6 pozisyonlarında CH_3 grupları yer alır.

Ubikuinonun tipik ışık absorpsiyon bandı 270-290 nm dalga uzunluğunda maksimum absorpsiyon gösterir. Kuinol şekline indirgenmesi halinde bu absorpsiyon yeteneği kaybolur.

Yağda eriyen vitaminlerin genel karakterleri yönünden müşterek oldukları önemli özellikleri, bunların lipidlerin absorpsiyonlarındaki düzene tâbi olarak bağırsaklardan absorbe olunuşlarıdır. Lipid absorpsiyonundaki bozukluklar genel olarak yağda çözünen vitaminlerin absorpsiyonunun da bozulmasına neden olur. Örneğin yağlı ishaller, duodenuma safra akımının bozulduğu durumlar yağda çözünen vitaminlerin yetersizliğine neden olabilirler. Yağda çözünen vitaminler ancak yağ ile birlikte absorpsiyona uğradıklarından, mineral yağların verilmesi yağda çözünen bu çeşit vitaminlerin absorpsiyonunu güçleştirir.

ENZİMLER

Biyokimyasal reaksiyonların pek çokları protein yapısındaki organik kimyasal maddeler tarafından katalize edilirler. Bu çeşit biyolojik katalizörlere “Enzim” adı verilir. Bu terim ilk defa W. Kühne tarafından kullanılmıştır. Enzim “Maya” da anlamına gelmektedir. İnsanlar tarihin çok eski zamanlarından beri enzimatik reaksiyonlardan yararlanagelmışlerdir. Örneğin, şarap yapmışlar, ekmek yapmışlar, yoğurt yapmışlar kıymız veya boza yapmışlardır. Bütün bu sevilen besin maddelerini üretebilmek için enzimlerden, enzimlerin katalitik etkilerinden nasıl olduğunu bilmedikleri halde faydalanmışlardır.

İlk defa 1833 lerde Payen ve Persoz, alkol kullanmak suretiyle malt ekstresinden nişastayı sindiren enzimi presipitasyon yolu ile ayırt ettiler ve buna “Diyastaz” adını verdiler. 1836 da Schwan mide suyundan “Pepsini” elde etti.

Fakat kristal halde bulunan ilk enzim olan “Urease” ancak 1926 yılında Summer tarafından izole edildi. Pepsin, Tripsin ve Şimotripsin’in Northrop tarafından kristal halde elde edilmeleri ise 1930–1936 yılları arasına rastlar. Halen 2.000 kadar enzimin identifikasyonu yapılmış bunlardan, 250 kadarı da kristal halde elde edilmiştir. Enzimler ve bunlarla uğraşan kimya dalı “Enzimoloji” halen biyokimyanın ilgilendiği başlıca konulardan diyebiliriz ki en önemlisini teşkil etmektedir.

Enzimin yapısı:

Enzimler canlı hücreler tarafından sentez edilen protein yapısında maddelerdir. Bu proteinlerin karakteristiğini çok spesifik olmaları teşkil eder. Yani enzimler çoğunlukla belirli maddeler arasındaki reaksiyonları katalize ederler. Enzimlerin etki yaptıkları maddeler genellikle sadece tek ve belirli bir maddedir. Bazan enzimler birbirlerine çok yakın özellikler gösteren maddelere de etki yapabilirler. Enzimin protein yapısı etki yapacağı maddeyi ve katalize edeceği reaksiyonun şeklini tayin

eder. Pek az enzim mevcut protein yapıları ile etkili olurlar, çoğunlukla enzimlerin etkili hale geçebilmeleri için aktive edici bir ek maddeye ihtiyaçları vardır.

Enzimolojide Adlandırma:

Enzimlerle ilgilenen Biyokimya konusuna "Enzimoloji" adı verilir. Enzimatik reaksiyonların özelliklerinin tartışılmasından önce enzim dilinin yani enzim terminolojisinin bilinmesi gerekmektedir.

Biyolojik sistemlerde meydana gelen kimyasal reaksiyonları katalize eden veya süratlendiren protein yapısındaki spesifik maddelere "Enzim" denilir. Çoğunlukla enzimlerin aktif hale gelebilmeleri için bir aktivatöre gerek vardır. Enzim adı verilen ve proteinden yapılmış olan kısma "Apoenzim" adı verilir. Apoenzimi aktive eden faktöre 'Koenzim' denilir. Aynı amaçla Kofaktör terimi de kullanılır. Kofaktörler enzime gevşek olarak bağlanır ve kolaylıkla dializ edilebilirler. Örneğin, NAD, NADP, Tetrahidrofolik asit ve Tiamin Pirofosfat bu çeşit kofaktörlerdir. Eğer bu kofaktör Apoenzimle kolay parçalanmayacak bir bütün teşkil etmişse o takdirde bu kofaktör, "Prostetik grup" diye isimlendirilir. Örneğin, suksinik dehidrogenazdaki Flavin Adenin Dinükleotid ve Hemoprotein peroksidazdaki, porfirin kısmı böyle enzime sıkı şekilde bağlanmış prostetik gruplardır. Koenzim ile birleşik halde bulunan Apoenzim-Koenzim bütününe "Holoenzim" adı verilir. Yukarıda açıklandığı gibi bazı enzimler sadece protein yapısındadırlar. Ayrıca bir koenzime ihtiyaç göstermezler. Bu enzimlere örnek olarak, Pepsin, Tripsin, Ureaz gibi hidrolazları göstermek mümkündür.

Bazı enzimler ise aktivatör olarak metal iyonlarına ihtiyaç gösterirler. Bu grup enzimlere örnek olarak da demire gereksinimi bulunan, sitokrom ve peroksidazları, magneziyuma ihtiyaç gösteren "Fosfohidrolazları", "Piruvat Fosfokinazı", bakıra ihtiyacı bulunan Tirozinazı göstermek mümkündür. Metal iyonlarına ihtiyaç gösteren enzimlerle ilgili bir tablo aşağıya çıkarılmıştır.

Diğer bir grup enzimler ise koenzim olarak kompleks organik bileşiklere gereksinim duyarlar. Bu organik bileşiklerin yapısında genellikle bir vitamin, çoğunlukla B grubundan bir vitamin yer alır.

Enzimlerin inaktif halde bulunan proteinden ibaret ön maddesine "Preenzin", "Proenzim" veya "Zimojen" de denilir. Örneğin "Şimotripsinojen" Şimotripsinin ön enzimini veya diğer bir deyimle zimojenini meydana getirir. Tripsinin zimojeni "Tripsinojen" Pepsininki ise

“Pepsinojen” dir. Zimojen’ler çeşitli etkilerle aktif enzim haline dönüşürler. Örneğin yukarıda açıklanan “Şimotripsinojen A”nın aktif hale geçebilmesi için ortamda bizzat Şimotripsin veya Tripsinin bulunmasına gerek vardır. Bu iki aktif enzimin etkisi ile “Şimotripsinojen”den bir amino asit artığı ayrılarak geriye aktif tripsinojen kalır. Tripsinojenin aktif hale geçebilmesi için gene aktif Tripsin veya Enterokinaz’a gereksinim vardır. Tripsinojen bir heksapeptid parçasının ayrılması ile aktif tripsine dönüşür. Pepsinojen ise gene bizzat Pepsin ve H etkisi ile aktif pepsin haline dönüşebilir. Burada da Pepsinojenden bir polipeptidin ayrılması söz konusudur.

Bazı hallerde ise enzimin aktif şekle dönüşebilmesi için, enzime kovalan olarak küçük bir grubun dahil edilmesi gerekmektedir. Örneğin glikojenin sentez ve yıkımında rol oynayan enzimlerin aktif hale geçmeleri enzim üzerindeki serin amino asidi artığı üzerine bir fosforil grubunun eklenmesi ile mümkün olmaktadır. Bazı bir enzimin zimojen şeklinden aktif enzim şekline dönüşebilmesi için başka bir enzime gereksinim vardır. Bu çeşit aktive edici enzimlere “Kinaz”lar denilir. Örneğin heksozların fosforilasyonunu sağlayan “Heksokinaz” veya “Glukokinaz” da olduğu gibi.

Bazen sadece H konsantrasyonundaki değişiklik bile enzimin aktif hale geçmesini sağlayabilir.

Bazı enzimlerin aynı organizmada aynı reaksiyonları katalize eden multi moleküler değişik şekilleri vardır. Bu çeşit aynı reaksiyonu katalize eden fakat moleküler değişiklik gösteren enzimlere “izozim”ler denilir. Örneğin klinikçiler tarafından çok iyi tanınan ve piruvik asidin laktik aside dönüşümünü katalize eden “Laktik Dehidrogenaz”ın beş tane izozimi vardır. H ve M alt ünitelerinin değişik oranlarda kombinasyonları vardır.

Bazı Önemli Zimojen’ler Bir Peptid Parçasının veya Amino asit Artığının Ayrılması ile Aktif hale Dönüşürler

ZİMOJEN	Aktive Edici Madde	Aktif Enzim	Ayrılan Kısım
Pepsinojen	H veya Pepsin	Pepsin	Bir peptid parçası
Tripsinojen	Enterokinaz veya Tripsin	Tripsin	Heksapeptid
Şimotripsinojen A	Tripsin+Şimotripsin	Şimotripsin	Amino asit artığı
Prokarboksipeptidaz A	Tripsin	Karboksipeptidaz A	Bir peptid parçası
Proelastaz	Tripsin	Elastaz	Bir peptid parçası

yonu ile H.,M., M₃H, M₂H₂, MH₃, bu beş izozim teşekkül eder. Alt ünitelerin herbirisinin molekül ağırlıkları 35.000 kadardır. İzozimler elektroforezde değişik bir göç hızı gösterirler. Bazı maddeler enzimlere zıt etki yaparlar. Organizma tarafından meydana getirilen bu çeşit maddelere "Antienzim" adı verilir.

Enzimin spesifik olarak etki yaptığı maddeye "Substrat" denilir. Enzimatik bir reaksiyon sonucu substrattan oluşan maddeye "Produkt" veya "Ürün" adı verilir.

Enzimler özel olarak adlandırılırlarken, çoğunlukla katalize ettikleri reaksiyonun niteliğine göre adlandırılırlar. Çoğu kez enzimin etki yaptığı substrata "ase" eki getirilerek isimlendirilirler. Örneğin sukrozu parçalayan enzime "Sükraz" fosfor ekleyen enzime "fosforilaz" veya laktozun iki üniteye parçalanması reaksiyonunu katalize eden enzime "Laktaz" denilir. Dekarboksilasyon reaksiyonunu katalize eden enzime de "Dekarboksilaz" adı verilir.

Enzimler etkili olduğu substratın sonuna "Litik" eki getirilmek yoluyla da isimlendirilirler. Örneğin proteinleri parçalayan enzimlere proteazlar denildiği gibi "Proteolitik" enzimler de denilir. Lipidleri veya Lipoidleri parçalayan enzimler "Lipolitik Enzimler" diye adlandırılırlar. Bu çeşit adlandırma daha çok geniş enzim sınıfları için kullanılır.

Bir hücre içerisinde yapıldıktan sonra görev yapacağı hücre dışı ortama salınan enzimlere "Ekzoenzimler" imal edildikleri hücre içerisinde kalarak katalitik etkisini orada sürdüren enzimlere "Endoenzimler" denilir.

Enzimlerin Spesifitesi:

Enzimler son derecede spesifik maddelerdir. Ancak enzimlerin bu spesifitesi oldukça büyük farklılıklar gösterebilir. Birçok enzimler sadece belirli bir substrata etki yaparlar, bu substratın stereozomerini dahi etkileyemezler. Örneğin proteinler konusunda adı geçen D-Amino Asit Oksidaz sadece "D" konfigürasyonundaki amino asitleri okside ettiği halde "L" konfigürasyonu gösterenlere etki yapmaz. Bu "Stereospesifite" denen özelliği gösteren enzimlere diğer bir örnek olarak da "Laktat Dehidrogenaz"ı göstermek mümkündür. L-Laktat Dehidrogenaz sadece L-laktata etki yapabilmektedir. Bazen de enzimler, "Grup Spesifitesi" gösterirler. Örneğin "Heksokinaz"lar heksozların fosforilasyonunu sağlarlar. Bazı enzimler de kesinlikle bir grup için spesifiktirler. Örneğin bir Heksokinaz sadece glukozun fosforilasyonunu sağlıyorsa buna "Glukokinaz" denilir ve kesin bir grup spesifitesi gösterir.

Gene örneğin “Karboksipeptidaz”lar peptid zincirlerinin C-terminal uçlarındaki peptid bağlarını etkilerler. Fakat bazı enzimler tamamen spesifik bir substratı etkilerler. Örneğin fenilalanin’in tirozine dönüşümünü sağlayan “Fenil alanin-4-monoksijenaz” veya 3-4-dihidroksifenilalanin (DOPA) nın dekarboksilasyonunu sağlayarak DOPAMİN’e dönüşümünü gerçekleştiren “3,4-dihidroksifenil alanin dekarboksilaz” bu çeşit enzimlerdendir.

Enzimlerin bir kısmı ise belirli sınıftan bütün maddelere etki yaparlar. Örneğin “Pepsin” midede bütün proteinleri etkiler. Tripsin, şimotripsin de genel olarak proteinleri etkilerler.

Enzimlerin spesifikliği konusunda daha pek çok örnekler vermek olanağı vardır.

Enzimlerin Lokasyonu:

Enzimler hücre içerisinde yapırlar ve büyük çoğunluğu hücre içi amaçlar için kullanılır. Ancak sindirim sisteminde yer alan, Pepsin, Şimotripsin, Tripsin gibi enzimler sindirime yardımcı olmak amacı ile yapıldıkları hücre dışına salınırlar. Ayrıca bazı enzimlerde kan serumu içerisinde yer alarak hücre dışı faaliyetlerde bulunurlar. Hücre içerisinde yapılarak dışarı salınan proteolitik tipteki sindirim enzimlerinin imal edildikleri hücreye zarar vermemeleri için bunlar Proenzim (zimojen) halinde bulunurlar. Ancak görev yapacakları ortama geldikten sonra aktif enzim şekline dönüşürler.

Enzimlerin hücre içerisindeki yerlerini tayin için “Histokimyasal” metodlardan yararlanılır. Enzimlerinin lokasyonu tayin edilecek doku dondurularak mikrotom ile kesilir ve incelenir. Doku kesitinin dondurulmuş halde vakum altında kurutulması da dokunun ince yapısının olduğu gibi muhafazasına olanak verir. Hücre yapısının korunması için dehidratasyon yapıcı ajanlardan yararlanılır. Fakat bunlar enzimlerin protein yapısını da denatüre edebilirler. Mamafih bu amaçla aseton ve sulu formalinden geniş ölçüde yararlanılmaktadır. Böylelikle elde edilen preparatlar üzerine aranacak enzimin etki yapabileceği bir substrat solusyonu dökülerek reaksiyonun katalize edilmesi beklenir. Meydana gelen ürünlerden birisi bu ürünü saptayacak bir madde ile muamele edilerek, ürünün oluşumu ve hücre içerisindeki yeri mikroskop altında belirlenir. Ancak Enzimlerin hücre içindeki yerlerinin tayininde bugün daha çok ultrasantrifüj’den yararlanılmaktadır. Doku sıvısına izomolar bir solusyon olan 0.25 M sükröz solusyonu ile bir homogenizatı meydana getirilen mıcıklanmış doku, değişik Gravitasyonel Fors’larda santrifüj edilmek suretiyle hücrenin alt yapı elemanları birbirlerinden ayırd edile-

bilir ve hücrenin bu alt yapı fraksiyonları içerisinde hangi enzimlerin bulunduğu enzimatik reaksiyonlarla meydana çıkarılır.

Gravitasyonal Fors, santrifüj edilmekte olan homojenat üzerine etki yapan gücü göstermektedir. Bu güç, santrifüjün rotasyon ekseninden "r" uzaklıkta bulunan 1 gm lık homojenat kitlesi üzerine uygulanan forsu göstermektedir.

Aşağıdaki formülden yararlanarak hesap edilebilir.

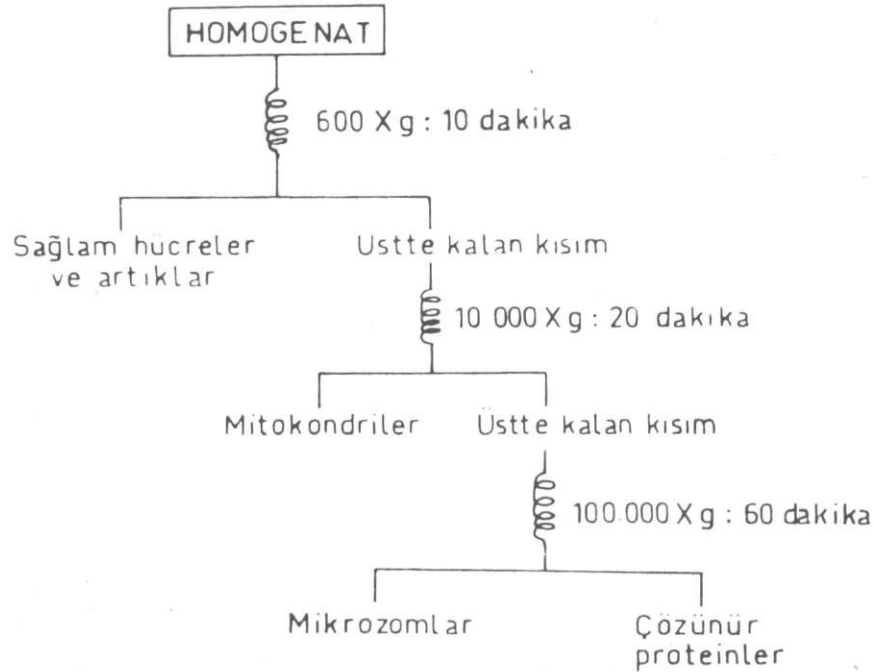
$$F = \frac{S^2 r}{89.500} = 6200 \times g$$

Yukardaki formülde (S) santrifüjün dakika devir sayısını, (r) tüp dibinin santrifüj ekseninden olan uzaklığını göstermektedir.

Bunu bir örnekle açıklamak gerekirse yarı çapı 5 cm olan bir santrifüjde dakikada 10.000 devirde $F = 6.200 \times g$ olur. $xg =$ santrifüj alanının, gravite gücünün aşma miktarıdır.

$$F = \frac{S^2 \cdot r}{89.500} \text{ formülü, } F = \frac{4\pi^2 \cdot \text{rpm}^2 \cdot r}{g \times 3600} \text{ formülünden elde edilmiştir.}$$

$g = 980 \text{ sm/sn}^2$ olduğuna göre, 980 değeri formülde yerine koyulursa $4\pi^2/980 \times 3600 = 89.500$ olduğu görülür.



Hücre alt fraksiyonlarının elde edilip edilmediği veya istenen fraksiyonun saflık derecesi, bu fraksiyonların ışık veya elektron mikroskobu altında incelenmesi veya bu fraksiyonlara özel ve karakteristik enzim testlerinin uygulanması ile araştırılır. Örneğin hücrenin çözünen fraksiyonunun tipik enzimleri "Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz" veya "Laktat dehidrogenaz" iken "Glukoz-6-fosfataz" mikrozomal fraksiyonun karakteristik enzimidir. Mitokondrinin varlığı ise genellikle "Süksinat Dehidrogenaz" reaksiyonu ile ortaya çıkarılır. Tabii bu arada diğer enzimlerin varlıkları da o fraksiyonun elde edildiğinin bir kanıtı olabilir.

Krebs Siklusuna dahil bütün enzimler mitokondride yer alırlar, oksidatif fosforilasyonla ilgili, transaminasyonla ilgili, yağ asitlerinin oksidasyonları ile ilgili enzimler de mitokondrilerde yer alırlar. Özellikle glikolizis ile ilgili enzimler sitoplazmik fraksiyonda daha çok bulunurlar.

Enzimatik Aktivitenin İnhibisyonu:

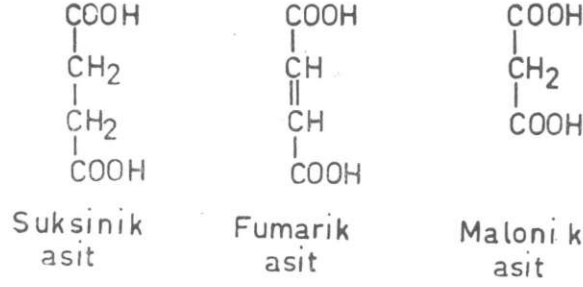
Bazı maddeler enzimlerle ilişki kurma yeteneğinde oldukları halde, substrat gibi hareket etmezler. Yani enzimler bunların yeni bir ürüne dönüşümünü sağlamazlar. Ancak bu birleşme nedeni ile enzimin kendisi de katalitik görevini yerine getiremez. Bu çeşit maddelere "Enzim İnhibitörleri" denilir.

Enzimlerin inhibisyonu başlıca iki şekilde meydana gelir. 1) Kompetitif İnhibisyon (yarışmalı inhibisyon). 2) Non Kompetitif İnhibisyon yani yarışmasız inhibisyon.

Kompetitif İnhibisyonda, enzimin etki yaptığı substrata çok benzeyen diğer bir madde, enzimin "Aktif Yerini" işgal ederek, asıl substratı ile ilişki kurmasını önler. Kompetitif inhibisyonda inhibitör madde molekülleri bazı enzim moleküllerini işgal ederek enzimin katalitik etkisini yavaşlatırlar. Buna çok klasik bir örnek olarak "Suksinik Dehidrogenaz"ın "Malonik asit"le inhibisyonunu gösterebiliriz. Suksinik asit sitrik asit siklusu sırasında suksinik dehidrogenaz enziminin katalitik etkisi ile çok kolaylıkla fumarik aside dönüşebilir. Fakat ortamda malonik asidin bulunması formül yapısı benzerliği nedeni ile bu dönüşümü yavaşlatır.

Kompetitif inhibisyonda enzimin inhibitör ile bağlanması reversibildir, substrat konsantrasyonunun çoğaltılması ile bu ilişki kopabilir. Ancak bu arada bir de "Ankompetitif İnhibisyondan" bahsedilmektedir. Ankompetitif İnhibisyonda Enzim, Substrat ve İnhibitör arasında üçlü bir ilişki meydana gelmektedir ve reversibl değildir. İnhibitör doğ-

rudan doğruya teşekkül etmiş bulunan Enzim-Substrat kompleksine bağlanmaktadır. Bu hal daha çok iki substratı olan enzim reaksiyonlarında görülmektedir.



Hangi Enzimlerin Hücrenin Hangi Alt Fraksiyonlarında Yer Aldıkları
Aşağıdaki Tabloda Açıklanmıştır

Sitoplazmik Fraksiyonda	Mitokondri'de	Lizozomda	Mikrozomal Fraksiyonda	Plazma Zarında	Nükleusta
Glikolitik Enzimler	Piruvat dehidrogenaz kompleksi	Asit Fosfataz	Glukoz-6-fosfataz	Alkalen Fosfatazaz	RNA Polimeraz
Heksozmonofosfat yolu enzimleri	Sitrat Sentetaz	β -Glukuronidaz	Protein sentezindeki ribozomal enzimler	Adenozin trifosfataz	NAD Sentetaz
Amino asitleri aktive eden enzimler	İzositrik dehidrogenazlar, özel NAD ve NADP ler	α -Glukosidaz β -Glukozidas	Steroidleri hidroksile eden enzimler	5-Nükleotidaz Adenil siklaz	
Asetil-Ko-A Karboksilaz	Malat dehidrogenaz ve trikarboksilik asit siklusunun diğer enzimleri	Katepsin Asit Ribonükleaz, Asit deoksiribonükleaz			
Aspartat Amino transferaz	Açıl-Co-A dehidrogenaz ve yağ asidi oksidasyonuna ilişkin diğer enzimler	α -Galaktozidaz β -Galaktozidaz			
İzositrat dehidrogenaz (Özel NADP)	Glutamat dehidrogenaz	Lizozim Hyaluronidaz			
Glikojen Fosforilaz	Aspartat amino transferaz	Arilsulfatazlar kollagenaz			
Glikojen Sentetaz					

Nonkompetitif İnhibisyon:

Bu çeşit inhibisyonun substratın konsantrasyonu ile ilişkisi yoktur. Hem substrat hem de inhibitör madde aynı zamanda enzime bağlanmaktadır. İnhibitörün enzimin aktif yeri dışında bir yere bağlanması ile, o enzimin moleküllerinin substratla reaksiyona girme hızında bir azalma meydana gelmektedir. Halbuki kompetitif inhibisyonda sadece reaksiyona giren enzim moleküllerinin sayısı azalmaktadır. Non kompetitif inhibisyon'un en sık görülen şekli, inhibitörün, enzimin aktif yeri dışında kalan katalitik etkisi ile ilgili ayrıca, üçbuutluluk şeklinin muhafazası yönünden önemli olan fonksiyonel guruplarından birisi ile reversible bir şekilde birleşmesi halidir. Bazı enzimler yapılarında fonksiyonları için esas olan —SH gurupları taşırlar. Enzimin normal şekilde görev yapabilmesi için —SH guruplarının bozulmadan korunması gerekir. Bu —SH guruplarının metal iyonları tarafından non-kompetitif bir şekilde inhibe edilmesi enzimin normal katalitik etkisini sürdürmesini önler. Bu çeşit ağır metallere örnek olarak Ag^+ , Hg^+ , ve Pb^{+2} u göstermek mümkündür.

Enzimlerde yer alan bu esansiyel sülfidril guruplarının meydana çıkarılmaları için, "iodoasetamid"den yararlanılır.



Bu amaçla değişik organik civa türevlerinden de yararlanılabilir. Örneğin "p-merküribenzoat" ve diğer bileşikler gibi.

Yapılarında fonksiyon bakımından gerekli metal iyonları taşıyan enzimler de metal iyonları ile kompleksler meydana getirme yeteneğinde bulunan bileşikler tarafından inhibe edilirler. Siyanid ve Hidrojen sülfid gibi maddeler, "Katalaz" ve "Peroxidaz" gibi demiri kapsayan enzimleri inhibe ederler. Azide, Fe^{+3} ve protoporfirin ihtiva eden enzimleri, Pirofosfatlar, Mg^{+2} , Mn^{+2} , Zn^{+2} ve diğer metalleri kapsayan enzimleri inhibe ederler.

Enzimlerin sınıflandırılmaları:

Uluslararası Biyokimya Derneğinin Enzim Komisyonunca kabul olunan esaslara göre enzimler başlıca altı büyük sınıfa ayrılmaktadır. Bu sınıflar:

- 1- Oksidoredüktazlar: Bunlar oksidasyon redüksiyon reaksiyonlarını katalize eden enzimler.

- 2- Transferazlar: Gurup transferi reaksiyonlarını katalize eden enzimler.
- 3- Hidrolazlar: Hidrolitik reaksiyonları katalize eden enzimler.
- 4- Liyazlar: Çifte bağlara grup ekleyen veya bunlardan gurup ayıran enzimler.
- 5- İzomerazlar: İzomerizasyon reaksiyonlarını katalize eden enzimler.
- 6- Ligazlar (Sentetazlar): ATP veya diğer fosfatlardan yararlanarak, bunlardaki pirofosfat bağının parçalanması sonucu iki molekül arasındaki yeni bağların meydana gelmesine olanak sağlayan enzimler.

Enzim Komisyonunca, her enzim için kullanılışlı ve kısa bir isim, enzimin katalize ettiği reaksiyonu belirleyen bir sistemik isim ve enzimin durumunu kesinlikle ortaya koymak için bir sınıflandırma numarası verilmiştir.

Enzimlerin sınıflandırılmalarında dört diziden oluşan sayılar kullanılmaktadır. Dizide yer alan birinci sayı, enzimin hangi sınıfa mensup olduğunu göstermektedir. İkinci ve üçüncü sayılar alt ve daha alt sınıflarını açıklamaktadır. Dördüncü sayı üçüncü sayı ile ifade edilen alt-alt sınıftaki seri numarasını belirtmektedir. Bunu bir örnekle açıklamak gerekirse, örneğin sınıflandırma numarası 1.1.1.1. olan enzim, yani "Alkol dehidrogenaz" ele alındığında, bu numara dizisinde ilk sıradaki 1 sayısı enzimin oksidoredüktaz grubuna dahil olduğunu, ikinci dizideki 1 sayısı, verici (donör) maddenin CH—OH grubu üzerine etki yaptığını, üçüncü 1, akseptör olarak NAD ve NADP den yararlandığını, dördüncü 1 ise doğrudan doğruya enzimin sistemik adı olan "Alkol:NAD oksidoredüktaz"ı açıklamaktadır. Bu enzimin ötedenberi kullanılan adı ise doğrudan doğruya "Alkol dehidrogenaz"dır.

Enzimlerin Uluslararası Sınıflandırma sistemine göre sınıf ismi, kod numarası ve katalize ettikleri reaksiyon tipini gösteren örnekleri kapsayan bir cedvel aşağıya çıkarılmıştır.

Yukarıda birinci grup enzimlerle (oksidoredüktazlar) ilgili kodlama daha ayrıntılı bir biçimde açıklandıktan sonra, diğer ana grupların ikinci dizi sayıları göz önüne alınmak suretiyle bunların etkilerine göre kodlamaları özet olarak açıklanmıştır.

1. Oksidoredüktazlar:

2. **Transferazlar:** Bunlar fonksiyonel grupları transfer ederler.

Uluslararası Sınıflandırma Sistemine Göre Kodlandırılmış Bazı Enzim Örneklerini Gösterir Cevvel

	Sistemik Adı	Alışılmış Adı	Görev Aldığı Reaksiyon
1.1	Donörlerin CH-OH gruplarını etkileyenler		
1.1.1	Akseptör olarak NAD ve NADP den yararlananlar		
1.1.1.1	Alkol: NAD oksidoredüktaz	Alkol Dehidrogenaz	Alkol+NAD ⁺ =aldehid veya keton+NADH
1.1.1.27	L-Laktat: NAD oksidoredüktaz	Laktat dehidrogenaz	L-Laktat+NAD ⁺ = pürvat+NADH
1.1.1.37	L-Malat: NAD oksidoredüktaz	Malat dehidrogenaz	L-Malat+NAD ⁺ = Oksalasetat+NADH
1.1.3	Akseptör olarak O ₂ den yararlananlar		
1.1.3.4	β -D-Glukoz: Oksijen oksidoredüktaz	Glukoz Oksidaz	β -D-Glukoz+O ₂ = D-Glukono -laktan +H ₂ O ₂
1.2.	Donörlerin aldehid veya keton gruplarına etki yapanlar		
1.2.1.	Akseptör olarak NADP veya NADPH dan yararlananlar		
1.2.1.2	Format: NAD oksidoredüktaz	Format dehidrogenaz	Format+NAD ⁺ =CO ₂ +NADH
1.2.3.2	Ksantin: Oksijen oksidoredüktaz	Ksantin Oksidaz	Ksantin+H ₂ O+O ₂ = Ürat+H ₂ O ₂

(Üçüncü dizideki 3 sayısı akseptör olarak O₂ den yararlandığını göstermektedir). İkinci dizide yer alan 3 sayısı Donörün CH-CH grubu üzerine etki yaptığını İkinci dizide yer alan 4 sayısı Donörün CH-NH₂ grubu üzerine etki yaptığını İkinci dizide yer alan 5 sayısı Donörün CH-NH grubu üzerine etki yaptığını İkinci dizide yer alan 6 sayısı Donörün NAD veya NADPH ya donör olarak etki yaptığını göstermektedir.

- 2.1. Tek karbon taşıyan grupları, hidroksimetil, metil, formil v.b. gibi nakledenler.
 - 2.2. Aldehidik ve ketonik grupları transfer edenler,
 - 2.3. Açıl gruplarını,
 - 2.4. Glikozil gruplarını,
 - 2.6. Azot taşıyan grupları,
 - 2.7. Fosfor taşıyan grupları,
 - 2.8. Kükürt taşıyan grupları transfer edenler.
3. **Hidrolazlar:** Bunlar hidrolitik reaksiyonları katalize eden enzimlerdir.
- 3.1. Ester bağlarına etki yapanlar, Karboksilik esterleri, tiolik esterleri v.b. hidroliz edenler.

- 3.2. Glikozidik bağları etkileyenler,
- 3.4. Peptid bağlarını etkileyenler, pepsin, tripsin, şimotripsin bu gruba dahil enzimlerdir.
- 3.5. Diğer C—N bağlarını hidroliz edenler, Ureaz bu gruba dahildir.
- 3.6. Asit Anhidrit bağlarına etki yapanlar. İnorganik pirofosfataz gibi.
4. **Liyazlar:** Çifte bağlara grup ekleyen veya bunlardan grup ayıranlar.
 - 4.1. Karbon karbon arası çifte bağları etkileyenler, Pirüvat dekarboksilaz, Asetoasetat dekarboksilaz v.b. $>C = C<$
 - 4.2. Karbon-Oksijen bağını etkileyen liyazlar, Sitrat hidroliyaz, L-Serin dehidrataz gibi. $>C = O$
 - 4.3. Karbon-Azot arasındaki bağları etkileyenler. $>C = N-$ Aspartat amonia liyaz, Histidin amonia liyazlar gibi.
5. **İzomerazlar:** Bunlar izomerizasyon reaksiyonlarını katalize eden enzimlerdir.
 - 5.1. Rasemazlar ve Epimerazlar. L-Alanini, D-Alanine çeviren Alanin rasemaz, UDP Glukozu, UDP Galaktoza çeviren UDP epimeraz gibi.
6. **Ligazlar:** ATP nin parçalanması ile bağ yapan enzimler.
 - 6.1. C—O Bağları teşkil edenler. Çeşitli tRNA sentetazlar gibi.
 - 6.2. C—S Bağları yapanlar. Asetil Co—A Sentetaz gibi. Suksinil—Co—A Sentetaz gibi.
 - 6.3. C—N Bağları teşkil edenler GMP Sentetaz gibi.
 - 6.6. C—C Bağları yapanlar. Piruvat karboksilaz, Asetil—Co—A Karboksilaz v.b.

Enzimlerin sınıflandırılması ile ilgili daha geniş bilgi için American Elsevir tarafından 1973 de N.York'da yayımlanan "Enzyme Nomenclature" adlı yayına başvurulabilir.

Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi:

Enzimler daha önce de açıklandığı gibi protein yapısında olan maddelerdir. Dokularda çok küçük miktarlarda bulunan bu enzimlerin kimyasal metodlarla miktarlarının tayini birçok enzimler için son derecede güç bir iştir. Buna karşılık enzimlerin başlıca görevleri olan kimyasal reaksiyonların katalize edilmesi sırasında, ortamda meydana gelen ürünün miktarının tayini, ortamda mevcut enzimin konsantrasyonu

ile doğru orantılı olacağından, dolayısı ile enzimin miktarı hakkında da bilgi edinilmiş olur. Ayrıca olanak bulunduğu anda elde mevcut tamamen saf haldeki enzim preparatının kullanılması ile tayin edilecek reaksiyon hızının, enzim içeriği hakkında fikir edinilmek istenilen örneğin kullanılması ile elde edilen reaksiyon hızı ile bir kıyaslamasını yapmak da mümkündür. Ancak yapılan deneylerde diğer bütün şartların (yeterli substrat, düşük prodakt konsantrasyonu, ısı ve pH gibi) standart halde olması gerekmektedir.

Enzimlerin çoğunluğu da henüz saflaştırılmış halde mevcut değildir. Biyolojik maddelerde yer alan birçok enzimlerin varlığı "Aktivite Ünitesi" ile açıklanmaktadır. Bu nedenle enzim aktivitesinin ölçülmesine ve enzimatik reaksiyonları etkileyen faktörlerin reaksiyondaki katkılarını incelemeye geçmeden önce, ilgili bazı terimlerin açıklanması yararlı olacaktır.

Enzim Ünitesi: Belirli şartlar (25° C da) altında 1 dakika içerisinde 1 mikromol substratın transformasyonunu katalize eden enzim miktarı diye tanımlanmaktadır.

Spesifik Aktivite: Miligram protein başına düşen enzim ünitesidir.

Katalitik Merkez Aktivitesi: (Molar Aktivite = Turnover Number) Tek bir enzim molekülünün katalitik merkezi tarafından 1 dakika içerisinde transformasyona (değişikliğe) uğratılan substrat molekülü sayısıdır. Katalitik merkez aktivitesi, Enzimin Moleküler ağırlığı ve V_{maks} nın bilinmesi halinde hesaplanabilir.

Enzimle katalize edilen bir reaksiyonda rol oynayan başlıca faktörleri, ortamda bulunan enzimin konsantrasyonu, ortamın pH sı ve ısısı gibi hususlar teşkil ederler. Bu dört önemli faktör dışında daha sonra açıklanacak olan Allosterik Etki, prodakt (Ürün) ve diğer inhibitör etki yapan maddelerin, hormonların da rolleri vardır. Zaman faktörü de enzimatik reaksiyon yönünden elbette önemlidir.

Enzim Konsantrasyonunun rolü:

Bir enzimatik reaksiyonda ortamda bol miktarda substrat bulunması halinde reaksiyonun hızı enzimin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Enzim miktarı arttırıldıkça reaksiyon hızı da buna paralel olarak artar (Eğri-1).

Substrat Konsantrasyonunun Rolü:

Ortamda bulunan enzim konsantrasyonunun sabit kalması ve diğer şartların değişmemesi halinde substrat konsantrasyonunun artırılması



enzimatik reaksiyonun hızında ilginç değişiklikler gösterir. Substrat miktarının artırılması ile, reaksiyon hızında önce süratli bir artış görülür, fakat substrat ilâvesine devam edildikçe bu hızlı artış gittikçe yavaşlayarak sonuçta belirli bir düzeyde sabit kalır. Bu olay ortamda bulunan enzim moleküllerinin düşük substrat konsantrasyonunda tam olarak substratla birleşememesinden ve enzim molekülleri yüzeyinde bir çok aktif yerlerin boş kalmasından ve fakat belirli yüksek konsantrasyonda substratın ilâvesinden sonra bütün boş yerlerin substratla dolması ile yani enzimin tam kapasite ile çalışması sonucu artık katalitik görev sınırının en üst düzeyine ulaşması ile mümkün olabilmektedir. Bu suretle bir enzimatik reaksiyonda substrat miktarının artırılması ile değişik reaksiyon basamakları meydana gelmektedir.

Enzimatik reaksiyonun substrat konsantrasyonu ile doğru orantılı olarak artan ilk basamağına (First-Order reaction) ilk düzen reaksiyonu adı verilmektedir.

İlk düzen reaksiyonunun hızı aşağıdaki denklemlerle açıklanabilir.

Reaksiyon sırasında A maddesinin B maddesine değiştiğini düşünelim.



$$\frac{-da}{dt} = K_a \quad \text{denklemleri ile açıklanabilir.}$$

A ve B maddelerinin birbirlerine dönüşümleri kitle etkisi kanununa göre meydana gelmektedir. Bu reaksiyon iki yönlüdür. Bu reaksiyonlardan birisi sağa doğru gelişen yani A maddesinden B maddesinin oluşumunu sağlayan reaksiyon, diğeri ise sola doğru gelişen ve meydana

gelmiş bulunan B prodakt'ından tekrar A maddesinin meydana gelmesine yol açan reaksiyon şeklindedir. Sağa doğru gelişen reaksiyon k_1 ve ters yönde gelişen reaksiyon k_{-1} ile gösterilecek ve A maddesinin konsantrasyonu 'a' ve B maddesinin konsantrasyonu 'b' ile gösterilecek olursa, sağa doğru gelişen reaksiyon hızı k_a ve sola doğru gelişen reaksiyon hızı da k_{-1a} ile açıklanabilir. Her iki yönde gelişen reaksiyonların hızının eşit hale gelmesi ile:

$$k_{1a} = k_{-1a} \quad \text{veya} \quad \frac{a}{b} = \frac{k_{-1}}{k_1} = K$$

Kimyasal denge hali sağlanmış olur. Büyük K denge sabitesini gösterir. Bu reaksiyonda sadece sağa doğru gelişen reaksiyon göz önünde bulundurulacak olursa A maddesinde devamlı bir azalma olacağından, bu azalışı aşağıdaki denklemle açıklamak mümkündür.

$$\frac{-da}{dt} = k_{1a}$$

Yukarda verilen denklemdeki $-da/dt$ belirli bir zaman içerisinde reaksiyonun hızını göstermektedir, eksi işareti a'nın konsantrasyonunun azaldığına işaret eder. Yukardaki denklem reaksiyona katılan maddenin tek bir madde oluşu halinde geçerlidir. Bu takdirde reaksiyonun hızı reaksiyona giren maddenin konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Bu hız yukarda verilen denklemle hesaplanabilir.

2) Enzimatik reaksiyonda iki değişik maddenin yer alması halinde, veya bu maddelerden birisinin konsantrasyonunun iki katına çıkarılması halinde ikinci düzen reaksiyonu söz konusu olur. Bu tip reaksiyonda $-da/dt$ ikinci madde olan 'B' maddesinin konsantrasyonunu 'b' ile ilişkili $-db/dt$ veya her iki maddenin reaksiyonu sonucu meydana gelen prodakt'ın (ürünün) oluşum hızı ile dp/dt orantılıdır.

$$A + B \xrightarrow{k} P \quad \text{ise} \quad v = \frac{-da}{dt} = \frac{-db}{dt} = \frac{dp}{dt} = Kab$$

$$\text{eğer } 2A \rightarrow P \quad \text{ise} \quad v = -\frac{1}{2} \frac{da}{dt} = \frac{dp}{dt} = Ka^2 \quad \text{olur.}$$

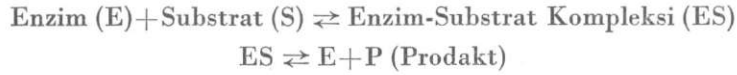
Yukarda verilen K ikinci düzen hızı sabitesini göstermektedir. İkinci düzen reaksiyonunda yer alan maddelerden birisinin konsantrasyonunun çok yüksek diğerinin ise çok düşük olması halinde, reaksiyon hızı sanki düşük konsantrasyonlu madde hiç yokmuş gibi yüksek konsantrasyonlu maddeye tabi olarak ilk düzen reaksiyonunu göstererek gelişir. Bu bir 'Yalancı ilk Düzen Reaksiyonu'dur.

Eğer reaksiyon hızı, reaksiyona giren maddelerin konsantrasyonlarına bağımlı kalmaksızın devam ederse, bu tip reaksiyona "Sıfır düzeni reaksiyonu" denilir.

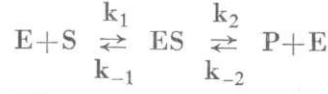
Substrat miktarının gittikçe artırılması ile varılan son hız artma noktası, sıfır düzeni reaksiyonuna (Ziro Order Reaction) ulaşıldığını gösterir.

Michaelis Menten Teorisi:

Enzimle katalize edilen bir reaksiyonun hangi şekillerde gelişebileceği yukarıda açıklanmıştı. Enzimatik reaksiyonlar sırasında diğer katalitik kimyasal reaksiyonlardan farklı olarak, enzimin doymuş hale geldiği bir basamağın bulunduğu, bu basamağa varıldıktan sonra substrat ilâvesinin reaksiyon hızında herhangi bir değişikliğe sebep olmayacağı görülmektedir. Enzimatik reaksiyonu inceleyen J. Brown ve V. Henri tarafından ileri sürülen enzim ve substratın bir kompleks meydana getirmek üzere, birleşip ayrılabilmesi düşüncesinden hareket eden L. Michaelis ve M.L.Menten 1913 yıllarında enzim kinetiği ve inhibisyonunda kantitatif analizlerin yapılabilmesi için temel teşkil eden bir teori ortaya attılar. Bu teori daha sonra 1925 yılında George Edwards Briggs ve J. B. Sanderson Halden tarafından daha da genişletildi. Michaelis Menten teorisinin en önemli yönü, enzimatik bir reaksiyon sırasında, substratın değişikliğe uğramasından önce enzim ve substratın birleşmesinden oluşan bir ara maddenin meydana geldiğinin kabul olunmasıdır. Teoriye göre, reaksiyon sonucu prodakt (ürün)ın meydana gelme hızının teşekkül etmiş bulunan enzim-substrat (ES) kompleksinin enzim ve prodakt'a parçalanma hızına tabidir. Bu teoriyi aşağıdaki şekilde açıklamak mümkündür.



Şayet arada böyle bir (ES) kompleksi teşekkül etmeseydi, sabit E konsantrasyonunda doğrudan doğruya substratın artması oranında ürün meydana gelseydi o takdirde aradaki ilişki düz bir hat şeklinde olurdu. Halbuki böyle olmamaktadır. Demek ki arada rol oynayan başka bir reaksiyon basamağı bir ES kademesi oluşmaktadır. Michaelis ve Menten, bu olayı çok basit bir şekilde sadece tek bir substrat ve tek bir prodakt'ın varlığını kabul etmek ve reaksiyonun doğrudan doğruya sağa doğru tamamlanmaya doğru gittiğini ve substrat konsantrasyonunun enzim konsantrasyonundan çok fazla olduğunu kabul etmek suretiyle açıklıyorlar. Bu varsayımı aşağıdaki şekilde ifade etmek olanağı vardır.



Michaelis-Menten teorisini yukardaki şekilde formüle ettikten sonra, bu varsayımdan hareketle enzim tarafından katalize edilen bir reaksiyonda, substratın konsantrasyonu ve enzimin belirli karakteristiğini belirleyen matematik ilişkileri açıklayan Michaelis Menten Denklemi oluşturmak mümkündür.

Michaelis-Menten Denklemi:

Michaelis Menten denkleminde yararlanılarak tek substratlı enzimlerin reaksiyon hızları ile substrat konsantrasyonları arasındaki ilişkilerin kantitatif niteliklerinin açıklanmasının olanak dahilinde bulunduğu daha önce belirtilmişti. Bunu yapabilmek için ilgili enzimin V_{maks} ve K_m değerlerinin bilinmesine ihtiyaç vardır. Ancak Michaelis-Menten denkleminin elde edilmesine geçmeden önce V_{maks} ve K_m kısaltmalarının anlamları üzerinde durmak yararlı olacaktır.

V_{maks} , ilgili enzimin, belirli substratla, belirli şartlar ve zaman ünitesi içerisinde reaksiyona girdiğinde ulaşabileceği en yüksek katalitik etki düzeyini göstermektedir. K_m ise böyle bir reaksiyonda enzim aktivitenin en yüksek katalitik aktivitenin yarı hızına ulaştığı sıradaki substrat konsantrasyonunu belirlemektedir. Diğer bir deyimle K_m Michaelis-Menten Konstantı anlamına gelmektedir; veya bunu $1/2 V_{maks}$ daki substrat konsantrasyonu diye açıklamak da mümkündür. K_m tek substratlı enzimler için, enzim konsantrasyonuna bağımlı olmaksızın dakika/mol/litre olarak ifade edilir. Michaelis Konstantı genel olarak $10^{-2} - 10^{-5}$ M arasında değişir.

Michaelis Menten Konstantını basit bazı deneylerle yaklaşık olarak hesaplamak olanağı vardır. Bu amaçla enzim konsantrasyonunu sabit tutmak ve fakat değişik başlangıç substrat konsantrasyonları uygulamak suretiyle başlangıç reaksiyonlarının hızlarını saptamak yeterlidir. Bu yoldan saptanacak başlangıç reaksiyon hızları ile kullanılan substrat konsantrasyonlarının grafiğe işlenmesi sonucu bir enzimin K_m değeri bulunabilir. Enzimin K_m değeri substrattan substrata farklılık gösterir. Ayrıca ısı ve pH değişiklikleri de K_m değerini etkilerler. Bunun gibi V_{maks} değeri de substrat türüne, ısı ve pH değişikliklerine bağımlı olarak farklılık gösterir.

Michaelis-Menten Denklemi Elde Edilişi:

Daha önce harflerle açıklanmış bulunan enzimatik reaksiyonu tekrar yazalım.



Bu denklemin birinci kısmı alarak kitle etkisi kanunu uygulanacak olursa, yani reaksiyona giren E ve S maddelerinin konsantrasyonları, reaksiyonun sonucunda teşekkül eden ES kompleksinin konsantrasyonuna bölünecek olursa sabit bir değer elde edilir.

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = K_s = \frac{k_{-1}}{k_1}$$

Yukarda harflerle açıklanan reaksiyona tekrar dönülecek olunursa ve teori göz önünde bulundurulursa, Enzim ile substratın önce ES kompleksini yaptıkları sonra bu kompleksin tekrar enzim ve prodakt'a ayrıldıkları ve bu reaksiyonların herbirinin çift yönlü olduğu, enzimle katalize edilen böyle bir reaksiyonda reaksiyonun büyük ölçüde sağa doğru geliştiği, yani çok miktarda ES teşekkül ettiği, meydana gelen ES kompleksinin E ve prodakt P ye parçalandığı daha önce açıklanmıştı. Böyle bir enzimatik reaksiyonun başlangıç safhasında ES kompleksinin parçalanması ile ayrılan enzim ve oluşan P nin tekrar birleşerek ES kompleksi meydana getirme olasılığı yok denecek kadar azdır. Bu nedenle reaksiyonun ikinci bölümü yani ES den her iki yönde E ve P teşekkülü kısmı da göz önüne alarak formülde k_{-2} ihmal edilerek tüm reaksiyon sabitesini, yani Michaelis-Menten Konstantını (K_m) i aşağıdaki şekilde formüle etmek gerekmektedir.

$$\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} = K_m$$

Yukarda açıklanmış olan K_s değeri göz önüne alınacak olursa bunun K_m e eşit veya ondan küçük olabileceği görülmektedir. Yukardaki K_s değerini yarı doymuşluk hali için K_m gibi kabul ederek:

$$\frac{[E][S]}{[ES]} = K_s = K_m$$

ve ortamda mevcut bulunan total enzimin (E_t) yarısının serbest halde yarısının ise substratla birleşmiş halde olduğunu göz önünde bulundurarak denklemdaki serbest enzimi açıklamak amacı ile E yerine $E_t - ES$ i kullanmak mümkündür. Bu takdirde kitle etkisi kanununa göre düzenlenmiş olan denklem aşağıdaki şekli alır.

$$\frac{[E_t] - [ES]}{[ES]} [S] = K_m$$

Denklemden her iki taraf ES ile çarpılacak olursa; denklem,

$$[E_t] [S] - [ES] [S] = K_m [ES] \text{ halini alır.}$$

— $[ES] [S]$ in sağ tarafa nakledilmesi ile

$$[E_t] [S] = K_m [ES] + [ES] [S]$$

ve sağ tarafın ES parantezine alınarak her iki tarafın $K_m + S$ ile bölünmesi ile:

$$[E_t] [S] = [K_m + S] [ES] \quad [ES] = \frac{[E_t] [S]}{K_m + S}$$

ES in değeri bulunmuş olur.

Belirli şartlarda enzimatik reaksiyonun hızı (v), $[ES]$ kompleksinin E ve P ye dönüşümü hızına eşit olduğundan ve bunun K_2 konstantına tabi olduğu daha önce açıklanmış olduğundan, başlangıç reaksiyon hızını,

$$v = K_2 [ES] \text{ denklemi ile de göstermek mümkündür.}$$

Bu denklemde ES in yukarıda bulunan değeri yerine konulduğunda,

$$V = K_2 \frac{[E_t] [S]}{K_m + S} \text{ denklemi elde edilir.}$$

Teoride açıklandığına göre substrat konsantrasyonu yarı hızdaki konsantrasyona oranla çok fazla artırıldığında bütün enzim substratla bağlanacağından maksimum hıza erişilmiş olur.

$$V_{\text{maks}} = K_2 [E_t] \text{ diye açıklanabilir.}$$

Yukarıdaki reaksiyon hızını gösteren denklemde $K_2 [E_t]$ yerine V_{maks} konulacak olursa K_m , V_{maks} ve substrat ilişkilerini açıklayan Michaelis-Menten denklemi, elde edilmiş olur.

$$v = \frac{V_{\text{maks}} [S]}{K_m + S}$$

Yukarıdaki denklemden yararlanarak K_m in yarı hızdaki konsantrasyonuna eşit olduğunu açıklamak mümkündür. Bu denklemde $v = 1/2 V_{\text{maks}}$ olarak alınacak olursa:

$$\frac{V_{\text{maks}}}{2} = \frac{V_{\text{maks}} [S]}{K_m + S} \text{ olur ve denklem basitleştirilirse,}$$

$V_{\text{maks}} [K_m + S] - 2[V_{\text{maks}} [S]]$ her iki taraftan V_{maks} lar atılması ile $K_m + S = 2[S]$ elde edilir. Bu da,

$$K_m = 2[S] - [S] \text{ veya } K_m = [S] \text{ sonucuna varılır.}$$

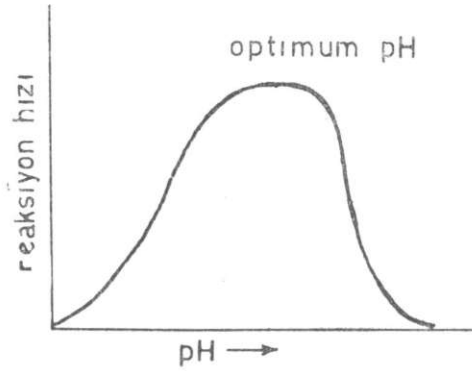
Önemli olduğu için aşağıdaki hususların da bilinmesinde yarar vardır. Eğer substrat konsantrasyonu K_m değerinin 100 katına eşit veya daha büyükse, gözlemi yapılan reaksiyon hızı maksimum hıza eşittir ve sıfır düzeni reaksiyonu hakimdir. Substrat konsantrasyonu K_m değerine kıyasla yüzde bir oranında veya daha düşükse bu takdirde ilk düzen kinetiği görülecektir. Yani $v = K[S]$ olacaktır.

Enzimatik aktivitenin tayininde reaksiyon hızının sadece enzim konsantrasyonuna tabi olarak değişikliğini incelemek için, ortamın substratla doyurulmuş olması yani sıfır düzen kinetiğinde çalışılması gerekmektedir.

Enzimatik Aktivitede pH'nın Rolü:

Genel olarak enzimler belirli bir pH derecesinde en yüksek aktiviteyi gösterirler. Enzimler protein yapısında maddeler olduklarından bunların amin ve karboksil grupları ortamın pH derecesine göre az veya çok iyonlaşırlar ve enzim konformasyonunda (yapısal düzeninde) değişiklikler olur. Ayrıca yüksek veya düşük pH dereceleri enzimde, protein yapısından ileri gelen bir denaturasyona da sebep olabilirler.

Enzim aktivitesi belirli pH derecelerinde tayin olunarak grafiğe işlenecek olursa, aşağıda görüldüğü gibi çan şeklinde bir eğri elde edilir. Çanın en üst kısmında bulunan düzlük enzimin en ziyade aktivite gösterdiği optimum pH derecesini gösterir. Her enzimin değişik bir optimum pH derecesi vardır. Genellikle bu pH derecesi 5-9 arasında değişirse de pepsin gibi daha düşük pH derecesinde etki yapan enzimler vardır. Örneğin pepsin için optimum pH derecesi 1.5-1.6'dır. Tripsinininki 7.8-8.7, Pankreas lipazınıninki ise 8'dir.



pH'nin enzimatik reaksiyona etkisi

Isının Enzimatik Aktivitedeki Rolü:

Diğer kimyasal reaksiyonlarda olduğu gibi enzimle katalize edilen bir reaksiyonda da belirli bir ısıya kadar, ısı artması enzimatik reaksiyonu hızlandırır. Fakat belirli bir ısı derecesinin örneğin 45 santigratın üzerine çıkılması reaksiyon hızının yavaşlamasına neden olur. Herşeyden önce enzimlerin protein yapılarında olmaları ısı artması ile bu yapıda bir iç denatürasyona sebep olur. Genellikle başlangıçta ısının her 10 derece artışı enzimatik reaksiyon hızının iki katına çıkmasını sağlar. Buna ısı koefisyanı denir ve Q_{10} ile gösterilir. Bitkisel enzimler hayvansal enzimlere kıyasla daha yüksek bir optimum ısı derecesi gösterirler. Bununla beraber ısı artışı ile enzim reaksiyonunun hızı arasındaki ilişkiler enzimden enzime değişiklik gösterirler. Q_{10} farklı enzimler için 1.5-5.3 arasında değişebilir. Yani bazı enzimler 10 derecelik ısı artması için iki katından daha az, bazıları ise beş katını aşan bir reaksiyon hızı artışı gösterebilirler.

Substrat Konsantrasyonunun Yaklaşık Olarak Tayini:

Çok az miktarda veya çok yüksek miktarlarda substrat konsantrasyonları kullanmak suretiyle, Michaelis-Menten denklemini, daha basit bir hale getirerek ve yaklaşık olarak kalitatif sonuçlar elde etmek mümkün olur.

Diyelim ki çok düşük substrat konsantrasyonu kullanılsın. Bu takdirde $[S]$, K_m e kıyasla çok az miktarda olacaktır ve

$$v = \frac{V_{maks}[S]}{K_m + [S]} \text{ denkleminde, } + [S] \text{ ihmal edilerek denklem,}$$

$$v = \frac{V_{maks}[S]}{K_m} \text{ şeklinde düzenlenebilecektir. Bu denklemde } \frac{V_{maks}}{K_m}$$

bir konstant haline geleceğinden, reaksiyon hızı bu çeşit düşük konsantrasyonlarda doğrudan doğruya substrat konsantrasyonu ile orantılı olacak ve bir "İlk düzen Reaksiyonu" şeklinde gelişecektir.

Deneye göre, substrat konsantrasyonu K_m in onda birinden daha az olursa, reaksiyon hızı ile konsantrasyon ilişkisi düz bir çizgi halinde olur.

Böyle olmayıp da $[S]$ substrat konsantrasyonu K_m den çok fazla olacak olursa o takdirde yukarıda açıklanan Michaelis Menten denklemini $v = V_{maks}$ şeklinde basitleştirmek olanağı vardır. Yani Reaksiyon hızı artık substrat konsantrasyonuna bağlı değildir. Yani bu bir "Sıfır

Düzeni reaksiyonu''dur. Burada yaklaşık bir hesap yapabilmek için substrat konsantrasyonunun K_m 'in en az 10 katı olması gerekmektedir.

Fakat diğer bütün faktörlerin ve substratın optimal halde yani yeterli bir seviyede bulunması halinde ise enzimatik reaksiyonun hızı, enzim konsantrasyonuna bağımlı olarak ve bir doğru şeklinde artacaktır. Yukarda da açıklandığı gibi böyle bir durumun gözlenebilmesi için, substrat konsantrasyonunun en az K_m 'in 10 katı kadar olması gerekmektedir.

Fakat K_m değerinin $0.1 K_m$ ve $10 K_m$ arasında değişmesi halinde, yani K_m in $1/10$ undan daha büyük ve fakat 10 katından daha küçük olması halinde bu açıklanan yaklaşık değerlerin hesaplanması mümkün değildir. Bu halde Michaelis-Menten denklemindeki değerlerin tümü ile hesaba katılması lâzımdır.

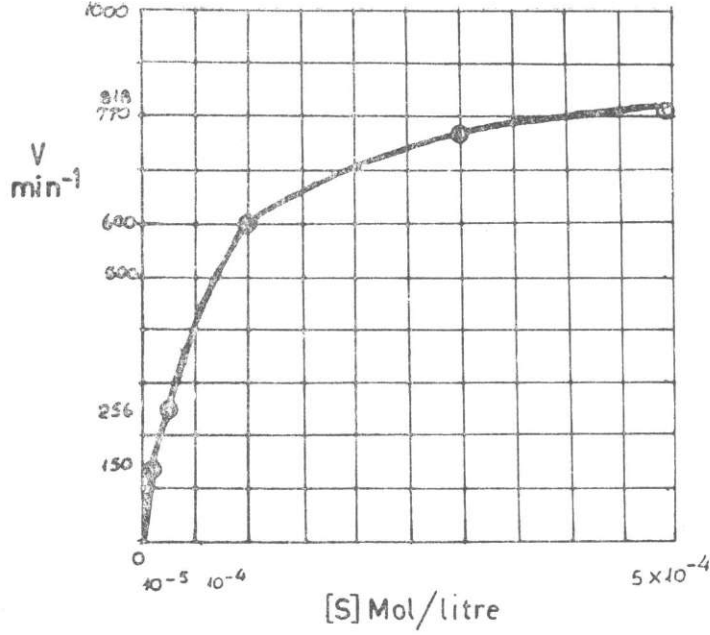
K_m ve V_{maks} 'ın Grafik Metodlarla Tayinleri:

Yukarda açıklandığı gibi $[S]$ miktarlarını değiştirmek suretiyle ve yaklaşık olarak K_m ve V_{maks} 'ı tayin etmek mümkündür. Ancak aşağıda verilen değerlere göre belirli bir maddenin değişik konsantrasyonlarının etkili enzimi tarafından 1 dakikada litrede enzimin her mmol'ü tarafından değişikliğe uğratılan mmol sayısı bir grafiğe işlenecek olursa, meydana gelen eğrinin rektangüler bir hiperbol olduğu görülür.

Substrat konsantrasyonu	Dakikada değişikliğe uğratılan mmol substrat sayısı (Litrede)
1×10^{-5}	150
2×10^{-5}	256
1×10^{-4}	600
3×10^{-4}	770
5×10^{-4}	818

Yukardaki değerleri, basitleştirerek ve dakika⁻¹ ile ifade ederek, bir grafiğe işlemek mümkündür.

Yukarda verilen değerlerin grafiğe işlenilmesi ile "Rektangular bir Hiperbol" elde edilir. Böyle bir hiperbolde eğrinin maksimuma erişmesini yaklaşık olarak bulmak mümkündür, fakat bu en üst düzeyi kesin olarak hesaplayabilmek ve eğrinin tabana paralel tam bir doğru haline gelip



gelmediğini tayin edebilmek için Michaelis-Menten denkleminde yararlanmaya ve bu denklemin doğruyu açıklayan bir şekle dönüştürülmesine gereksinim vardır. Bunu gerçekleştirmek için:

$$v = \frac{V_{\text{maks}}[S]}{K_m + [S]}$$

denkleminin her iki tarafının resiprokalarını almak yeterlidir. Denklem tersyüz yazıldığı takdirde, aşağıdaki şekli alacaktır.

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{V_{\text{maks}}[S]/K_m + [S]} \text{ veya } \frac{1}{v} = \frac{K_m + [S]}{V_{\text{maks}}[S]}$$

veya yukardaki denklemin aşağıdaki şekilde de düzenlemek mümkündür:

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\text{maks}}[S]} + \frac{[S]}{V_{\text{maks}}[S]}$$

Bunu bir doğru denklemine benzetebilmek için denklemin açıklamasında herhangi bir değişiklik yapmaksızın

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\text{maks}}} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{\text{maks}}}$$

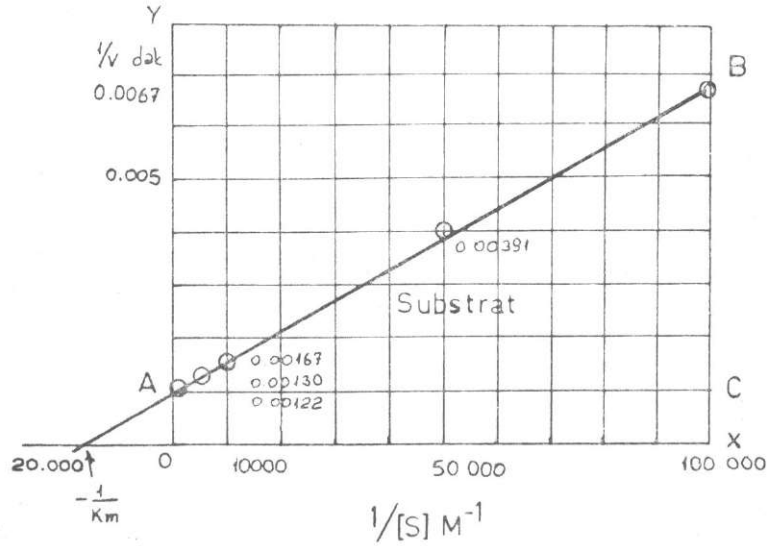
şeklinde yazmak da mümkündür.

Denklemin son aldığı şeklinde, $1/v$ yerine (y), K_m/V_{maks} yerine a , $\frac{1}{[S]}$ yerine x ve $1/V_{\text{maks}}$ yerine b konulmak suretiyle, doğru denkleminin taklit edilmesi olanağı vardır. $y = ax + b$

Michaelis-Menten denkleminin, doğru denklemine benzetilerek yeniden düzenlenmesiyle elde edilen yukardaki denklemden yararlanılarak K_m ve V_{maks} değerlerinin hesaplanılmasına yarayan bir grafik çizilebilir. Bu grafiğe, Lineweaver Burk grafiği denilmektedir.

Yukarda verilmiş olan substrat konsantrasyonlarında enzimin değişikliğe uğrattığı substrat mol sayısını bu grafiğe uygulanacak şekilde hesap ederek bulunan değerleri grafiğe işlemek mümkündür.

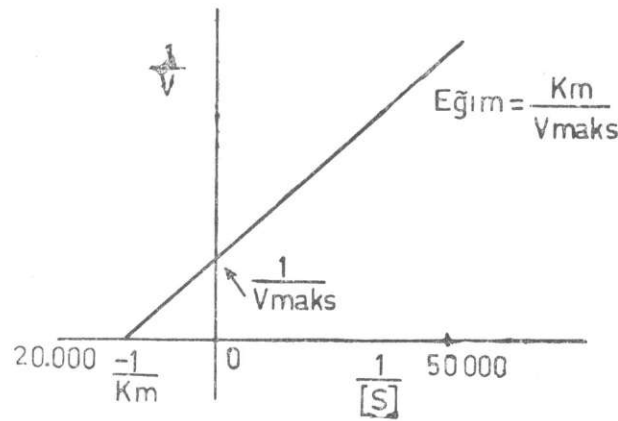
M[S]	$M^{-1} 1/[S]$	v dakika ⁻¹	1/v dakika
1×10^{-5}	100.000	150	0.00667
2×10^{-5}	50.000	256	0.00391
1×10^{-4}	10.000	600	0.00167
3×10^{-4}	3.300	770	0.00130
5×10^{-4}	2.000	818	0.00122



Yukardaki grafikte, y ve x değişkenleri, K_m/V_{maks} yani doğrunun denklemindeki "a" eğimi (slop) $1/V_{maks}$ doğru denklemindeki "b" ise çizginin y eksenini kestiği noktayı yani intersepti göstermektedir. Denklemde değişkenlerden biri olan $1/[S]$ in sıfır olması için substrat konsantrasyonunu son derece artırmak gerekir. Böyle bir durumda reaksiyon hızı maksimuma ulaşmış demektir ve Lineweaver Burk grafiğinde: $1/v = 1/V_{maks}$ haline gelir. Yani $1/V_{maks}$ la açıklanan doğrunun y ekse-

nini kestiği nokta, V_{maks} a eşittir. Yukarda açıklanan örnek enzim reaksiyonunda bu kesiş noktası 0.001 civarında olduğundan $1/V_{maks}$ takriben 0.001 ve V_{maks} yaklaşık olarak 1000 olur.

Lineweaver Burk grafiğinde reaksiyon hızı ters eşdeğerine karşı substratın eşdeğeri grafiğe işlendiğinden buna aynı zamanda "Çift-Resiprok" grafiği de denilmektedir. Lineweaver Burk Grafiği aşağıdaki şekildedir.



Açıklandığı gibi bir doğru denklemini şekline sokulan Michaelis Menten denkleminde doğrunun eğimi 'Slope' K_m/V_{maks} 'a eşit olduğundan ve bu değer doğru denkleminde ($y=ax+b$) 'a' nın yerini işgal ettiğinden, $K_m=V_{maks} \times$ Eğim olur.

Bir doğrunun eğimi, x eksenini ile yaptığı açının tanjantına eşittir ve tanjant da karşı kenarın yatay kenara bölümüne eşit olduğuna göre; (Bak grafik...)

$$\text{Eğim} = \frac{K_m}{V_{maks}} = \text{tg } \alpha = \frac{\overline{BC}}{\overline{AC}} = \frac{0.0056}{100.000}$$

$$\text{Eğim} = \frac{K_m}{V_{maks}} = \frac{0.0056}{100.000} = 0.0056 \times 10^{-5} = 5.6 \times 10^{-8}$$

$$\frac{1}{V_{maks}} = 0.001 \text{ olduğuna göre } V_{maks} = 1000 \text{ olur.}$$

yukardaki $\frac{K_m}{V_{maks}} = 5.6 \times 10^{-8}$ denkleminde V_{maks} in değeri yerine konulacak olursa K_m in değeri 5.6×10^{-5} olarak elde edilir.

Diğer bir deyimle $1/[S]$ in, sıfırdan 100.000 e yükselmesine karşılık doğru 0.0011 den 0.0067 ye yükseleceğinden yani 0.0056 lk bir yükselme göstereceğinden, eğim $0.0056/100.000$ olur. Böylelikle daha yukarda verilmiş bulunan grafik sayesinde de bu değeri elde etmek mümkün olabilir. Bu amaçla doğrunun negatif substrat konsantasyonu yönünde uzatılması gerekmektedir. Uzatılan doğru absisi $-1/K_m$ de kesecektir. Uzatılan doğru grafikde izlendiğinde, $-1/[S]$ 'in 20.000 e eşit olduğu görülür. Bu değer $K_m=5 \times 10^{-5}$ veya $(5,6 \times 10^{-8} \times 1000)$ ile ifade edilebilir.

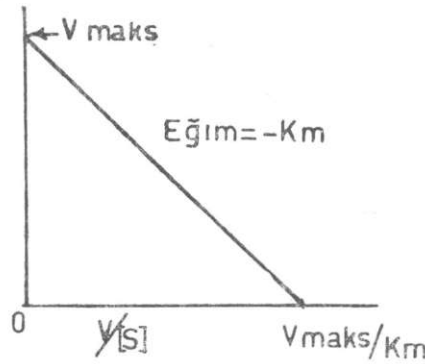
Eadie Hofstee Grafiği:

Yukarda açıklanan Lineweaver Burk grafiğinin bazı yetersizliklerini göz önünde bulunduran araştırmacılar, Michaelis Menten denkleminin yararlanmak suretiyle daha değişik grafiksel transformasyonlar da düzenlemişlerdir. Lineweaver-Burk grafiğine göre çizilen doğruya en yüksek konsantrasyonlara uyan iki nokta arasındaki farklılık, doğruya doğruya belirli substratlar kullanılarak çizilen grafikdekine kıyasla bazı değişiklikler göstermektedir. Özellikle düşük substrat konsantrasyonlarında bu farklılık daha da fazla olabilmektedir. Bu nedenle, açıklandığı şekilde değişik formüllerin kullanılması tercih edilmektedir.

Bunlardan birisi ilk defa Woolf tarafından önerilen metoda göre düzenlenmiş Augustinson ve Hofstee adıyla anılan grafikdir.

$$v = -K_m \frac{v}{[S]} + V_{maks}$$

Sadece Eadie-Hofstee grafiği de denilen bu çizim şekli K_m ve V_{maks} 'ı vermekle kalmamakta aynı zamanda Lineweaver-Burk grafiğinde belirgin şekilde görülmeyen doğrudan kaymaları da açık şekilde ortaya koymaktadır. Eadie-Hofstee de 'v' ye karşı $v/[S]$ den yararlanılarak grafik çizilmektedir.



E. Hofstee Grafiği

Enzim İnhibisyonunun Grafiksel olarak Saptanması:

Enzimatik inhibisyonun niteliği daha öncede açıklanmıştı. Enzim inhibisyonunun, kompetitif (Yarışmalı) Nonkompetitif (Yarışmasız) diye ikiye ayrıldığı, ayrıca Ankompetitif inhibisyonun da söz konusu olduğu belirtilmişti.

Kompetitif inhibisyonun reversible (dönük) bir reaksiyon olduğu, substrat konsantrasyonunun artırılması ile inhibisyonun azaldığı hususu da daha önce açıklanmıştı. Kompetitif inhibisyonda serbest halde bulunan enzim doğrudan doğruya inhibitör madde ile birleşmektedir. Bu birleşme sonucunda, ya inhibitör doğal bir substrat gibi davranmakta yani önce enzim-inhibitör kompleksi meydana gelmekte, daha sonra bu kompleks enzim ve ürüne parçalanmaktadır.



Ki bu, gerçek bir Kompetitif İnhibisyondur. Veya Enzim İnhibitör kompleksi, serbest enzim ve ürüne (P) parçalanmamaktadır. Bu tip inhibisyona (dead end) ölü uç inhibisyon tipi denilmektedir. Gerçek bir kompetitif inhibisyonda reaksiyon hızını belirleyen denklem:

$$v = \frac{V_{\text{maks}} [S]}{[S] + K_m \left(1 + \frac{I}{K_i}\right)} \quad \text{şeklinde yazılabilir.}$$

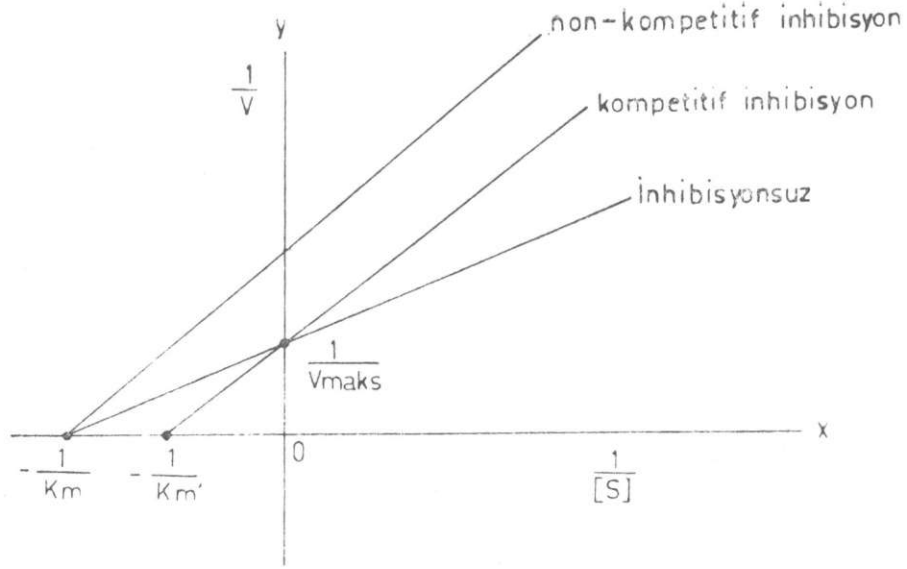
Bu denklemi Lineweaver Burk grafiğine uygun kullanışlı bir hale getirmek için,

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{V_{\text{maks}}} \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) \frac{1}{[S]} - \frac{1}{V_{\text{maks}}} \quad \text{şeklinde düzenlemek mümkündür.}$$

Kompetitif inhibisyonda inhibitör maddenin ilâvesi ile, enzimin normal K_m 'i değiştiği halde, interseptte yani $1/V_{\text{maks}}$ da herhangi bir değişiklik olmamaktadır.

Ortamda inhibitör maddenin bulunması halinde enzime ait Lineweaver Burk grafiği çizilirken EI kompleksinin dissosiasyon konstantının (K_i) da hesaba katılması gerekmektedir. Kompetitif inhibisyonda yarı hıza erişebilmek için daha fazla substrat ilâvesine gereksinim bulunmaktadır. Substratın bu artışı, doğrunun 'y' eksenini kestiği yeri değiştirmemektedir.

Yukarda açıklanan hususlar göz önünde bulundurularak farklı inhibitörlerin Lineweaver Burk grafiğinde meydana getirecekleri değişikliklerle ilgili formülleri aşağıdaki şekilde düzenlemek mümkündür.



İnhibitör olmayan bir tek substratlı grafikte Eğim K_m/V_{maks} , ordinat üzerindeki İntersept $1/V_{maks}$ olarak açıklanırken

	Eğim	İntersept
İnhibisyonuz reaksiyonda	$\frac{K_m}{V_{maks}}$	$\frac{1}{V_{maks}}$
Kompetitif İnhibisyonda	$\left(\frac{K_m}{V_{maks}}\right)$	$\left(1 + \frac{I}{K_i}\right) \frac{1}{V_{maks}}$
Ankompetitif inhibisyonda	$\frac{K_m}{V_{maks}}$	$\frac{1}{V_{maks}} \left(1 + \frac{I}{K_i}\right)$
Nonkompetitif'de	$\frac{K_m}{V_{maks}} \left(1 + \frac{I}{K_i}\right)$	$\frac{1}{V_{maks}} \left(1 + \frac{I}{K_i}\right)$

olarak belirtilir.

Nonkompetitif inhibisyonda değişik inhibitör konsantrasyonlarında grafik çizgilerinin eğimleri kompetitif inhibisyonda olduğu gibi değişebilir, ancak bunlar aynı intersept'i paylaşmazlar. "y" ordinatı üzerinde $1/v$ yi gösteren intersept ortamda inhibitörün bulunması halinde daha büyük olur, bu hal V_{maks} m azaldığının bir işaretidir.

Birden fazla substrat ihtiva eden enzimatik reaksiyonların kinetiği için konuya daha geniş yer verilen literatüre bakılmalıdır.

Enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi:

Bir enzimatik reaksiyonun hızının saptanmasında çeşitli faktörlerin rolleri vardır. Bunların en önemlileri daha önce açıklanmıştır. Daha önce verilmiş bulunan, enzimin konsantrasyonu, substratın konsantrasyonu, ısı durumu, pH derecesi, inhibitörlerin varlığı gibi faktörlere ek olarak, koenzimlerin, katyonların anyonların varlıkları, —SS— ve —SH— bağlarının orantıları, NADPH/NADP ve NADH/NAD orantıları da enzimatik reaksiyonun hızını etkilerler.

Ancak enzimatik reaksiyonun normal şartlar altında düzenlenmesinde “Düzenleyici Enzimler” denen bir grup enzimin önemli katkıları vardır. Bu düzenleyici enzimler başlıca iki gruba ayrılırlar. Bunlardan bir grubu ‘A l l o s t e r i k’ enzimler denen ve katalitik etkileri, kovalan bağ meydana getirmeksizin enzim proteini üzerinde ve aktif yer dışındaki bir yere özel bir metabolitin bağlanması ile değişikliğe uğrayabilen enzimler, ikinci grubu ise pH veya başka enzimlerin yardımı ile kolaylıkla aktif ve inaktif şekillerine dönüşebilen enzimler oluştururlar. Bunlara örnek olarak proenzim (zymogen) halinde bulunan pepsinojen, şimotripsinojen, tripsinojen gibi ön enzimleri göstermek mümkündür.

Allosterik enzimler:

Allosterik, “Başka yer” veya “Başka Yapı” anlamına gelmektedir. Bir allosterik enzim molekülü üzerinde bir katalitik yer bir de bu başka yerden kastedilen “Regülatör Yer” vardır. Adına “Modülatör” veya “Effektör” denen özel bir madde kovalan olmayan bir şekilde bu yere bağlanarak enzimin katalitik etkisini pozitif veya negatif yönde düzenler. Bu modülatörlerden pozitif etki yapanlar stimülatör (uyarıcı) negatif etki yapanlar inhibitör (yavaşlatıcı) modülatörler diye adlandırılırlar.

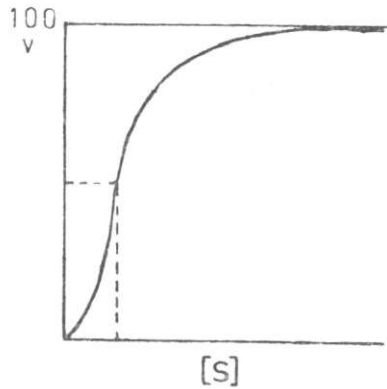
Bir allosterik enziminin aynı zamanda pozitif ve negatif modülatörlerinin de birlikte bulunması mümkündür. Modülatör terimi yerine, efektör, veya determinan terimleri de kullanılmaktadırlar. Bu çeşit modülatörler, genellikle yapı yönünden substratla ilişkisi olmayan maddelerdir. Çoğunlukla metabolik reaksiyonlar sırasında meydana gelen “Son Ürün”ler böyle allosterik efektör (etken) olarak rol oynarlar. Bunlar reaksiyon sırasında enzimle bağlanarak geriye dönük bir ‘Feed-back’ mekanizması ile enzimin katalitik etkisini şiddetli bir şekilde etkilerler. Allosterik etki yapan efektörler, aktif yerin substrata olan affinitesi üzerine etki yapabilecekleri gibi, enzim-substrat kompleksinin

teşekkülünden sonra bu kompleksin prodakt (ürün) ve enzime parçalanmasını da etkileyebilirler veya her iki basamakta da birlikte etki yapabilirler.

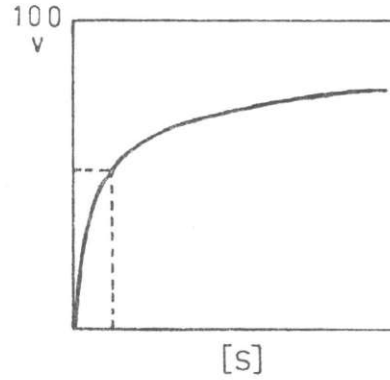
Allosterik enzimler iki değişik şekilde kontrollerini sürdürebilirler. Bunlara "Heterotropik" ve "Homotropik" kontrol şekilleri denilir. Eğer bir allosterik enzim kendi substratından başka bir modülatör tarafından sitimüle veya inhibe edilebiliyorsa buna "Heterotropik Kontrol" yok eğer bizzat kendi substratı tarafından etkileniyorsa buna da "Homotropik Kontrol" denilir. Bazı enzimler de mikst bir kontrol şekli gösterebilirler.

Allosterik enzimler çoğunlukla "Oligomerik" enzimlerdir. Metabolik reaksiyonların önemli noktalarında görev alırlar. Bunlar Michaelis-Menten formülü ile elde edilen grafikten daha değişik, çoğunlukla "Sigmoidal bir Kinetik" gösterirler. Sigmoidal grafik eğrisi, başlangıçta enzime bağlanan bir substrat molekülünün, diğer substrat moleküllerinin de enzime bağlanmalarını kolaylaştırmasından ileri gelmektedir. Bunun aksi de mümkündür. İlk substrat molekülünün bağlanması diğerlerinin bağlanmasını güçleştirebilir. Allosterik enzimler genel olarak birçok alt ünitelerden oluşurlar ve üzerlerinde birden fazla substrat bağlama yerleri vardır. Yukarıda açıklanan efektör madde ile enzim arasındaki ilişkiler enzimin alt üniteler arasındaki yapı düzenininde (konformasyon) değişikliklere sebep olmak suretiyle enzimin aktivitesi üzerinde pozitif veya negatif bir etki meydana getirebilirler.

Allosterik enzimlerden K-enzimleri de denen yani enzimin görünüşel K_m inde değişikliğe sebep olan ve M enzimleri denen ve modülatörün, enzimin V_{maks} 'ında değişikliğe sebep olan tipleri ayrı eğrilerin meydana gelmesine sebep olurlar.



Pozitif kooperativite gösteren düzenleyici enzim eğrisi (Sigmoidal eğri)



Negatif kooperativite gösteren düzenleyici enzim eğrisi.

Yukardaki grafiklerden birincisi sigmoidal bir eğri gösteren pozitif bir modülatörün etkisi ile meydana gelmiştir. Aşağıdaki eğri ise negatif bir modülatörün “Negatif Kooperativite” sini açıklayan bir grafikdir. Kooperativite diye tanımlanan husus bir efektörün enzime bağlanması ile diğer efektör veya substratın bağlanmasını kolaylaştırması halidir. Bu bir nevi birlikte hareket, birlikte bağlanma anlamına gelmektedir. Birinci substrat moleküllerinin bağlanması şayet V_{maks} ’a varışta daha az substrata gereksinim gösteriyorsa bu hal “Pozitif Kooperativite” diye adlandırılır. Buna karşılık bağlanan substrat veya modülatör V_{maks} ’a varmayı önliyorsa veya çok fazla substrata ihtiyaç gösteriyorsa buna da “Negatif Kooperativite” denilir.

Bu çeşit regülatör “Allosterik Enzimlerin” nasıl görev yaptıklarını açıklamak amacı ile genellikle Hemoglobin örnek bir model olarak gösterilmektedir. Allosterik enzimlerde olduğu gibi, dört alt ünitelerden oluşan hemoglobin de ortamdaki oksijen konsantrasyonu (parsiyel basınç) karşısında benzer bir reaksiyon göstermektedir. Hemoglobinde de bir veya daha fazla ekivalan oksijenin hemoglobine bağlanması ile, oksijene olan affinitesinde bir artma olduğu ve sigmoidal bir ilişkinin meydana geldiği görülmektedir. Röntgen ışınları analiz metodu ile oksijenlenmiş Hb ile oksijenlenmemiş hemoglobin arasında konformasyonel (yapı düzeni) değişiklikler olduğu saptanmıştır.

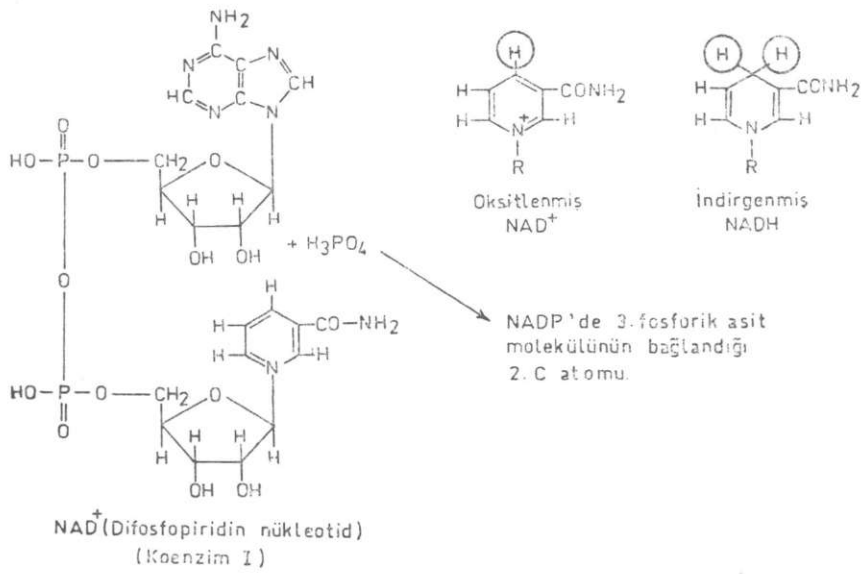
ÖNEMLİ KOENZİMLER VE GÖREVLERİ:

Birçok vitaminler özellikle ‘B’ grubu vitaminleri veya bunların yapılarında yer aldıkları organik bileşikler esasında protein yapısında olan enzimlerin Koenzimi, yani aktivatörü olarak görev yaparlar. Bazı enzimlerin aktivatör olarak metal iyonlarından yararlandıkları daha önce açıklanmıştı. Böyle Koenzim olarak vitaminlerden yararlanan önemli enzimler arasında, Nikotinamid-Adenin-Dinükleotid (NAD), Nikotinamid (Niyasin)-Adenin-Dinükleotid-Fosfat (NADP), Flavin-Adenin-Dinükleotid (FAD), Flavin-Mono-Nükleotid (FMN), Tiamin-Pirofosfat (TPP) ve yapısında Pantotenik Asidin yer aldığı ‘Koenzim-A’ dan söz edebiliriz. Bunların dışında ‘Piridoksin, Lipoik Asit, Biotin, Folik Asit ve B₁₂ vitaminlerini kapsayan Koenzimler de vardır. Koenzim-Q ise α -Tokoferol aktivitesine benzer aktivite gösteren organik bir bileşiktir.

Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NAD):

Eski terimi ile “Difosfo-Piridin-Nükleotid” (DPN) veya “Koenzim I” de denilen Nikotinamid Adenin Dinükleotid, adından da anlaşıla-

cağı üzere, Nikotinamid ve Adenini kapsayan iki mol nükleotidin birleşmesi ile meydana gelmiştir. NAD, Piridine bağlı bir sıra dehidrogenazlar'ın Koenzimini oluşturur. Özel substratında H⁺ alıcısı olarak görev yapar. Trikarboksilik asit siklusunun incelenmesi sırasında görev yapan dehidrogenazlardan, örneğin "İzositrik Dehidrogenaz"ın "α-ketoglutarik Dehidrogenaz"ın, "Malik Dehidrogenaz"ın Koenzimleri NAD'ten oluşmaktadır. Oksidoredüksiyon olaylarını kataliz eden NAD'nin formül yapısı aşağıya çıkarılmıştır.



Yukarda verilen formül yapısı ve Nikotinamid molekülü üzerindeki değişiklikler enzimin görev yapması sırasında indirgenme ve oksidlenme olayının doğrudan doğruya Koenzimin nikotinamid kısmı ile ilgili olduğu görülmektedir. İndirgenecek substrattan alınan bir hidrojen atomu, nikotinamidin 4.C atomuna bağlanmakta diğer hidrojen atomu ise H⁺ şeklinde ayrılmaktadır. Ancak halkada bulunan bir çifte bağ ortadan kalktığından 1 numaralı azot atomu'nda indirgenmiş olmaktadır.

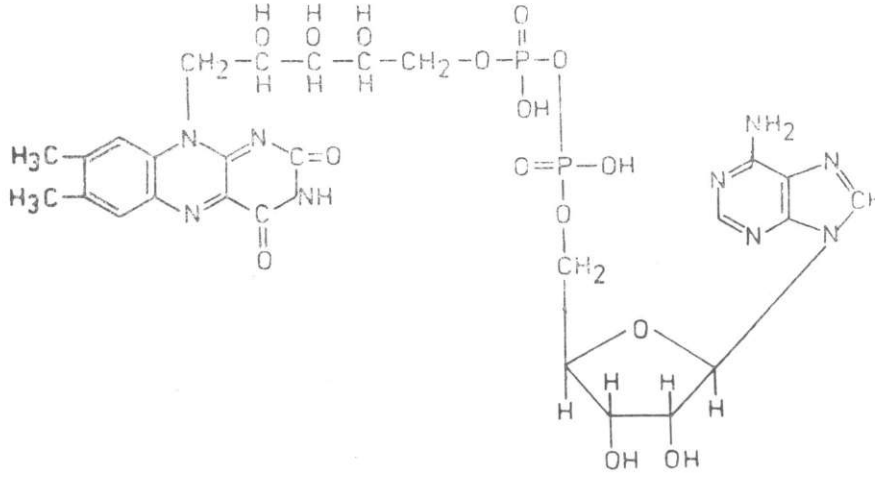
Nikotinamidli enzimler, sitrik asit siklusu dışında daha birçok oksidoredüksiyon reaksiyonlarını katalize ederler. Örneğin etanolün asetaldehide dönüşümü, laktat'ların karşılıklı olarak piruvatlara dönüşümü, Gliseraldehid-3-fosfatın, 1,3-difosfogliseric aside oksidlenmesi reaksiyonlarında ve diğer bazı reaksiyonlarda NAD li dehidrogenazların rolleri vardır.

Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat (NADP):

Trifosfo Pridin Nükleotid veya "Koenzim II" diye de adlandırılan dehidrogenazlar sınıfına dahil bu enzim tıpkı NAD gibi görev yapar. Formül yapısı itibariyle NAD ten farklılığı sadece adenine bağlı riboz halkasının 2. karbon atomuna üçüncü bir fosforik asit molekülünün bağlanması ile, üç fosforik asit molekülü ihtiva eden piridinli bir dinükleotid meydana gelmesindedir. Bir çok substratın katalizi için NAD yanında NADP'a da gereksinimleri vardır. Özellikle indirgenmiş NADPH fosfat pentoz yolu ile glikolizis sırasında meydana gelmekte ve yağ asitlerinin teşekkülü sırasında gereksinim duyulan indirgeme reaksiyonları için kullanılmaktadır. Oksidlenme ve indirgenme aynı şekilde nikotinamid molekülü üzerinde olmaktadır.

Flavin Adenin Dinükleotid (FAD):

Flavin Adenin Dinükleotid, yapı yönünden Nikotinamid Adenin Dinükleotide benzer, fakat isminden de kolayca anlaşılacağı gibi, bu dinükleotide Adenin yerine bir mol flavin vardır. Gerçekte verilen bu isim tamamen uygun bir ad olarak da kabul olunamaz, zira flavine bağlı olan şeker bir riboz değil ribozun alkolü olan ribitoldür.

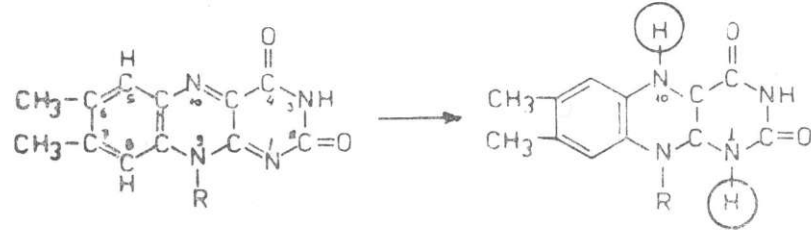


Flavin adenin di nükleotid

Flavinli dehidrogenazlar denen enzimlerin koenzimini meydana getiren FAD, NAD den farklı olarak enzim proteinine sıkıca bağlıdır.

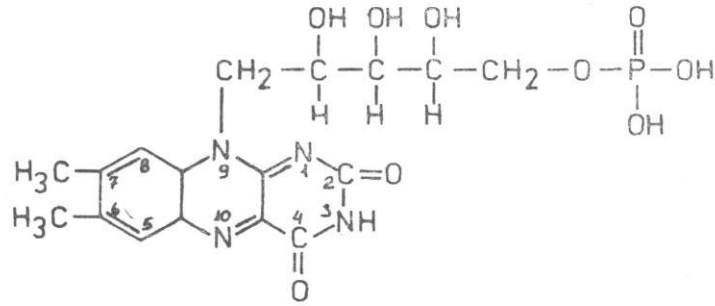
FAD'li enzimlerin de sitrik asid siklusunda, suksinik asidin fumarik aside dönüşümünde rolleri vardır. D-Amino asitlerin, alfa-keto asidlere, aldehidlerin, karboksilik aside, ksantinin ürik aside, indirgenmiş lipoik asidin, oksidlenmiş lipoik aside dönüşlerinde de FAD li dehidrogenazlar görev yaparlar. Genel olarak, respiretuvar zincirde (oksidatif fosforilasyon) FAD, NAD li dehidrogenazdan aldığı elektronu Koenzim-Q ya nakleler.

Flavinli dehidrogenazlarda oksido-redüksiyon olayları, prostetik grubun 6-7, dimetilizoalloksazin halkasının 1. ve 10. azot atomları ve ilişkili bağları üzerinde olmaktadır.



Flavin Mononükleotid (FMN):

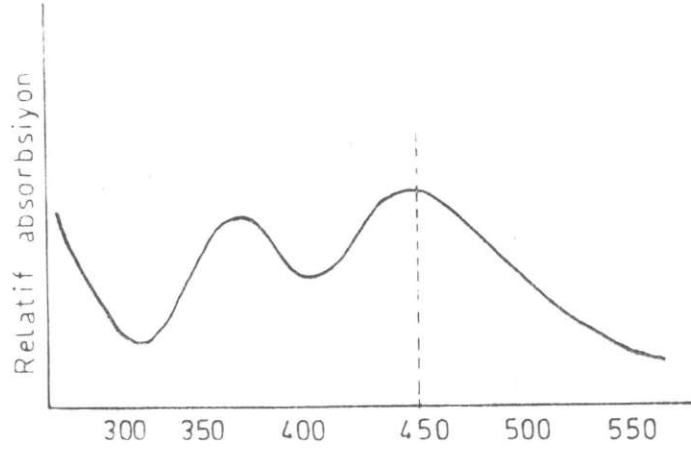
Flavin Mono Nükleotid kimyasal yapı olarak bir riboflavin monofosfattan ibarettir.



Flavin mononükleotid (FMN)

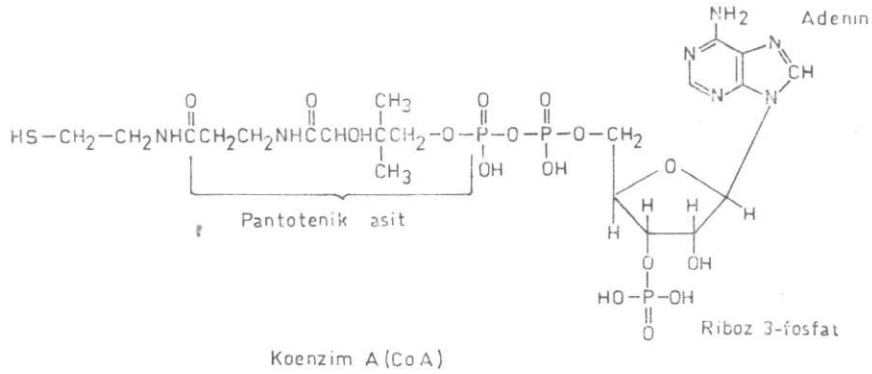
Solunum zincirinde yer alan, NADH'dan hidrojen alan ve "NADH Dehidrogenaz" denen enzim FMN ihtiva eden bir enzimdir. Sarı renkli olan FAD ve NAD den oluşan her iki prostetik grubun etkili olabilmesi için bazan Fe'e de gereksinim vardır. Özellikle NAD Dehidrogenaz ile FAD ihtiva eden, Suksinat Dehidrogenaz, Ksantin Oksidaz, Aldehid Oksidaz gibi diğer enzimlerin bu FAD prostetik gruplarına ilâveten aktif hale geçebilmeleri için demire ihtiyaçları vardır.

FMN de de FAD de olduğu gibi, indirgenme ve oksidlenme izoal-
loksazin halkası üzerindeki azot atomlarında meydana gelir.



Koenzim-A (Co-A):

Isıya dayanıklı bir koenzimdir. Yapısında, Adenin, Riboz-3-Fosfat, ayrıca iki mol. fosforik asit, Pantotenik asit ve β -Merkaptoetilamin molekülleri yer alırlar.



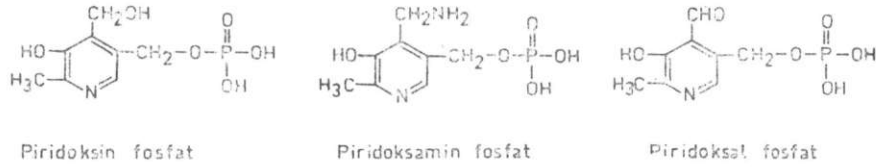
Koenzim-A biyokimyasal reaksiyonlar sırasında açıl grupları taşıyıcısı olarak görev yapar. Sitrik asit siklusunda görüldüğü gibi koenzim-A, asetil-Ko-A şeklinde oksalasetat ile birleşerek sitrik asidin yapımını sağlar veya suksinil-Ko-A şeklinde GDP ile reaksiyona girerek serbest suksinatın oluşumuna yol açar. Çoğunlukla asetil-Ko-A'nın teşekkülüne, kolesterolün yapımına, yağ asitlerinin sentezine ve oksidasyonuna,

piruvik asidin dekarboksilasyonuna, N-Asetil-D-Glukozamin'in meydana gelmesine ve diğer biyokimyasal reaksiyonların oluşumuna yardım eder. Ko-A, ayrıca asetil gruplarını, fosfatlara, koline ve sülfonamidlere aktarabilir.

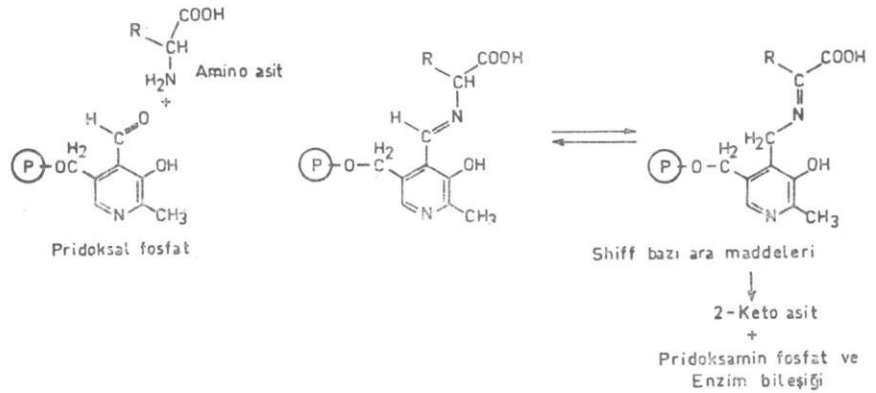
Koenzim-A yapı zinciri sonunda yer alan-SH (merkpto) grubu ile etkili olduğundan reaksiyonlar sırasında daima (HS-Ko-A) şeklinde yazılır. Koenzim-A reaksiyona girdiği maddelerle diğer oksiester bağlarına kıyasla daha düşük bir rezonans stabilitesi gösteren tioester bağları meydana getirir. Bu nedenle daha etkili bir açılışon aracı karakteri gösterir.

Pridoksal Fosfat:

Özellikle amino asitlerin metabolizmaları ile ilgili, transaminasyon reaksiyonlarında rolü bulunan enzimlerin değişik olmasına rağmen, koenzim kısmı daima pridoksal, pridoksin veya pridoksamin fosfattan oluşur.



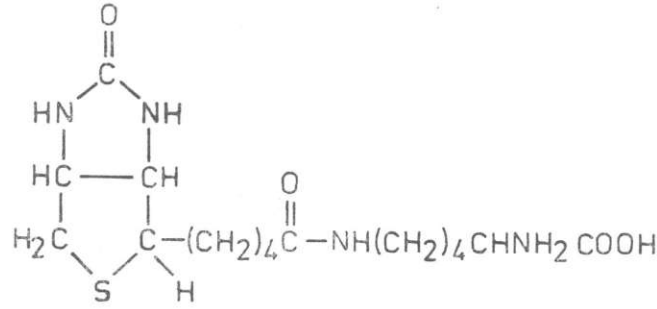
Yapılan araştırmalar (Jenkins, Snell, Braunstein) Pridoksal fosfatın koenzim olarak ve belirli bir enzime bağlı olarak amino asitlerle gevşek şekilde bağlı bir Schiff Bazı meydana getirdiğini, daha sonraki basamakta amin grubunun amino asitten ayrıldığını, amino asidin bir alfa-keto aside dönüştüğünü, Schiff bazının bundan sonra başka bir alfa-keto asitle reaksiyona girerek amin grubunu bu aside transfer ettiğini göstermiştir.



Meydana gelen enzime bağılı pridoksaminfosfat ikinci bir basamakta, amin grubunu bir alfa keto aside naklederek yeni bir amino asidin meydana gelmesine yol açar.

Biositin:

Biositin, biotinin karboksil grubu ile lizin amino asidinin epsilon amin grubuna bağlanmak suretiyle meydana getirdiği bir bileşiktir. Bu biotinillizin, biotinin imidazol halkasında yer alan azot atomlarından birisine CO₂ bağlamak suretiyle bu CO₂ i, karboksilasyon reaksiyonu sırasında substrata nakleder. Örneğin yağ asitlerinin teşekkülü sırasında asetil-Ko-A nın malonil-Ko-A ya dönüşümünde Biositin aracılığı ile bikarbonattan alınan CO₂ den yararlanır.



Biositin

Diğer, Koenzim görevi yapan, Tetrahydrofolik Asit, Koenzim B₁₂, Lipoik Asit gibi organik bileşiklerden vitaminler bölümünde bahsedilmişti.

Enzimolojiden Tıp Alanında Yararlanılması:

Enzimolojiden tıp alanında gittikçe artan bir ölçüde yararlanılmaya başlanılmıştır. Enzimlerin nitelik ve nicelik tayinlerinin yapılması suretiyle kalıtsal anomalilerin ve hastalıkların teşhisleri yapılabilmekte ve prognoz yani hastalığın geleceği hakkında fikir edinilebilmektedir. Bunun gibi bazı hastalıkların tedavisinde de enzim preparatlarından ilâç olarak yararlanılmaya başlanılmıştır. Kanımızca enzimler geleceğin mucizevi ilâçlarını oluşturacaklardır.

Enzimler protein niteliğinde maddeler olarak hücre içerisinde yapılır ve yapıldıkları amaçlar için kullanılırlar. Ancak normal enzim seviyesindeki artmalar bu enzimlerin hücre dışı sıvıya daha fazla geçmelerine

sebepler olur. Hücre içerisinde yapılan bir enzimin ekstrasellüler sıvıya geçişinde çeşitli faktörler rol oynarlar. Bunlardan birisi enzim sentezinin artmasıdır. Enzim sentezinin artması mevcut hücrelerin daha fazla enzim yapmaları sonucu olabileceği gibi, enzim sentez eden hücrelerin sayılarının artması sonucu da olabilir. Hücre dışı sıvı veya plazmaya enzim salınımındaki çoğalma hücre zarı permeabilitesindeki bir artma veya doğrudan doğruya zararlı parçalanması, yani hücre nekrozu sonucu da olabilir. Gerek normal geçişlerde gerek permeabilite artımı sonucu meydana gelen geçişlerde ayrıca enzim molekülünün büyüklüğü de rol oynar. Bundan başka enzimin sitoplazmik veya mitokondrial enzim olması da hücre dışı sıvıya geçme yönünden farklılık gösterir. Sitoplazmada yapılan enzimler, mitokondria enzimlerine kıyasla ekstrasellüler sıvıya daha kolay geçerler.

Hücre içi enzim miktarı ile plazma enzim miktarları arasında belirli enzimler yönünden çok büyük farklar vardır. Örneğin, karaciğer hücresi içerisindeki Laktat Dehidrogenaz düzeyi hücre dışındakinden 3000 kat daha fazladır. Alkol Dehidrogenaz ise hücre içerisinde 10.000 kat daha konsantre haldedir. Kalp kasındaki Glutamik Oksalasetik Amino-Transferaz kan serumundakinden 10.000 misli daha çoktur.

Nekroz ve doku harabiyeti sonucu da enzimlerin Ekstrasellüler sıvıya daha fazla geçtikleri açıklanmıştır. Buna tipik bir örnek olarak, kalp kası nekrozu ile sonuçlanan kalp infarktı halinde kalp kası hücresi (Miyokard) enzimlerinin normale kıyasla çok artan miktarlarda kana dökülmelerini göstermek mümkündür. Özellikle bunlar arasında Kreatin Kinaz ve Glutamik-Oksalasetik-Transaminaz enzimi kalp kası nekrozu için tipik bir endikatördür. Kana dökülen enzim miktarı kalp kasındaki nekrozla doğru orantılıdır. Aspartat Aminotransferazda (GOT) enzimin normal kan aktivite düzeyi 25-35 ünite civarında iken, infarktüs sonucu nekroze olan bölgenin büyüklüğüne göre aktivite, 300 veya çok daha yüksek ünite miktarlarına kadar çıkabilir. Enzim aktivitesindeki bu artış infarktusun teşhisinde yardımcı olabildiği gibi, infarktüs sonucu nekroze olan kalp kası alanının büyüklüğü hakkında da bilgi verebilir. Enzim aktivitesinde zamanla görülen hızlı veya yavaş azalma hastalığın iyileşme durumu hakkında yol göstericidir.

Diğer enzimler de örneğin Alanin-Aminotransferaz (GPT), karaciğer bozukluğu, Laktat-Dehidrogenaz, kalp ve karaciğer bozuklukları, İzositrik-Dehidrogenaz, karaciğer ve Glutamat-Dehidrogenaz karaciğerde mitokondri bozuklukları (harabiyeti) hakkında fikir verebilirler.

Transaminaz'lar özellikle Alanin-Transaminaz (GPT) Enfeksiyöz Hepatitis'in teşhisinde önemli bilgiler verir. Karaciğerin enfeksiyöz iltihabında, hücre harabiyeti sonucu olarak GPT seviyesi normalin 10-50 katına kadar yükselebilir.

Had Pankreatit'de (Pankreas iltihabı) Pankreas Amilazı düzeyi kısa süre içerisinde normalin 5-10 katına yükselebilir. Enzim aktivite düzeyinin 2,5 katına çıkması bile 'Had Pankreatid' teşhisi koymak için yeterlidir.

Bazı enzimlerin, enzimi yapan hücre sayısındaki artma ve hücrelerin enzim yapımındaki hızlanma sonucu artan miktarlarda hücre dışına çıktıkları yukarda açıklanmışdı. Bu çeşit enzimlere örnek olarak 'Serum Alkalen Fosfataz' ve 'Serum Asit Fosfataz' diye adlandırılan enzimleri göstermek mümkündür. Fosfat esterlerinden bir ortofosfat molekülünü ayırma yeteneğinde olan bu iki enzimden birincisi pH 8-10 arasında optimum aktivite gösterdiğinden, bu enzime Serum Alkalen Fosfataz, diğeri pH 5 de optimum aktivite gösterdiğinden Serum Asit Fosfataz adları verilmiştir.

Serum Alkalen Fosfataz, kemik teşekkülünün arttığı kemik hastalıklarında, serum düzeyinde artma gösterir. Bu artma osteoblast denen kemik hücrelerinin teşekkülü ve çoğalması ile ilgilidir. Kemiklere de bulaşan diğeri malignan hastalıklarda da serum alkalen fosfataz düzeyinde yükselme görülür. Paget hastalığında (Osteitis Deformans) bu artış normalin 20 katına kadar yükselebilir.

Serum Asit Fosfataz, kan plakette ve özellikle önemli miktarda erkeklerin prostat bezinde bulunur. Prostatda diğeri dokulara kıyasla 400 mislini bulan bir serum asit fosfataz aktivitesi vardır. Prostat bezinin malignan (kötü tabiatlı) urlarında serum asit fosfataz düzeyinde artma olabilir, fakat bu artma önemli değildir. Prostatın metastatik tümörlerinde yeni Serum Asit Fosfataz yapan hücrelerin teşekkülü nedeni ile serum asit Fosfataz miktarında daha büyük bir artma görülebilir. Enzimlerin örneğin Laktik Dehidrogenaz'ın izozimlerindeki miktar değişiklikleri de teşhis yönünden faydalı olabilir. Zira bu enzimin beş izozimi belirli dokularda örneğin LD₁ kalp dokusunda, LD₅ karaciğer ve iskelet dokularında daha fazla bulunur. Buna göre enzimin belirli bir izozimindeki artış hastalık yönünden, bu enzimin daha çok bulunduğu doku üzerine dikkati çeker. Bunun gibi prostatik tipteki Asit Fosfataz izozimi düzeyindeki artış metastaz yapmış bir prostat kanseri yönünden anlamlıdır.

Kalıtsal olarak enzim defekt'leri sonucu ortaya çıkmış bulunan bir çok hastalıklar'da, bu enzimlerin veya bunların katalize ettikleri reaksiyon ürünlerinin veya substratlarının gösterdikleri azalma yahutta birikime göre teşhis olunabilirler. Özellikle amino asitlerin metabolizmaları için gerekli enzimlerin bulunmayışı çoğu kez zeka ve gelişim geriliği ile kendini belli eden kalıtsal hastalıkların ortaya çıkmalarına yol açar. (Proteinler bölümünde bireysel amino asitlerin metabolizmaları kısmına bakınız). Aynı şekilde enzim defektleri karbohidratlarla ilgili olarak Glikojen Depolama Bozukluklarına (Galaktozemia gibi hastalıklara) neden olabilir. Lipid metabolizması yönünden de enzim yapımındaki yetersizliklerden doğan Gaucher, Niemann Pick, Tay Sachs gibi hastalıklar ve başkalarından söz etmek mümkündür.

Enzimlerden Yararlanarak Tedavi:

Halen enzimlerle tedavide daha çok eksoenzimlerden yararlanılmaktadır. Özellikle miğdede sindirim bozukluklarında proenzim olarak pepsinojeni kapsayan preparatlardan veya ince bağırsakların üst kısmında yine sindirime yardımcı olmak amacıyla pankreas enzimlerini ihtiva eden preparatlardan yararlanılmaktadır.

Halen enzim defekti sonucu meydana gelen kalıtsal hastalıkların, doğrudan doğruya eksik bulunan enzimi yerine koymak suretiyle tedavisi mümkün değilse de ilerde böyle bir tedavi şeklinin mümkün olacağı hiç değilse humoral sıvılarda aktivite gösteren enzimlerin temini ile bazı başarılı sonuçların elde edileceği düşünülebilir. Hücre içi aktif enzimlerin paranteral olarak verilmesi suretiyle, molekül büyüklükleri nedeni ile belki, bunların hücre içerisine girmelerine olanak sağlamak bakımından müşküllerle karşılaşılabilir, ancak hücre içinde yapılan ve orada kalarak görev yapan enzimlerin yapımının uyarılması sonucu, hastalıkların tedavisinde yardımcı olunabilmesi mümkün olabilir. Ayrıca enzim imal eden dokunun hastaya transplantasyonu yolu ile, enzim yapma veya yeterli enzim yapma yeteneğinde olmayan dokuların takviye edilmesi de olanak içindedir. Ancak enzimlerin geniş ölçüde tedavide kullanılabilmesi için zamanın henüz erken olduğunu kabul etmek lâzımdır.

TABLO: 1.

BAZI BESİN MADDELERİNDEKİ ÖNEMLİ BAZI VİTAMİN MİKTARLARI

BESİNİN ADI	MİKTARI	A VİTAMİNİ	B ₁ VİTAMİNİ	B ₂ VİTAMİNİ	NIASİN	C VİTAMİNİ	F Vitamini (linoleik asit)
İNEK SÜTÜ	250 ml.de	390 İÜ	0.08 mg	0.42 mg	0.2 mg	2 mg	eser miktarda
YOĞURT (az yağlı)	250 gm.da	170 "	0.09 "	0.43 "	0.2 "	2 "	"
PEYNİR (az yağlı)	100 "	1.400 "	0.02 "	0.05 "	çok az	çok az	"
TEREYAĞI	100 "	3.500 "	0.06 "	—	"	"	"
KARACİĞER	100 "	5.000 "	0.30 "	4.40 "	16 mg	18 mg	"
		25.000 "					
SİĞİR KIYMASI (yağsız) ...	100 "	35 "	0.10 "	0.03 "	5.4 "	—	"
TAVUK ETİ (yağsız)	100 "	280 "	0.06 "	0.18 "	7.8 "	—	2 gr
YILAN BALIĞI	100 "	4.000 "	—	0.30 "	—	—	—
MORİNA KARACİĞERİ	100 "	75.000 "	0.10 "	—	—	—	—
İSTİRİDYE ETİ	100 "	300 "	0.12 "	0.25 "	2.6 "	—	—
MİDYE	100 "	100 "	0.10 "	0.10 "	0.18 "	—	—
YEŞİL BEZELYE	100 "	700 "	0.26 "	0.14 "	3.00 "	16 mg	—
HAVUÇ (çiğ)	100 "	12.000 "	0.06 "	0.06 "	0.06 "	6 "	—
ISPANAK (pişmiş)	100 "	10.000 "	0.08 "	0.08 "	0.20 "	0.6 "	—
PATATES	100 "	çok az	0.10 "	0.04 "	1.7 "	20 "	—
DOMATES	100 "	1.100 İÜ	0.05 "	0.04 "	0.5 "	25 "	—
KAYSI	100 "	2.500 "	0.05 "	0.03 "	0.6 "	8 "	—
VİŞNE	100 "	600 "	0.04 "	0.05 "	0.4 "	8 "	—
PORTAKAL	100 "	130 "	0.07 "	0.03 "	0.3 "	40 "	—
ŞEFTALİ	100 "	1.250 "	0.02 "	0.04 "	1.0 "	6 "	—
KARPUZ	100 "	250 "	0.02 "	0.02 "	0.06 "	2.5 "	—

Ekmeğin (cinsine göre) diliminde çok az Vitamin A ve 0.02-0.06 mg arasında B vitaminleri bulunur. Genellikle sığır, domuz, tavuk, balık etinde % 2-3 gm oranında Linoleik asit vardır. Linoleik asit fındık, fıstık ve bademde çoktur. Mısır yağında pamuk yağında % 50 oranında, zeytin yağında % 7 oranında linoleik asit vardır.

TABLO: 2.

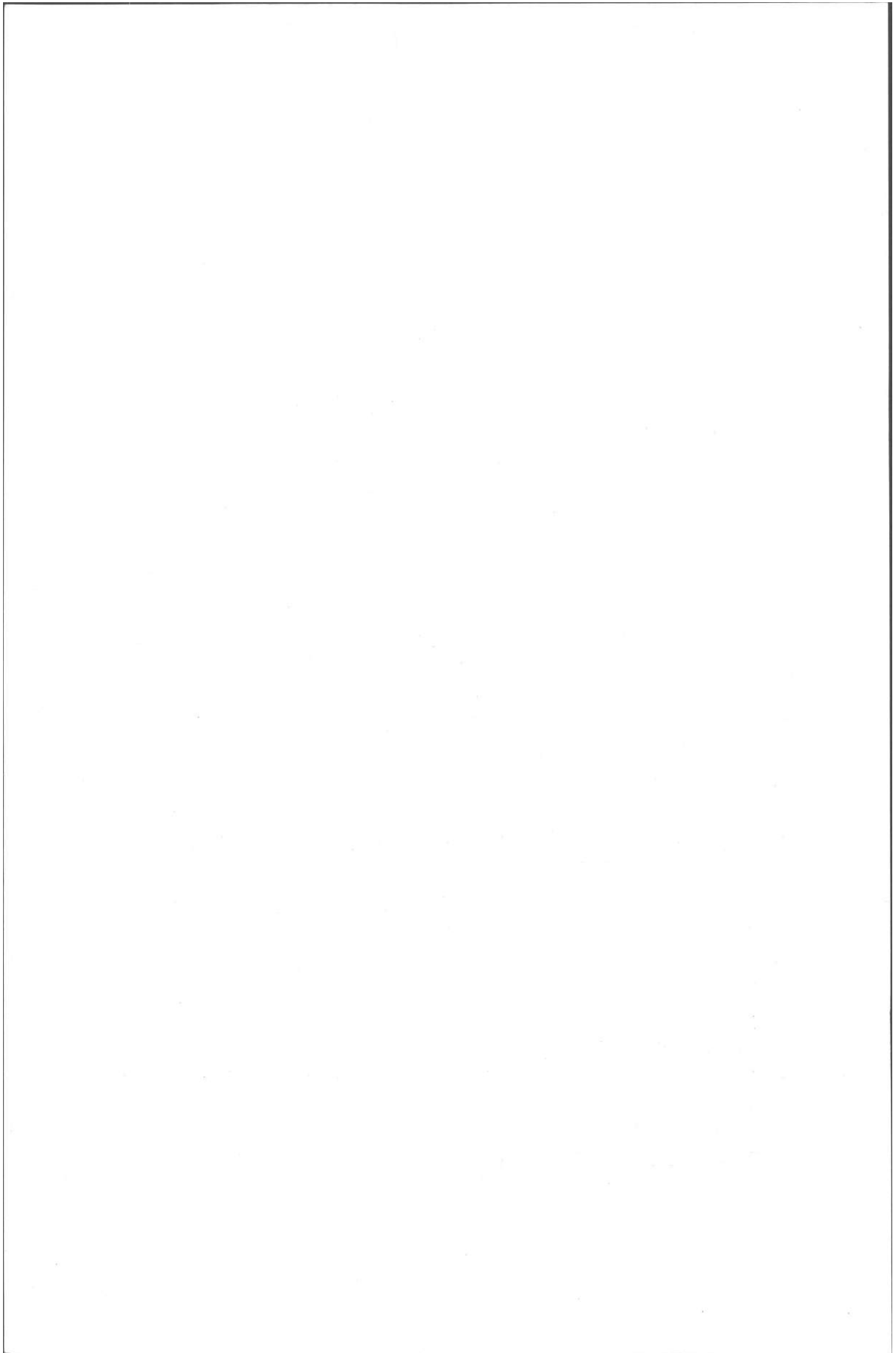
KADIN, ERKEK VE ÇOCUKLARIN GÜNLÜK KALORİ, PROTEİN VE VİTAMİN İHTİYAÇLARI

	Yaş (sene)	Ağırlık (Kg)	Boy (cm)	Enerji (Kcal)	Protein (gr)	Yağda Çözünen Vitaminler			Suda Çözünen Vitaminler						
						Vitamin A (IU)	Vitamin D (IU)	Vitamin E (IU)	Askorbik Asit mg	Folik asit mikrogr	Niacin mg	Ribofla- vin mg	Tiamin mg	Vitamin B ₆ -mg	Vitamin B ₁₂ -mik- rogr
Bebek	0-0.5	6	60	kgx117	kgx2.2	1400	400	4	35	50	5	0.4	0.3	0.3	0.3
	0.5-1	9	71	kgx108	kgx2.0	2000	400	5	35	50	8	0.6	0.5	0.4	0.3
Çocuk	1-3	13	86	1300	23	2000	400	7	40	100	9	0.8	0.7	0.6	1.0
	4-6	20	110	1800	30	2500	400	9	40	200	12	1.1	0.9	0.9	1.5
	7-10	30	135	2400	36	3300	400	10	40	300	16	1.2	1.2	1.2	2.0
Erkek	11-14	44	158	2800	44	5000	400	12	45	400	18	1.5	1.4	1.6	3.0
	15-18	61	172	3000	54	5000	400	15	45	400	20	1.8	1.5	2.0	3.0
	19-22	67	172	3000	54	5000	400	15	45	400	20	1.8	1.5	2.0	3.0
	23-50	70	172	2700	56	5000		15	45	400	18	1.6	1.4	2.0	3.0
	51	70	172	2400	56	5000		15	45	400	16	1.5	1.2	2.0	3.0
Kadın	11-14	44	155	2400	44	4000	400	12	45	400	16	1.3	1.2	1.6	3.0
	15-18	54	162	2100	48	4000	400	12	45	400	14	1.4	1.1	2.0	3.0
	19-22	58	162	2100	46	4000	400	12	45	400	14	1.4	1.1	2.0	3.0
	23-50	58	162	2000	46	4000		12	45	400	13	1.2	1.0	2.0	3.0
	51	58	162	1800	46	4000		12	45	400	12	1.1	1.0	2.0	3.0
Hamile				300	30	5000	400	15	60	800	2	0.3	0.3	2.5	4.0
Emzikli kadınlar				500	20	6000	400	15	86	600	4	0.5	0.3	2.5	4.0

Kaynak: Birleşik Amerika, National Research Council, National Academy of science Food and Nutritional Board.

REFERANSLAR

- 1- Aras Kâzım., Erşen G., Karhan S., "*Tıbbi Biyokimya Vitaminler*", Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1976.
- 2- Bingöl Gazanfer., "*Proteinler*" Gürsoy Matbaası, Ankara 1974.
- 3- Bingöl Gazanfer., "*Vitaminler ve Enzimler*" ders notları, Gürsoy Matbaası, Ankara 1973.
- 4- Christensen N. H., Palmer A. G., "*Enzyme Kinetics*", W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1969.
- 5- Conn E. Eric., Stumpf P. K., "*Outlines of Biochemistry*" third edition, New York 1973.
- 6- Eugene L. Coodley, "*Diagnostic Enzymology*" Lea and Febiger Comp. Philadelphia 1970.
- 7- Harper Harold A., "*Review of Physiological Chemistry*" Lange Medical Publications, California, 1973.
- 8- Kleiner and Orten., "*Biochemistry*" 7 th Edition, The C. V. Mosby Company, Saint Louise 66.
- 9- Lehninger L. Albert., "*Biochemistry*" Second edition. Worths Publishers Inc. N. York 1975.
- 10- Mahler R. Henry., Cordes., H. Eugene "*Biological Chemistry*" Second Edition, Harper and Row Publishers, N. York, 1971.
- 11- Moss. D. W., Butterworth P. J., "*Enzymology and Medicine*" Pitman Medical Publishing Company, N., York, 1974.
- 12- Stryer Lubert., "*Biochemistry*" W. H. Freeman and Company, San Francisco 1975.
- 13- Tekman Şevket. Öner, M., "*Genel Biyokimya*" Baha Matbaası İstanbul 1974.
- 14- White and Handler., Smith., "*Principles of Biochemistry*" Fourth Edition, Mc Graw Hill Book Company, N. York 1968.



ALFABETİK İNDEKS

- A**
- Aktivite ünitesi 53
Alanin transaminaz 79
Aldehid oksidaz 12
D-Alfa-lizin mutaz 22
Alkol dehidrogenaz 31-50-78
Allosterik efektör 69
Allosterik enzimler 69
D-Amino asit oksidaz 44
Aminopterin 20
Ankometitif inhibisyon 47
Anöyirin 9
Antienzim 44
Antirasitik 32
Antisterilite faktörü 35
Apo enzim 42
Asetil kolin 28
Asetil kolin esteraz 28
Asit hidrazit 14
Askorbik asit 25-24
Avidin 15
- B**
- Beriberi 10
Biositin 77
Biotin 15
- C**
- 11-Cis-retinen 30
Co-enzim I 13
Co-enzim II 13
Corrin 20-21
- Ç**
- Çift resiprokal 65
- D**
- Dead end 67
Dehidroaskorbik asit 24-25
Dehidrogenaz 11
Deokspiridoksin 14
DNA 19
Determinan 69
 γ -Dihidroksi- β - β -dimetilbutiril β -alanin 16
Dihidrolipoik asit 24
1,25 Dihidroksikolekalsiferol 34
Dikumarol 38
6,7 Dimetil-9-D-Ribitil-izalloksazin 11
Ditiyooktanik asit 24
Diyastaz 41
Dopa 45
Dopamin 45
Düzenleyici enzimler 69
- E**
- Eadie Hofstee grafiği 66
Effektör 69
Ekzoenzim 44
Endoenzim 44
Enzim 41-42
Enzim aktivitesinin ölçülmesi 52
Enzimatik aktivite inhibisyonu 47
Enzimatik reaksiyonların düzenlenmesi 69
Enzimlerin sınıflandırılması 49
Enzimoloji 42
Enzim spesifitesi 44
Enzim ünitesi 53
Ergosterol 32
Esansiyel yağ asitleri 9
Extrensek faktör 20

F
FAD 12, 42, 73
Feedback 69
Fertilite faktörü 35
First-orderreaction 54
Fitik asit 27
Flavanoidler 9-28
FMN 12, 74
Folik asit 16-17
Folium 17
Formil FH₄ 20
Fosfohidrolaz 42

G
Gecekörlüğü 32
D-Glukoz 26
Glutamat dehidrogenaz 78
Glutamik asit 18
Glutamik oksal asetik aminotrasferaz 78
Glutamik oksal asetik trans aminaz 78
GPT 79
Gravitasyonel fors 46
L-gulonoksidaz 25
Grup spesifitesi 44

H
Hezkokinaz 44
Hemoprotein peroksidaz 42
Heterotropik 70
Hidrolaz 50
25 hidrosikolekalsiferol 34
Hidroksokobalamin 22
Histokimyasal 45
Holoenzim 42
Homotropik 70

I
INH 14
Isı koefisiantı 61

İ
İlk düzen reaksiyonu 54
İnhibitör 69
İnozitol 9
İodopsin 30
İzomeraz 50-52

İzonikotin 14
İzositrik dehidrogenaz 78
İzozim 43

K
Karadil hastalığı 13
Karboksiptidaz 44
Karnitin 9
β-Karoten 29
Katalitik merkez aktivitesi 53
Keratomalazi 32
Kinaz 43
K_m 57
Koenzim 42
Koenzim A 16-75
Koenzim B₁₂ 23-77
Koenzim I 71
Koenzim II 73
Koenzim Q 71, 74
Koenzim R 15
Kofaktör 42
Kokarboksilaz 9
Kolekalsiferol 34
Kolin 9-27
Kolinerjik 28
Kompetitif inhibisyon 47
Kon 30
Kooperativite 71
Kreatin kinaz 78
Ksantinoksidaz 12

L
Laktak dehidrogenaz 78
Laktoflavin 11
Leuconostoc Citrovorum 18
Ligaz 50-52
Lineweaver Bruk grafiği 64
Lipoik asit 24-77
Lipolitik 44
Liyaz 50-52
Lumiflavin 11
Lumikrom 11

M
Maya 41
Menadion 37
Methenil tetrahidrofolik asit 19

2-Metil - 3 Fitol - 1,4 naftokinon 37
2 - Metil 3 - Hidroksil - 4,5 hidroksimetil piri-
din 13
Metilmalonil - Ko - A mutaz 22
Michaelis Menten Konstantı 57
Michaelis Menten teorisi 57
Miyoinozitol 9-27
Modülatör 69
Molar aktivite 53

N

Nikotinamid Adenin dinükleotid 13-71
Nikotinamid Adenin dinükleotid fosfat 13-73
N A D P H 18
Nikotinamidli dehidrogenaz 13
Nikotik asit 12
Niktalopia 32
Nitrat, Nitrit reduktaz 12
Nitrokobalamin 22
Niyasin 12
Non Kompetitif inhibisyon 47

O

Oksidoredüktaz enzimler 49
Oligomerik 70
Osteitis deformans 79
Osteoblast 79
Osteomalazi 35
Opsin 30

Ö

Ölü uç 67

P

Pankreatit 79
Pantotenik asit 16
Paraaminobenzoik asit 9-16-17
Parsiyel basınç 75
Pellegra 12-13
Pepsin 41-42
Pepsinojen 43
Pernisiyöz anemi 22
Peroksidaz 42
Piramin 10
Piridin-3-karboksilik asit 12
Piridoksamin 13

Piridoksal 13
Piridoksin 13
Piruvat fosfokinaz 42
Pirüvikdehidrogenaz 10
Plastokuinon 38-39
Polinevrit 10
PP faktörü 12
Prenzim 42-45
Pridoksal fosfat 76
Prodakt 44
Prokonvertin 38
Propionibacterium Shermanii 20
Prostetik grup 42
Proteolitik 44
Pteroiik asit 17

R

Rachitizm 35
Regülatör yer 69
Retinol 29
Riboflavin 11
Rhodopsin 30
Rods 30

S

Sarı enzimler 11
Serum alkalen fosfataz 79
Serum asit fosfataz 79
Sınıf düzeni reaksiyonu 56
Sitokrom-c-Redüktaz 12
Sitrovorum faktör 18
Siyankobalamin 20
Skorbüt 26
Spesifik aktivite 53
Stereospesifite 44
Streptomicisgriseus 20
Stimülatör 69
Substrat 44
Suda çözünen vitaminler 8
Süksinik dehidrogenaz 12
Sülfokobalamin 22

Ş

Şimotripsin 41

T

Tetrahidrofolik asit 18-19-77
Tiamin 9

Tiaminaz 10
Tiamin pirofosfat 9
Tiokrom 10
Tirozinaz 42
Tokoferol 35
Transferaz 50
Transketolaz 10
Trifosfo-Piridin-Nukleotid 13
Trimetil-aminoetanol 27
Tripsin 41-42
Turnover Number 53
Tümtransretinen 31

U

Ubikuinon 38
Urease 41-42

Ü

Ürün 44

V

Vitagenler 9
Vitamin A 28
Vitamin B₁ 9
Vitamin B₂ 11
Vitamin B₆ 13
Vitamin B₁₂ 20

Vitamin C 24
Vitamin D 32
Vitamin E 35
Vitamin F 9-28
Vitamin H 15
Vitamin K 36
Vitamin P 8-28
Vitaminin tarifi 8
Vmaks 57

W

Warburgun sarı enzimi 12

Y

Yağda çözünen vitaminler 9
Yalancı ilk düzen reaksiyonu 55

Z

Zimojen 42
Ziro order reaction 56