

## HÜCRE ENERJİ METABOLİZMASI

### ***Enerjinin transformasyonu***

Her canlı hücre bir enerji transformatörüdür. Canlı hücre, dışarıdan aldığı kimyasal veya fiziksel enerjiyi, geliştirdiği bir sistemle, (~) şeklinde sembolize edilen ve ATP ile taşınan biyolojik enerjiye çevirir; daha sonra da ATP'yi kullanarak kimyasal iş, ozmotik iş ve mekanik iş üretir:

<u>Enerji</u>	<u>HÜCRE</u>	<u>İş</u>
Kimyasal enerji:-Solunum	BİYOLOJİK ENERJİ	Kimyasal iş:-Biyosentez
Fiziksel enerji: -Fotosentez	(~)	Ozmotik iş :-Aktif transport
		Mekanik iş:-Kasılma

1S1

Biyolojik enerjiyi sağlayan tüm süreçler enerji metabolizması içinde yer alırlar. Biyolojik enerjiyi harcayan tüm süreçler de iş metabolizması içinde yer alırlar. Enerji ve iş metabolizma süreçleri %100 enerji verimiyle gerçekleşmez; daima bir miktar ısı da serbestleşir.

Hücreye enerji sağlanmasında yani kimyasal veya fiziksel enerjinin biyolojik enerjiye (ATP) çevrilmesinde bir elektron donöründen (vericisinden) bir elektron akseptörüne (alıcısına) elektron transportu mekanizması yer alır. Esasen biyokimyasal tepkimeler sırasında atom, molekül veya iyonlar arasında elektron alış verişleri olmaktadır; elektron alanlar indirgenmekte, elektron verenler ise yükseltgenmektedir.

Yüksek canlılar yaşamlarını oksijen sağlandığı sürece sürdürmektedirler. Biyolojik sistemlerde glukoz gibi indirgenmiş bileşiklerden elde edilen elektronlar, özel elektron taşıyıcıları ile, moleküler oksijene aktarılmaktadır. Elektronların taşınması sırasında elde edilen enerji, organizmanın enerji gereksiniminin karşılanmasında kullanılmaktadır. Hayvanlardaki solunumda kimyasal enerjinin biyolojik enerjiye çevrilmesinde, karbonhidrat, trigliserid, protein gibi besin substratlarındaki elektronun O<sub>2</sub>'e transportu sırasında redoks tepkimesinin serbest enerjisi ( $\Delta G$ ) biyolojik enerjiye dönüşür.

Redoks tepkimeleri, eşlenmiş indirgenme (redüksiyon) ve yükseltgenme (oksidasyon) tepkimeleridir. Redoks tepkimelerinde, elektron kaybeden madde oksitlenmiş (yükseltgenmiş), elektron kazanan madde ise indirgenmiştir ki reaksiyonun tümü oksidoredüksiyon reaksiyonu olarak adlandırılır; canlı organizmada gerçekleşen oksidoredüksiyon reaksiyonları da **biyolojik oksidasyon** olarak bilinir.

### ***Biyolojik oksidasyon***

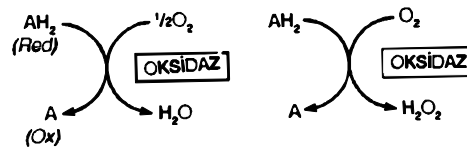
Organik maddelerin oksitlenmesinde elektronla beraber H<sup>+</sup> iyonunun da molekülden ayrıldığı görülür ki bu olay, **dehidrojenizasyon** olarak adlandırılır. Organik maddelerin indirgenmesinde ise elektron alınması, proton (H<sup>+</sup>) alınmasıyla birlikte olur. Yani organik maddelerin oksidoredüksiyon reaksiyonlarında, bir organik molekül hidrojen donörü (vericisi) olarak rol alıp yükseltgenirken bir başka molekül ise hidrojen akseptörü (alıcısı) olarak rol alıp indirgenmektedir.

Canlı organizmadaki oksidasyon (yükseltgenme) ve redüksiyon (indirgenme) olaylarının **oksidoredüktazlar** olarak adlandırılan enzimler tarafından katalizlendiğini biliyoruz. **Oksidoredüktazlar**, **oksidazlar**, **dehidrojenazlar**, **hidroperoksidazlar** ve **oksijenazlar** olmak üzere dört gruba ayrılarak incelenebilirler.

### Oksidazlar

**Oksidazlar**, hidrojen akseptörü olarak moleküler oksijeni kullanan ve substrattan hidrojen ayrılmasını katalize eden enzimlerdir; substrattan alınan elektronların moleküler oksijene aktarılmasında görev yaparlar. *Bazen “oksidaz” terimi, moleküler oksijenin işe karıştığı reaksiyonları katalize eden bütün enzimleri ifade için kollektif olarak kullanılır.*

Oksidazlar, reaksiyon ürünü olarak **su** veya **hidrojen peroksit** oluştururlar:



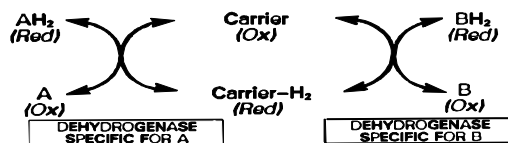
**Sitokrom oksidaz**, mitokondrilerde bulunan solunum zincirinin son komponentidir; **dehidrojenazlar**ca substrat moleküllerinin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan elektronların, son akseptörleri olan moleküler oksijene transferinden sorumludur. Bu enzim, karbon monoksit, siyanür ve hidrojen sülfür tarafından inhibe edilebilir. Sitokrom oksidaz, **sitokrom a<sub>3</sub>** olarak da isimlendirilir. Önceleri **sitokrom a** ve **sitokrom a<sub>3</sub>** diye iki ayrı bileşik biliniyordu. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda bilinen iki sitokromun aynı proteinle birleştiği ve **sitokrom aa<sub>3</sub>** olarak bilinen kompleksin oluştuğu gösterilmiştir. **Sitokrom aa<sub>3</sub>** kompleksi, 2 molekül “hem” içerir ki bunların her birinde oksidasyon ve redüksiyon sırasında Fe<sup>3+</sup> ve Fe<sup>2+</sup> arasında değişen bir Fe atomu vardır; ayrıca her bir “hem” ünitesi ile bağlantıda olan 2 Cu atomu da bulunur.

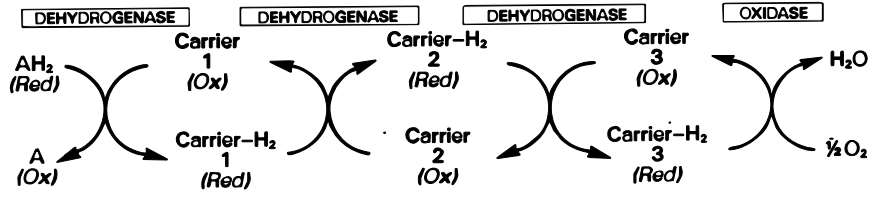
**Fenolaz (tirozinaz, polifenol oksidaz, katekol oksidaz)**, geniş bir spesifikliğe sahip ve bakır içeren bir enzimdir. Fenolaz, monofenolleri veya o-difenolleri, o-kinonlara dönüştürebilir.

Prostetik grup olarak flavin mononükleotid (FMN) veya flavin adenin dinükleotid (FAD) içeren **flavoprotein enzimleri** de oksidazdırlar. Flavoprotein enzimlerinde FMN ve FAD, kendi apoenzim proteinlerine genelde sıkıca bağlanırlar. Birçok flavoprotein enzimleri, esansiyel kofaktör olarak bir veya daha fazla metal içerirler ve **metalloflavoproteinler** olarak adlandırılırlar. **L-amino asit oksidaz**, böbrekte bulunan ve FMN’e bağlı bir enzimdir. **Ksantin oksidaz**, sütte, ince bağırsaklarda, böbrekte ve karaciğerde bulunan bir enzimdir; molibden içerir; pürin bazlarının ürik aside dönüşümünde önemli bir rol oynar. **Aldehit dehidrojenaz**, memelilerin karaciğerinde bulunan ve FAD’e bağlı bir enzimdir; molibden ve “hem”e ait olmayan demir içerir; aldehitler ve N-heterosiklik substratlar üzerinde etkisini gösterir. **Glukoz oksidaz**, mantarlardan hazırlanan, FAD’e bağlı bir enzimdir; glukoz tayininde kullanılır.

### Dehidrojenazlar

**Dehidrojenazlar**, hidrojen akseptörü olarak moleküler oksijen kullanamazlar; bunlar başlıca iki ana fonksiyon görürler: a) Eşleşmiş bir oksidasyon-redüksiyon reaksiyonu ile bir substrattan diğerine hidrojeni aktarırlar. b) Solunum zincirinde substrattan moleküler oksijene elektron transportunun elemanları olarak işlev görürler.





Çok sayıda *dehidrojenaz*, koenzim olarak ya **nikotinamid adenin dinükleotit (NAD<sup>+</sup>)** ya da **nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADP<sup>+</sup>)** kullanır, bazı *dehidrojenazlar* NAD<sup>+</sup> veya NADP<sup>+</sup>'tan herhangi birini kullanabilirler; koenzimler, apoenzimlerinden serbestçe ve geri dönüşümlü olarak ayrılabilir. Genelde **NAD'e bağımlı dehidrojenazlar**, metabolizmanın oksidatif yolundaki oksidoredüksiyon reaksiyonlarını katalize ederler; özellikle glikolizde, sitrik asit döngüsünde, solunum zincirinde görülürler. **NADP'a bağımlı dehidrojenazlar**, yağ asidi sentezinin ekstrasitokondriyal yolunda ve steroid sentezinde olduğu gibi karakteristik olarak indirgeyici sentez reaksiyonlarında görev alırlar; aynı zamanda pentoz fosfat yolunda da bulunurlar. Karaciğerden elde edilen **alkol dehidrojenaz** ve iskelet kasından elde edilen **gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz** gibi bazı nikotinamide bağımlı dehidrojenazların çinko içerdiği saptanmıştır.

Bazı dehidrojenazlar riboflavine bağımlıdır. Bu dehidrojenazlarla birlikte bulunan flavin grupları, oksidazlardaki FMN ve FAD'e benzerler. **Riboflavine bağımlı dehidrojenazların** çoğu, solunum zincirine veya zincir içinde elektron taşınması ile ilgilidirler. **Süksinat dehidrojenaz**, **açıl-CoA dehidrojenaz**, **mitokondriyal gliserol-3-fosfat dehidrojenaz** gibi dehidrojenazlar, indirgeyici ekivalanları doğrudan doğruya substrattan solunum zincirine aktarırlar. **Elektron transfer edici flavoprotein (ETF)**, **açıl-CoA dehidrojenaz** ve solunum zinciri arasında elektronların bir ara taşıyıcısıdır. **NADH dehidrojenaz**, solunum zincirinin bir üyesidir ve NADH ile daha elektropozitif komponentler arasında elektron taşıyıcılığı yapar. Flavine bağımlı dehidrojenazların bir diğer rolü, pirüvat ve  $\alpha$ -ketoglutaratın oksidatif dekarboksilasyonunda bir ara madde olan indirgenmiş lipoatın dehidrojenasyonunda görev almaktır; bu özel durumda, **dihidrolipoil dehidrojenazın** koenzimi olan FAD, indirgenmiş lipoattan NAD<sup>+</sup>'e bir hidrojen taşıyıcısı olarak işlev görür.

**Sitokrom oksidaz (sitokrom aa<sub>3</sub>) dışında kalan sitokromlar** da *dehidrojenazlar* olarak değerlendirilebilirler. Bunlar, solunum zincirinde, bir taraftaki flavoproteinlerden diğer tarafta bulunan **sitokrom oksidaza** elektron taşıyıcısı olarak görev yaparlar. Sitokromlar, içerdikleri demirin oksidasyon ve redüksiyon sırasında Fe<sup>3+</sup> ve Fe<sup>2+</sup> arasında değiştiği hemoproteinlerdir. Solunum zincirinde sitokrom b, c<sub>1</sub>, c, aa<sub>3</sub> tanımlanabilmiştir. Sitokromlar, solunum zincirinden başka yerlerde de saptanmıştır; örneğin sitokrom P-450 ve sitokrom b<sub>5</sub>, endoplazmik retikulumda saptanmışlardır.

### Hidroperoksidazlar

**Hidroperoksidazlar**, substrat olarak hidrojen peroksit veya organik peroksit kullanan oksidoredüktazlardır. **Hidroperoksidazlar**, zararlı peroksitlere karşı vücudu korurlar. **Peroksidazlar** ve **katalazlar**, bitkilerde ve hayvanlarda bulunan hidroperoksidazlardır.

**Peroksidazlar**, birkaç maddeyi elektron akseptörü olarak kullanıp peroksitleri indirgerler. Her ne kadar başlangıçta bitki enzimleri olarak kabul edilmişlerse de **peroksidazlar**, sütte, lökositlerde, trombositlerde ve eikozanoid metabolizması ile ilgili diğer dokularda bulunmuşlardır. Peroksidazların prostetik grupları protohemdir ki bu, apoproteine gevşek bir şekilde bağlıdır. Peroksidazlar tarafından katalizlenen reaksiyonlarda hidrojen peroksit, elektron akseptörleri olarak görev yapan askorbat, kinonlar ve sitokrom c gibi birçok maddenin zararına olacak şekilde suya indirgenir:

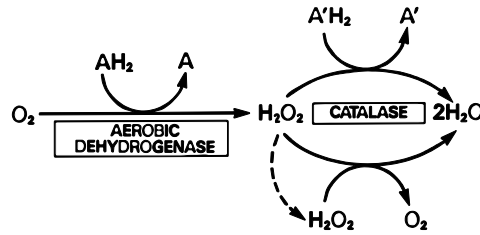


Eritrositlerde ve diğer dokularda, prostetik grup olarak selenyum içeren *glutasyon peroksidaz* enzimi, indirgenmiş glutasyon tarafından hidrojen peroksit ve lipid peroksitlerinin parçalanmasını katalize eder; böylelikle membran lipidlerini ve hemoglobini, peroksitler tarafından oksidasyona karşı korur.

**Katalazlar**, elektron vericisi ve alıcısı olarak hidrojen peroksidi kullanırlar; oksidaz enzimlerinin oluşturduğu hidrojen peroksit moleküllerini parçalarlar. **Katalaz**, 4 hem grubu içeren bir hemoproteindir. **Katalaz**, peroksidaz aktivitesine sahip oluşuna ek olarak bir molekül  $\text{H}_2\text{O}_2$ 'i elektron verici bir substrat olarak, diğerini de oksidan veya elektron alıcısı olarak kullanabilir:



**Katalaz**, kanda, kemik iliğinde, müköz membranlarda, böbrek ve karaciğerde bulunur. **Katalaz**'ın görevinin, oksidaz etkisiyle oluşan hidrojen peroksidin yıkımı olduğu sanılmaktadır. **Peroksizomlar**, oksidazlar (aerobik dehidrojenazlar) ve katalaz açısından zengindirler ki bu durum,  $\text{H}_2\text{O}_2$  üreten enzimler ile onu parçalayan enzimi gruplamada biyolojik avantaj olabileceğini düşündürür:

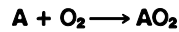


Peroksizomal enzimlere ek olarak *ksantin oksidaz*, mitokondriyal ve mikrozomal elektron transport sistemleri de  $\text{H}_2\text{O}_2$  kaynakları olarak değerlendirilmelidir.

### Oksijenazlar

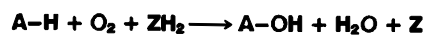
**Oksijenazlar**, oksijenin substrat molekülüne direkt transferini ve katılmasını katalizlerler. **Oksijenazlar**, hücreye enerji temin eden reaksiyonlarda yer almak yerine birçok değişik metabolitin sentez veya yıkımı ile ilgilidirler. **Oksijenazlar**, **dioksijenazlar** ve **monooksijenazlar** olmak üzere iki alt gruba ayrılabilirler.

**Dioksijenazlar (oksijen transferazlar, gerçek oksijenazlar)**, moleküler oksijenin her iki oksijen atomunun substrata katılmasını sağlarlar:



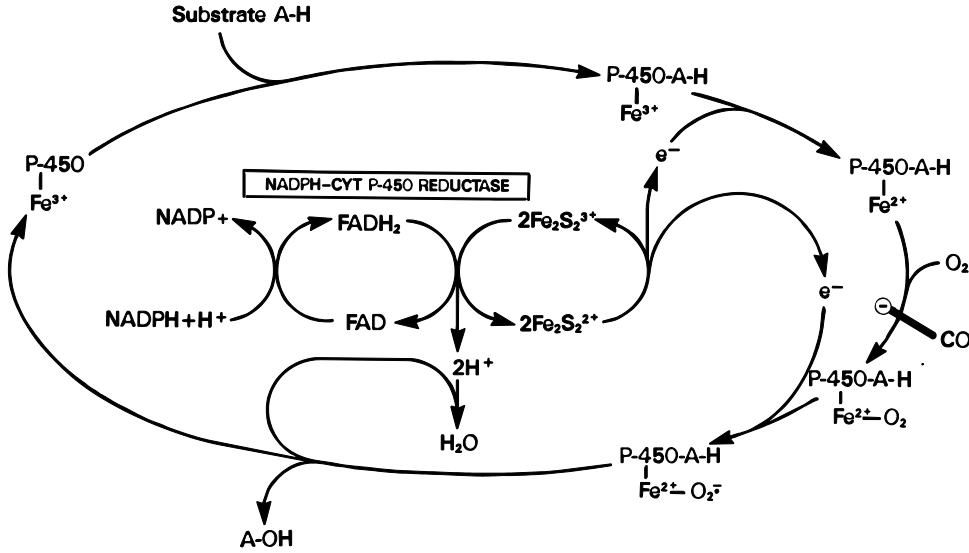
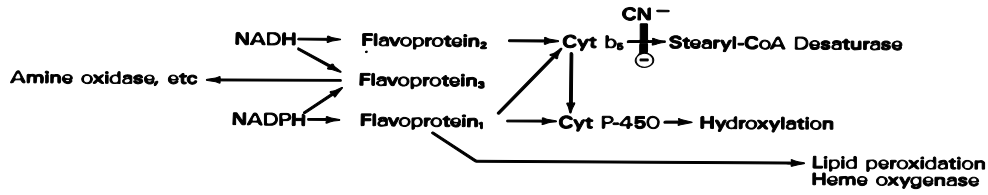
Bu tipe örnek olan enzimler arasında *homogentizat dioksijenaz*, *3-hidroksiantranilat dioksijenaz*, *L-triptofan dioksijenaz (triptofan pirrolaz)* gibi prostetik grubu “hem” olan enzimler sayılabilir.

**Monooksijenazlar (karma işlevli oksijenazlar, hidroksilazlar)**, substrata moleküler oksijenin sadece bir atomunun girişini sağlarlar; diğer oksijen atomu suya indirgenir ki bu amaçla ek bir elektron vericisine veya kosubstrata gerek duyulur:



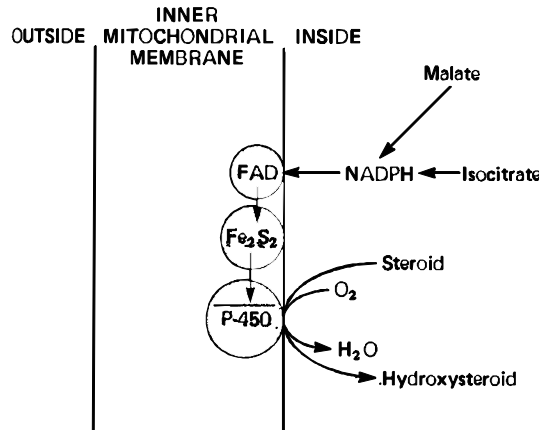
**Mikrozomal sitokrom P-450 monooksijenaz sistemleri**, birçok ilacın, toksik bileşiklerin ve kimyasal karsinogenlerin, moleküler oksijeni kullanarak hidroksilasyon suretiyle metabolize edilmesinde önemlidirler. Karaciğerin mikrozomlarında bulunan bu sistemlerde sitokrom P-

450 ve sitokrom b<sub>5</sub>'in indirgenmesi için indirgeyici ekivalanları NADH ve NADPH verirler; sitokromlar da hidroksilaz siklusü diye bilinen bir seri enzimatik reaksiyonda oksitlenirler:



Bu sistem tarafından metabolize olunan ilaçlar arasında benzpiren, aminopirin, anilin, morfin ve benzfetamin bulunur. Fenobarbital gibi birçok ilacın mikrozomal enzimlerin ve sitokrom P-450'nin oluşumunu indüklemeye yeteneği vardır.

**Mitokondriyal sitokrom P-450 monooksijenaz sistemleri**, steroidal hidroksilasyonları katalizlerler. Bu sistemler, adrenal korteks, testis, over ve plasenta gibi steroidojenik dokularda bulunurlar ve kolesterolden steroid hormonların biyosentezi ile ilgilidirler. Monooksijenaz sistem, iç mitokondriyal membranın içinde yerleşmiş bir NADP'a spesifik flavoprotein içeren FAD, Fe<sub>2</sub>S<sub>2</sub> proteini ve sitokrom P-450 olmak üzere üç komponentten meydana gelir:



### Süperoksit metabolizması

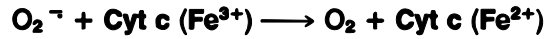
Oksijen, potansiyel olarak toksik bir maddedir. Oksijen toksisitesi şimdiye kadar H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> oluşumuna bağlanmıştır. Bununla beraber son zamanlarda oksijenin **süperoksit anyon**

**serbest radikale ( $O_2^-$ )** indirgenmesindeki kolaylık ve aerobik organizmalarda **süperoksit dismutazın** varlığı, oksijenin toksisitesinin, süperokside dönüşümüne bağlı olduğunu düşündürmektedir.

Süperoksit, örneğin **ksantin oksidaz**da bulunan indirgenmiş flavinler moleküler oksijen tarafından ünivalan olarak yeniden okside olduğunda oluşur; solunum zincirinde moleküler oksijenle olan ünivalan oksidasyonlarda da meydana gelir:



Süperoksit, okside sitokrom c'yi indirgeyebilir:



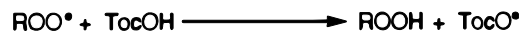
Süperoksit, spesifik bir enzim olan **süperoksit dismutaz (SOD)** varlığında ortamdan uzaklaştırılabilir:



Bu reaksiyonda süperoksit, hem oksidan hem redüktan olarak hareket etmektedir.

Dokularda süperoksidin kimyasal etkisi, serbest radikal zincir reaksiyonları tarafından kuvvetlendirilir.

**Süperoksit dismutazın görevinin, aerobik organizmaları süperoksidin zararlı etkisine karşı koruma olduğu sanılmaktadır. Aerobik organizmalarda oksijen metabolizması sırasında oluşan süperoksit anyonlarının toksik etkisinin ortadan kaldırılmasında süperoksit dismutaz görev yapmaktadır. Enzim, hücrede birkaç değişik kompartımanda bulunur. Sitolitik enzim, her birisi içinde bir ekivalan  $\text{Cu}^{2+}$  ve  $\text{Zn}^{2+}$  içeren birbirine benzer iki alt üniteden meydana gelir. Mitokondriyal enzim, bakterilerde bulunana benzer şekilde sadece  $\text{Mn}^{2+}$  içerir. Süperoksit dismutaz, bütün temel aerobik dokularda bulunur. %100 oksijene sahip bir atmosferle karşı karşıya kalan hayvanlarda enzim miktarında özellikle uyumlu bir artış görülmesine rağmen, uzun süre bu ortamda bırakılma sonucu akciğer hasarı ve ölüm görülür.  $\alpha$ -tokoferol (vitamin E) gibi antioksidanlar, süperoksit anyon serbest radikali ( $O_2^-$ ) gibi serbest radikalleri temizleyici olarak hareket eder ve oksijenin toksisitesini azaltırlar:**



### **ATP sistemi ve metabolizmadaki yeri**

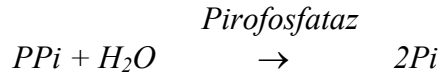
ATP, biyolojik enerji taşıyıcısıdır. ATP, enerji metabolizmasında daima ADP ve  $\text{P}_i$ 'dan enerji kullanılarak oluşur; iş metabolizmasında da ADP ve  $\text{P}_i$ 'a veya AMP ve  $\text{PP}_i$ 'a hidroliz olarak enerji açığa çıkarır.

Komple olarak metabolizma, ATP sağlayan, ATP harcayan ve ATP sistemini devam ettiren süreçlerden oluşur.

Yüksek organizmalarda ATP harcayan reaksiyon tipi 100'ün üzerindedir. AMP ve  $\text{PP}_i$ 'lardan ADP ve  $\text{P}_i$  oluşturarak ATP sistemini devam ettiren 2 reaksiyon tipi vardır:

*Adenilat kinaz*





Hücre enerji metabolizmasında ATP oluşumu, esasen bir redoks sürecidir. Hücre enerji metabolizması, **substrat dehidretasyon** ve **akseptör hidretasyon** olmak üzere iki bölüme ayrılarak incelenebilir.

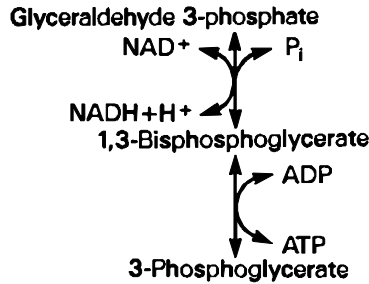
Anaerop hücrelerin enerji metabolizmasında substrat, yalnızca glukozdur. Glukoz, pirüvata kadar dehidre olur. Daha sonra da pirüvat, akseptör görevini üstlenerek NADH'de toplanmış olan elektronları alıp laktata indirgenirken NAD<sup>+</sup> oluşur. Anaerop redoks sürecinin yalnızca ilk kısmı olan substrat dehidretasyon bölümünde ATP oluşur.

Aerobik redoks sürecinin hem substrat dehidretasyon bölümünde hem de akseptör hidretasyon bölümlerinde ATP oluşur. Birinci bölümde ATP kazanılmasına **substrat basamağında fosforilasyon** denir, ikinci bölümde ATP kazanılmasına da **oksidatif fosforilasyon (elektron transport fosforilasyon, solunum zinciri fosforilasyon)** denir.

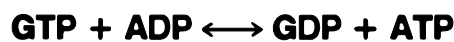
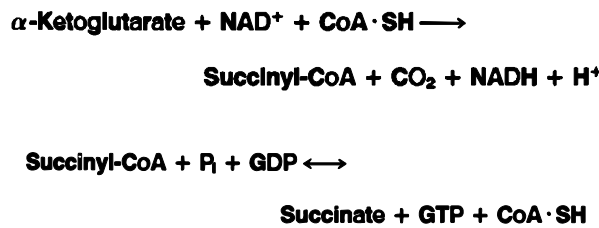
### Substrat basamağında fosforilasyon

Substrat basamağında fosforilasyon, iki aşamadır. Birinci aşamada dehidretasyonla *de novo* enerjice zengin ara ürünler oluşur. İkinci aşamada da enerjice zengin ara ürünlerdeki enerji ADP'nin ATP'ye veya GDP'nin GTP'ye fosforilasyonu için kullanılır.

**Sitozolda**, gliseraldehid-3-fosfat **gliseraldehid-3-fosfat dehidrojenaz** ve **fosfogliserat kinaz** vasıtasıyla 1,3-bisfosfogliserat üzerinden 3-fosfogliserata dönüştürülürken ADP ve Pi'dan ATP oluşmaktadır:



**Mitokondri matriksinde**,  $\alpha$ -ketoglutarat  **$\alpha$ -ketoglutarat dehidrojenaz** ve **süksinat tiyokinaz** vasıtasıyla süksinil-KoA üzerinden süksinata dönüşürken GDP ve Pi'dan GTP oluşmaktadır; GTP de organizmada ATP ile dengededir:



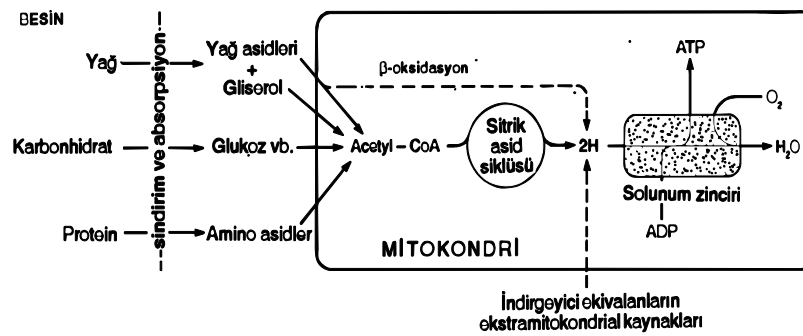
Enerjice zengin ATP'den fosfoenol pirüvat, kreatin fosfat, açil-KoA, açil-karnitin, amino açil-tRNA, UDP-glukoz, karbamoil fosfat, S-adenozil metionin gibi de dato enerjice zengin bileşikler oluşturulur. Enerjice zengin fosfoenol pirüvat, kreatin fosfat, açil-KoA, açil-karnitin

*gibi bazı de dato enerjice zengin bileşiklerin potansiyelleri, yeniden ATP yapımına hazır durumdadır; bu bileşikler enerji metabolizmasında kullanılırlar.*

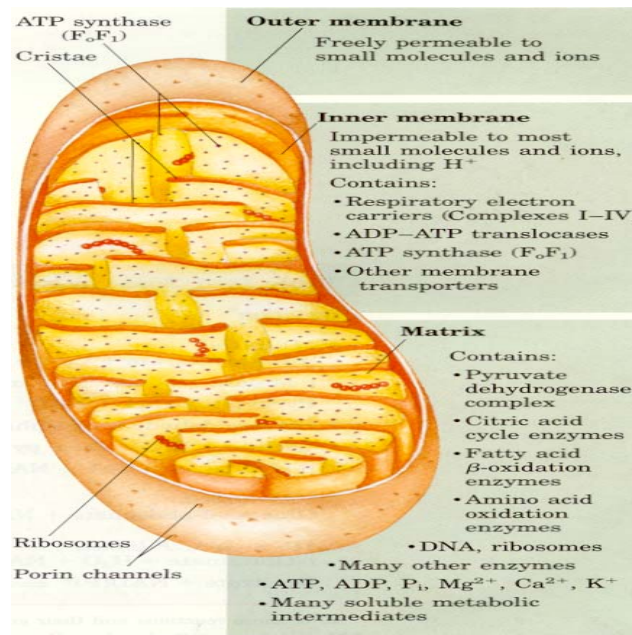
NADH, FADH<sub>2</sub> gibi bileşikler de enerjice zengin bileşiklerdir. Bunların oksijene karşı redoks potansiyellerinden oksidatif fosforilasyonda ATP yapımı için yararlanılır. 1 molekül NADH'den 3 ATP oluşmaktadır; 1 molekül FADH<sub>2</sub>'den de 2 ATP oluşmaktadır.

### Oksidatif fosforilasyon (elektron transport fosforilasyon, solunum zinciri fosforilasyon)

Oksidatif fosforilasyon, moleküler oksijene elektron transferi yolunda ATP sentezidir. Oksidatif fosforilasyon, aerobik organizmaların anaerobiklere kıyasla solunum substratlarından daha fazla bir oranda serbest kullanılabilir bir enerjiyi yakalamalarına olanak verir. Yağ asitlerinin ve amino asitlerin oksidasyonu sırasında serbest kalan faydalı enerjinin tümü ve karbonhidratların oksidasyonundan açığa çıkanın tamamına yakını **mitokondrilerin içinde**, indirgeyici ekvalanlar halinde kullanılabilir duruma getirilir.



Mitokondri, indirgeyici ekvalanların ilk aşamada üretiminden sorumlu  $\beta$ -oksidasyon ve sitrik asit siklusu enzimleri gibi enzim sistemlerini de içerir. Mitokondriler, solunum zinciri olarak bilinen ve indirgeyici ekvalanları toplayıp taşıyan ve onları su oluşturmak üzere O<sub>2</sub> ile birleştiren bir dizi katalizör içerirler. Mitokondride, açığa çıkan serbest enerjiyi ATP halinde yakalayan bir mekanizma da bulunur:

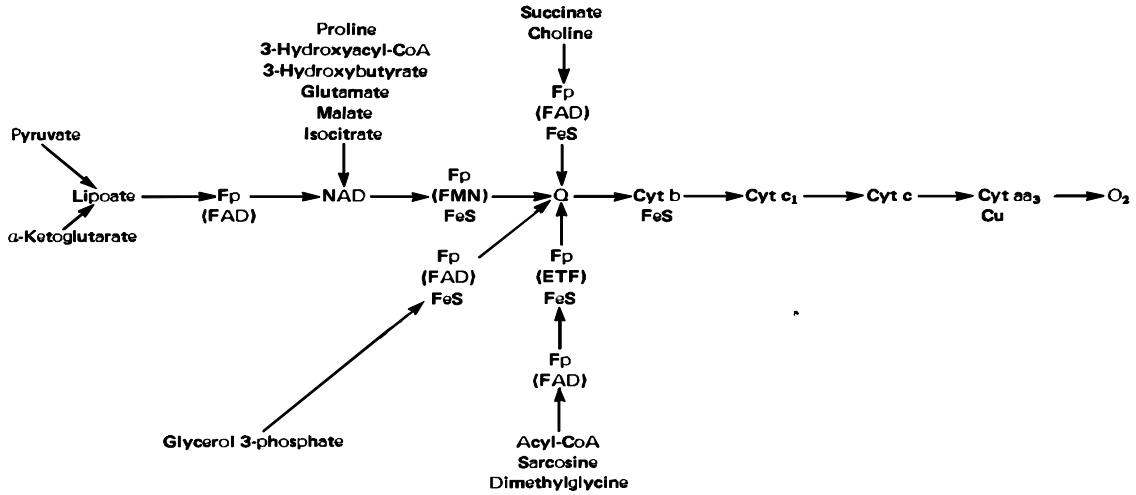


*Mitokondri, membranlar arası boşluk ile ayrılmış iki membrandan oluşur. Dış membran, küçük moleküllere geçirgendir ve kanallar oluşturan, porin adı verilen proteinleri içerir. İç mitokondriyal membranda, pirüvat ve yağ asitlerinin taşınmasında ve oksidatif*



fosforilasyonda görevli proteinler yer alır. İç membranın kıvrılmasıyla **kristalar** meydana gelmektedir; böylece yüzey alanı artmıştır. Mitokondri iç membranının çevrelediği bölge **mitokondriyal matriks** adını alır. Sitozolde gerçekleşen glikoliz olayı sırasında NADH ve sonunda pirüvat oluşmaktadır. Pirüvattan, yağ asitlerinin ve amino asitlerin karbon iskeletinin yıkılımlından oluşan asetil-CoA'nın mitokondri matriksinde sitrik asit döngüsüne girdiğini ve böylece NADH ve FADH<sub>2</sub> oluştuğunu biliyoruz. Oluşan NADH ve FADH<sub>2</sub>'ler, iç mitokondriyal membranda bulunan elektron transport zincirine (solunum zinciri) aktarılırlar

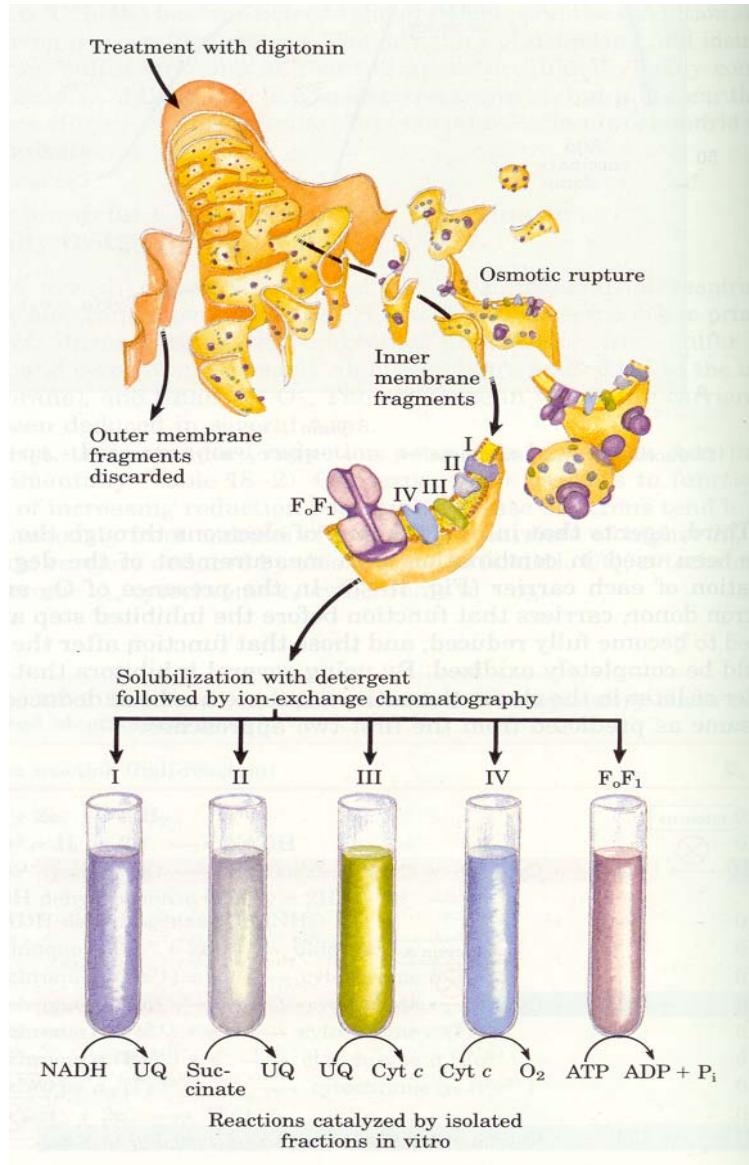
Solunum zinciri içinde hidrojen veya elektronlar, redoks potansiyeli daha negatif komponentlerden daha pozitif oksijene doğru basamaklar halinde akarlar:



Solunum zincirindeki elektron taşıyıcılarının redoks potansiyelleri, deneysel olarak tayin edilmiştir ki sırası şöyledir:

Redox reaction (half-reaction)	$E'_0$ (V)
$2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2$	-0.414
$NAD^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADH$	-0.320
$NADP^+ + H^+ + 2e^- \longrightarrow NADPH$	-0.324
$NADH \text{ dehydrogenase (FMN)} + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow$ $NADH \text{ dehydrogenase (FMNH}_2)$	-0.30
$Ubiquinone + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow ubiquinol$	0.045
$Cytochrome b (Fe^{3+}) + e^- \longrightarrow cytochrome b (Fe^{2+})$	0.077
$Cytochrome c_1 (Fe^{3+}) + e^- \longrightarrow cytochrome c_1 (Fe^{2+})$	0.22
$Cytochrome c (Fe^{3+}) + e^- \longrightarrow cytochrome c (Fe^{2+})$	0.254
$Cytochrome a (Fe^{3+}) + e^- \longrightarrow cytochrome a (Fe^{2+})$	0.29
$Cytochrome a_3 (Fe^{3+}) + e^- \longrightarrow cytochrome a_3 (Fe^{2+})$	0.55
$\frac{1}{2}O_2 + 2H^+ + 2e^- \longrightarrow H_2O$	0.816

Mitokondriyal iç membranın deterjanlarla dikkatli bir şekilde muamelesiyle dört elektron taşıyıcı kompleks elde edilir ki bunlar, elektron transport zincirinin (solunum zinciri) fraksiyonlarıdır:



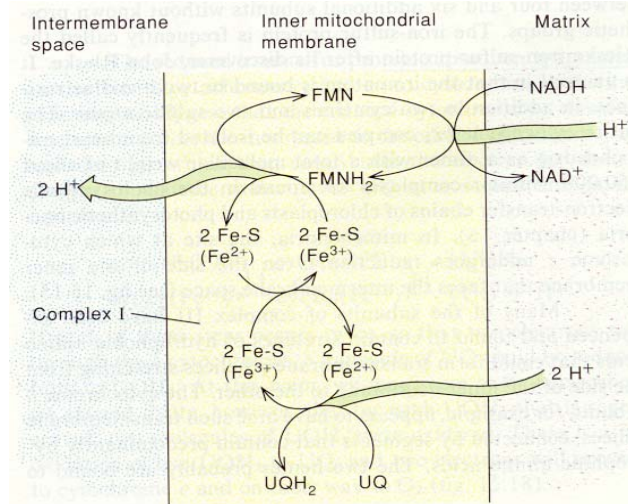
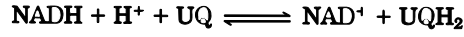
Mitochondriyal solunum zincirinin protein komponentlerini oluşturan dört kompleks, kendilerine özel bileşime sahip multienzim kompleksleridirler:

Enzyme complex*	Mass (kDa)	Number of subunits	Prosthetic group(s)
I NADH dehydrogenase	850	>25	FMN, Fe-S
II Succinate dehydrogenase	140	4	FAD, Fe-S
III Ubiquinone-cytochrome c oxidoreductase	250	10	Hemes, Fe-S
Cytochrome c	13	1	Heme
IV Cytochrome oxidase	160	6-13	Hemes; Cu <sub>A</sub> , Cu <sub>B</sub>

*Sitokrom c, enzim komplekslerinden birinin bir parçası değildir; kompleks III ve kompleks IV arasında hareketli solubl bir proteindir.*

## Kompleks I (NADH dehidrojenaz kompleksi)

Kompleks I (NADH dehidrojenaz kompleksi), iç mitokondriyal membrana gömülmüştür; NADH bağlayan yeri matriks tarafındadır ki burası, matrikste oluşan NADH ile etkileşebilir. Kompleks I, elektronların NADH'den ubikinona (UQ) transferini katalize eder:



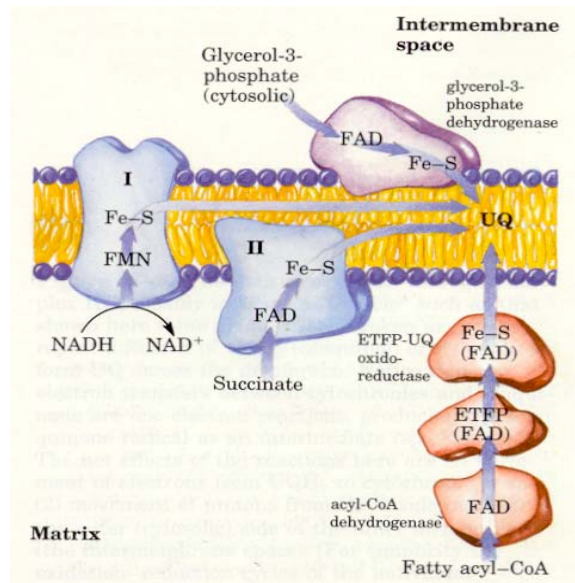
Elektron transport zincirine kompleks I üzerinden giren NADH'deki elektronlar, ubikinona (UQ, koenzim Q) aktarılırlar.

*Ubikinonun tamamen indirgenmiş formu olan UQH<sub>2</sub>, membranda kompleks I'den kompleks III'e diffüze olur; kompleks III'te de UQH<sub>2</sub>, okside form olan UQ formuna oksitlenecektir. Elektronların kompleks I yoluyla kompleks III'e akışı, protonların mitokondriyal matriksten membranlar arası boşluğa hareketiyle eşleşmiştir ki böylece bir proton gradienti oluşur; bu proton gradienti de mitokondriyal ATP sentezi için önemlidir.*

*Kompleks I, bir barbitürat olan **amytal (amobarbital)**, bir insektisit olan **rotenone** ve bir antibiyotik olan **piericidin A** tarafından inhibe edilir.*

## Kompleks II (süksinat dehidrojenaz kompleksi)

Kompleks II (süksinat dehidrojenaz kompleksi), sitrik asit döngüsünde membrana bağlı enzimdir; elektronların süksinattan ubikinona (UQ) transferini katalize eder:



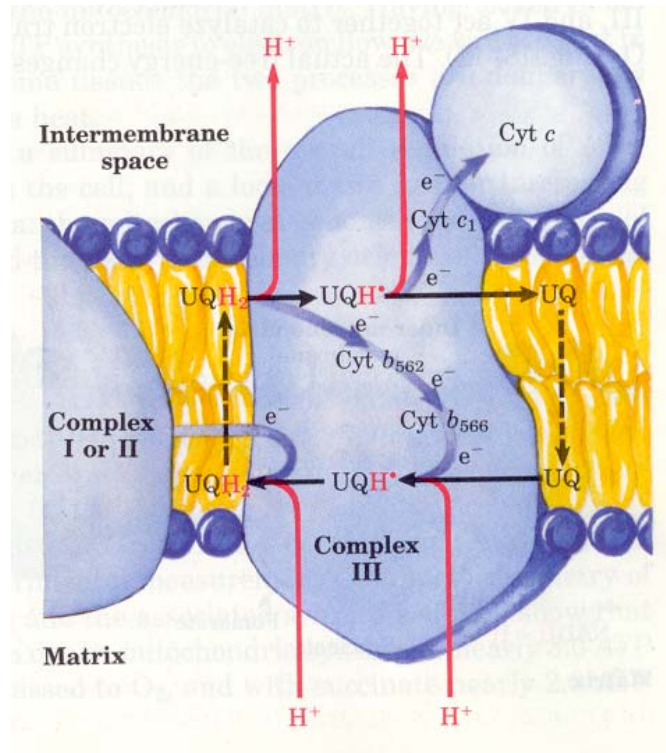
FADH<sub>2</sub> yapısındaki elektronlar, kompleks II tarafından ubikinona aktarılır. *Ancak, yağ açıl-CoA ve sitozolik gliserol-3-fosfattan elektronların ubikinona transferi kompleks II yoluyla olmaz. Yağ açıl-CoA için açıl-CoA dehidrojenaz, elektron-transfer eden flavoprotein (ETFP) ve ETFP-UQ oksidoredüktaz görev görür; gliserol-3-fosfat için gliserol-3-fosfat dehidrojenaz görev görür.*

*Süksinattan kompleks II yapısına elektron aktarılması, oksaloasetat ve malonat tarafından inhibe edilir; karboksin ve thenoiltrifluoroaseton (TTFA) ise elektronların kompleks II'de UQ'a aktarılmasını inhibe ederler.*

Ubikinon, elektronları kompleks III yapısına aktarır.

### **Kompleks III (sitokrom bc<sub>1</sub> kompleksi, ubikinon-sitokrom c oksidoredüktaz)**

Kompleks III (sitokrom bc<sub>1</sub> kompleksi, ubikinon-sitokrom c oksidoredüktaz), elektronları ubikinondan sitokrom c'ye transfer eder ki kompleks III içinden geçen elektronların yolu, "Q siklüsü" denilen bir döngü oluşturur:



Kompleks III yapısında bulunan sitokrom b, elektronları sitokrom c yapısına aktarmaktadır.

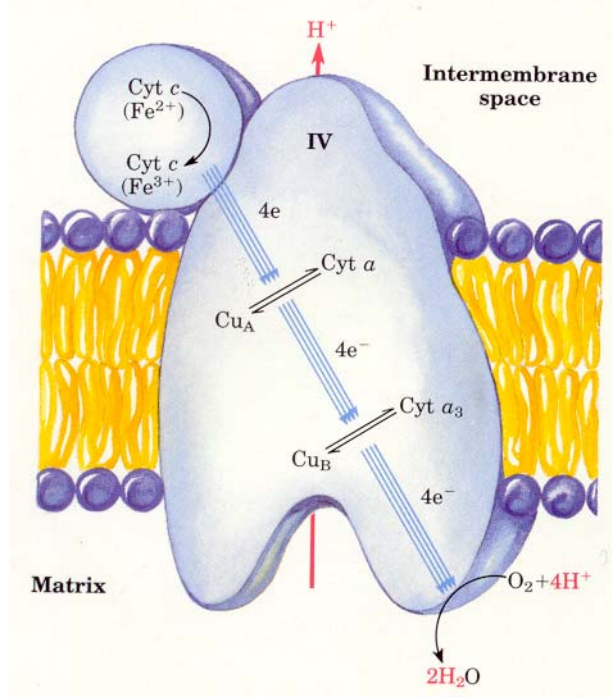
*Kompleks III, bir proton pompası olarak fonksiyon görür; kompleksin asimetric oryantasyonunun bir sonucu olarak, UQH<sub>2</sub>'nin UQ'a okside olmasıyla serbestleşen protonlar, membranlar arası boşluğa salınırlar ve böylece bir proton gradienti oluşur ki bu proton gradienti, mitokondriyal ATP sentezi için önemlidir.*

*Kompleks III tarafından elektronların aktarılması antimisin A ve dimerkaprol (BAL) tarafından engellenmektedir.*

Sitokrom c, elektronları kompleks IV (sitokrom oksidaz) yapısına taşır.

### **Kompleks IV (sitokrom oksidaz)**

Kompleks IV (sitokrom oksidaz), elektronların sitokrom c'den O<sub>2</sub>'ne transferini ve böylece O<sub>2</sub>'in suya indirgenmesini katalize eder:

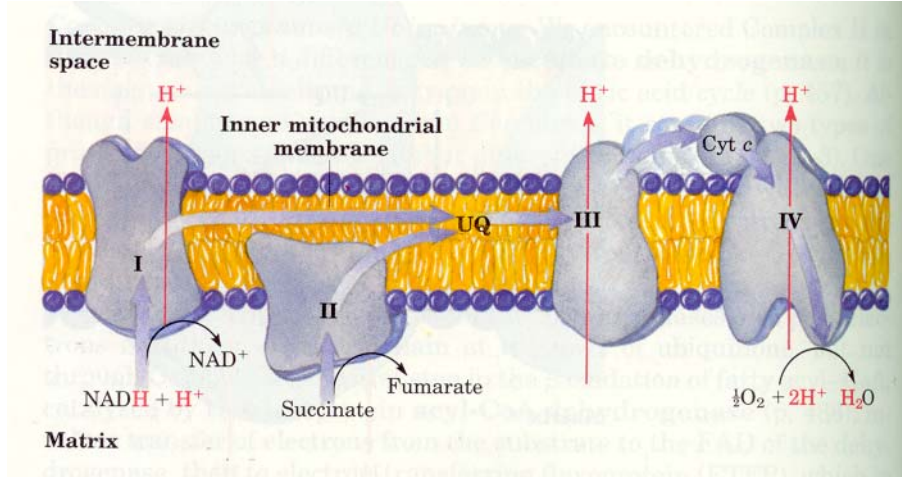


Kompleks IV yapısında sitokrom a ve sitokrom a<sub>3</sub> bulunur.

*Kompleks IV vasıtasıyla sitokrom c'den O<sub>2</sub>'e elektronların akışı da matriksten membranlar arası boşluğa net proton hareketine neden olur; kompleks IV de bir proton pompası olarak fonksiyon görür.*

*Kompleks IV, H<sub>2</sub>S, CO, CN<sup>-</sup> ve azid (N<sub>3</sub><sup>-</sup>) tarafından inhibe edilir.*

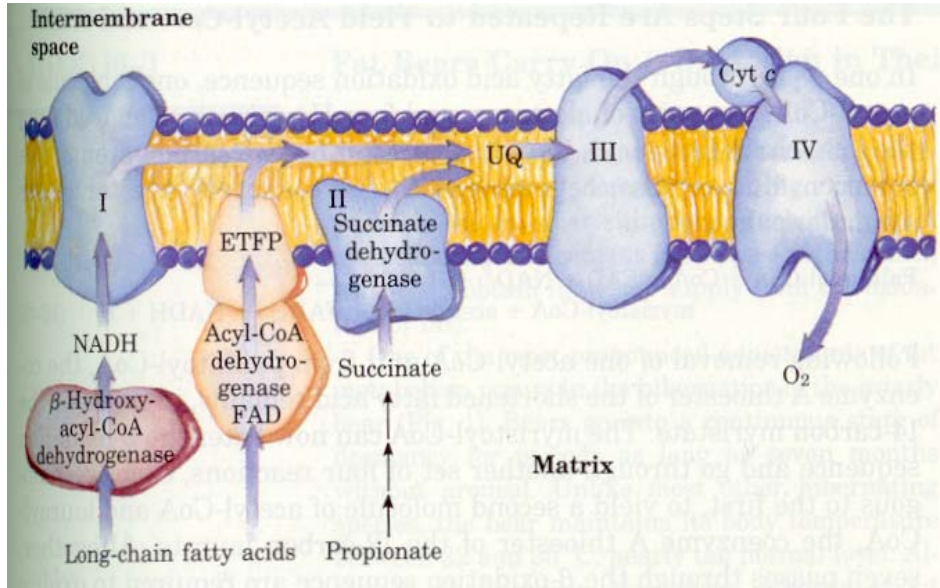
Solunum zincirinin dört kompleksi içinden elektronların ve protonların akışı şu şekilde özetlenebilir:



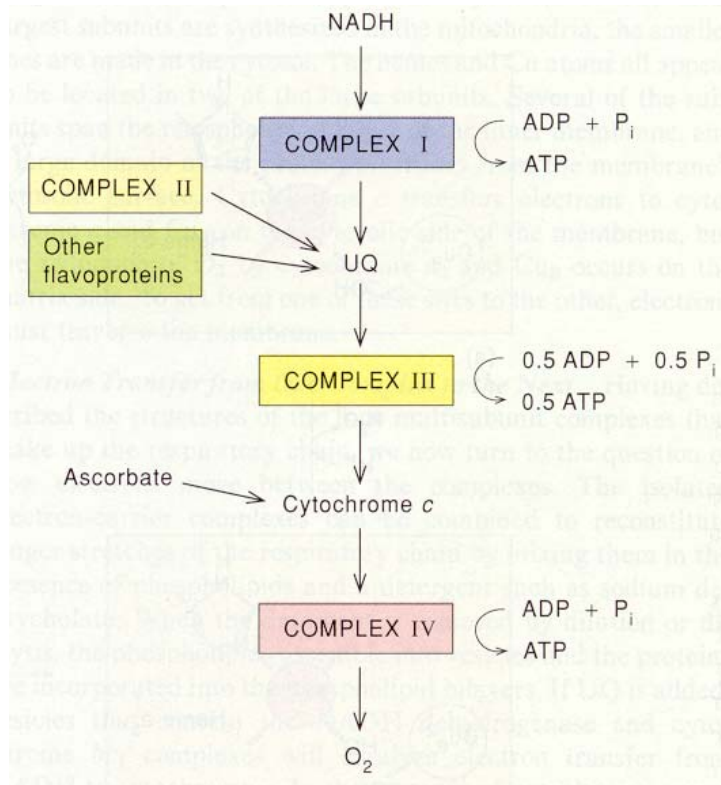
*Elektronlar, kompleks I ve II'den geçerek UQ'a ulaşırlar. UQH<sub>2</sub>, elektronların ve protonların bir mobil taşıyıcısı olarak görev görür; elektronları kompleks III'e geçirir. Kompleks III de elektronları bir başka bağlayıcı mobil zincir halkası olan sitokrom c'ye geçirir. Kompleks IV, elektronları indirgenmiş sitokrom c'den O<sub>2</sub>'e transfer eder.*

*Kompleks I, III ve IV içinden elektron akışı, matriksten membranlar arası boşluğa proton akışıyla eşleşmiştir.*

Yağ asitlerinin  $\beta$  oksidasyonundan elektronların solunum zincirine girişleri, UQ yoluyla olabilir:



Elektronların moleküler oksijene transferi, yüksek derecede ekzergoniktir. Solunum zincirinde elektron akımı, ATP senteziyle eşleşmiştir; elektronların aktarılması sırasında elde edilen ve membran boyunca proton gradienti şeklinde depolanan enerji, ATP sentezinde kullanılır:



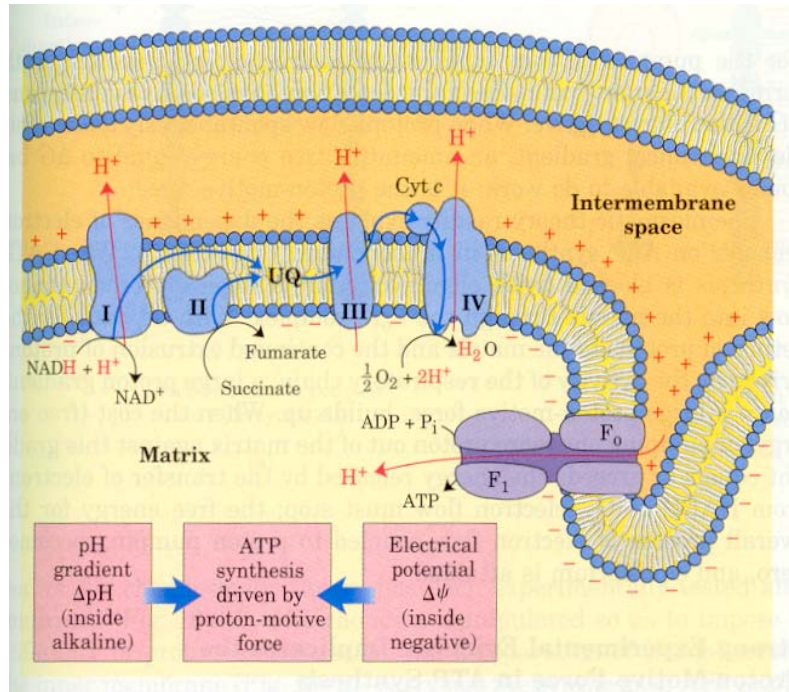
Bir NADH molekülü 3 ATP oluşumunu sağlar; bir FADH<sub>2</sub> molekülü ise 2 ATP oluşumunu sağlar.

## ATP sentaz

**ATP sentaz**, iç mitokondriyal membranın ATP sentezleyen enzim kompleksidir; elektron transportu ile ATP oluşumunu eşleyen **kompleks V** olarak da bilinir. **ATP sentaz**,  $F_0$  (integral protein) ve  $F_1$  (periferel protein) olmak üzere başlıca iki komponent veya faktöre sahiptir.

$F_0$ , ATP sentazın **oligomisine duyarlı kısmıdır ki oligomisin, ATP sentezini inhibe eder.**

Solunum zincirinde elektronların kompleks I, III ve IV üzerinden aktarılması sırasında protonlar matriksten membranlar arası boşluğa pompalanırlar. Protonların matriksten membranlar arası boşluğa pompalanması sonucunda iç membranda bir **proton gradienti** oluşur. Protonlar yüklü partiküller oldukları için proton gradientinin elektriksel özellikleri bulunmaktadır; matriks negatif membranlar arası boşluk pozitif yüklü olduğu için voltaj farkı meydana gelir. Oluşan **elektrokimyasal gradient (pH gradienti ve elektriksel gradient)**, protonların matrikse geri dönmeleri için *proton hareket ettirici güç* ortaya çıkarır. Bu güç etkisiyle protonlar matrikse geri dönerler ve elektrokimyasal gradientteki enerji, protonların matrikse geri dönmeleri sırasında ATP oluşumunda kullanılır. Oksidatif fosforilasyon olarak bilinen bu olay, **ATP sentaz (kompleks V)** tarafından katalizlenir:



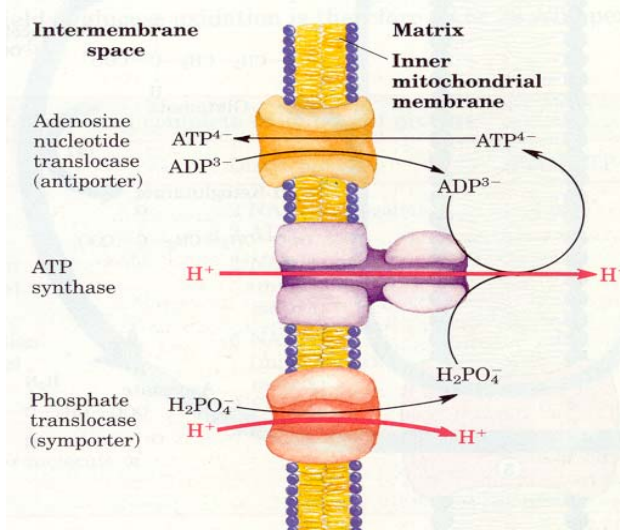
*Elektron transport zinciri ve oksidatif fosforilasyon tepkimeleri, iç mitokondriyal membranda yer almaktadırlar.*

*Protonların membranlar arası boşluktan matrikse dönüşünde ATP sentazın  $F_0$  alt birimi görev alır; ATP sentazın  $F_1$  alt birimi ise ADP ve  $P_i$  kullanılarak ATP sentezini gerçekleştirir.*

*ATP sentaza bağlanan **oligomisin**, proton kanallarını kapatarak protonların matrikse geri dönmelerini engeller ve sonuçta ATP sentezini inhibe eder.*

*Lipofilik bir proton taşıyıcısı olan **2,4-dinitrofenol**, eşlenmeyi bozarak ATP sentezini inhibe eder. İyonofor olarak adlandırılan **valinomisin**, **gramisidin A** ve **nigericin** gibi bir grup antibiyotik de eşlenmeyi bozarak ATP sentezini inhibe ederler. Oksidatif fosforilasyonun eşlenmesinin bozulmasına bağlı olarak oluşan ısı, vücut ısısının dengelenmesinde kullanılabilir ki mitokondri içeriği zengin olan kahverengi yağ dokusunda termogenez olayında, termogenin adlı proteinin rolü bulunmaktadır.*

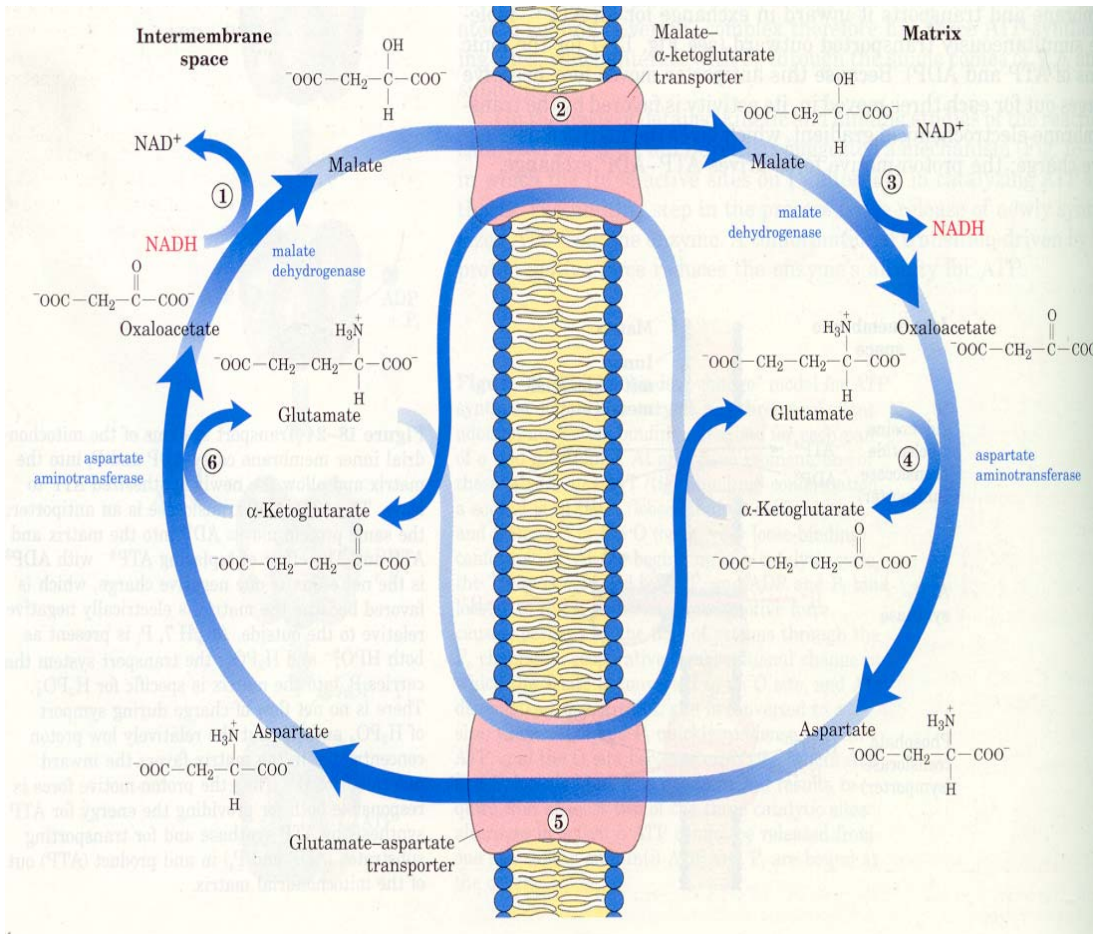
**Atraktilozid ve bongkrejik asit, olasılıkla ADP'nin mitokondri içine geçişini ATP'nin mitokondri dışına çıkışını sağlayan taşıyıcıyı inhibe ederler ve böylece ATP oluşumunu önlerler:**



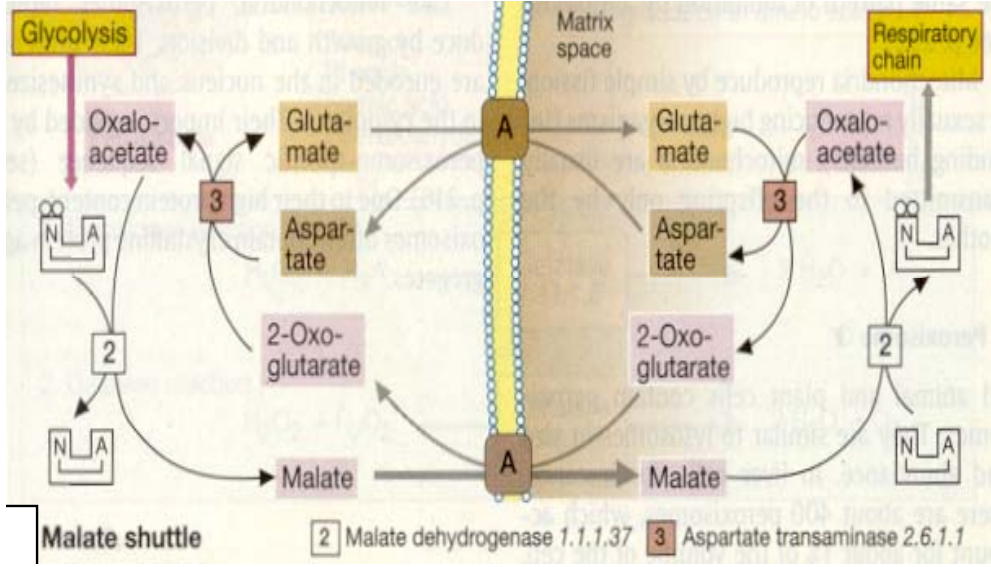
Oksidatif fosforilasyon için sitozolik NADH'nin mitokondriye alınışı

Sitoplazmik NADH'nin solunum zincirinde değerlendirilmek üzere mitokondriye alınışı, **malat-aspartat mekiği** ile veya **gliserol-3-fosfat mekiği** ile olur.

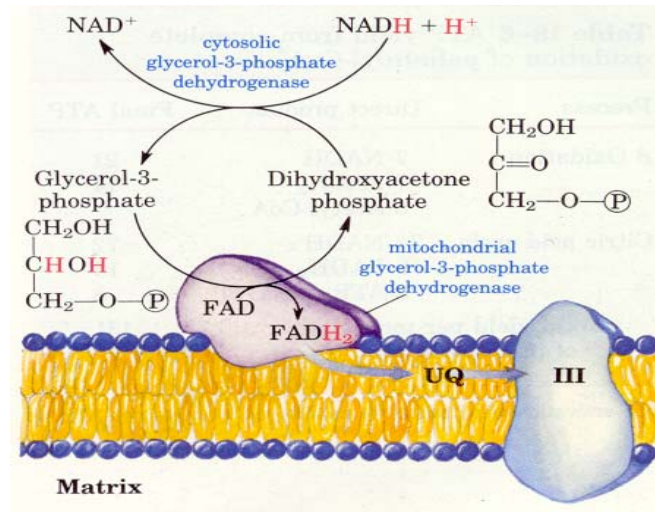
**Malat-aspartat mekiği**, karaciğer, böbrek ve kalp mitokondrilerinde fonksiyon görür:







**Gliserol-3-fosfat mekiği**, iskelet kasları ve beyinde fonksiyon görür; özellikle böceklerin uçmalarını sağlayan kaslarında aktiftir. Bu mekik, elektronların NADH'den kompleks I yerine kompleks III'e aktarılmasını ve dolayısıyla bir elektron çifti için 2 ATP oluşmasını sağlar:

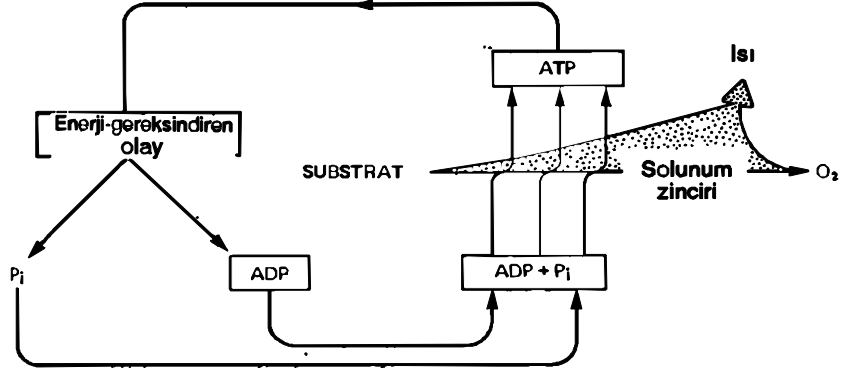


### Oksidatif fosforilasyonun düzenlenmesi

Oksidatif fosforilasyon, hücrenin enerji gereksinimi vasıtasıyla düzenlenir. Mitokondride solunumun hızı yani oksijen tüketimi, genel olarak, fosforilasyon için bir substrat olan ADP'nin elde edilebilirliği tarafından kontrol edilir.

Solunum zincirinde NADH'den O<sub>2</sub>'ye doğru elektron akımı, ADP ve Pi'dan ATP oluşumu ile sıkı bir şekilde kenetlidir. Ortamda ADP bulunmadığı zaman elektron akışı devam etmez; ATP oluşumu ve oksijen harcanması düşüktür. Ortamda ADP artışı ile hücre solunumu da 5-10 kat artar.

Bir iş yapıldığında ATP, ADP'ye çevrilir; bu, daha fazla solunumun meydana gelmesini sağlar ve bu da ATP depolarını yeniden doldurur:



ATP olarak tutulmayan serbest enerjinin geri kalan kısmı, ısı şeklinde salıverilir. Bu, bütün olarak solunum sisteminin denge halinden yeterli ekzergonik halde olmasını sağlayarak devamlı tek yönlü bir akışa ve sabit bir ATP eldesine olanak verir; sıcak kanlı hayvanlarda vücut ısısının sürdürülmesine katkıda bulunur.

Kahverengi yağ doku mitokondrilerinin iç membranında **termogenin** veya eşleşmemiş protein (UCP) denen bir protein bulunur. Termogenin, bir integral membran proteindir, protonların membranlar arası boşluktan matrikse ATP sentaz kompleksinden geçmeden dönmesi için bir yol sağlar. Protonların bu kısa turunun sonucu olarak oksidasyon enerjisi ATP oluşması suretiyle tutulmaz; ısı olarak dağılır ve bu ısı da vücut sıcaklığını sürdürür:

