

22 İlk tıkklayıcı sorusunu yapalım.

Kandaki CO₂ in hidronyum ve bikarbonat iyonuna dönüşmesini karbonik anhidraz enzimi katalizler. Bu enzimin ve substratın Michaelis-Menten sabitleri sırasıyla $8 \times 10^{-5} M$ ve $6 \times 10^5 s^{-1}$ dir. Tepkimenin maksimum hızı 3 M/s ve toplam enzim derişimi $5 \times 10^{-6} M$ ise hangi substrat derişiminde hız 1.5 M/s olur?

10 saniye daha..İlginç.. bu problemde size maksimum hız, Vmax, verilmiş. Geçen dersin sonunda bunu sınıfta hesaplamıştık. Tepkime hızının yarısında substrat derişimin ne olacağı söylenmişti. Maksimum hızın yarısındaki derişim, aynı zamanda Km in tanımıydı. Burada yapacağınız şey suydur. Burada Km verildiğine göre, doğrudan bu değeri yazmalıydınız. Enzim kinetiği ile ilgili sorulacak soruların düzeyi böyle olacak. Burada berabere kalınmış.

244 Bu kısa gözden geçirmede, ikinci yy ın materyalleri hakkında konuşacağız ve bu materyallerin niçin çok önemli olduğunu düşünüyorum, çünkü hepsi enzimlerin nasıl çalıştığı ile ilgili temel prensipleri kapsamaktadır. Bir biyokimyacı olarak, bu materyallerin gerçekten çok önemli olduğunu anladım, beni özellikle ilgilendirmesinin nedeni bu. Genel olarak söylemek istediğim bir şey var, bir giriş materyalini çalıştıyorsanız, bazen bu materyale bir daha hiç ihtiyacınız olmayacakmış gibi gelir, çünkü bunun diğer konularla arasındaki bağlantıyı göremezsiniz. Öğrendiğiniz pek çok şey, daha sonra göreceğiniz şeylerle ilişkili olacaktır. Size bazı örnekler vereceğim ve örnekleri şimdiye kadar öğrendiğiniz materyaller ile tekrarlayarak, bir enzimi anlamanızı nasıl sağladığını göreceksiniz. Mesela, en son bir enzimin nasıl çalıştığını anlamak için sarfettiğimiz çabanın bir nedeni hakkında konuştuk, çünkü pek çok insan, enzimleri inhibe etmek ister. Peki enzimleri niçin inhibe etmek yani etkisiz hale getirmek isteriz? Çünkü enzim inhibisyonu pek çok bakımdan çok faydalıdır. İçinizden bazıları, gelecek hafta, kesin eminim, baş ağrısını önlemek veya azaltmak için enzim inhibisyonu ile ilgilenecek. Final haftasında, öğretim üyeleri ve öğrenciler için bu doğrudur. Baş ağrısını tedavi eden çok sayıda ilaç *prostaglandin* sentezleyen enzime doğru gidecek, bu enzimi inhibe edecek ve sizde baş ağrısından kurtulacaksınız. Eklem iltihabı, artrit için de başağrısı tedavisine benzer ilaç tedavisi uygulanır. Kanser, kemoterapi de, bir tümörün büyümesini azaltmak için insanlara enzim inhibitörü verilir. En son HIV proteas enziminin inhibe edilmesi hakkında konuşmuştuk, HIV tedavisinin bir parçası olarak.

444 Enzimi anlamak farmasötik endüstrisi için çok önemlidir. Kimyasal dengeyi niçin bilmemiz gerektiği , asit-baz, indirgenme-yükseltgenme, geçiş elementleri ve kinetik hakkında niçin bilgi sahibi olmamız gerektiğini bu örneklerle sanırım anlamışsınızdır. Size bir vaka takdimi yapmadan önce, bildiklerimizin hepsinin bir araya getireceğiz. Her ders B12 vitamininden, yapabildiğim kadar, bahsetmeye çalışıyorum. Şimdi de enzime bağlı B12 vitamini hakkında bir şeyler anlatacağım. Bu konularla ilgili olarak şimdiye kadar öğrendiğinizi tüm bilgiler bu enzimin nasıl çalıştığını anlamanızı sağlayacaktır.

525 Önce kinetik, bu kolaydır. metiyonin sentaz bir enzimdir. Bu enzim ne yapar? Bu enzim, homosistin adı verilen aminoasiti Metiyonin adı verilen diğer amino asite dönüştürür. Aynı zamanda başka bir B vitamini olan Metiltetrahidrofolatı tetrahidrofolata dönüştürür. Bu folat sizin B vitaminlerinizden biridir. 555 Bununla niçin ilgileniyoruz? Metiyonin, beyinin ve omuriliğin düzgün gelişmesi için gereklidir. Özellikle hamile kadınlar için önemlidir. Yeterli miktarda metionin yapabilmek için folik asitleri yeterli olmalıdır, yeterli folik asit almazlarsa, bebeklerde nöral tüp bozukluğu görülür yani bebekler sakat doğar. Daha önce bahsettiğim gibi, metiyonin sentaz inhibisyonu homositein seviyesini yükseltir ve bu dönüşümü yapamazsınız, buda kalp hastalıkları riskini artırır. Homositein çok iyi bir indikatördür. Yüksek homosistein seviyesi o kişinin kalp hastası olacağını veya olmayacağını gösterir. Bu aynı zamanda kemoterapinin hedefidir, çünkü DNA biyosentezi için tetrahidrofolat gerekir. tümör hücreleri hızla büyüdüğü için çok fazla DNA biyosentezine ihtiyaç duyar. Eğer bu enzimi inhibe ederseniz, DNA biyosentezini de inhibe etmiş olursunuz. Bu nedenle potansiyel kemoterapik hedefidir. Bunun Avrupa'da bazı uygulamaları vardır. Oradaki bir tedavide metionin sentaz enzimini inhibe eden ilaç verilmektedir, ama Amerika'da çok fazla kullanılmaz. Gülme gazı, metionin sentaz ı inhibe etmektedir. Bu nedenle, Avrupada bazı kanser hastaları tümörleri küçültmek için gülme gazı ile tedavi edilmektedir. Bunun çok etkili bir terapi olduğundan emin değilim, ama en azından onunla mutlu olurlar. Bu da onun bedelidir. Bu önemli bir enzimdir. Bildiğimiz gibi enzimler, katalizördür. Tepkimeleri katalizler. Katalizörler hakkında ne biliyorsunuz, bana söyleyin. Aşağıdaki ifadelerden hangisi katalizör için doğrudur? Son 10 saniye.

851 Çok iyi. Notlara geri dönelim. İkinci ifade doğru. Katalizör hem ileri hem geri yöndeki tepkimede aktivasyon enerjisi engelini düşürerek etki eder. Hız her iki yönde de değişir, ayrıca katalizörler termodinamiğe etki etmez. Dengeyi ürünler yönüne kaydırmaz. Dengeyi ürünler

veya reaktifler yönüne kaydırmak için ne kullanırsınız? Sıcaklık.

Kinetik ile ilgili küçük bir tekrar yapalım. Tekrar ediyorum. Katalizör aktivasyon enerji bariyerini düşürür i diğer bir deyişle, geçiş halini daha kararlı hale getirir. ileri yöndeki hem de geri yöndeki tepkimenin aktivasyon enerjisini düşürür. Aktivasyon enerjisi her iki yönde de aynı miktarda düşer. Bir yöndeki azalmayı biliyorsanız, diğer yöndekini de bulabilirsiniz. Ayrıca katalizörün termodinamiğe etki etmediğini biliyorsunuz. Katalizör denge sabitini. Değiştirir mi? hayır, denge sabitini değiştirmez. Kinetiğe kısa bir göz attık.

1014 şimdi de geçiş elementlerini konuşalım. Bu enzim iki tane farklı geçiş elementine ihtiyaç duyar. Bunlardan biri B12 şeklindeki kobalt diğeri de çinko dur. Metilkobalamin hakkında konuşmuştuk. Bunun diğeri adı B12 vitamindir. Burada ligant olarak davranan bir CH₃ vardır ve merkezde kobalta bağlanmıştır. Daha önce görmüştük, merkez atoma birden çok noktadan bağlanabilen ligantların oluşturduğu bileşiklere şelat denir. Buradaki *korin* halkasına şelat yapan ligant adı verilir. Dört dişli liganttır, çünkü merkez atoma dört noktadan bağlanır. Ayrıca tek dişli, ikidişli, dört dişli, altı dişli ligant vardır. Buradaki sayılar bağlandığı nokta sayısını belirtir. Tekrar ediyorum. Bu bir şelatdır. Şelat etkisi hakkında ne biliyor sunuz? Biriniz şelat etkisinin ne olduğunu söylemesini istiyorum. En iyi cevabı verene ödül olarak tişört vereceğim. Kim almak ve denemek ister? Şelat etkisi nedir? Biri bana söylesin. Gönüllü yok mu?. bonus T-shirt.. kim denemek ister? Çok cesur değilsiniz.

Şelatda, ligantlar metale birden çok noktadan bağlanmıştır. Bu tür bir etkileşimin niçin tercih edildiği ve nasıl kararlı olduğu hakkında ne biliyoruz? Öğrenci: onu daha kararlı yapar çünkü?

Notlarında mı okuyorsun? Bildiğin gibi, bunun yasak olduğunu söylemedim. Tebrik ederim. Doğru. Şelatlar entropi etkisi nedeniyle beklenmedik bir şekilde çok kararlıdır. Bu ENTROPİ ETKİSİ dir. Bir çözeltilde metal serbestse, çok sayıda su molekülüne bağlanır. Metaller genellikle 6 şeye bağlanmayı severler ve sekizyüzlü kompleksler oluştururlar. 6 tane su molekülüne bağlanmış metal varsa, şelat oluşturduğunda, metale birden çok noktadan bağlanacaktır, aynı EDTA gibi.. EDTA metale 6 noktadan bağlanır. Bir EDTA molekülü 6 tane su molekülü ile yer değiştirir. Bu entropi yönünden tercih edilen bir durumdur. Çözeltilde 6 şeyin yüzmesi yerine bir şeyin yüzmesi entropiyi daha çok artırır. Bu da şelatı oldukça kararlı yapar. Eğer biri metal ile zehirlenmişse, metali sistemden uzaklaştırmak istiyorsanız, ona EDTA gibi şelat yapan ligantlar

vermelisiniz. Pek çok hastane EDTA kullanır. Daha önce öğrendiğimiz gibi banyoların temizlenmesi için de iyidir. OK. Bu şelat etkisidir. Çinko hakkında ne dersiniz? Bu enzimde Zn vardır. Çinko +2 iyonu şeklinde bulunur. Biliyorsanız, d sayımını yapabilirsiniz. Tekrar ediyorum. Periyodik çizelgeye gideriz. Zn hangi gruptadır? 12 dir. O halde d sayımı ne olmalıdır? 10. Çünkü $12-2=10$. d^{10} sisteminin rengi hakkında aşağıdakilerden hangisi doğrudur? Son 10 saniye.

1450 renksiz olmalı. Çünkü d orbitallerinin hepsi dolu. Bu nedenle d orbitalleri arasında geçiş mümkün değil ve bu nedenle renksiz olmalı. Bu gerçekten doğrudur. İnsanlar metiyonin sentaz ile ilgili çalışmalarında, içinde çinko olduğunu yıllar yıllar sonra fark etti. İçinde Zn olduğunu kimse bilmiyordu çünkü görünmüyordu, bir rengi yoktu. İnsanlar uzun süre, içinde Zn olduğunu fark etmedi.

1530 yükseltgenme-indirgenme hakkında ne düşünüyorsunuz? Bu enzimde farklı yükseltgenme-indirgenme tepkimeleri mevcuttur. B12 vitamini Homosistein ile tepkimeye girerek Metionin oluşturur, B12 vitamini burada sembolik olarak çizilmiştir ve içindeki kobalta, metil grubu bağlıdır ve +3 yükseltgenme basamağındadır. Bu metil gruplarını homosisteine verdiği metionin oluştururken Co(I) e dönüşür. Co(I) halinde iken e kaybederek Co(II) haline döner. Burada sembolik olarak görmekteyiz. Sonra e daha alarak indirgenir bunu takiben metillenerek ilk haline geri döner, metil grubu S-adenozilmetionin den gelir. İlk haline geri dönmesi ve bu çevrimi sürdürebilmesi için vitaminin niçin indirgenmesi gerektiği hakkında düşünmemiz gerekir.

1610 Bunların redoks potansiyellerini biliyoruz. B12 vitamininin standart indirgenme potansiyeli -0.526 V dur. Flavodoksin B12 ye e verir. Bir protein olan flavodoksin başka bir B vitamini dir. Flavodoksin'in standart indirgenme potansiyeli -0.230 V dur. Bunun hakkında ne biliyorsunuz? Bunlardan hangisi daha iyi indirgeme ajanıdır yani indirgendir? 10 saniye daha.

1750 OK vitamin B12 daha iyi indirgendir. İndirgenme potansiyeli daha büyük bir negatif sayı ise burada indirgenmiş kısım daha iyi indirgenir. Diğer şeyleri indirgemek ve kendini yükseltmek ister. Bu ilginçtir. Çünkü etrafta başka bir yol yoksa, B12 vitaminini flavodoksini indirgemelidir. Bu işlemin niçin olmadığına bir bakalım. Bunun standart potansiyelini hesaplayabiliriz. Bu eşitliği kullanabiliriz, yani indirgenme eksi yükseltgenme..elimizdeki değerleri formülde yerine koyalım. $-0.526 - (-0.23) = -0.296$ V. Bu bize DeltaE nin negatif

olduğunu gösterir. Bu tepkime istemli midir? Hayır. Çünkü negatif standart potansiyele sahipsen pozitif deltaG değerine sahipsin demektir. Bu da istemli olamaz.

Şimdide deltaG değerini hesaplayalım. deltaG eşittir eksi ϵ nun mol sayısı X Faraday sabiti X potansiyel farkı. Bu tek ϵ lu bir işlemdir, faraday sabitini ve hesapladığımız potansiyel farkını koyalım. Sonuç +28 kJ/mol. Daha önce bahsettiğim gibi, bu tepkimenin oluştuğunu biliyoruz. Çünkü eş zamanlı olarak sisteme ϵ girer, S-adenozilmetionin in yarımlama tepkimesi oluşur ve metil grubu verilir. Böylece katalitik döngü tamamlanmış olur. Bu işlem oldukça uygundur, çünkü deltaG değeri -37.6 kJ/mol dür. böylece istemsiz tepkimeyi de sürükler. Böylece vücutta istemli bir indirgenme yükseltgenme tepkimesi varsa, istemsiz tepkime de oluşacak demektir. OK Soru var mı? Yok.

1953 İstemsiz bir tepkimeyi katalizlemek için enerji isteyen hücreye ne denir? elektrolitik hücre. İstemli bir tepkimeyi katalizleyen hücreye ne denir? Galvanic, evet. Tekrar ediyorum. Akü söz konusu olduğunda yükseltgenme ve indirgenmenin bir önemi kalmaz, veya hücre içi proseslerden söz ediyorsak da aynı eşitlikler uygulanır. Asit-baz dengesi nedir?

2026 Özellikle, bu katalitik döngüde homosistein metionine dönüşür ve burada bir asit-baz kimyası vardır. Burada substrat Homosistein dir. Homosistein Protonlanmış halinin tepkimeleri ile ilgili gerçeklerden bahsedelim. Burada Homosistein molekülünün yapısı görülmektedir. Protonsuz Homosistein molekülünde S atomu üzerinde proton yoktur. Böylece S atomu üzerinde -1 yük meydana gelir. Buradaki S atomu üzerine bir metil grubu bağlanarak metionine dönüşür. Şimdi fizyolojik pH da, yani pH = 7.4 de, ne kadar protonsuz homosistein olduğunu bilmek isteriz.

2116 Burada, homosisteinin molekülünün ne kadarının proton kaybettiğini, ne kadarının protonlanmış halde kaldığını bilmek istiyorsak, homosistein'in pKa sı nedir sorusunu sormamız gerekir. evet gerçekten homosisteinin pKa sı nedir? protonlu ve protonsuz halinin ne kadar olduğunu hesaplayabilmemiz için buna ihtiyacımız vardır. Burada verildiği gibi pKa =10 dur. hiçbir hesaplama yapmadan önce, fizyolojik pH da ne kadar homosistein protonlu ne kadarı protonsuz olabilir? beklentinizi söyleyin. 10 saniye daha.

2257 Umarım, bahsetmişimdir, final sınavına asit-baz konusu dahil. Şimdi kısaca gözden geçirmemiz iyi olmuş. Şimdi matematiğine bir bakalım. eğer pKa ve pH değerleri verilmişse ve sizden protonlu maddenin protonsuz maddeye oranı isteniyorsa, Henderson-Hasselbalch

Eşitliğinin kullanabilirsiniz. Elimizdeki değerleri eşitlikte yerine koyarsanız, bu oranı yaklaşık olarak öngörebilirsiniz. Burada [HA] protonlu, [A⁻] ise protonsuz maddeyi simgelemektedir. Bu eşitlikte pH için 7.4, PKa için 10 değerini koyarsak, elde ettiğimiz oran 400/1 olur. Bu matematik çözümdür. Bildiklerimizi kullanarak bunu bir düşünelim. Kısaca gözden geçirelim. Cevap, serbest homosistein ortamda protonlu olarak bulunmaktadır olacaktır ve fizyolojik pH da reaktif değildir. Bu soru üzerinde biraz daha düşünelim. Bir şekil bugünkü ders notlarında yok. Ama bunu pek çok kez gördünüz. Şimdi 1 dakika göz atalım. Asit baz titrasyonları hakkında epey konuşmuştuk. Burada zayıf bir asit kuvvetli bir bazla titre edilmektedir. Başlangıçta bu zayıf asit problemidir. 2414 eşdeğerlik noktasında, bu zayıf baz problemidir. Çünkü ortamdaki kuvvetli asitin tamamını eşlenik bazına döndürdük. Ortama, başlangıçtaki asitin mol sayısının yarısı kadar baz ilave edildiğinde, zayıf asitin yarısı kadar eşlenik bazı oluşur ve bu noktada pH = pKa dır. Bu tampon bölgesinin tam orta noktasıdır. Tekrar edeyim. Tampon bölgesinde, zayıf asit ve onun eşlenik bazı mevcuttur. Az miktarda kuvvetli asit ve az miktarda baz ilavesine pH çok fazla değişmez. pH eğrisi, tampon bölgesinde bir düzlük oluşturur. Bunun üzerinde düşünecek olursak, pH, pKa nın altına ise, burada çoğu protonunu kaybetmemiştir, Eğer pH, pka nın üzerinde ise, çoğu protonunu kaybetmiştir. Şimdi elinizdeki notlarda bulunan şekle bir bakalım ve üzerinde düşünelim. pH = pKa olduğunda, protonsuz mol sayıları ile protonlu mol sayıları birbirine eşittir. pH değeri pKa dan daha büyükse, protonsuz mol sayısı daha fazladır. pH değeri Pka dan daha küçükse, protonlu mol sayısı daha fazla olacaktır. Verdiğin özel örnekte, pKa =10 ve pH=7.4 dür. yani pH, pKa dan daha düşük olduğu için, ortamda çoğu protonlu bir şekilde durmaktadır. Matematik, sonucun, zaten 400:1 olduğunu söylemişti. Matematik yolunu kullanmasanız bile, fizyolojik pH da protonlu halin daha fazla olacağını öngörebilirdik.

2605 Fakat bu enzimde bir sorun vardır. Çünkü sadece protonsuz homosistein asit özelliği gösterebilir. Serbest Homosisteinin pKa sı 10 ise, fizyolojik pH da buradaki tepkime oluşmaz gibi görünmektedir. Ama, gerçekte, enzim tepkimeyi katalizlemektedir. Bir şey, bu tepkimenin çok hızlı olarak ilerlemesini sağlar. Buradaki enzimin yaptığı, homosistein in Pka değerini düşürmektir. Homosistein enzime bağlandığında, PKa artık 10 değildir. Pka nın değeri 6 ya kadar düşer. Peki enzim bunu nasıl yapar? Burada devreye Zn girer. Zn, homosisteine bağlanır, Zn Lewis asidi gibi Homosistein ise ligant gibi davranır. Yani Zn akseptör , homosistein donör özelliği gösterir ve pKa yı değiştirir. Aslında pKa yı S atomundan bağlanarak değiştirir. Bir şeyden tekrar bahsetmek istiyorum.

2711 öğretim üyesi arkadaşlarımla akşam yemeğine gitmiştik, burada organik kimya dersini veriyorlardı. Başka bir iş adayı ile görüşme yapıyorduk. Bana baktılar ve şöyle dediler. Bu dönem organik kimya dersi verirken, öğrencilere pKa yı sormuşlar ve öğrenciler daha önce genel kimya dersinde pKa yı hiç görmediklerini söylemişler. Ben de büyük ihtimalle onlar benim dersimi almamışlardır dedim. Bunu unutmayın. özellikle Barbara Imperiali size pKa yı daha önce duyduunuz mu derse vereceğiniz cevap EVET olmalı. Teşekkür ederim.

2752 Burada pKa değişmiştir. Bu durumda ne olur? fizyolojik pH da pKa 6 olacaktır. Hesaplama yaparsak çok farklı bir oran elde ederiz. Oran 400/1 iken 1/25 olur. fizyolojik pH da Homosistein'in çoğu protonunu kaybeder ve bu aktif olduğu anlamına gelir. Şimdi buna geri dönelim. pKa şimdi 6 dır. Ve fizyolojik pH bu değer üzerinde. Bu nedenle ortamda protosuz hali, protonlu halinden daha fazla olacaktır. Bu tür şeyleri akla uygun bir şekilde halledebilirsiniz.

Şimdi bir şey sormalıyım. Beraberliği bozacak bir soruya ihtiyacımız yok. Ders sonunda, kazananı ilan edeceğim. Önce kimyasal dengeye bir bakalım. KİMYASAL DENGE. Şimdiye kadar kimyasal denge hakkında çok konuştuk. Ama enzimler pek çok konformasyona sahiptir. Tepkime esnasında enzimler şeklini değiştirir. Enzimin çeşitli konformasyonları birbiri ile dengededir. Enzimin kendisi farklı konformasyonları ile dengededir. Burada enzimin çeşitli halleri görülmektedir. Enzimin homosistein ile tepkimeye girmesi gerekir. Ayrıca metiltetrahidrofolat ve S-adenozilmetionin ile de tepkime vermesi gerekir. Bu enzimin yapısına bakacak olursak, Burada yeşil renkli kısım B12 vitaminidir. Kırmızı metil grubunu gösterir. Metil grubu biraz gömülmüştür ve burada güç bela görülmektedir. metiltetrahidroflattan bir tane metil grubu alması gerekir. Ayrıca S-adenozilmetionin den de bir metil grubu almalıdır.

2948 bahsettiğimiz tepkimelerin olması için enzimde hiç oda yokmuş gibi görünmektedir. Bunlar ,yapıda bazı değişimlerin olması gerektiğinin bir işaretidir. Burada Metiyonin sentaz enziminin başka bir resmi görünmektedir. Burada B12 vitamini yeşil renklidir. Metil grubu kırmızıdır. Bu resimde proteinin tamamı görünmektedir. B12 nin kimyasını sergileyebilmesi için buradan çıkması gerekir. Aslında deneysel veriler B12 nin buradan hareket ettiğini göstermektedir. Bu şu anlama gelir. Enzim birden çok yapıya sahip olmalıdır. Yani enzim modülerdir. Burası B12 vitamininin bağlandığı bölgedir. B12 nin hareket etmesi gereken kısmına "metil-şapkası" adı verilir. Bunun etkileşime girmesi gerekir. B12 vitamini folat bölgesi

Homosistein bölgesi ve aktivasyon bölgesi ile etkileşime girmelidir. En azından dört farklı yapıda bulunması gerekir. Bu dört farklı yapı birbiri ile dengededir. Kırmızı B12 nin üst bölgesinin, folat grubu ile etkileşmesi için birinci yapıda olması gerekir. İkinci yapıda B12 sarı renkli Homosisteine bağlanır. Üçüncü yapı dinlenme halindedir. Sonra aktifleşmeye ihtiyaç duyar ve dördüncü yapıyı oluşturur. Bu yapıların hepsi, birbiri ile dengededir. Devamlı hareket halindedir, diğer bir deyişle enzim dinamiktir. Bu şu anlama gelir, enzim kimyası dinamiktir. Vücuttaki kimya katı halde değildir. Vücuttaki kimya çözelti içinde oluşur.