

Üremede Enzimler

Enzim Nedir?

Bir kimyasal tepkimeye sebep olan ve onu hızlandıran, çoğunlukla Protein yapısında olan organik maddeye enzim denir.

Canlı hücrelerde gerçekleşen yıkım ve yapım tepkimelerinin hepsine metabolizma denir. Kimyasal tepkimenin başlayabilmesi ve devam etmesi için tepkimeye girecek moleküllerin aktivasyon enerjisi denilen enerji engelini aşması gerekir.

Aktivasyon enerjisi, bir kimyasal tepkimenin başlayabilmesi için gerekli olan en düşük enerji miktarıdır. Aktivasyon enerjisi engelini aşılması katalizör kullanılmasıyla sağlanır.

Kimyasal tepkimeye girecek moleküller hareket halindedir ve birbirleri ile çarpışmaktadır. Moleküllerin ısıtılması ile hareket enerjileri yükseltilir. Böylece moleküller birbirleri ile daha sık çarpışarak tepkimeye girmeleri kolaylaşır. Ancak Canlı sistemlerde kimyasal tepkimelerin çoğu hücrede meydana gelir. Tepkime sırasında açığa çıkan yüksek ısı, proteinlerin yapısını bozacağından, canlıya zarar verir. Hücrede kimyasal tepkimelerin olabilmesi için, enerji engeli biyolojik katalizör (**enzim**) kullanılarak aşılabılır. Katalizör, kimyasal tepkimeye girerek tepkimeyi hızlandıran ve tepkime sonunda hiçbir değişikliğe uğramadan çıkan maddedir. Canlı sistemlerdeki katalizörlere **enzim** denir.

Enzimler, biyokimyasal tepkimeye girecek molekülleri aktifleştirerek tepkimenin düşük enerji düzeyinde başlamasını sağlar.

1. Enzimlerin Yapı ve Görevleri

Enzimler, canlı hücrelerde üretilen özel proteinlerdir. Proteinler hücrede, DNA'daki kalıtsal bilgiye (gen) göre sentezlenir. Enzimlerin proteinden oluşan kısmına apoenzim denir. Pepsin, üreaz gibi bazı enzimler yalnız proteinden oluşur (basit enzim). **Enzimlerin** çoğunda ise vitamin ya da mineralden oluşan, aktifleştirici kısım vardır (bileşik enzim). Bu kısım vitaminden oluşmuş ise koenzim, mineralden oluşmuş ise kofaktör adını alır. Nikotinamit adenin dinükleotit (NAD), Flavin adenin dinükleotit (FAD), Nikotinamit adenin dinükleotit fosfat (NADP) gibi Hidrojen taşıyan moleküller koenzim olarak görev yapar. Koenzimlerin esas bileşenleri özellikle B grubu vitaminlerdir. Kofaktör, inorganik özellikteki yardımcı kısımdır. Ca^{+2} , Mg^{+2} , Zn^{+2} , K^{+} , Na^{+} , Cu^{+2} , Fe^{+2} gibi metal iyonları birçok enzimde kofaktör olarak iş görür. Sitokromlar ve ferrodoksin, kofaktör bulunduran enzimlerdendir. **Enzimlerin** esas iş yapan bölümü koenzim ya da kofaktör kısmıdır ve enzimin protein olan bölümüne göre daha küçüktür. **Enzimin** hangi maddeye etki edeceğini protein kısmı belirler.

Apoenzim ile koenzimin birlikte oluşturduğu gruba, tam **enzim** anlamına gelen holoenzim denir.

Bir holoenzim aşağıda görüldüğü gibi şematize edilebilir.

Enzimlerin özellikleri

1. **Enzim**in etki ettiği maddeye substrat (etkinen madde) denir. Enzim, substrat ilişkisi Anahtar ile kilidin uyumuna benzer. **Enzim** molekulunde aktif bølge denilen özel bir bölüm bulunur. **Enzim**, substratına geçici olarak aktif bölgeden bağlanır ve **enzim-substrat bileşiği** (ES) meydana gelir. Substrat bir ya da iki ürüne dönüşür.
2. **Enzimler** genellikle çift yönlü çalışır (tersinirdir).
3. Her hücrede tepkime çeşidi kadar **enzim** çeşidi vardır.
4. Bir apoenzim çeşidi, belirli bir koenzim ya da kofaktörle birlikte çalışır. Fakat bir koenzim ve kofaktör, birden fazla apoenzimle çalışabilir. Bu nedenle apoenzim çeşidi, kofaktör ve koenzim çeşidinden daha fazladır.
5. **Enzimler** çok hızlı çalışır. Örneğin, üre, **enzim** olmadan hidroliz olayı ile yüz yılda parçalanabilir. Ancak bir üreaz enziminin varlığında saniyede 30 000 üre molekülü parçalanabilir.
6. **Enzimler** kimyasal tepkimelerden değişmeden çıkar; tekrar tekrar kullanılır. Bir süre sonra yapısı bozulan **enzimler** parçalanır ve hücrede yeniden üretilir.
7. **Enzimler** hücrede takım hâlinde çalışır. Bir **enzimin** etki ettiği tepkimenin ürünü, kendinden sonra gelecek **enzimin** substratı olabilir. Örneğin, nişasta parçalanırken amilaz **enziminin** ürünü olan maltoz, maltaz **enziminin** substratını oluşturur.
8. **Enzimler** aktif ya da inaktif durumda olmalarına göre adlandırılır. **Enzim** inaktif durumda ise, substratının sonuna ya da katalizlediği tepkimenin sonuna "jen" eki getirilerek adlandırılır, örneğin, kimotripsinojen, pepsinojen vb. **Enzim** aktif durumda ise, substratının sonuna ya da katalizlediği tepkimenin sonuna "az" eki getirilerek adlandırılır. Örneğin, oksidaz, proteaz, lipaz, ribonükleaz vb. Bunun yanında enzimlerin adlandırılmasında ve sınıflandırılmasında enzim komisyonu ilkeleri de dikkate alınmaktadır.

2. Enzimlerin Biyolojik Önemi

Diğer Canlılarda olduğu gibi insan da organik ve inorganik maddelerden oluşur. Hücrelerde organik ve inorganik maddeler biyokimyasal tepkimelerle sürekli değişir. Bu nedenle **enzimler** canlı yaşamında çok önemlidir. Örneğin, organik Molekül olan amino asitlerden protein sentezlenmesi **enzimler** aracılığıyla olur. Solunum ve Fotosentez olayları da **enzimlerin** yardımıyla gerçekleşir. Bütün bu olaylar olurken canlı büyür, hareket eder, hücre ve dokuları yenilenir.

Eğer **enzimler** olmasaydı, biyokimyasal tepkimelerin çoğu ya hiç olmazdı ya da son derece yavaş gerçekleşirdi.

Enzimler vücuttaki kimyasal tepkimeleri gerektiği gibi hızlandıran, ancak bu tepkime sırasında yapısal değişikliğe uğramayan birer katalizördür.

Vücutta hangi tip **enzimlerin** sentezleneceğine ilişkin bilgileri genler taşır. Hücrede DNA, RNA ve ATP sentezi için gerekli olan **enzimlerin** üretilmemesi hücrenin ölümüne neden olur. Bazı enzimlerin eksikliğine bağlı olarak da çeşitli metabolik hastalıklar ortaya çıkabilir. Örneğin; fenilketonüri zihinsel özür yaratan, kalıtsal, metabolik bir hastalıktır.

Enzimler hücrede üretilmesine rağmen hücre dışında da çalışabilir. Bu alan konumuz dışındadır. Ancak çeşitli sanayi dallarında enzimlerden yararlanıldığını bilmek, enzim konusunun ne kadar geniş bir alanı kapladığını kavramak açısından önemlidir. Örneğin, bazı

lekeleri temizlemek için üretilen "biyolojik" katkılı deterjan ve temizleme tozlarında, çeşitli laboratuvar denemelerinde, gıda sanayiinde, in vitro sindirim denemelerinde, ilaç yapımında vs bazı yapay **enzimler** kullanılmaktadır.

3. Enzimlerin Çalışmasına Etki Eden Etmenler

Sıcaklık: Enzimler protein yapısında olduğu için, ortamdaki sıcaklık değişmelerinden etkilenir. **Enzimler** belirli sıcaklıkta çalışır. **Enzimin** en iyi çalışabileceği sıcaklığa optimum sıcaklık denir (30-35 °C). Daha düşük ve daha yüksek Sıcaklık, **enzimlerin** çalışma hızını azaltır. **Enzimlerin** yapısı yüksek Sıcaklıkta tamamen bozulurken, düşük sıcaklıkta bozulmaz. Soğuk, **enzimin** yapısını bozmadığı için, dondurmak suretiyle besin maddelerinin saklanması, **enzimlerin** inaktif hâle geçirilmesiyle sağlanır.

pH derecesi : Her **enzimin** en iyi çalıştığı optimum bir pH aralığı vardır. Genellikle **enzimler** pH'nin 7 olduğu ortamlarda en iyi çalışırken bazıları farklılık gösterir. Örneğin, insanda pepsin pH= 2 ortamda, tripsin pH=8.5 olan ortamda en iyi çalışır.

Enzim Yoğunluğu: Ortamda yeterli substrat varsa, **enzim** yoğunluğu arttıkça tepkimenin hızı da artar.

Substrat yoğunluğu: Enzim miktarının sabit tutulduğu bir ortamda substrat yoğunluğu arttıkça, tepkimenin hızı da artar. Tepkime hızı en yüksek noktaya eriştikten sonra sabit kalır(Grafik 3.5). Çünkü **enzim** substrat ile iyice doymuştur.

Substrat yüzeyi: Enzim etkinliği substratın dış yüzeyinden başladığı için, substrat yüzeyi arttıkça tepkimenin hızı da artar.

Su: Enzimler, etkilerini su içinde gösterdiklerinden ortamın su yoğunluğu **enzimlerin** etkinliğini değiştirir. Genellikle su yoğunluğu %15' in altında olan ortamlarda **enzimler** görev yapamaz. Bitki tohumunun kuru ortamda çimlenememesinin nedeni budur. Besinlerin kurutularak saklanması da bu esasa dayanır.

Diğer kimyasal maddelerin etkisi: Bazı maddeler **enzimlerin** etkinliğini artırır. Bu maddelere aktivatör madde denir. Örneğin, mide hücreleri tarafından üretilen pepsinojen, ancak hidroklorik Asit (HCl) ile aktifleşirse çalışabilir.

Bunun yanı sıra, pankreas hücrelerinden üretilen tripsinojenin ince bağırsaktaki enterokinaz enzimi ile aktive edilmesinde olduğu gibi, bazı **enzimlerin** etkinliğini artıracak yeni bir **enzimin** eklenmesi gerekebilir.

Bazı maddeler de **enzimlerin** etkinliğini durdurur. Bunlara inhibitör madde denir. Siyanür, kurşun, civa gibi ağır metal iyonları inhibitör maddelerdir.

Protein yapıları farklı ama katalizledikleri reaksiyonlar aynı olan enzimlere izoenzim denir. Bunlara kalp ve kas Laktat dehidrogenaz enzimi örnektir.

Enzimlerin sınıflandırılması ve adlandırılması

Enzim Komisyonu numarası (EC numarası) enzimleri katalizledikleri kimyasal reaksiyonlarına bağlı bir numaralandırma sistemidir. Enzim adlandırma sistemi sonucunda her EC numarası ona karşılık gelen enzim için bir isimle eşlendirilmiştir.

Her enzim kodu "EC" harflerini izleyen, noktalarla ayrılmış dört sayıdan oluşur. Bu numaralar enzimin gittikçe daha ince sınıflandırmasına karşılık gelir. Örneğin, tripeptit amino peptidaz enziminin kodu "EC 3.4.11.4"dür, bu sayılar şu enzim gruplarını belirtir: EC 3 enzimleri hidrolazlardır (bir molekülü parçalamak için suyu kullanan enzimler), EC 3.4 peptit bağına etki eden hidrolazlardır, EC 3.4.11 enzimleri bir polipeptidin amino ucundaki amino asidi ayırırlar, ve EC 3.4.11.4 enzimleri tripeptitlerin amino ucunu keserler.

E . C . 1 . 1 . 1 . 49. Bu sınıflandırmada; E: enzimi, C: sınıflandırmayı, 1: sınıfı, 1: alt sınıfın etkilediği bağı, 1: Akseptörü, 49: enzimin sıra numarasını ifade etmektedir.

Tablo 1. Enzimlerin Enzim Komisyonu (EC) ilkelerine ve katalizledikleri reaksiyonlara göre sınıflandırılması

Grup	Katalizlenen Reaksiyon	Tipik reaksiyon	Örnek enzim(ler), basit isimleriyle
EC 1 <i>Oksidoredüktazlar</i>	Yükseltgenme/indirgenme reaksiyonlarını katalizleme; bir maddeden öbürüne H ve O atomları veya elektronların aktarımı.	$AH + B \rightarrow A + BH$ (B indirgenmiş) $A + O \rightarrow AO$ (A yükseltgenmiş)	Dehidrojenazlar (redüktaz; gliseraldehid dehidrojenaz), Oksidaz (aldehid oksidaz)
EC 2 <i>Transferazlar</i>	Bir fonksiyonel grubun bir bileşikten diğerine aktarımı. Grup metil-, acil-, amino- veya fosfat olabilir. Yani Grup transferi reaksiyonlarını katalizleyen enzimler. Elektron transferi yaparlar.	$AB + C \rightarrow A + BC$	Transaminaz, kinaz, transketolaz, metil transferaz
EC 3 <i>Hidrolazlar</i>	Hidroliz yoluyla bir substrattan iki ürünün oluşması. Hidrolitik veya hidrolitik reaksiyonları katalizleyen enzimler. Suyun uzaklaştırılması veya eklenmesi reaksiyonlarına katılırlar.	$AB + H_2O \rightarrow AOH + BH$	Lipaz, amilaz, peptidaz, estera, üreaz, fosfataz,
EC 4 <i>Liyazlar</i>	Substratlardan hidrolitik olmayan yolla grupların eklenmesi veya alınması. C-C, C-N, C-O veya C-S bağları kopabilir. Çifte bağlara grup ekleyen veya bunlardan grup ayıran enzimlerdir.	$RCOOH \rightarrow RCOH + CO_2$	karbonik anhidraz, dekarboksilaz, aspartat amonyak liyaz
EC 5 <i>İzomerazlar</i>	Molekül içi değişiklikler, yani tek molekülde izomerleşmeler. İzomerizasyon reaksiyonları katalizleyen enzimler.	$AB \rightarrow BA$	İzomeraz, mutaz, rasemaz, epimeraz
EC 6 <i>Ligazlar</i>	ATP parçalanmasıyla eş zamanlı olarak yeni C-O, C-S, C-N veya C-C bağların oluşumu sonucu iki molekülün birleşmesi. ATP'nin parçalanması ile bağ yapan enzimlerdir: ATP veya diğer fosfatlardan yararlanarak, bunlardaki pirofosfat bağının parçalanması sonucu iki molekül arasındaki yeni bağların meydana gelmesini sağlayan enzimlerdir. Sentez sonucu C-O; C-S; C-N veya C-C bağları kurarlar.	$X + Y + ATP \rightarrow XY + ADP + P_i$	Sentetaz, piruvat karboksilaz

Aslında EC numaraları enzimleri değil, enzimlerce katalizlenen reaksiyonları belirtirler. Eğer farklı enzimler (örneğin farklı organizmalarda bulunan) aynı reaksiyonu katalizlerlerse aynı EC numarasını alırlar. Uniprot tanımlayıcıları her bir proteini amino asit dizine göre tek olarak belirler. Enzim isimlendirme sisteminin geliştirilmesine 1955'te, Brüksel'deki Uluslararası Biyokimya Kongresinin Enzim Komisyonunu kurmasıyla başlandı. İlk sürüm 1961'de yayımlanmıştır. Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliğinin 1992'de yayımlamış olduğu şimdiki altıncı sürümde 3196 farklı enzim vardır.

• Uluslararası Biyokimya Birliği'nin enzim komisyonunca 1961'de yayımlanan karara göre enzimler 6 gruba ayrılır. Bu gruplamada enzimler katalizledikleri reaksiyonlara göre adlandırılırlar. Birçok enzim – az eki alır. Üreaz veya DNA Polimeraz gibi. Enzimlerin EC numaralarına ve alt kategorilerine göre sınıflandırılması aşağıda detaylı olarak verilmiştir.

1 Oksidoredüktazlar (EC 1) (Oksidoredüktaz)

- 1.1 Kategori: EC 1.1 (vericinin CH-OH grubu üzerinde etkir (alkol oksidoredüktazları))
- 1.2 Kategori: EC 1.2 (vericinin okso veya aldehit grubu üzerinde etkir)
- 1.3 Kategori: EC 1.3 (vericinin CH-CH grubu üzerinde etkir (CH-CH oksidoredüktazları))
- 1.4 Kategori: EC 1.4 (vericinin CH-NH₂ grubu üzerinde etkir (amino asit oksidoredüktaz, monoamine oksidaz gibi))
- 1.5 Kategori: EC 1.5 (vericinin CH-NH grubu üzerinde etkir)
- 1.6 Kategori: EC 1.6 (NADH or NADPH üzerinde etkir)
- 1.7 Kategori: EC 1.7 (diğer azotlu vericiler üzerinde etkir)
- 1.8 Kategori: EC 1.8 (vericinin bir kükürt grubu üzerinde etkir)
- 1.9 Kategori: EC 1.9 (vericinin hem grubu üzerinde etkir)
- 1.10 Kategori: EC 1.10 (difenol ve ilişkili bileşikler üzerinde etkir)
- 1.11 Kategori: EC 1.11 (alıcı olarak peroksit üzerinde etkir (peroksidazlar))
- 1.12 Kategori: EC 1.12 (alıcı olarak hidrojen üzerinde etkir)
- 1.13 Kategori: EC 1.13 (moleküler oksijen eklenmesi yoluyla tek bir verici üzerinde etkir (oksijenazlar))
- 1.14 Kategori: EC 1.14 (moleküler oksijen eklenmesi yoluyla bir çift verici üzerinde etkir)
- 1.15 Kategori: EC 1.15 (alıcı olarak süperoksit radikali üzerinde etkir)
- 1.16 Kategori: EC 1.16 (metal iyonlarını yükseltger)
- 1.17 Kategori: EC 1.17 (CH veya CH₂ grupları üzerinde etkir)
- 1.18 Kategori: EC 1.18 (verici olarak demir-kükürt proteinleri üzerinde etkir)
- 1.19 Kategori: EC 1.19 (verici olarak indirgenmiş flavodoxin üzerinde etkir)
- 1.20 Kategori: EC 1.20 (vericilerde fosfor veya arsenik üzerinde etkir)

- 1.21 Kategori: EC 1.21 (X-H ve Y-H üzerinde etkiyerek X-Y bağı oluşturur)
- 1.22 Kategori: EC 1.97 (diğer oksidoredüktazları içerir)

2. Transferazlar (EC 2) (Transferaz)

- EC 2.1 bir karbonlu gruplar aktaran enzimleri içerir (örneğin metiltransferazlar)
- EC 2.2 aldehit veya keton grupları aktaran enzimler içerir (transketolaz ve transaldolazlar)
- EC 2.3 asil grupları aktaran enzimler içerir (asiltransferazlar)
- EC 2.4 glikozil grupları aktaran enzimleri içerir (glikoziltransferazlar)
- EC 2.5 metil grubu haricindeki alkil ve aril gruplarını aktaran enzimleri içerir
- EC 2.6 azotlu gruplar aktaran enzimleri içerir (transaminazlar)
- EC 2.7 fosforlu gruplar aktaran enzimleri içerir (polimeraz ve kinazlar da dahil olmak üzere genel olarak fosfotransferazlar)
- EC 2.8 kükürtlü gruplar aktaran enzimler içerir (kükürttransferaz ve sulfotransferazlar)
- EC 2.9 selenyumlu gruplar aktaran enzimler içerir

3. Hidrolazlar (EC 3) (Hidrolaz)

- EC 3.1: ester bağı (esterazlar: nükleaz, fosfodiesteraz, lipaz, fosfatazlar)
- EC 3.2: şekerler (glikozilazlar/DNA glikozilazlar, glikozit hidrolazlar)
- EC 3.3: eter bağları
- EC 3.4: peptit bağları (proteaz/peptidazlar)
- EC 3.5: karbon-azot bağları, peptit bağları hariç
- EC 3.6: asit anhidritler (asit anhidrit hidrolazlar, helikaz ve GTPazlar dahil olmak üzere)
- EC 3.7: karbon-karbon bağları
- EC 3.8: halojenür bağları
- EC 3.9: fosfor-azot bağları
- EC 3.10: kükürt-azot bağları
- EC 3.11: karbon-fosfor bağları
- EC 3.12: kükürt-kükürt bağları
- EC 3.13: karbon-kükürt bağları

4. Liyazlar (EC 4) (Liyaz)

- EC 4.1 karbon-karbon bağlarını kesen liyazları içerir, dekarboksilazlar (EC 4.1.1), aldehit liyazlar (EC 4.1.2), okso asit liyazlar (EC 4.1.3) ve diğerleri (EC 4.1.99) gibi
- EC 4.2 karbon-oxygen bağlarını kesen liyazları içerir, dehidratazlar gibi
- EC 4.3 karbon-azot bağlarını kesen liyazları içerir

- EC 4.4 karbon-kükürt bağlarını kesen liyazları içerir
- EC 4.5 karbon-halojenür bağlarını kesen liyazları içerir
- EC 4.6 fosfor-oksijen bağlarını kesen liyazları içerir, adenilat siklaz ve guanilat siklaz gibi
- EC 4.99 diğer liyazları içerir, ferrokeltaz gibi

5. İzomerazlar (EC 5) (İzomeraz)

- EC 5.1, rasemizasyon katalizleyen enzimleri (rasemazlar) ve epimerizasyon katalizleyen enzimleri (epimerazları) içerir
- EC 5.2, geometrik izomerlerin izomerizasyonunu katalizleyen enzimleri (cis-trans izomerazları) içerir
- EC 5.3, intramoleküler (molekül içi) oksidoredüktazları içerir
- EC 5.4, intramoleküler transferazları (mutazları)
- EC 5.5, intramoleküler liyazları içerir
- EC 5.99, diğer izomerazları içerir (topoizomerazlar dahil)

6. Ligazlar (EC 6) (Ligaz)

- EC 6.1 karbon-oksijen bağları oluşturan ligazları içerir
- EC 6.2 karbon-kükürt bağları oluşturan ligazları içerir
- EC 6.3 karbon-azot bağları oluşturan ligazları içerir (argininosuksinat sentetaz dahil)
- EC 6.4 karbon-karbon bağları oluşturan ligazları içerir
- EC 6.5 fosforik ester bağları oluşturan ligazları içerir
- EC 6.6 azot-metal bağları oluşturan ligazları içerir

Bunun yanında enzimler etkiledikleri maddenin (substrat) sonuna “az” eklenerek adlandırılır:

- Sükroz Sükraz
- Lipidler Lipaz
- DNA DNaz
- Proteinler Proteaz
- Hidrojen koparılması Dehidrogenaz
- Fosfat koparılması Fosfataz

Bunun yanında enzimlerin isimlendirilmeleri özelleşmeleri hesaba katılarak da düzenlenmiştir. Örneğin;

- Ksantin oksidaz: Hipoksantini ksantine ve ksantini ürik asite oksitler.
- Lesitin-Hidrolaz: Lesitin'in hidrolizini katalizler.
- Amino-transferaz: Transaminasyonu katalizler.

- Bu isimlendirme, çoğunlukla isim kökünün (sonundaki) bir kısmı kaldırılarak basitleştirilir. Örneğin; Lesitin hidrolaz yerine -----> Lesitinaz.

- Amino transferaz yerine -----> Transaminaz

- Invertaz : Sakkaroz-hidrolaz.

Kinaz : Fosforil-transferaz (=fosforilazlar)

- Katepsin: Lizozomların proteazları.

- Ayrıca kısaltmalar da kullanılabilir; G6PD = Glikoz-6-fosfat dehidrojenaz gibi.

Örneğin: Sınıflandırma numarası; EC 1.1.1.1 1 Alkol dehidrojenaz İlk 1 sayısı: enzimin oksido-redüktaz sınıfına dahil olduğunu gösterir. İkinci 1 sayısı: Verici donör maddenin CH-OH grubu üzerine etki yaptığını Üçüncü 1 sayısı: Akseptör olarak NAD ve NADP'den yararlandığını. Dördüncü 1 sayısı: Doğrudan enzimin sistemik adı olan Alkol-NAD Oksidoredüktazı açıklar.

- Enzim komisyonunca, her enzim için kullanışlı ve kısa bir isim, enzimin katalize ettiği reaksiyonu belirleyen bir sistemik isim ve enzimin durumunu kesinlikle ortaya koyan sınıflandırma numarası verilmiştir.

- Enzimlerin sınıflandırılmalarında 4 diziden oluşan sayılar kullanılmaktadır. Dizide yer alan birinci sayı, enzimin hangi sınıfa mensup olduğunu gösterir. İkinci ve üçüncü sayılar, alt ve daha alt sınıfları açıklar. Dördüncü sayı 3. sayı ile ifade edilen alt sınıftaki seri numarasını belirtir.

Enzimler katalitik RNA molekülleri hariç hepsi protein yapısındadır. Enzimlerin katalitik aktiviteleri doğal protein konformasyonlarına bağlıdır. Eğer denatüre edilir (3 boyutlu yapısının bozulması) veya alt üniteleri ayrılırsa, katalitik aktivitelerini kaybederler. Eğer enzim aminoasit birimlerine ayrılırsa katalitik aktiviteleri yok edilir.

- Primer, sekonder, tersiyer ve kuarterner yapıları katalitik aktiviteleri için önemlidir. Enzimlerin molekül ağırlığı 12,000 ila 1,000,000 sınırları arasında değişmektedir.

- Bazı enzimler aktiviteleri için sahip oldukları a.asitlerin dışında herhangi bir kimyasal gruba ihtiyaç duymazlar.

- Bazıları ise kofaktör olarak adlandırılan bir veya daha fazla Fe⁺² Mg⁺² Mn⁺² veya Zn⁺² gibi inorganik iyon veya koenzim olarak adlandırılan kompleks organik veya metalloorganik moleküllere ihtiyaç duyar.

E.C.1.4.3.6 gibi.

Enzimler genellikle protein yapısındadır. Katalitik RNA molekülleri dışında bütün enzimler proteindir.

- Katalitik aktiviteleri doğal protein konformasyonlarına bağlıdır. Eğer denatüre edilir (3 boyutlu yapısının bozulması) veya alt üniteleri ayrılırsa, katalitik aktivitelerini kaybederler. Eğer enzim aminoasit birimlerine ayrılırsa katalitik aktiviteleri yok edilir.

- Primer, sekonder, tersiyer ve kuarterner yapıları katalitik aktiviteleri için önemlidir.

Enzimler 12,000 ila 1,000,000 molekül ağırlığı arasındadır.

- Bazı enzimler aktiviteleri için sahip oldukları amino asitlerin dışında herhangi bir kimyasal gruba ihtiyaç duymazlar.

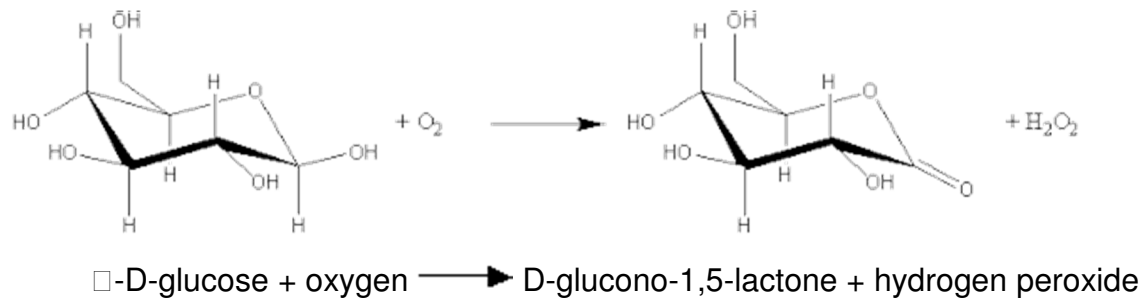
- Bazıları ise kofaktör olarak adlandırılan bir veya daha fazla Fe^{+2} Mg^{+2} Mn^{+2} veya Zn^{+2} gibi inorganik iyon veya koenzim olarak adlandırılan kompleks organik veya metalloorganik moleküllere ihtiyaç duyar.

Enzimler katalizledikleri reaksiyonlara göre adlandırılır

- Birçok enzim –az eki alır. Üreaz veya DNA Polimeraz gibi.

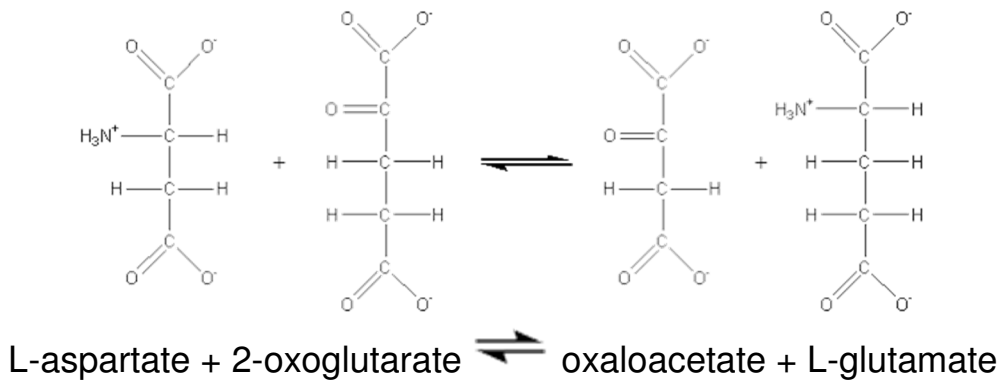
No. Sınıf Katalizlediği reaksiyon tipi

1. Oksidoredüktazlar: Moleküller arasında transfer edilen oksijen veya hidrojen atomları veya elektronlarının yer aldığı redoks (indirgenme-yükseltgenme) reaksiyonlarına katılan enzimlerdir. Bunlar yaygın olarak dehidrogenazları (hidrid transferi), oksidazları (oksijen molekülüne elektron transferi) ve peroksidazları (peroksida elektron transferi) içermektedir. Örneğin glükoz oksidaz (EC1.1.3.4 , sistematik ismi β -D-glukoz:oksijen 1-oksidoreduktazdır).



Şekil 1. Oksidoredüktazların kimyasal yapısı

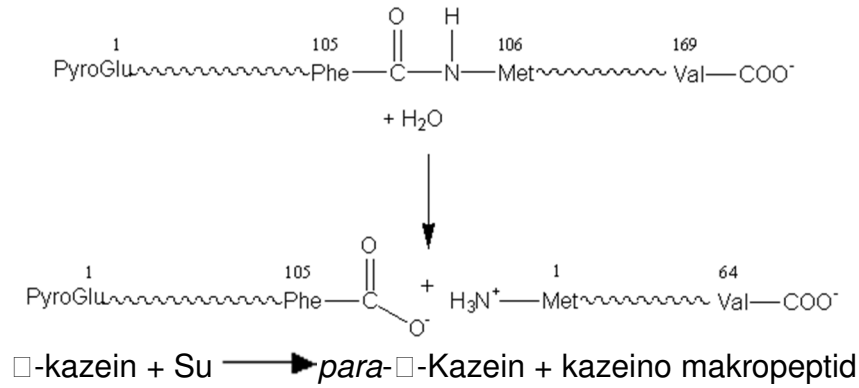
2. Transferazlar: iki molekül arasında bir atom veya atom grubunun (örneğin, acyl-, alkyl-, ve glycosyl- gibi) transferini katalizleyen enzimlerdir. Fakat bu transferler diğer gruplarda sınıflandırıldığı gibi (örneğin, oksidoredüktazlar ve hidrolazlar) çıkarılırlar. (sistemik ismi EC 2.6.1.1; L-aspartat: 2-oksoglutarat aminotransferaz; bu glutamioksalasetik transaminaz veya basitçe GOT olarak da isimlendirilir.)



Şekil 2. Transferazların kimyasal yapıları

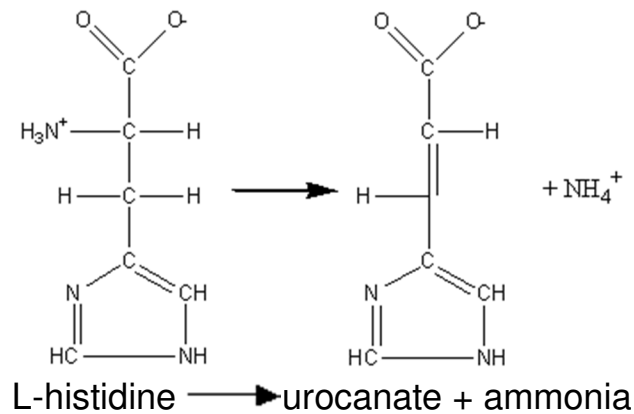
3. Hidrolazlar: Hydrolazlar su yıkımı ve bunların geri dönüşüm reaksiyonlarını içermektedir. Bu en yaygın olarak enzim teknolojisi alanındaki enzim sınıflandırılmasında karşılaşırlar. Esterazlar, glikosidazlar, lipazlar ve proteazları içermektedir. Örneğin şimosin veya kimosin

(sistemik ismi EC 3.4.23.4; sistemik isim belirtilmemiş olup rennin olarak da isimlendirilmektedir.)



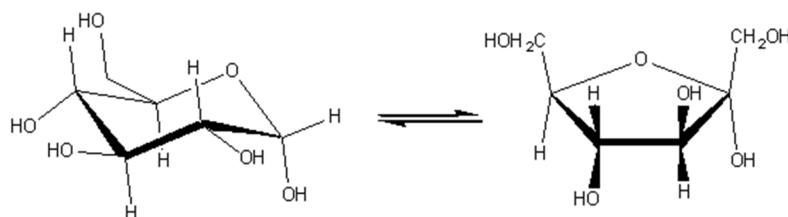
Şekil 3. hidrolazların kimyasal yapıları

4. Lyazlar: Bir substrattan bir grup atomun uzaklaştırılması reaksiyonlarındaki eliminasyona katılan enzimlerdir. Çift bağlara grupların ilavesi, veya grupların uzaklaştırılmasıyla çift bağların oluşturulması. Bu aldolazları, dekarboksilazları, dehidratazları ve bazı pektinazları içerir fakat hidrolazları içermez. Örneğin, histidin amonia-lyaz (Sistematik ismi EC 4.3.1.3; L-histidin amonia-lyaz, histidaz olarak da isimlendirilir.)



Şekil 4. Lyazların kimyasal yapıları

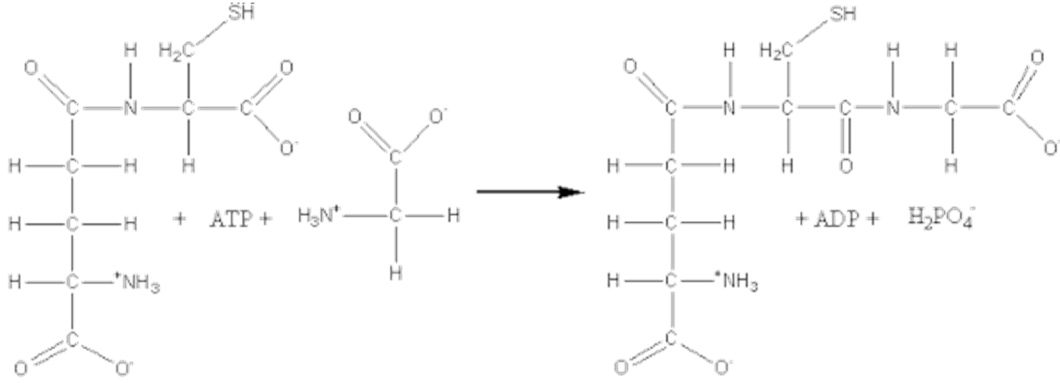
5. İzomerazlar: Moleküler izomerizasyonu katalizlerler ve epimerazları, rasemazları ve hücre içi transferazları içermektedir. Molekül içine grupların transferi ile izomerik formların oluşturulmasını sağlarlar. Örneğin, Ksiloz izomeraz (sistematik simi EC 5.3.1.5; D-ksiloz ketol-izomeraz, yaygın olarak glikoz izomeraz olarak isimlendirilir).





Şekil 5. İzomerazların kimyasal yapıları

6. Ligazlar: Sentetazlar olarak da bilinirler. ATP hidrolizi ile C-C, C-S, C-O, ve C-N bağlarının oluşumunu sağlarlar. Bir nükleosit trifosfatın hidrolizi ile birlikte iki molekülü bir araya bağlayan kovalent bir bağın oluşumuna katılan nispeten küçük bir grup enzimlerdir. Örneğin glutatyon sentaz (sistemik ismi EC 6.3.2.3, γ -glutamil-L-sistin:glisin ligaz (ADP oluşumu) glutatyon sentetaz olarak da isimlendirilir.).



Şekil 6. Ligazların kimyasal yapıları

Enzimler Nasıl çalışır?

- Biyolojik reaksiyonlar, besinlerin parçalanması, sinir uyarılarının gönderilmesi, kasılması gibi olaylarda gereklidir. Aksi durumda bu reaksiyonlar çok yavaş ilerler.
- Biyolojik ortamlarda reaksiyonlar çok hızlıdır ve enzim, substrat ve ürün için uygun koşulları sağlar.
- Enzimin substratı ile reaksiyon verdiği bölge aktif bölge (aktif merkez) ve aktif bölgeye bağlanan molekül de substrat olarak adlandırılır.
- Aktif merkezdeki a.asitler ve bunların grupları substrat ile bağlanır ve kimyasal dönüşümü gerçekleştirir.
- S (substrat) ve P (ürün) arasında bir enerji bariyeri vardır: geçici stabil olmayan yüklerin oluşumu, fonksiyonel grupların aktarılması, bağların yeniden düzenlenmesi her iki yönlü olarak enerji gerektirir.
- Molekülün bu yüksek enerji bariyerini geçmesi gerekir. Bu yüksek enerji seviyesi transisyon durumu (geçiş durumu) dur. Bu bağ oluşumu ve yıkılması için gerekli olan enerji seviyesidir.
- Moleküllerin geçmesi gerekli olan bu enerji aktivasyon enerjisi olarak adlandırılır.
- Yüksek aktivasyon enerjisi reaksiyon hızının yavaş olmasına nedendir.
- Reaksiyon hızı sıcaklık artırılarak da hızlandırılabilir. Ancak biyolojik sistemler buna elverişli değildir.

- Enzimler reaksiyon eşitliğini etkilemezler. Sadece reaksiyonu hızlandırırlar. Reaksiyon sırasında ara ürünler oluşabilir.
- Reaksiyon denge durumu K ile gösterilir.
- K ve serbest enerji arasındaki ilişki yandaki formül ile gösterilir. $R=8.315 \text{ J/mol}$ dır.
- Enzim substratına nonkovalent olarak bağlanır (zayıf bağlarla). Bu bağlanma için gerekli enerji bağlanma enerjisidir. Bu enzim substrat etkileşimini stabilize eder ve reaksiyon aktivasyon enerjisini düşürür. Bu aynı zamanda enzim substrat özgüllüğünü de sağlar. • Enzim reaksiyonu Michaelis-Menten eşitliği ile ifade edilir.
- Turnover sayısı enzim substratı ile doygun olduğunda ürüne dönüştürülen substrat miktarıdır.

Enzim İnhibisyonu:

Geri Dönüşümlü Geri Dönüşümsüz inhibisyon Reaksiyon hızını etkileyen etkenler

- Sıcaklık
- pH
- Substrat konsantrasyonu
- İnhibitor varlığı
- Bazı iyonların varlığı ve konsantrasyonu
- Enzim konsantrasyonu
- Zaman
- Fiziksel etkenler
- Allosterek enzimler:
- Regülatör bölge içerirler.
- Substrata karşı enzim aktivitesi grafiklendiğinde sigmoidal eğri gösterir.
- Çoğu zaman metabolizmada düzenleyici noktalarda görev görürler.
- Feed-back inhibisyonu ile kontrol edilebilirler. Bir metabolik yoldaki enzimin aynı metabolik yoldaki bir substrat tarafından inhibe edilmesidir.
- Bazı enzimler inaktif öncüller halinde sentezlenir. Bu inaktif öncüllere zimojen denir. Tripsin Tripsinojen olarak bulunur.
- Bazı enzimler sürekli aynı miktarda sentezlenirken (konstitutif enzimler) bazıları bir hücrenel uyarı ile (indüklenen enzimler) sentezlenir.

Enzim aktivitesi tanımları

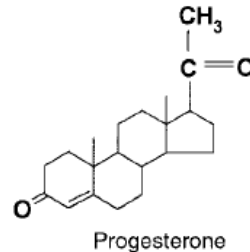
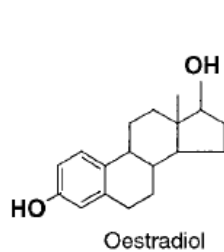
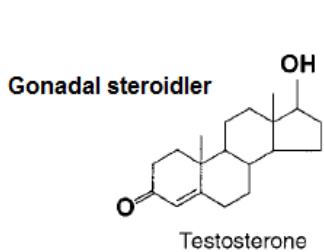
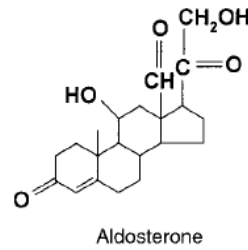
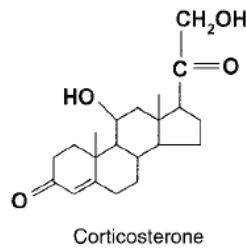
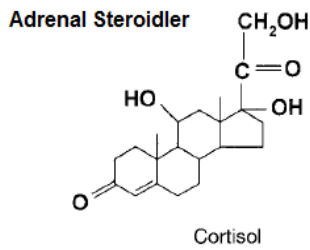
- Birim (Ünit) aktivite: bir mikromol substratı optimal şartlarda bir dakikada ürüne çeviren enzim miktarıdır.
- Spesifik aktivite: bir miligram protein başına enzim ünite sayısıdır.

Steroid Hormonların Sentezinde Enzimler

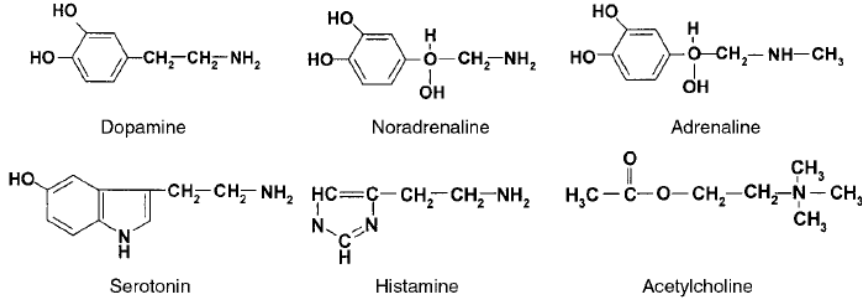
Steroid hormonların biyosentezi kolesterolü fizyolojik olarak aktif mineralokortikoidler, glukokortikoidler, androjenler ve östrojenlere dönüştüren birbirini izleyen hidroksilasyon ve izomerizasyon reaksiyonlarının bir sonucudur. Steroid hormonların temel üretim yerleri gonadlarda (ovaryum ve testisler), adrenal bezeler ve plasentadır. Bununla birlikte beyin, karaciğer ve yağ dokuda da steroid hormonu üretilmektedir. Steroid hormonların adrenal bezelerdeki üretimi adrenokortikotropik hormon, gonadlardaki üretimi FSH ve LH, insan plasentadaki üretimi cAMP ve protein kinaz A tarafından başlatılan bir işlemle hCG hormonların uyarımları ile gerçekleşmektedir. Protein kinaz C yolunun aktivatörleri steroidogenesis üzerinde engelleyici etkiye sahip olabilir ve bu iki sistemin nispi aktivatörleri özel bir dokunun steroid salgı biçimini belirleyebilir.

Gonadal steroidler progestinleri, androjenleri ve östrojenleri ihtiva etmektedir. Progesteron en önemli progestindir. Uterusu gebelik için hazırlar ve embriyonun tutunması ve gebeliğin korunmasından ve sürdürülmesinden sorumludur. Östrojenler sekonder cinsiyet karakterlerinin gelişimi ve kızgınlık döngüsünün gerçekleştirilmesinden sorumludur. Androjenler erkekte sekonder cinsiyet özelliklerinin gelişmesinden ve cinsel libidonun ortaya çıkmasından sorumludur. Adrenal korteks (böbrek üstü bezesi) glikokortikoidleri ve mineralokortikoidleri üretmektedir. Kortisol önemli bir glukokortikoiddir ve glukogenesisi, yağ ve mineral yıkımını teşvik eder. Aldosteron önemli bir mineralokortikoiddir, böbrekler tarafından sodyum, klor ve bikarbonat emilimini artırır, kan hacmini ve kan basıncını artırmaktadır.

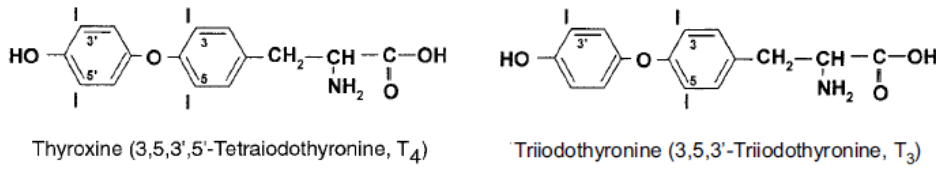
Steroid hormonların sentezi düz endoplazmik retikulumda ve adrenal mitokondride gerçekleşir. Kolesterol tüm steroid hormonların öncül maddesi olup plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDH) olarak bulunur. Steroid biosentezinin aşamaların çoğu sitokrom P450 nihai elektron kabul edicileri ve hidroksilasyon reaksiyonlarındaki elektron taşıma zincirlerini içermektedir.



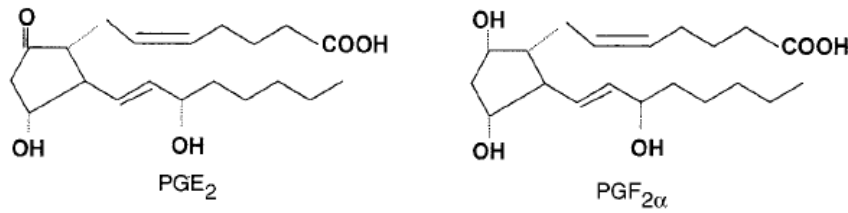
Monoamin nörotransmitterler



Tiroid hormonlar



En tanınmış iki prostaglandin

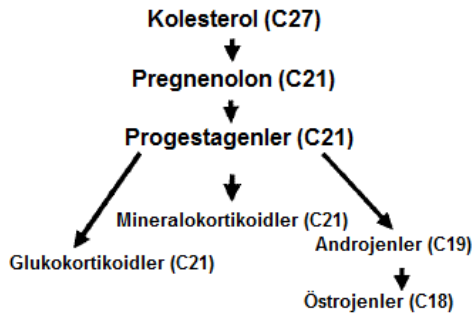


Şekil 7. Protein yapısında olmayan hormonların kimyasal yapıları

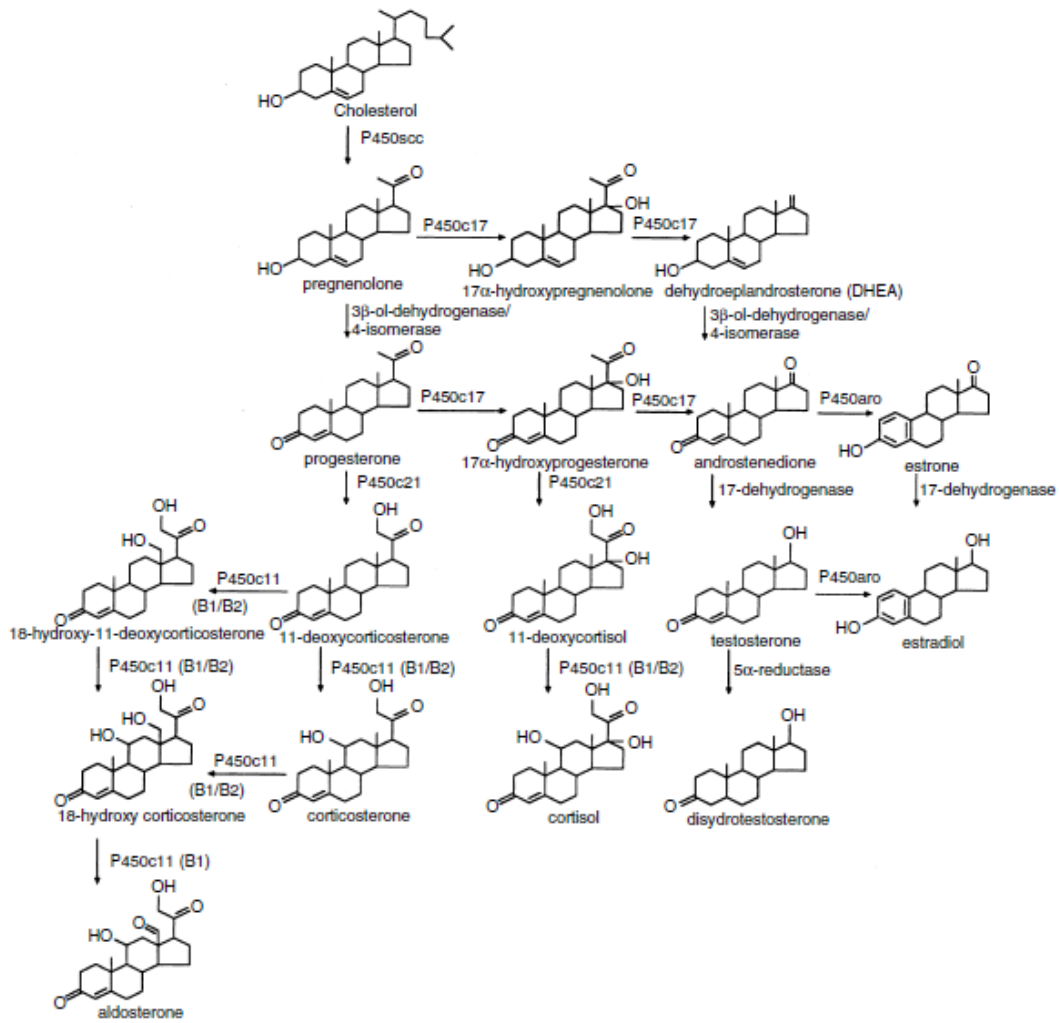
Kolesterolün pregnenolon'a dönüşümü, kolesterolden C6 yan zincirin C20 ve C22 de hidroksilasyonla ve desmolaz (P450 yan zincir yıkımı) ile bu bağın yıkılarak uzaklaştırılmasını gerektirir. Bu aşama adrenal mitokondrilerde meydana gelir ve adrenokortikotropik hormon (ACTH) tarafından uyarılır. Kolesterol 3 aşamada pregnenolona dönüştürülür, 20 α -hidroksilasyon, 22-hidroksilasyon ve C20,22 bağ kesimi, tek bir aktif bölge üzerinde bulunan CYP11A1 (kolesterol yan zincir parçalama enzimi) tarafından katalizlenmeyle (hızlandırma ile) gerçekleştirilir.

Bundan sonra pregnenolon 3-hidroksi ile 3-keto grubun oksidasyonu ve $\Delta 5$ çift bağ ve $\Delta 4$ çift bağın izomerizasyonu ile progesterona dönüştürülür. Progesteron C17, C21 ve C11 deki hidroksilasyon ile kortisole dönüştürülür. Benzer şekilde progesteron C21 ve C11deki hidroksilasyon ve C18 metilin bir aldehite oksidasyonu ile aldosterona dönüştürülür. Progesteron C17 daki hidroksilasyon ve androstenedion (bir androjen) oluşturmak için yan zincir parçalanması ile androjenlere dönüştürülür. 17-keto grup tetosteron oluşturmak için bir hidroksil ile indirgenir. Androjenler C17 metil grubu kaybı ve a halkasının aromatisasyonu ile östrojenlere dönüştürülür. Androjenlerden östrojenlerin oluşumu aromataz enzimler (CYP_{arom}, CYP19) vasıtasıyla katalizlenmektedir.

Steroid hormonların sentezlenme aşaması şekil de gösterilmiştir. Gonadlarda ve Adrenal bezelerden sentezlenen steroid hormonların her bir sentez aşamasında ortak enzimler görev yapmaktadır. Buna karşın diğer dokularda sentezlenen steroidler için gerekli enzimler o dokularla sınırlıdır. Enzimlerin altısı karışık oksidaz fonksiyonu olarak sitokrom p450 enzim grubu üyesidir. Bu enzimler ve bunların genleri için kullanılan isimler kök olarak sitokrom enzimleri (CYP) ve arabik rakamlarla karbon ailesini göstermektedir. Örneğin hidroksilaz CYP21 de italik CYP geni ifade etmektedir. Kolesterol yan zincir parçalama enzimi CYP11A1, 11b-hidroksilaz (CYP11B1) VE ALDOSTERON SENTAZ (CYP11B2) mitokondrial enzimlerdir. Bunlar elektron taşıyan ferrodoksin ve ferrodoksin reduktaz ve adrenodoksin ve adrenodoksin redüktaz olarak da bilinen proteinlerden elektron kabul ederler.



Şekil 8. Steroid hormon sentezinin genel aşamaları



Steroid 9. hormonların sentez aşamaları ve senteze katılan enzimler

Kolesterol yan zincir parçalama enzimi CYP11A1

Kolesterol birbirini izleyen üç aşamada pregnenolona dönüştürülür. 20 α -hidroksilasyon, 22-hidroksilasyon ve C20,22bağ kesici tek bir aktif bölgede CYP11A1 ile katalize edilir. Bu steroid oluşumunda hız sınırlayıcı basamaktır. Fakat gerçekte canlıda mitokondride kolesterolün varlığı bir hız sınırlayıcı faktördür.

Steroid hormonların biyosentezinin moleküler biyolojisi

Steroid hormonların biyosentezi, kolesterolü fizyolojik olarak aktif mineralokortikoid, glukokortikoid, androjenler ve östrojenlere dönüştüren birbirini izleyen hidroksilasyon ve izomerizasyon reaksiyonlarının sonucudur.

Steroid hormonların asıl sentezlenme yeri ovaryumlar, testis, böbrek üstü bezeleri ve plasenta olmasına rağmen beyin, karaciğer ve yağ doku gibi diğer organlarda önemli bir rol oynamaktadır. Steroidlerin oluşumu cAMP ve protein kinaz A tarafından başlatılan bir süreçle (işleme) adrenal kortekste peptit hormon adrenokortikotropik hormon (ACTH), gonadlarda

FSH ve LH ve plasentada hCG tarafından uyarılmaktadır. Protein kinaz C yolunun aktivatörleri steroidlerin oluşumu üzerinde engelleyici etkiye sahip olabilir ve bu iki sistemin nispi faaliyetleri özel bir dokunun steroid salgı biçimini belirleyebilir.

Enzimler

Steroid hormonların biyosentez metabolik yolu şekil 8'de özetlenmiştir. Bazı enzimler özel dokularla sınırlı iken hem gonadlarda hem de adrenal kortekste bazı enzimler ortaktır. Enzimlerden 6'sı karışık oksidaz görevi yapan sitokrom p450 grubu enzim üyeleridir.

Aromataz:

19 karbonlu steroidlerin östrojenlere dönüşümü özel bir dokuda bulunan substrata bağlı olarak üretilen östrojenin tipine östrojenler östriol, östron ve östradiol üretmek için 16 α -hidroksile olmuş androjenler, andrestenedion ve tetosteron içeren değişik substrat kullanabilen aromataz enzimleriyle katalizlenmektedir. CYP19 15p21.1 kromozumunda bulunan bir gen tarafından kodlanır ve ovaryum granuloza hücreleri, plasenta, testislerin sertoli ve layding hücreleri ve yağ doku gibi değişik dokularda ifade edilmektedir.

17 α - hidroksilaz (CYP17)

17 α -hidroksilaz 17 α -hidroksilasyonu hızlandırır ve steroid molekülünün 17. Karbonundaki yan zinciri parçalar (17,20 liaz aktivitesi), hem glukokortikoid hem de cinsiyet steroidlerinin üretimi için gereklidir, fakat mineralokortikoid üretimi için gerekli değildir. 17 α -hidroksilazı ifade eden aynı genler gonadlarda ve böbrek üstü bezelerinde de bulunmaktadır. 17 α -hidroksilaz enziminin etkisi testislerdeki leyding hücreleri, ovaryumun theca hücreleri ve böbrek üstü bezesinin zona fasciculata ve retikularis tabakaları ile sınırlıdır. 17 α -hidroksilaz'ın üretimi için gerekli olan mRNA'nın böbrek üstü bezesinin zona glomerulosa, ovaryum granuloza ve plasentada bulunmadığı belirtilmektedir. Bir steroid molekülünün CYP17'nin tek bir aktif bölgesinde kalıp kalmayacağı ve androjen üretmek için 17,20 bağın parçalanmaya uğrayıp uğramayacağını pek çok faktör belirlemektedir. Bu faktörler P450 redüktazın ve sitokrom b5'in mikta ve indirgenme denklemlerinin varlığıdır. Hatta serin ve treonin kalıntılarının fosforilasyonunda liaz aktivitesinin kısmı artışında bir rol oynayabilecekleri de ileri sürülmektedir.

21- hidroksilaz (CYP21)

21-Hidroksilaz ,17 α - hidroksilaz (CYP17) ile benzer intron/ekson yapılarını paylaşan aynı gen familiesinin bir üyesidir. CYP17'nin aksine CYP21 ifadesi adrenal beze ile sınırlıdır, fakat zona glomerulosa ve fasciculata'da da bulunur ve burada sırayla progesteron ve 17-hidroksiprogesteronun dönüşümünü katalizlemektedir. CYP21 eksikliğinin en yaygın nedeni doğuştan adrenal hiperplaziadır ve rekombinasyondur ve bu lokustaki hasta patolojilerin %90'dan daha fazlasında CYP21 ile yalancı gen miktarı arasında gen dönüşümü söz konusudur.

11 β -hidroksilaz (CYP11B1):

Kortisol ve aldosteron biosentezinde final aşama sırasıyla iki enzim 11 β -hidroksilaz (CYP11B1) ve aldosteron sentaz (CYP11B2) tarafından katalizlenir. Bu iki enzim matriks üzerinde iç zarda yerleşmiş bulunan mitokondrial sitokrom P450'dirler. CYP11B1 izoenzim 11 β -hidroksilaz 11-dehidroksikortikosteronu kortikosterona ve 11-deoksikortisolu kortisole çevirmektedir. Hatta bu enzim 11-deoksikortikosteronu 18-hidroksikortikosteron, 11-deoksikortikosterona dönüştürmektedir. Bununla birlikte CYP11B1 kortikosteronu zayıf olarak 18-hidroksilatlar ve kortikosteronu aldosterone dönüştüremez. Buna karşın CYP11B2 güçlü bir 11 β -hidroksilaz etkisine sahiptir fakat aynı zamanda 18hidroksilat olaylarını da gerçekleştirir ve bundan dolayı sırasıyla kortikosteron ve kortisolu aldosterona ve 18oksikortisole 18-oksitlemektedir. Deoksikortikosteron aldosterona dönüştürülürken, muhtemelen aynı steroid molekülü orta düzeyde ürünler salınmaksızın tüm üç dönüşümün enzimlerine bağlı kalmaktadır. CYP11B1 ve CYP11B2 enzimlerinin gen yapıları birbirlerinden oldukça farklı şekilde düzenlenmektedir. Bu iki enzim sırasıyla kortisol ve aldosteron sentezini için gereklidir.

11 β -hidroksilaz ve 11 α -hidroksilaz enzim yetersizlikleri aşırı 11-deoksikortison üretimine neden olmaktadır. 11 β -hidroksisiteroid dehidrogenaz yetersizliği distal tübüllerin çevresel hücrelerinde kortisolun inaktif metaboliti olan kortisona dönüşüm yetersizliğine neden olmaktadır. Bu durumda düşük adrenal gelişime eden olmaktadır (Molina, 2006).

5 α -redüktaz

Testosteronun güçlü androjen 5 α -dihidrotestosteron'a dönüşümü kofaktör olarak NADPH ile 5 α -redüktaz tarafından gerçekleştirilir (katalizlenir). Erkek gelişiminde bu enzimin önemi, genetik olarak erkek bireylerde 5 α -redüktaz enziminin yetersizliği dış genital organların yetersiz gelişimi ile gösterilmiştir. Bu enzimin faaliyeti karaciğer, prostat bezesi, ter ve yağ bezeleri, genital deri liflerini de içeren çok geniş bir dokuda bulunmaktadır. Bununla ilgili en az iki enzim bulunmaktadır, birtanesi genital deri liflerinde ve prostatta yaklaşık pH 5.5'te optimum aktivite göstermektedir ve diğer kafa derisinden elde edilen alkali pH'da geniş aktivite göstermektedir.

Sperm enerji kaynağı ve hareket (motiliti)

Gliseraldehid 3-fosfat dehidrogenaz-S, sperm hücresine özgü bir enzimdir. Bu enzim sperm hücresinde ATP oluşumunun %90'ından sorumludur ve onun lifli kılıfa sıkı bağlanması sperm hücresinin hareketinin (motiliti) sağlanmasında önemini göstermektedir. Hamster sperm hücrelerinin daha çok orta bölgesinde bulunan 58 kDa bir flagellar (kuyruk) protein sperm hareketinin başlamasında fosforile olur ve ATP üretiminden sorumlu olduğu anlaşılmaktadır (Gagnon ve de Lamirande, 2006).

Seminal plazmada bulunan bikarbonat çok sayıda sperm fonksiyonunu aktive etmektedir. Bunlardan bazıları sperm hareketi ile ilgilidir. Biyokimyasal düzeyde bikarbonat hücreler arası pH'yı yükseltir, solunum aktivitesini uyarır ve Ca^{++} iyon kapılarının voltaj kapısının açılımını kolaylaştırır, fakat aynı zamanda sperm hücrelerinin alışık olmadığı adenilil siklazı doğrudan aktive eder. Bu aktivasyon sonucu döngüsel adenil mono fosfat (cAMP) artar ve Ca^{++} sperm hareketini uyarır.

Kuyruk hareketine kalmodulin, kinaz 2'ye bağılı kalmodulin, kazein kinaz 1, protein fosfataz gibi bazı enzimler de katılmaktadır, fakat bu enzimlerin çok azının protein hedeflerine katıldığı bilinmektedir.

Sperm kapasitasyonu:

Sperm hücrelerinin oluşumu ve olgunlaşması birbirini izleyen birkaç olayla gerçekleşmekte ve türlere göre değişmekle birlikte bu oluşum ve olgunlaşma yaklaşık 2 aylık bir süreyi bulmaktadır. Sperm hücreleri üretim yerleri olan testislerin seminifer tübüllerinden kanal boyunca hareketleri sırasında bir takım yetenekler kazanırlar. Çünkü sperm hücrelerinin temel görevi bir yumurta hücresine girip taşıdığı genetik materyali ona aktarmaktır. Bu aktarım işinin gerçekleşebilmesi için sperm hücresi kapasitasyon yani yumurta hücresini dölleyebilme yeteneği kazanması gerekmektedir. Sperm hücreleri epididimisin baş kısmına geldiklerinde boyun bölgelerinde stoplazmik damlacık denen bir yapı bulunmaktadır. Bu yapının ne işe yaradığı henüz bilinmemektedir, ancak bu sperm hücresinin olgunlaşmamasının bir belirtisidir. Sperm hücreleri epididimisin baş kısmından kuyruk kısmına doğru hareketleri sırasında bu stoplazmik damlacıklar bir takım enzimlerinin aktivasyonu ile yıkılmaktadır. Bu aslında sperm hücrelerinin kapasitasyonundaki ilk aşamadır. İkinci aşama ise dişi üreme kanalında, sperm hücrelerinin karşılaştıkları yeni glikozaminglikan (GAG)'ların bağlanması ile gerçekleşmektedir. Akrosin, memeli sperm akrozomuyla ilgili olarak geçici bir şekilde bir tripsin benzeri serin proteinazdır. Akrosin akrozom reaksiyonu için gerekli olan bir enzimdir. Sperm hücresinin yumurta hücresine geçişini kolaylaştırır. Akrosin aktivitesi insanda kısırlıkla ilişkilidir. Domuzlarda 5. kromozom üzerinde bu gene yakın bir belirteç (markör) tespit edilmiş ve sperm konsantrasyonunu etkileyen önemli bir allel alt grubu gözlemlenmiştir. **Fosfogliserol kinaz 2** (FGK2) sperm hücreleri epididimisten geçerken sperm metabolizmasını düzenleyen bir enzimdir.

Ovulasyonda Enzimlerin Rolü

Yumurta hücreleri folikül denen yapılar içerisinde bulunurlar ve gelişimlerini ovulasyona kadar bu yapı içerisinde sürdürürler. Folikül hücreleri büyümelerini sürdürürlerken folikül içerisindeki sıvıda proteolitik enzimlerden olan plazmin birikir. Ayrıca folikülün hemen dışında bulunan yüzey epitel hücreleri ve tunika albuginea arasında başka proteolitik enzimler de bulunmaktadır. Bu enzimler ovulasyon yaklaşırken folikül sıvısı içerisinde bulunan plazmin enziminin aktivasyonu ile lizozom benzeri keseciklerin patlaması ile serbest hale gelirler. Serbest kalan bu enzimler tunica albuginea, theca eksterna ve theca internanın dejenerasyonuna neden olur. Plazmin ise bazal zar üzerine etki eder. Folikül duvarları böylece incelik ve zayıflar. Folikülün ucunda oluşan bir çıkıntı ya da şişkinlik (stigma) folikülün patlayacağı ve yumurta hücresinin serbest kalacağı noktadır.

Fertilizasyonda Enzimler

Döllenme sırasında sperm hücresinin yumurta hücresinin etrafındaki kumulus ooforus hücrelerini, yumurta hücresinin zona pellusida ve vitellein zarlarını delip geçerek stoplazma içerisine girmesi gerekmektedir. Ovulasyondan sonra yumurta hücresinin etrafında bulunan granuloza hücre yumağı (kumulus ooforus), corona radiata hücreleri, bazı türlerde ovulasyonla

birlikte ayrılmasına rağmen ruminantlarda yumurta hücresi ile birlikte bulunmaktadır. Bu hücreler arasındaki bağların zayıflaması ve sperm hücrelerinin bunlar arasından yumurta hücresinin zona pellusida zarına ulaşması için enzim reaksiyonları gereklidir.

The **hyaluronidases** hyaluronik asiti parçalayan bir (EC 3.2.1.35) enzim ailesidir. İnsanda bununla ilgili HYAL1, HYLA2, HYAL3 ve PH-20/SPAM1 olmak üzere altı gen vardır.

Memelilerin çoğunda sperm hücreleri yumurta hücrelerine ulaştıktan sonra korona radiatadaki hyaluronan yıkılarak döllenmenin gerçekleşmesi için akrosom reaksiyonu ile hyalüronidaz enzimi serbest bırakılır. Gen hedef çalışmaları döllenme için PH20 gibi hyalüronidazların gerekli olmadığını göstermelerine rağmen eksojen hyalüronidazın kumulus matriksini parçalayabildiği gösterilmiştir.

Memeli yumurta hücresi yüksek konsantrasyonda hyaluronan içeren bir ECM (dış hücre topluluğu) ile sarılmış bir sıra granuloza hücreleri ile çevrilidirler. Kapasitasyona ulaşmış bir sperm, yumurta hücresiyle karşılaştığında, sperm başında bulunan hyalüronidaz enziminin yardımı ile bu katmanı geçebilir. Bu geçiş gerçekleştiğinde sperm zona pellüsida ile bağlanabilir ve akrozom reaksiyonu meydana gelebilir.

Antiojensin dönüştürücü enzim (EC 3.4.15.1), or "ACE-ADE"

Antiojensin dönüştürücü enzim peptit faaliyetlerinden dolayı kan basıncını artırıcı yönde düzenleme yapmaktadır. Bu etkisini kan damarlarını daraltarak göstermektedir. Bu enzim aşağıdaki isimlerle de anılmaktadır; *dipeptidyl carboxypeptidase I*, *peptidase P*, *dipeptide hydrolase*, *peptidyl dipeptidase*, *angiotensin converting enzyme*, *kininase II*, *angiotensin I-converting enzyme*, *carboxycathepsin*, *dipeptidyl carboxypeptidase*, "hypertensin converting enzyme" *peptidyl dipeptidase I*, *peptidyl-dipeptide hydrolase*, *peptidyldipeptide hydrolase*, *endothelial cell peptidyl dipeptidase*, *peptidyl dipeptidase-4*, *PDH*, *peptidyl dipeptide hydrolase*, ve *DCP*.

Biz burada bu enzimin kan basıncını nasıl düzenlediğini değil de üremedeki fonksiyonu üzerinde duracağız. Testise özgü bu enzim varlığı hem spermatidlerde hem de sperm hücrelerinde ortaya konmuştur. Erkek testisine özgü bu enzimin bulunmadığı farelerde döllenmenin azaldığı bulunmuştur. Somatik ACE benzerinin sperm fonksiyonu üzerinde negatif bir etkisinin olmadığı görülmüştür. Mutant ACE olmayan farelerden alınan sperm hücreleri dışı üreme kanalında sayı, morfoloji ve normal harekete sahip olmalarına rağmen taşınma kusurları göstermişlerdir. Buna ilave olarak bunlardaki sperm hücrelerinin zona pellusidaya bağlanmasında da yetersiz oldukları tespit edilmiştir.

Testis ACE zara bağlı bir proteindir ve kapasitasyon sırasında bu zar kaybedilir. Bu olay sperm yüzeyinde bulunan özel bir kalıntının (iz, eser, zerre) proteolitik yıkımla ayrılmasının sonucudur. Testis angiotensin dönüştürücü enzimden bu zerrenin uzaklaştırılması yumurta kanalı epitel hücrelerinde sperm salınımı için önemli olabileceği ileri sürülmektedir. İlginç olarak testis ACE değişikliğine uğramış fareler kriptorin, fertilitin β ve kalmegin mutasyon değişimine maruz kalmış farelerle benzer bir fenotip göstermişlerdir. Bu mutant fareler tamamı henüz keşfedilmemiş bir kusur gibi ortak bir kusura sahip olabilirler.

ACE'nin glikosil fosfatidilinositol (GPI) bağlı protein salgılatıcı enzim faaliyetinin olduğu ortaya konmuştur. Yabani ve mutasyona uğrayan farelerde spermden salgılanan iki GPI (Tesp-1 ve Ph-20) bağlı protein bulunmuştur. Mutant farelerde bu proteinler sperm zarından salgılanmaması, ACE'nin bu proteinleri çözünebilir formlara dönüştürdüğünü

düşündürmektedir. Sperm zarında bu proteinlerin bulunmayışı ise döllenme sırasında zona pellüsadanın delinmesini engellemektedir.

Fertilin ve kalmegin

Fertilin sperm hücresinin yüzeyinde bulunan bir proteindir. α ADAM1 ve β ADAM2 olmak üzere iki alt grubu bulunmaktadır. Bu ADAM ailesinin üyelerinin hücreye yapışma, proteaz aktivitesi veya bu etkilerden her ikisine birden sahip olma özellikleri vardır. Fertilin β (ftnb) geninin bozulmasının sperm sayısı, sperm morfolojisi ve sperm hareketine bir etkisi yoktur. Mutant spermiler de kapasitayona ve kendiliğinden akrozom reaksiyonuna ulaşabilirler. Fertilinin fertilin α alt grubunun, fertilin β eksikliği olan farelerden alınan olgun spermilerde de olmadığı bulundu. Bu durum fertilin β eksikliğinin sadece kendisini ekilemediğini de ortaya koymuştur. Bu farelerde zona pellusidaya bağlanma tamamen azalmış ve ftnb kusurlu sperm hücrelerinin zona pellusidaya bağlanması azalmıştır. Fertilin α ve fertilin β kaybı sperm hücresinin yumurta plazma zarına bağlanması için çok önemli olmasına rağmen engelleme çok açık değildir. Kusurlu farelerden alınan spermilerin yumurta kanalı içerisindeki hareketlerinin de kusurlu oldukları bulunmuştur.

Kalmegin yaygın olarak bulunan kalmeksine benzer testise özgü bir şaperon proteindir. Şaperon proteinler kovalent olmayan bağların katlanmaları veya çözünmelerine ya da diğer makro moleküler yapıların toplanmasını veya dağılmasına yardım eden proteinlerdir. Bu proteinler diğer normal protein faaliyetlerine katılmaz, ancak bir protein katlanması yanlış yapıldığında müdahale ederler. Kalmegin kusurlu farelerde, sperm morfolojisi normal olsa bile fertilité büyük oranda düşmektedir. Sperm oluşumunun son aşamasından sonra kalmegin bulunmadığı için fertilizasyon olaylarına iştirak edememekte ve muhtemelen esansiyel sperm proteini olarak bir şaperon olarak görev yapmaktadır.

Laboratuvar ortamında mutant sperm hücreleri zona pellusidayı geçemezler, fakat zona pellüsadanın kısmen yarıldığı yerde yumurta hücresini dölleyebilirler, her ne kadar doğal koşullardan daha düşük olsa da, sperm ile yumurta hücresi arasındaki ilişkileri başlatan sperm yüzey proteini olan şaperon, kalmegin fonksiyonları göstermektedir.

Kapasitasyon ve yüksek aktivasyon

Platelet aktif edici faktör (PAF) güçlü bir fosfolipid aktivatörüdür ve plateletin (trombosit) bir araya gelmesine ve dağılmasına, yangı ve aşırı duyarlılık gibi birçok lökosit fonksiyonunun başlatıcısıdır. Kan damarlarının geçirgenliğini, oksidatif patlamalara ve fagositoz olayında araşdonik asit artışı gibi lökosit kimyasal zehirlenmeleri değişimlerine katılmaktadır.

PAF çeşitli hücreler tarafından üretilmektedir. Fakat özellikle bunlar platelet (trombosit), endotel hücreler, nörofil ve monositler ve makrofijlar gibi organizmayı savunmada görev yapan hücrelerdir. PAF özel bir fosfolipaz, PAF-asetilhidrolaz tarafından hidrolize edilir. Bu iki yıkıcı α 1 ve α 2 ve bir LIS1 alanından meydana gelir. Hem bireysel olarak hem de birlikte katalitik çevrenin bozulma hedefinde olan mutattnt fareler oluşturulmuştur. α 1 bakımından eksik fareler doğal olanlardan ayırt edilemezler, buna karşın α 2 eksikliği olan fareler erken spermiogenesisteki yetersizlikten dolayı kısırdır. Her ikisi bakımından kusurlu olan fareler spermatogenesinin başlarında önemli miktarlarda cinsiyet hücresi kaybı nedeniyle infertildir. LIS1 düzeyleri ise çift mutantı azaltmaktadır.

PAF muhtemelen kapasitasyonun otokrin bir başlatıcısı olarak üreme olaylarına katılmaktadır. PAF sperma içerisinde bulunur ve in vitro kapasitasyon sırasında serbest

birakılır. Yapılan çalışmalarda PAF reseptörünün tüm memeli sperm hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir. PAF ilavesi mekanizması bilinmemekle birlikte IUI'de başarıyı önemli miktarda artırmaktadır.

Asit Sfingomiyelinaz (ASM)

Asit ssfingomiyelinaz sfingomiyelin'i keramid ve fosforilkoline parçalamadan sorumlu sfingomiyelinleri meydana getiren enzimlerden biridir. Enzimatik aktivitelerinin optimal olduğu pH'ya bağlı olarak alkalın, asidik, nötr ve sfingomiyelinaza organize olurlar. Asidik sfingomiyelinazın enzimatik aktivitesi ortamdaki yağlardan, katyonlardan, pH'dan, redoks ve diğer proteinlerden etkilenebilir.

ASM'deki gen mutasyonları Niemann-Pick hastalığına neden olmaktadır. ASM sfingomiyelinini seramid ve fosforilkoline parçalamaktadır. Farelerde ASM genindeki kusur sperm hücrelerinde çok sayıda kusura yol açmaktadır. Sfingomiyelin, kolesterol ve mitokondriye ait zar kutuplaşmasının ortadan kalkma düzeylerindeki yükselişle sperm plazması, mitokondri ve akrozomal zar tahrip olmaktadır. Bu lipid birikimi nihayetinde sperm hareketliliğini etkileyecek olan flagellumda morfolojik anormalliklere yol açmaktadır. Sperm hücreleri kapasitasyonu tamamlamada da başarısız olmaktadır. Sperm hücresinin plazma zarından kolesterol kaybının kapasitasyon sürecinde anahtar işleyiş olduğu ve zardaki sfingomiyelin düzeylerinin kapasitasyon oranlarını etkileyebildiği bilinmektedir.

Fosfolipaz C&4

Fosfolipaz C (PLC) fosfatidilinositol 4,5 bifosfatı 1,4,5- trifosfat ve diasilgliserole hidrolizini katalizlemektedir. 11 memeli PLC homoloğu belirlenmiştir, bunlardan PLC&4 en ilkel olanıdır. Sperm hücrelerinde PLC&4 sperm hücresinin baş kısmının ön akrozomunda bulunmaktadır. PLC&4 gen kusurunun hedefi öncelikli olarak erkek döllenme yeteneğini etkilemesidir. Sperm oluşumu ve diğer sperm parametreleri normal gözükür fakat homozigot kusurlu erkekler daha az, bir batında daha küçük yavrular üretirler ve in vivo olarak çok az yumurta hücresi döllenir. PLC&4 kusurlu farelerden alınan spermilerin çoğu zonasız yumurta hücreleriyle birleşemezler fakat intrastoplazmik sperm enjeksiyonu ile yumurta hücresinin döllenmesi başarılmaktadır.

Akrosin

Akrosin proteaz olarak faaliyet gösteren bir parçalayıcı enzimdir. İnsanda akrosin ACR geni tarafından kodlanır. Akrosin akrozom reaksiyonunun bir sonucu olarak sperm hücrelerinin akrozomlarından salınır.

Gelişmesini tamamlamış bir sperm hücresinin akrosomunda bulunan temel akrosin proteinazdır. Akrosomda proakrosin öncülü olarak depolanır. Aktif enzim zona pellüsidanın erimesinde (lysis) görev yapar ve böylece yumurta hücresinin en iç glikoprotein katmanları boyunca sperm hücresinin geçişini kolaylaştırmaktadır. Proakrosin mRNA sadece sperm hücrelerinin mayoz sonrası evresinde sentezlenir. İnsanda proakrosin ilk kez haploid spermatidlerde görülmektedir.

Testislerin vücut boşluğundan skrotuma taşınmasında enzimlerin rolü

Bugün enzim olarak tanımladığımız protein yapısındaki yapı taşlarının organizmada birçok reaksiyonda görev aldıkları bilinmektedir. Bilindiği gibi memeli çiftlik hayvanlarının erkeklerinde testislerin karın boşluğundan vücut dışına skrotuma taşınması, sağlıklı sperm üretimi ve üreme için hayati önem taşımaktadır. Testislerin vücut boşluğundan skrotuma taşınması, köpekler hariç (köpeklerde testisler doğumdan sonra skrotuma ineler) pek çok türde doğum öncesi gerçekleşmektedir. Testislerin skrotuma taşınması veya inmesi gubernakulumun hızlı gelişimiyle karakterize edilmektedir. Gubernakulum testislerin skrotuma inmesinden sorumlu olan anatomik yapıdır ve skrotum içerisinde gelişimini sürdürmektedir. Hyaluronan depolanmasının neden olduğu gubernakulum şişmesi, kabarması, inguinal kanalı genişletmektedir. Testislerin inişi biyolojik enzimlerle bu yapının biyolojik yıkımından sonra gerçekleşmektedir.

Tesdtislerin skrotuma iniş fizyolojisi incelendiğinde hyaluronan parçalama enzimleri (hyaluronidaz β -heksozaminaz ve β -glukorinidaz) kodlayan genlerin mutasyonlarının vaginalis sürecinin yok edilmesini önleyebilmesi ve böylece dolaylı olarak fıtık oluşumu şansını artırdığı düşünülmektedir (Salisbury ve ark., 1977, Cases ve ark., 2010).

Testislerin skrotuma inmesinde meydana gelen kusurlar, hatalı sperm üretimi ve döl verim yeteneğinin zayıflamasından testislere ait burulmaları, bükülmeleri ve tümör oluşum oranında artış oranlarına kadar ciddi sorunlara neden olmaktadır.

Pineal Beze ve Melatonin Hormonu

Epifiz, omurgalıların beyinde yer alan mercimek tanesi büyüklüğünde bir bezdir. Beyinde talamus üzerinde korpus kallosum'un altında bulunan, üçüncü karıncığın (ventrikulus terrius) tavanına kısa bir sapla bağlanmış, kırmızı-gri (kızımızırak) renkte ve 5-8 mm uzunluğunda bir oluşumdur. Şekil bakımından çam kozalağına benzediği için epifize korpus pineale de denmektedir. Uyku biçimini (paternini) ve mevsimsel fotoperiyotları düzenleyen melatonin salgılar. Diğer ismi **pineal bez**dir.

Epifiz, lobüler yapıdaki pinealosit kümeleri ve bunları çevreleyen bağ dokusundan oluşur. Piameterin uzantısı olan bir kapsülle çevrilidir. Ana hücre tipi pinealosit olmakla birlikte 4 tip hücre daha vardır. Özellikleri:

- Pinealositler: 4-6 adet çıkıntı içerirler. Melatonin salgılarlar.
- İnterstsiyel hücreler: Pinealositlerin arasında yer alırlar.
- Perivasküler makrofajlar: Damarların çevresinde yer alan antijen sunucu hücrelerdir.
- Pineal nöronlar
- Peptiderjik nöron benzeri hücreler: Parakrin fonksiyon görürler.

Epifize, süperior servikal gangliondan sempatik uyarılar gelir. Sfenopalatin ve otik gangliyonlardan da parasempatik lifler ulaşır. Yaşla birlikte epifizin kalsiyum, fosfor ve floriçeriği artmaktadır.

Pinealositler gözdeki fotoreseptörlerle büyük benzerlik gösterir. Bu durum, epifizle gözün ortak bir embriyolojik kökten geldiğini düşündürmüştür.

Beynin pek çok bölgesinin aksine, epifiz bezi kan-beyin bariyerinin dışında kalmaktadır.

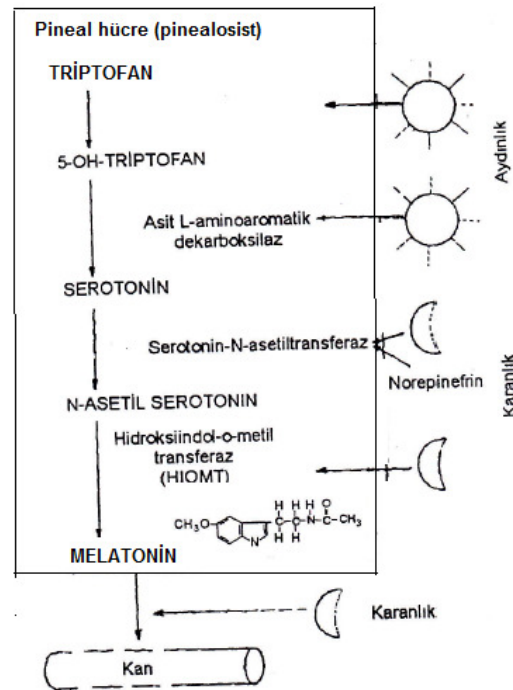
Sirkadyen ritmi oluşturan ışık uyarıları, gözden retinohipotalamik yol ile suprakiazmatik nükleusa ve epifize ulaşır.

Eskiden, epifizin, büyük bir organın işlevini kaybetmiş kalıntısı olduğu düşünülürdü. 1917'de inek epifiz ekstrelerinin kurbağa derisinin rengini açtığı bulundu. 1958'de Yale Üniversitesi'nden araştırmacılar deri hastalarında kullanmak üzere epifiz ekstreleri elde ettiler ve melatonin hormonunu izole ettiler. Bu madde belki başta planlanan etkiyi sağlamadı ama pek çok başka gizemin çözülmesine katkı yaptı. Örneğin, farelerde epifizin çıkartılması overlerde büyümeye neden oluyordu, düzenli ışık altında tutulan hayvanlarda epifiz ağırlıkları azalıyordu ve aynı zamanda yumurtalıklar (överler) büyüyordu.

Melatonin

Melatonin, triptofan isimli amino asitten elde edilir. Üretim karanlıkta artar, aydınlıkta azalır. Melatoninin insandaki fonksiyonu tam bilinmemekle birlikte sirkadyen ritim uyku bozukluklarında rol oynadığı düşünülmektedir. İnsan epifizi 1-2 yaşına kadar büyür, ondan sonra sabit kalır. Çocuklardaki yüksek melatonin düzeylerinin cinsel olgunlaşmayı inhibe ettiği düşünülür. Epifiz tümörleri erken cinsel olgunlaşmaya yol açar. Ergenlik dönemi gelince melatonin üretimi düşer. Erişkinlerde, epifizin kalsifiye olması tipiktir. Mevsime bağlı kızgınlık gösteren hayvanlarda üreme aktivitesinin ortaya çıkmasından sorumludur.

Sempatik sinirlerin pineal hücreleri üzerine olan etkisi karanlık-aydınlık değişimlerine bağlı olarak ritmik biçimde değişen triptofanın (serotonon ve melatoninin öncü maddesi) artmasını uyarır norepinefrin salınımını artırır. Norepinefrin pineal beze zarındaki β -adrenerjik reseptörlere bağlanır ve sAMP sistemini uyarmaktadır (Şekil 10).



Şekil 10. Gün ışığından etkilenen hayvanlarda melatonin oluşumu ve salınımı (Yılmaz, 1999)

Aydınlıkta pineal hücrelerde triptofana, triptofan-5-hidroksilaz enzimi yardımıyla -OH grubu eklenir ve 5-OH-triptofan oluşur. Bundan asit L-aminoaromatik dekarboksilaz enzimi etkisiyle de karboksil grubundan CO₂ ayrılarak serotonin meydana gelir. Karanlıkta serotonine norepinefrin ve serotonin-N-asetil transferaz (NAT) etkisi yardımıyla asetil grubu etkilenir ve N-asetil serotonin oluşur. Serotonine diğer bir enzim olan hidroksiindol-O-metil transferaz (HIOMT) etkisiyle metil grubu etlenir ve melatonin meydana gelir.

Bu olayların serotonine kadar olan kısmı aydınlık ortamda yani gün ışığında gerçekleşir. Gündüzleri triptofan ve serotonin düzeyleri yüksektir. Serotonininden sonra gelişen olaylar gün ışığı süresinin azaldığı ya da olmadığı günlerde (karanlık) gerçekleşir ve gece boyunca melatonin düzeyi yüksek kalır. Işık uyarısıyla melatonin salınımı değişmekle birlikte gece boyunca oluşan melatonin miktarı gece uzunluğuyla doğru orantılıdır. Örneğin canlının karanlıkta bulunması melatonin salınımını artırır, aydınlıkta kalması ise azaltır. Karanlığın başlamasıyla melatonin salgısı artmaya başlar ve gece boyunca düzeyi yüksek kalır. Oluşan melatonin difüzyonla kana verilerek ilgili organlara taşınır (Yılmaz, 1999).

Kaynaklar

- Yılmaz, B., 1999. Hormonlar ve Üreme Fizyolojisi. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı. ISBN:975-96982-0-x. 588 s, Ankara.
- Rumbsby, G., ve Farrow, S.M., 1997. Molecular Endocrinology. Genetic Analysis of Hormones and Their Receptors. ISBN: 1 859962 35 1, 264p. BIOS Scientific Publishers. Ltd.9 Newtee Place, Magdelen Road, Oxford OX4 IRE, UK.
- Molina, P.E., 2006. Endocrine Physiology. 2nd Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill. DOI: 10.10360071460489. 296p. Medical publishing division. London,UK.
- Gagnon, C and de Lamirande, E., 2006. Control of sperm Motility, De Longe, C.J. and Barratt, C.L.R., (Editors) in The Sperm Cells, Production, Maturation, Fertilization, Regeneration. Canbridge University Press, ISBN 13: 978-0-511-21926-9. The Edinburgh Building Cambridge, CB2 2RU, UK.
- Salisbury , G.W., Hart , R.G., Lodge , J.R. 1977. The spermatozoon. *Perspective Biology and Medicine* **20** : 372 – 393 .
- Casas , E., Ford. J. J., Rohrer, G. A., 2010. Quantitative genomics of male reproduction. In: Jiang, Z. Ve Ott, T.L., (Editors). Reproductive Genomics in Domestic Animals. ISBN 978-0-8138-1784-2. Wiley Blackwell. A John Wiley & Sons, Inc. Publication. 460p. USA.