

Temel Araştırmalardan Sağlık Bilimlerine Enzimlerin kısa tarihçesi

Yasemin Gülgün İşgör¹

Özet

Canlının yaşamsal faaliyetlerini sürdürmesi için önemli temel mekanizmalar incelendiğinde, protein biyomlekül ailesinden enzimlerin kritik rolleri olduğu bulunmuştur. Temel canlılık fonksiyonlarından teşhis, tedavi araçları ve tedavi geliştirme, terapötiklerin etkinliği ve toksisitelerinin belirlenmesi, temizlik ürünleri ve kozmetik üretimi açısından endüstriyel ürün geliştirme gibi pek çok alan enzimler günümüzün en önemli biyomolekölüdür. Organik kimyadan biyokimya alanının doğuşunda özellikle enzimlerin rolü büyüktür. Enzimlerin ilk bulunuşundan sınıflandırılışına, biyokimyanın gelişimiyle genetik, fizik ve kimyanın bir disiplinler arası bileşimi olarak moleküler biyoloji alanı kurulmuştur. Enzimlerin kritik rolü bu yeni alanda da kendisini göstermiştir. Bilgisayar teknolojisinin gelişmesiyle önemli bir alan olarak programcılık öne çıkmış, veri toplama, işleme ve madenciliği konularının gelişimi beraberinde biyoenformatik alanı ortaya kurulmuştur. Günümüzde enzim odaklı çalışmalarda tüm bu alanların biyoenformatik katkısıyla entegre olması temel bilimlerden sağlığa enzimlerin kritik rolünü netleştirmektedir.

1. GİRİŞ

Klasik anlamda Yaşam Bilimleri, bir temel bilimler alanı olarak, canlı organizmalar ile organizmaların yaşamsal önemdeki süreçlerini incelemek üzere özelleşmiş bir alan olarak ortaya çıkmıştır. Bu alan, canlı organizmaların yaşamsal süreçlerini moleküler düzeyden incelemeye başlar ve ekosistemlerdeki organizmalar arası etkileşimlere dek geniş bir çerçeveye yayılmış çalışmaları kapsar. Bir disiplin olarak temel biyoloji yaklaşımından ekolojiye dek dünya üzerindeki tüm yaşam formlarının yapısı, fonksiyonu, gelişimi, evrimi ve yayılımını inceler (NRCC,2010).

1 Prof. Dr., Ankara Üniversitesi, Sağlık Hizmetleri Meslek Yüksekokulu, Tıbbi Laboratuvar Teknikleri Programı, e-mail: isgor@ankara.edu.tr, ORCID: 0000-0002-6021-257X

Sağlık Bilimleri ise son derece translasyoneldir; yani temel araştırmalardan elde edilen bilgileri sağlık ve teknoloji alanlarında pratik uygulamalara aktararak insanların yaşam kalitesini iyileştirme, sağlıklı yaşam için gerekli teşhis ve tedavi uygulamaları geliştirme, hayatta kalmayı ve süresini iyileştirme amacıyla pratikler geliştirme odaklıdır. Bu açıdan klasik yaşam bilimleri yaklaşımından çok daha disiplinler arası ve karmaşık örgüye sahip bir bilim alanı olarak ortaya çıkar. Günümüzde “Sağlık Bilimleri Temel Alanları”ndan birisi olarak Tıbbi Kimya, Tıbbi Biyoloji, Tıbbi Biyokimya, Tıbbi Genetik gibi bilim alanlarının ortaya çıkması da dolayısıyla, bilimsel ve pratik açıdan çok da şaşırtıcı değildir.

Bu bağlamda odak olan canlının yaşamsal faaliyetlerini sürdürmede önemli temel mekanizmaları incelendiğinde, canlılık fonksiyonlarının seriler halinde yürüyen tepkimeler ile gerçekleştiği görülür. Bu tepkimelerin kararlı ve canlıya zarar vermeyecek enerji dengesinde gerçekleşmesi ise kimyasal açıdan katalizör görevindeki ve yaygın olarak protein biyomolekül ailesinden olan enzimler sayesinde.

1.1. Enzim Araştırmaları ve Biyokimyanın Kurulmasında Çığır Açan Çalışmalar

İlk Bilimsel çalışma kayıtlarına göre 1800’lerin başında tarım kimyası alanında çalışan Payen tarafından yürütülmüş ve “diastaz” (bugünkü adıyla amilaz enzimlerinin bir karışımı) elde edilmiş ve nişastayı “parçalayan madde (grekçe ‘diastasis’ten türetme)” olarak tanımlanmıştır. Bu maddenin enzim olarak tanımlanması ise 1800lerin sonunda mümkün olmuştur (Philips, 1940). Pasteur’ün maya (yeast) varlığında şekerin alkole parçalanması gözleminden yola çıkarak alkolik fermantasyonun sadece maya varlığında olduğu iddiasına karşın, 1800lerin sonunda Kühne’nin mayadan elde ettiği özütü (ekstre) de fermantasyon gerçekleştiği göstermiştir. Bu çalışma alanda yeni bir terim olan enzymon’un (enzim) kazanılmasına ve Pasteur’un hipotezini ortadan kaldırmasına yol açmıştır. “Maya içinde” anlamına gelen enzymon ya da “enzim” teriminden sonra, 1897 yılına gelindiğinde, ölü maya hücrelerinden elde edilen zymase (Zimaz) denilen madde karışımlarınca fermentasyon olduğu, biyokimya alanının önünün açılmasını sağlayan isimlerden birisi olan Buchner (Kohler, 1971; Buchner, 1907) tarafından gösterilmiştir. Böylece ilk defa zimaz (zymase) terimi literatüre sunulmuştur. 1800lerin başından sonuna dek irdelenen ve kısaca değinilen bu tarihsel süreçte yürütülen çalışmaların “enzimlerin biyolojik katalizör olduğunu” göstermesi açısından büyük önemi vardır. Nobel kimya ödülleri kazandıran enzim tanımlama çalışmaları, sonraki yıllarda bu moleküllerin detaylı

saflaştırılması, karakterize edilmesi ve metabolizmadaki rolünün anlaşılması çalışmalarıyla da ödül almaya devam etmiştir.

1926 yılında üreaz enziminin izolasyonu ve saf kristal yapısının elde edilmesine dek enzimlerin kimyasal yapısı bilinmiyordu. Bu çalışmasıyla enzimlerin protein yapısında olduğunu gösteren Sumner buluşundan 20 yıl sonra enzim alanındaki katkılarından dolayı Nobel ödülü almıştır (Sumner, 1946). Aynı yıl Nobel ödülüne layık görülen Northrop (Northrop, 1946) ve Stanley (Stanley, 1949) ise enzim ve virüs proteinlerinin saf formlarının hazırlanmasındaki katkılarıyla bu ödülü almıştır. Northrop'un sindirim enzimleri olan pepsin, tripsin ve kimotripsini saflaştırarak protein yapısında olduklarını göstermiş olması biyoteknoloji ve moleküler biyoloji alanında mihenktaşı bir çalışma olmuştur. Stanley'in çalışması ise bilinen hiçbir yöntemle görüntülenemeyen virüslerin izole edilebileceğini göstermesi açısından önemlidir. Özellikle tütün mozaik virüsünü izole ederek yapısının ribonükleik asit ve proteinden oluştuğunu göstermesi Stanley gibi yeni bilim alanlarının geliştirilmesinde dönüm noktası çalışma sayılmaktadır.

Enzimlerin katalitik özellikleri (Michaelis and Menten, 1913) Sumner'dan önce çalışılmış ve halen günümüzde kullanılan enzim kinetiği alanında Michaelis ve Menten temel formülünün bulunmasına yol açmıştır. Ancak gerçek anlamda bir enzimin üç boyutlu yapısının anlaşılması 1957'de Kendrew'ün Myoglobin yapısını çözümleme çalışmaları (Kendrew, 1962) ile ve ilk defa proteinin atomik yapısını belirlemesiyle mümkün olmuştur. Aynı zaman dilimlerinde Perutz (Perutz, 1962) Hemoglobin yapısını çözümlemiş ve bu çalışmasıyla proteinin oksijen taşımaya ışık tutmuştur. Perutz ve Kendrew'in 1950lerde gerçekleştirdiği proteinin globüler yapısının anlaşılması çalışmaları 1962'de Nobel ödülüne layık görülmüştür. Enzimlerin keşfi ile Biyokimyanın Kuruluşundan Enzimolojiye dek alanında mihenktaşı olan çalışmalar Tablo 1'de verilmiştir.

1.2. Biyokimyanın Gelişimi ve Metabolizmanın aydınlanmasında önemli çalışmalar:

Biyokimya teriminin resmi kullanımı etimoloji çalışmaları yürüterek oluşturulan Oxford sözlüğüne göre 1848'de The Lancet dergisindeki konferans özeti, kısa not, ve makale içerisindeki kısa pasajlarda yer almıştır. Tam bir kaynak verilmesine de dile yerleşen bu terimi Kletzinsky 1858'de 84 sayfalık basılmış kitabına başlık olarak (der Biochemie, Biyokimya) kullanmış, böylece ilk resmi kullanımı olarak kayıt altına alınmıştır (Kletzinsky, 1858). Aynı dönemde Biyokimya, ilk verilen adıyla Kimyasal Fizyoloji ve Patoloji, alanında çok sayıda çalışma ve yayın yapmış Henry Bence Jones'un (Rosenfeld,

1987) da bu terminolojiye katkısı olduğu düşünülmektedir. Özellikle protein ve enzim çalışmalarının katkısıyla ilerleyen biyokimyanın, organik kimyanın uygulamalı türü olarak görülmesine rağmen, bu alanın temelde fizyolojik ve patolojik kimyadan doğmuş ve organik kimya alanındaki gelişmelerden etkilenecek gelişmiş olduğu kabul görmektedir. Aynı dönemde, Hoppe-Seyler ilk defa yayınlanan *Zeitschrift für Physiologische Chemie* (Fizyolojik Kimya Dergisi) dergisinin ilk sayısının önsözünde biyokimya terimini kullanmıştır. O tarihlerde Biyokimya enstitüsü adı altında ilk kurulan enstitünün başında olduğu ve aynı şekilde enstitüler kurulması gerektiği literatüre de geçmiştir (Kleinkauf, von Döhren ve Jaenicke, 2011). Biyokimya alanındaki çalışmalarla metabolizmanın enzim katalizliğinde yürüyen tepkimelerden oluştuğu anlaşılmış olsa da bu mekanizmaları tanımlamak 1900lerin ortasını bulmuştur. Bu dönem tek bir metabolik yolu değil aynı anda farklı araştırmacıların birçok metabolik yolu tanımladığı bir süreç olarak gözlenmektedir. Özellikle metabolizmada homeostazın sağlanması ve enerji döngüsünün kontrolü konusundaki çalışmalar biyokimya alanında mihenktaşı olmuştur.

Nobel Tıp ve Fizyoloji alanında Nobel ödülü alan Meyerhof kasdaki enerji metabolizmasının oksijen kullanımı ve laktik asit metabolizmasıyla ilgisini göstermiştir (1922). Embden'in glikoz yıkım yolunun ana hatlarını oluşturması, Parnas'ın fosforilasyon'un bu yoldaki önemine ışık tutan araştırması, Lohman'ın 1929 da ATP'yi kastan izole etmesi çalışmalarının hepsini biraraya getiren Meyerhof glikoliz yolunu oluşturan enzimatik tepkimelerin (10 basamak) üçte birini açıklayabilmiştir (Meyerhof 1948). Glikoz yıkım yolu (Embden-Meyerhof-Parnas (EMP) yolu veya Glikoliz) metabolik enerji sağlanmasında glikozun fosfat grup transferleriyle nasıl yıkıma uğratıldığını göstermesi açısından ilk önemli çalışma olarak ele alınabilir. Biyokimya alanında çalışan Gert ve Carl Cori glikoz molekülünün depolanmış hali olan glikojenin metabolik yolunu aydınlatmış ve bugünkü Cori döngüsü olarak adlandırılan ara yolu bulmuştur (Cori, 1947). Gert Cori'nin tıp ve fizyoloji alanında ödül alan ilk kadın olmasının yanısıra ödül alan üçüncü çift olarak Nobel kronolojisinde yer almışlardır. Metabolizmada üç biyomolekülün (protein, karbonhidrat ve lipitler) yıkım yolu kesişim noktası olarak bilinen sitrik asit yolu (döngü) ilk olarak Albert Szent-Györgyi'nin özellikle döngü ara ürünü olan fumarik asit aşamasını açıklaması ile 1937'de Nobel Tıp ve Fizyoloji ödülünü almasına yol açmıştır. Ancak bu yolun döngüsel tepkimelerinin son halini 1937'de tanımlayan Krebs ve Johnson, aynı alanda 1953 Nobel ödülünü kazanmıştır. Bugün bu yol hem sitrik asit hem de Krebs döngüsü olarak adlandırılmaktadır.

Enzim ve katalizliğindeki biyokimyasal yolların aydınlatılması çalışmaları sadece Kimya değil Tıp ve Fizyoloji alanında Nobel ödüllerini almış olması biyokimya alanının disiplinler arası etkileşimini ortaya koymuştur. Bugün metabolik yolların baskın olarak enerji döngüsünü korumaya yönelik enzim katalizliğinde yürüdüğü biliniyor, biyokimya alanının gelişmesiyle beraber bir alt araştırma alanı olarak enzimolojinin oluşmasına yol açmış, gen atlası çalışmalarıyla disiplinler arası bir alan olma özelliğini korumuştur.

Metabolizma tanımının canlıların yaşamsal faaliyetlerini içeren tüm biyokimyasal tepkimeler ağı olarak netleşmesiyle beraber bu tepkimelerin katalizörleri olan biyomoleküllerin ve bu moleküllerin işlevi için gerekli organik ve inorganik molekül ve iyonların neden milyonlarca yıldır değişmediği sorusuna yanıtlar aranmıştır (Judge ve Dodd, 2020). Özellikle enzimlerin katalitik etkisinden sorumlu aktif bölge bileşenlerinin, amino asit yan zincirleri ve biyomolekül yapı içi bağlanmaların korunmasının temeli halen sorgulanmaktadır. Evrimsel olarak bu korunmanın sebepleri arasında “şebeke etkisi” denen ve enzimlerin kendi etki alanlarını sınırladığı ve diğer enzimlerin ve bu alanda etkinlik göstermesine olanak sağlamadığı gibi pek çok hipotez de tartışılmaktadır (Wächtershäuser, 1990; Vázquez-Salazar ve Muñoz-Velasco, 2025). Bu etkide bir enzimin özgün olarak en azından beş farklı metabolik ürünün tarafından inhibisyona uğratıldığı da gösterilmiştir (Ralser, 2021).

Tablo 1: Kronolojik olarak enzimlerin önemli çalışmaları (Biyokatalizin özet tarihçesi)

Enzim ve İlgi	Tarih	Araştırmacı(lar)	Nobel	Önemi
Diastaz	1833	Anselme Payen	-	İlk izole enzimin (karışım) bulunması
Enzymon, Enzim terimi		Wilhelm Kühne	-	Maya ekstreteninden, enzim karışımı izolasyonu, Enzim teriminin literatüre sunulması
Biyokimya terimi	1858	Kletzinsky	-	Yayınladığı kitabın başlığı olarak kullanmıştır, ilk kesin kaynak olarak kabul görür.
İlk Biyokimya enstitüsü	1877	Hoppe-Seyler	-	İlk Biyokimya enstitüsünü kurmuş ve direktörlüğünü yapmıştır
Zimaz terimi	1897	Eduard Buchner	1907	Fermentasyonun hücre dışında gerçekleştiğini göstermesi ve Biyokimya alanının kuruluşuna yol açması
Koenzim (Co-Zymase) tanımı	1906	Arthur Harden Hans von Euler-Chelpin	1929	Maya fermentasyonunda enzime eşlik eden yapı olarak koenzimin açıklanması (sonradan NAD olduğu bulundu)

Enzim Kinetiğinin açıklanması	1913	Leonor Michaelis, Maud L. Menten	-	Enzim katalizliğinde yürüten tepkimelerin kinetik mekanizmasının açıklanması.
Üreaz	1926	James B. Sumner	1946	Üreaz kristalizasyonu ile enzimlerin protein yapısının keşfi
Pepsin, Tripsin, Kimotripsin	1930	John H. Northrop, Wendell M. Stanley	1946	Sindirim enzimlerinin kristal yapısını oluşturarak bu proteinlerin katalitik özelliklerini göstermeleri.
Enzimin üç boyutlu yapısı	1957	John C. Kendrew, Max F. Perutz	1962	Globüler proteinlerden Miyoglobinin ve hemoglobinin yapısının anlaşılması ve üç boyutlu yapılarının gösterilmesi
Glikojen metabolizması	1929	Gert Cori, Carl Cori	1947	Glikojen metabolizmasında glukoneo-genez yolunun aydınlatılması
Glukoz metabolizması		Otto Fritz Meyerhof, Archibald V. Hill	1922	Laktik asit metabolizması ile glukoz metabolizması kısmen açıklanmıştır

2. Enzim Sistematik Sınıflandırmasında IUBMB Standardizasyonu:

Metabolizma çalışmaları beklentilerden çok daha fazla enzim ve proteinin canlı hücresindeki varlığını göstermekle beraber keşfedilen her yeni biyomolekülün bir gelenek olarak buluş yapan araştırmacılarca adlandırılması, enzimoloji alanında adlandırma konusunda herhangi bir otoritenin olmaması bir zafiyet olarak ortaya çıkmıştır. Zaman içerisinde farklı fonksiyon gösteren aynı protein ve enzimlerin farklı adlarla anılmasından farklı yapıdaki enzimlerin benzeşik fonksiyonlarına bakılarak aynı adla anılmasına dek öngörülemez ve karmaşık bir tablo ortaya çıkmıştır (Hoffman-Ostenhof, 1953). Enzimlerin Sınıflandırılması çalışmaları, özellikle molekül adlandırması konusunda tecrübeli ve aktif bir otorite olan Uluslararası saf ve uygulamalı kimya Birliği (IUPAC) ile konsültasyon sonucunda, 1955 de IUB (Uluslararası Biyokimya Birliği) bir enzim komisyonu (EC) kurulması kararıyla başlamıştır. Enzim komisyonu IUPAC biyolojik kimya adlandırma komisyonuyla koordineli çalışmalar yürütmüş ve bu komisyon enzim listeleri ve adlandırmaları içeren önemli üç rapor sunmuştur. Üçüncü rapor 1972 yılında Elsevier yayıncısı tarafından tüm güncellemeleri içeren enzim listesi ile “Enzim Adlandırması IUPAC ve IUB tavsiyeleri” adıyla bir kitap olarak yayınlanmıştır. Ancak sürekli yeni enzim ve fonksiyonlarının bulunması sebebiyle ek bölümlerin periyodik olarak yayınlanmasına karar verilmiş ve ilk ek bölüm (supplement) 1976 da yayınlanmıştır. Zaman içerisindeki güncellemeler, yayın bilgileri ile

birlikte IUBMB arşivinde kamuya açık sunulmakta, 1994 yılı itibariyle bu raporlar ve içeriğine IUBMB web sayfasından ilgili bilimsel yayın atıflarıyla ulaşılabilmektedir (<https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/archive.html>).

2.1 Enzimlerin Sistematik Sınıflandırması ve adlandırma

Enzimlerin sınıflandırılmasında sistematik bir yol izlenmektedir. Bu adlandırma sistemi enzimlerin yüksek özgünlükte olmaları (katalizlenen tepkime sınıfı), katalitik aktivite için gerekli hedef yapının (molekül, substrat) üzerinde işlem yapılan bağ ve grupların (alt sınıf) özgünlüğü, bu özgün yürüyen tepkimede elektron ve grup alışverişinde rol oynayan substrat dışı yan moleküllerin tepkimeye özgün oluşu (al-alt-sınıf) ve aynı sınıftaki enzimlerin bireysel özelliğini belirleyen koenzim özgünlüğüne göre oluşturulmuştur. Enzimlere standart numaralandırmalarla sınıflandırma yolu izlenmiş ve her enzime birbirinden bağımsız ancak özel bir sıralama içeren ve nokta ile ayrılmış 4 rakam ile tanımlama yapılmıştır. Bu rakamlar EC ile başlayan ve enzim kodu olarak anılsa da enzim komisyon (EC) numarası olarak adlandırılmıştır. Bu sayı formatı, EC 1.2.3.4 şeklinde olup, enzimlerin katalizlediği ana tepkime sınıflarını gösteren ilk rakamla başlar. Her ne kadar ders kitaplarında hala 6 ana sınıf olarak yer alsada, 2018'deki güncellemeyle beraber Translokaz sınıfı eklendiğinden enzimlerin adlandırmasında ilk rakamlar EC 1- EC 7 arasındadır, yani 7 ana enzimatik katalizi sınıflandırır. Bu sınıflar EC numaralandırması sırasıyla Oksidoredüktazlar, Transferazlar, Hidrolazlar, Liyazlar, İzomerazlar, Ligazlar ve Translokazlar olarak belirlenmiştir. EC numarasındaki ikinci sayı bir alt sınıfı işaret eder ve katalizlenen tepkimedeki genellikle ilgili bileşik veya grup türü hakkında bilgi içerir. Üçüncü sayı, yani alt-alt sınıf, söz konusu reaksiyon tipini elektron alıcısı olan yan molekülleri de dahil ettiğinden daha netleştirmede görev yapar. Dördüncü sayı ise bir alt-alt sınıftaki bireysel enzimi tanımlamak için kullanılan bir seri numarasıdır. Örneğin Alkol Dehidrogenaz enzimi EC 1.1.1.1 ile tanımlanmıştır. Bu sınıfa ait enzimlerden NADP'yi koenzim olarak kullanan enzimi ayırt etmek için bu özgün alt sınıfı ayıran özelliklik 4. numarayla belirtilerek EC1.1.1.2 olarak tanımlanmıştır. Enzimlerin yapısal detayları, katalitik aktivitede rol oynayan aktif bölge tanımları ise detaylı bir şekilde irdelenmiş olsa da bilinen belli başlı enzimler konusunda bu konu her enzim için netlik kazanmamıştır ve bu konuda hala çalışmalar sürdürülmektedir.

2.2 Enzimlerin Doku Özgünlüğü ve Tıbbi Önemi:

Metabolizmanın anabolik (üretim) ve katabolik (yıkım) odaklı iki ana yoldan oluştuğu bilinmektedir. Enzimlerin ise bu iki yolda yer

alan tepkimelerin katalizörü olduğu düşünüldüğünde metabolizmanın düzenlenmesinin enzimlerce olduğu netleşmiştir.

Enzimlerin metabolizmadaki önemli rolleri biraz detaylandırarak incelendiğinde, metabolik yollardaki yapım ve yıkım aşamalarının hepsinde yer alan tepkimeleri katalizledikleri, metabolizma için esansiyel biyomoleküllerin sentez yolunda katalizör oldukları, biyomoleküllerin yıkım yolunda görev yaparken yüksek enerjili ATP üretiminde katalizör oldukları, hücresel homeostazı sağlamak üzere çoklu mekanizmalarda görev aldıkları görülmektedir. Özellikle doku ve organlarda sinyal iletimi, detoksifikasyon tepkimeleriyle vücuttan zararlı maddelerin uzaklaştırılması, sindirimle alınan ham gıdaların metabolizmada işlenebilecek daha küçük yapılara parçalanması ve böylece moleküler düzeyde homeostazın sağlanması gibi çok detaylı işlevler enzimlerce yürütülmektedir. Enzimlerin aktivitesini kontrol eden usular da genellikle diğer enzimlerce üretilen veya parçalanan moleküllerin ortamdaki denge durumuyla ilgilidir. Tüm bu sistem topluca incelendiğinde metabolizmanın ana kontrol unsuru enzimler olarak ortaya çıkmaktadır.

Enzimlerin çoğu her doku ve organda sentezlenebilirken, aktiflikleri daha seçici olarak kontrol edilmektedir. Bu doku ve organ özgünlüğünü açıklamada önemli bir noktadır. Karaciğer, iskelet ve Kalp kası, Pankreas ve sindirim sistemi, eritrositler, böbrekler ve sinir sistemi patogenezinde diagnoz ve prognozda yaygın kullanılanlar enzimlerin sadece bir kısmı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2: Dokulara özgü enzimlerden diagnostik önemi olanlar

Organ/ Doku	Enzimler	Yaygın Klinik Önemi
Karaciğer	Alanin Aminotransferaz (ALT), Aspartat Aminotransferaz (AST), Alkalen Fosfataz (ALP), Gama Glutamil Transferaz (GGT)	Hepatosit hasarı belirteci, kolestaz gibi karaciğerde önemli durumları (AST, ALT) ve safra veya kanalı patogenezinde (ALT, GGT)
İskelet, Kalp Kası	Troponinler (cTnI, cTnT), Kreatin Kinaz (CK), Kreatin Fosfokinaz (CPK), CK, CK-MB izoenzimi (Kalp Kasına özgü), CK-MM (iskelet Kasına özgü)	Miyokard Enfarktüsü (MI) ve kalp kası hasarı Belirteci (Troponinler), kalp krizi belirteci (sonrası salınan CK ve CK-MB), İskelet kas hasarı belirteci (kas distrofisi ya da rabdomiyoliz gibi) olarak toplamda yüksek CK ve özellikle CK-MM izoenzimi tespiti

Sindirim Sistemi ve Pankreas	Amilaz, Lipaz, Proteaz, Laktaz	Pankreas Hasarı Belirteci olarak özellikle akut pankreatitde Yüksek serum amilaz ve lipaz tespiti, Laktoz İntolerans Tanısında laktaz eksikliği ve düşük düzeyi.
Böbrekler	N-asetil- β -D-glukozaminidaz (NAG), γ -Glutamil Transpeptidaz (GGT), Alanin Aminopeptidaz (AAP), Alkali Fosfataz (AP), Glutasyon S-Transferaz-alfa ve pi (α ve π -GST), Laktat Dehidrogenaz (LDH), Anjiotensin dönüştürücü enzim2 (ACE2)	Akut böbrek hasarı ve nefrotoksisite belirteci olarak İdrarda yüksek NAG, GGT, AAP ve LDH tespiti, Proksimal tübül hasarı belirteci olarak idrarda LDH ve GGT, AP, ve α -GST; Diyabetik Böbrek Hasarı Belirteci olarak plasmada yüksek ACE2 tespiti,
Sinir sistemi ve beyin	Beta-sekretaz (BACE1), AsetilKolinEsteraz (AChE), Tau kinazlar	Alzheimer Hastalığı (AD), Hafif Bilişsel Bozukluk (MCI) belirteci olarak Serebrospinal sıvı (CSF) ve Plazmada BACE1 artışı, AD belirteci olarak tartışmalı ancak Acetylcholinesterase AChE'nin AD hastalarında CSFde düşüklüğü biliniyor, AD belirteci olarak CSF'de yüksek total ve fosfo-tau'nun tespiti
Eritrositler	Glikoz-6-Fosfat Dehidrogenaz (G6PD)	hemolitik anemi belirteci olarak Kalıtsal G6PD eksikliği

3. Enzim Bilgisinin Yaygınlaştırılması, Bilgiye Erişim ve Veri Bankaları:

Enzim üzerindeki araştırmalar derinleştikçe, özellikle 1950-70 yılları arasında, bu konuda farklı bilimsel ve ders kitaplarının yayınlanış olması bilginin paylaşımı ve yazılı kanıt oluşturması açısından önemlidir. Ancak bu kaynaklardan “enzimler” başlığıyla Dixon ve Webb tarafından yayınlanmış klasik bir ders kitabı, bilimsel çalışmalara eleştirel gözle bakarak çalışmalara yön vermiş olması açısından kritik öneme sahiptir. Bu klasik ders kitabı (Dixon ve Webb, 1958), yayınlandığı tarihe dek ulaşılabilmiş enzim bilgisi ve sınıflandırmasına dair oldukça sistematik inceleme içeren eleştiriler sunması açısından önemlidir. Özellikle Uluslararası Biyokimya Birliği (IUB) tarafından enzim adlandırılmasında kullanılan ilk resmi sistemin geliştirilmesinde etkili olmuştur (Cornish-Bowden, 2014). Uluslararası Biyokimya Birliği (IUB), 1991 yılında adını Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği (IUBMB) olarak değiştirmiştir (Slater, 2005).

1950’lerde başlayan enzimlerin genel özelliklerinin incelendiği ve sınıflandırmaları ile tepkime özelliklerinin araştırılarak yayınlandığı diğer önemli kaynak bir kitap serisidir. “The Hand Book of Enzymes” (Enzimler Elkitabı) adındaki bu seri 2009 yılından itibaren yeni basıma kapatılmıştır (Schomburg ve Schomburg, 2001). Ancak enzim alt sınıfları içerisindeki yeni buluş ve bilimsel gelişmelerle ortaya çıkan düzeltmeler gerektiğinde ilgili enzime ait cilde atıfta bulunup ek cilt (Supplement) olarak yayınlanmaktadır. Bu kitap serisinde yayınlanmış veri ve bilgilerin erişimi daha kolay, veri kıyaslaması mümkün ve metabolik yol ilişkisi oluşturmaya zemin hazırlayan dijital bir platforma aktarılması 1987 yılında Braunschweig’deki Alman Ulusal Biyoteknoloji Araştırma Merkezi projesi (BRENDA: BRAunschweig ENzyme Database) kapsamında başlatılmış, daha sonra bu çalışma Cologne Üniversitesinde devam etmiştir. Enzimlerin kendi içerisinde sınıflandırılmış, ancak kimyasal işlevler açısından karmaşık görünen mekanizmalarına ait bilgilerin BRENDA adı altında enzim veri bankası oluşturularak düzenlenmesi sadece bilim insanlarına açık bir proje olarak başlatılmışsa da internet altyapısının globalleşmesiyle, 1998 yılında kurumlar dışında da erişime açılmıştır. Biyoenformatik alanında özel bir yeri olan bu enzim veri bankası (www.brenda-enzymes.org) “Dijital Çeşitlilik Projesi” kapsamında halen Leibniz Enstitüsü DSMZ (<https://www.dsmz.de/>) tarafından yürütülmektedir ve “The Hand Book of Enzymes” kitap serisinin düzenlenmiş 2001 ve 2009 yılları arasındaki güncel bilgileriyle geliştirilmiştir. Diğer taraftan 1970’lerde The Enzymes (Enzimler) olarak yayınlanmaya başlanmış kitap serisi (Tamanoi, 2023) enzim alanındaki çalışmaların düzenli olarak bilim insanlarına ulaştırılmasını sağlamaktadır.

Enzimlerin metabolik yollardaki görevlerinin bulunmasıyla karmaşık görünen etkileşimler ise ilk defa 1970’de Nicholson tarafından çizime aktarılmış ve 343 sayfalık “metabolik yollara giriş” kitabı basılmıştır (Nicholson ve Dagley, 1970). Bu kitap alanında ilk kaynak olmasının yanı sıra güncel hali günümüzde en çok kullanılan dijital harita özelliğindedir. Birçok araştırmacının desteğiyle Nicholson’un çalışmaları internet erişimine açık dijital harita formuna kavuşturulmuştur ve günümüzde tüm haritaların güncellenmesi halen IUBMB desteğiyle sürmektedir (IUBMB Nicholson Map, 2025). Enzimlerin IUBMB tarafından güncellenmiş standart sınıflandırması ve genel kimyasal tepkime özelliklerine IUBMB’nin açık web adresinden ulaşılabilir (IUBMB Enzymes, 2025). Yine IUBMB desteğinde enzim araştırmalarını kolaylaştıran ve birçok ilişkili veribankasına erişimde kolaylık sağlayan ExPasy adında kamuya açık (<https://enzyme.expasy.org/>) bir arama motoru oluşturulmuştur.

Günümüz teknolojisinin birçok alanda veri bankası oluşturma ve linkler üzerinden verileri paylaşma, çeşitli formatlarda bunları transfer etme kabiliyetine sahip olması, 1960'larda başlayan metabolik yol bileşenleri verilerini ilişkilendiren dijitalleştirme çalışmasını da hızlandırmıştır. Bu bağlamda araştırmacılar için yaygın olarak kullanılan araştırma araçları arasında metabolik yol veri bankası olarak Kyoto Encyclopedia of Gene and Genomes (KEGG) (<http://www.genome.jp/kegg/pathway.html#metabolism>), biyomoleküllerle ilgili veri yükleme ve araştırma yapmak için "The National Center for Biotechnology Information" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>), yine bu ara yüzde özellikle protein ve nükleotid dizileri araştırması için BLAST programı (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) listelenmiştir.

Kamusal araştırma merkezlerini içeren uluslararası bir konsorsiyumla Evrensel Protein Kaynağı (UniProt) oluşturulmuş (<https://www.uniprot.org/>), bünyesinde Bilgi Tabanı (UniProtKB), Referans Kümeleri (UniRef) ve UniProt Arşivi (UniParc) barındırdığı için UniProt veritabanı paketi olarak adlandırılmıştır (The UniProt Consortium, 2025). Bu veritabanı kontrollü güncellemeleriyle, Aralık 2022'de, Küresel Temel Biyoveri Kaynağı (<https://globalbiodata.org>) statüsüne alınan ilk veritabanlarından olmuştur.

4. Sonuç

1830lardan 1880lere dek süren buluşların yoğunlaştığı dönem 1890lardan 1950lere dek süren kimyasal yapıların anlaşılması ve bunların nasıl katalitik etki gösterdiğinin mekanizma olarak irdelendiği süreci oluşturmuştur. 1950lerin sonundan günümüze dek olan dönemde ise yapısal ve moleküler anlamda enzimoloji ve moleküler biyoloji çalışmaları devam etmektedir. Standardizasyon anlamında enzim komisyonu (IUBMB) kurulması da bu son döneme denk gelmiştir. Günümüzde hastalık oluşum ve gelişimine ek olarak, diagnostik kullanımı mümkün olmayan ancak dolaylı olarak biomarkerların tespit ve analizinde yer alan enzimler sağlık alanında yeni Terapötik veya tedavi yaklaşımlarının araştırılmasında önemli bir yer tutmaktadır. İnsan yapısının büyük bir kısmını oluşturan, protein veya ribonükleik asit yapılı enzimler bugün hala araştırılmakta olan en önemli biyomoleküllerdir.

Kaynaklar

- Buchner, Eduard, Nobel lecture on “Cell Free Fermentation” on Dec. 11, 1907, from Nobel Lectures: Chemistry 1901-1921, Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1966. Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/uploads/2018/06/buchner-lecture.pdf>
- Cornish-Bowden, Athel (2014), Current IUBMB recommendations on enzyme nomenclature and kinetics, Perspectives in Science, 1(1-6): 74-87, 2014, ISSN 2213-0209, doi: 10.1016/j.pisc.2014.02.006.
- Dixon, M. ve Webb, E. C. (1958). Enzymes, Longmans, Green ve Co. (Malcolm Dixon and Edwin C. Webb ; assisted by C. J. R. Thorne and K. F. Tipton; Enzymes, Academic Press, NY. : completely revised 3rd edn, ISBN : 0122183584).
- Heckmann CM, Paradisi F (2020), Looking Back: A Short History of the Discovery of Enzymes and How They Became Powerful Chemical Tools. ChemCatChem. 16;12(24):6082-6102. doi: 10.1002/cctc.202001107. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33381242; PMCID: PMC7756376.
- Hoffman-Ostenhof O (1953) Suggestions for a more rational classification and nomenclature of enzymes. Adv Enzymol Relat Subj Biochem. 1953;14:219-20. doi: 10.1002/9780470122594.ch7. PMID: 13057718.
- Hoppe-Seyler, Felix, (1877). Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1(1): I-V, 1877.
- Horst Kleinkauf, Hans von Döhren, Lothar Jaenicke (Eds), reprint 2011 edn, p.116 De Gruyter Publication date : April 1, 1988, Edition : Reprint 2011 ISBN-10 : 3110115859 ISBN-13 : 978-3110115857
- IUBMB-Enzymes,(2025). Enzyme Nomenclature, Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://iubmb.qmul.ac.uk/enzyme/>.
- IUBMB Nicholson Maps (2025). IUBMB-Nicholson Metabolic Maps,Minimaps & Animaps Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL:<http://www.iubmb-nicholson.org/index.html>
- Judge, Ayesha; Dodd, Michael S. Metabolism. *Essays Biochem* 8 October 2020; 64 (4): 607–647. doi: <https://doi.org/10.1042/EBC20190041>
- Kendrew, John C. (1962)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/kendrew/facts/>
- Kletzinsky, Vincenz (1858). Compendium der Biochemie, 84 sayfa, Yayıncı , Wilhelm Braumüller, Viyana.
- Kohler, Robert (1971).“The Background to Eduard Buchner’s Discovery of Cell-Free Fermentation.” Journal of the History of Biology, vol. 4, no.

- 1, 1971, pp. 35–61. Accessed. Fri. 20 Sept 2025. JSTOR URL: <http://www.jstor.org/stable/4330549>.
- Meyerhof, O (1948). New investigations on enzymatic glycolysis and phosphorylation. *Experientia* 4, 169–176 (1948). <https://doi.org/10.1007/BF02153873>
- Michaelis, L. and Menten, M. L. (1913) “Kinetik der Invertin-wirkung” *Bioc hemische Zeitschrift* 49, 333–369.
- Nicholson, Donald Elliot; Dagley, Stanley, *An Introduction to Metabolic Pathways*, Blackwell Scientific Publications, 1970. (digitalized on 22 Aug 2011), ISBN: 0632031204, 9780632031207
- Northrop, John H. (1946)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize Outreach 2025. Fri. 20 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/northrop/facts/>
- NRCC, National Research Council (US) Committee on Research at the Intersection of the Physical and Life Sciences. *Research at the Intersection of the Physical and Life Sciences*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010. PMID: 20845552.
- Perutz, Max F. (1962)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed. Tue. 16 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1962/perutz/facts/>
- Phillips, Max. “Anselme Payen, Distinguished French Chemist and Pioneer Investigator of the Chemistry of Lignin.” *Journal of the Washington Academy of Sciences*, vol. 30, no. 2, 1940, pp. 65–71. Accessed Fri. 20 Sep 2025. JSTOR URL: <http://www.jstor.org/stable/24530133>
- Ralser, Markus; Varma, Sreejith J.; Notebaart, Richard A. (2021). The evolution of the metabolic network over long timelines, *Current Opinion in Systems Biology*, Volume 28, 2021, ISSN 2452-3100, Doi:10.1016/j.coisb.2021.100402.
- Schomburg, Dietmar and Schomburg, Ida (Eds), (2001) *The Hand Book of Enzymes*, (Springer Handbook of Enzymes) URL: <https://link.springer.com/series/4621>.
- Slater, E. C. (2005). IUB and IUBMB. *IUBMB Life*, 57(4-5), 379–380. Doi: 10.1080/15216540500154870
- Stanley, Wendell M. (1946)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed. Fri. 20 Sept 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/stanley/facts/>
- Sumner, James B. (1946)– Facts. NobelPrize.org. Nobel Prize, Accessed Fri. 20 Sep 2025. URL: <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1946/sumner/facts>
- Tamanoi, Fuyuhiko, (2023)-Chapter One - History of The Enzymes: 1950–2023, Ed (s): L.S. Kaguni, F. Tamanoi, *The Enzymes*, Volu-

me 54, Pages3-11, Academic Press, 2023, ISSN 1874-6047, ISBN 9780443136917, Doi: 10.1016/bs.enz.2023.09.001.

The UniProt Consortium (2025), UniProt: the Universal Protein Knowledgebase in 2025, *Nucleic Acids Research*, Volume 53, Issue D1, 6 January 2025, Pages D609–D617, Doi:10.1093/nar/gkae1010

Vázquez-Salazar, A., & Muñoz-Velasco, I. (2025). Evolutionary Routes to Modern Metabolic Pathways. *Macromol*, 5(2), 23. <https://doi.org/10.3390/macromol5020023>

Wächtershäuser, G. (1990) Evolution of the first metabolic cycles., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 87 (1) 200-204, <https://doi.org/10.1073/pnas.87.1.200> (1990).