

BİYOİNORGANİK KİMYA

Prof. Dr. Ahmet KARADAĞ

2018

Biyoinorganik Kimya

11.HAFTA

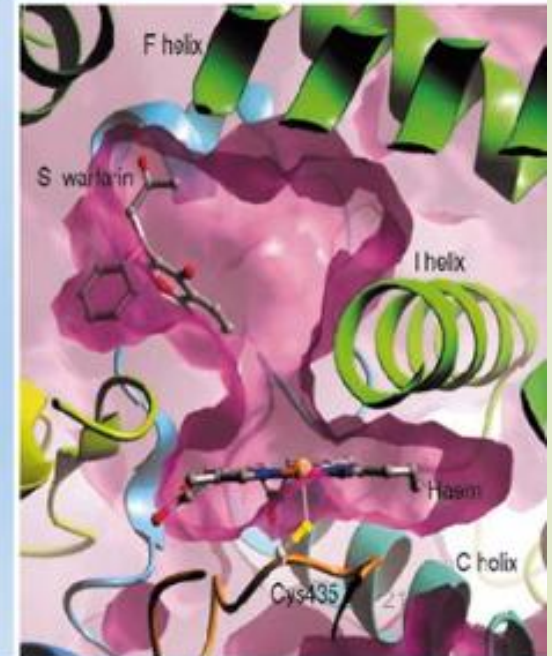


İÇİNDEKİLER

1. Stokrom P-450 Enzimleri
2. Koenzim B12

SİTOKROM P450 ENZİMLERİ

- Hücrede düz endoplastik retikulum, mitokondride bulunur.
- İlaç, kimyasal ve karsinojenlerin NADPH bağımlı oksidasyonunu katalizlerler.
- NADPH- Sitokrom P450 redüktaz birlikte çalışır
- Hem içeren oksidazlardır. Enzimin aktif (Fe) iyonudur
- Prokaryotlardan yüksek ökaryotlara kadar tüm canlılarda bulunurlar.



Sitokrom P450 enzimleri 2 genel sınıfa ayrılır

1. Steridojenik Sitokrom P450 Enzimleri (Mitokondri)

Steroid

Safra asitleri

Kolesterol

Prostaglandin

2. Ksenobiyotik Sitokrom P450 Enzimleri (düz ER)

Toksin

Karsinojen

İlaç

Mutagen

SİTOKROM P450 ENZİMLERİ

- Sitokrom P450 enzimleri **uyarılabılır** (indüklenebilir) enzimlerdir.
- Uyarılmaları durumunda ilaçların **inaktivasyon ve atılım hızında artışa veya etkinliklerinde değişikliğe** yol açar.
- Örnek: Fenobarbital antiepileptik bir ilaçtır.
Fenobarbital ile kullanılan 2. bir ilaç varsa tedavi etkinliğinin artırılması için 2. ilacın dozu artırılır.

Sitokrom P-450 (CYP-450) monooksijenaz enzim sistemleri, matür eritrosit ve iskelet kası hücreleri dışında tüm memeli hücre tiplerinde ve prokaryotlarda bulunan hem-protein ailesidir. Bu enzimler, yapısal olarak farklı çeşitli bileşiklerin oksidasyonunu katalize ederler. Endojen sentezlenen bir çok bileşik, CYP-450 enzimlerinin substratı olarak görev yapar.

1.Sitokrom P-450 Enzimleri

Bu bileşikler: prostaglandin ve lökotrienler dahil yağ asitleri, steroidler, yiyecek katkı maddeleri ve ilaçlar yanında besinlerle, enjeksiyonla, havadan inhalasyonla ya da deriden absorpsiyonla vücuda giren endüstriyel maddelerdir. Sitokrom P-450 enzimleri, ilaç biyotransformasyonu ve metabolizması için en önemli sistemlerden biridir. Bu sistem indüksiyon veya inhibisyon gibi sayısız mekanizmalarla değişime uğrayabilir ve bireyler arasında oldukça farklı formları ortaya çıkabilir.

1.Stokrom P-450 Enzimleri

CYP-450 sisteminin tıpta çok önemli etkileri vardır: Bunlar;

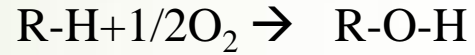
- a) Terapötik maddeleri inaktive veya aktive etme,
- b) Kimyasal maddeleri oldukça yüksek derecede reaktif moleküllere dönüştürme ve istenmeyen hücre hasarı, hücre ölümü veya mutasyon gibi olaylara neden olma,
- c) Steroid hormon sentezindeki bazı adımlara katılma ve
- d) Yağ asidi ve bunların derivelerinin metabolizması gibi olaylardır.

1.Stokrom P-450 Enzimleri

- Bunlar "heme" içeren proteinlerdir ve birincil olarak karaciğerde bulunurlar. "450" rakamı; "heme" içeren karaciğer pigmentlerinin, karbonmonoksit bağlandıktan sonra absorbe ettiği ışığa ait dalga boyunun nanometre olarak en yüksek değerini ifade eder.
- P450 enzim sistemi; dışarıdan alınan ilaçlar, kimyasal maddeler, insektisidler, petrol ürünleri vb. maddeleri metabolize eden sistemdir. Birçoğunun da bilinmediği sanılmaktadır. Örneğin; tüm canlılarda 1992'de 221 tane P450 geni tanımlanmışken bu rakam 1995'te 481 olmuştur. İnsanda 1998'e dek saptanan gen sayısı 50'nin altındadır. Bunların hepsi ilaç metabolizmasına katılmamaktadır. Bu enzimler hepatositlerde yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar. Karaciğer dışında; barsaklar, böbrekler, akciğer ve beyinde, büyük ölçüde de hücrelerin düz endoplazmik retikulumunda yer alırlar.

Stokrom P-450 Enzimlerin Mekanizması

Sitokrom "P-450", oksijenin bir hidrokarbon türü maddeye katılmasını katalizleyen demir porfirin etkin uçlarına sahip bir enzim ailesini tanımlar. "P-450" ifadesi porfirinin mavi-yakın morötesi bölgedeki özgün soğurma bandının konumundan kaynaklanmaktadır; bant "Soret bandı" olarak adlandırılır; bu moleküllerin karbonil komplekslerinde kırmızıya doğru bir kayma ile 450 nm de görülür. Bu tepkime sınıfının en önemli temsilcisi katılma tepkimesidir.

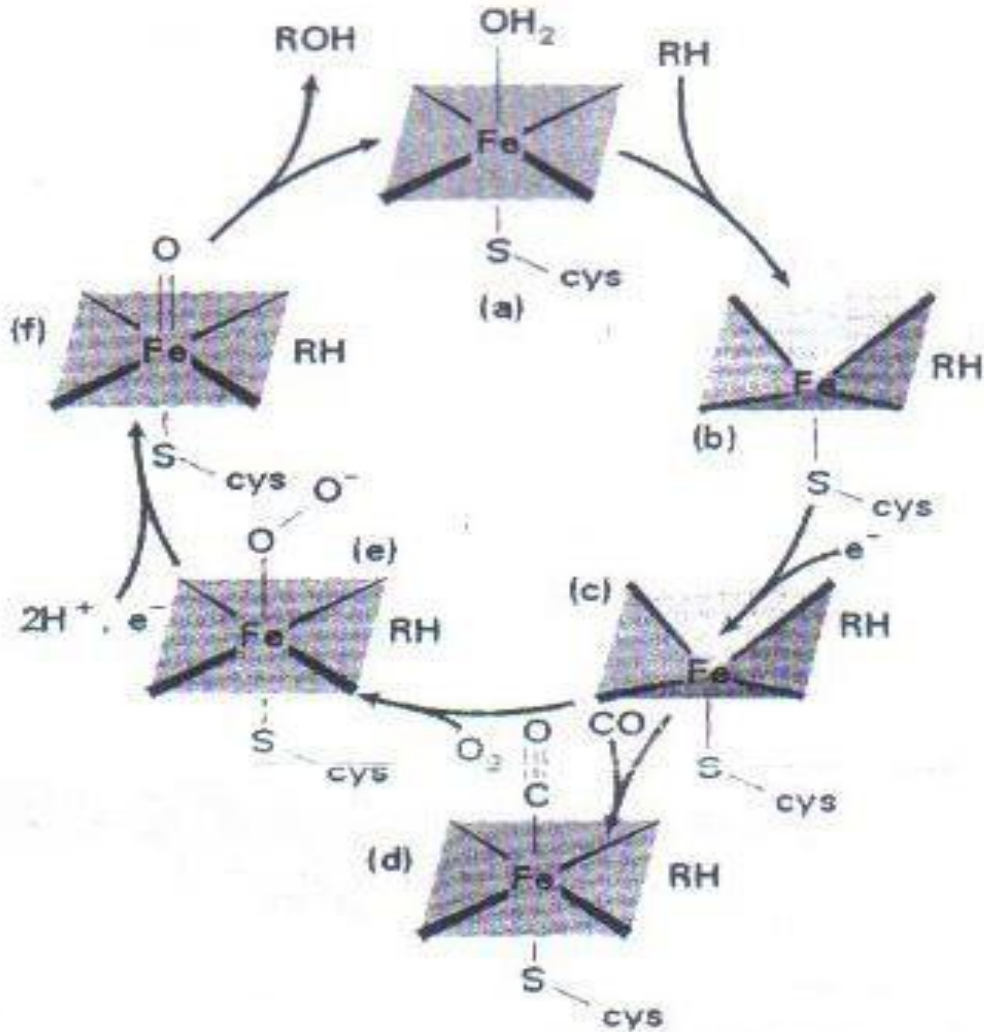


Olasılıkla bir atom aktarım mekanizmasına göre oluşan bir tür redoks tepkimesi olan O nun R-H ya sokulması, ilaçlar, stereoit başlangıç maddeleri ve pestisidler gibi hidrofobik bileşiklere karşı vücut savunmasının bir kısmıdır. RH ın R-OH a hidroksillenmesi hedef bileşiğin suda çözünürlüğünü artırarak eliminasyonuna yardımcı olur.

Dizi, demirin dinlenme hali Fe(II) şeklinde bulunduğu enzim (a) ile başlar.

Hidrokarbon tepkeni (b) de bağlanır, bunu (c) yi oluşturan demir porfirine bir elektron aktarımı izler. Bu Fe(II) kompleksi bağlı gurupla birlikte O₂ bağlama yönünde (e) ye ilerler.

Çevrimin bu noktasında; CO ile rakip tepkime kolayca tanımlanabilen (d) yi verir ve bu da enzime ismini veren 450 nm deki soğurmada sorumludur. Anahtar bir tepkime oksijen kompleksi (e) porfirin halkasının ikinci bir elektron tarafından indirgenip halka radikal anyonunu oluşturmasıdır. İki H⁺ iyonunun alınması Fe(IV) akua kompleksi (f) yi meydana getirir ve bu konumuna H₂O molekülünün alınması çevrimi yeniden başlangıç noktasına getirir. Bu çevrimin anahtarı Fe(IV) akua kompleksi (f) in oluşmasıdır.



(a)- Etkin Ucu Yapısı

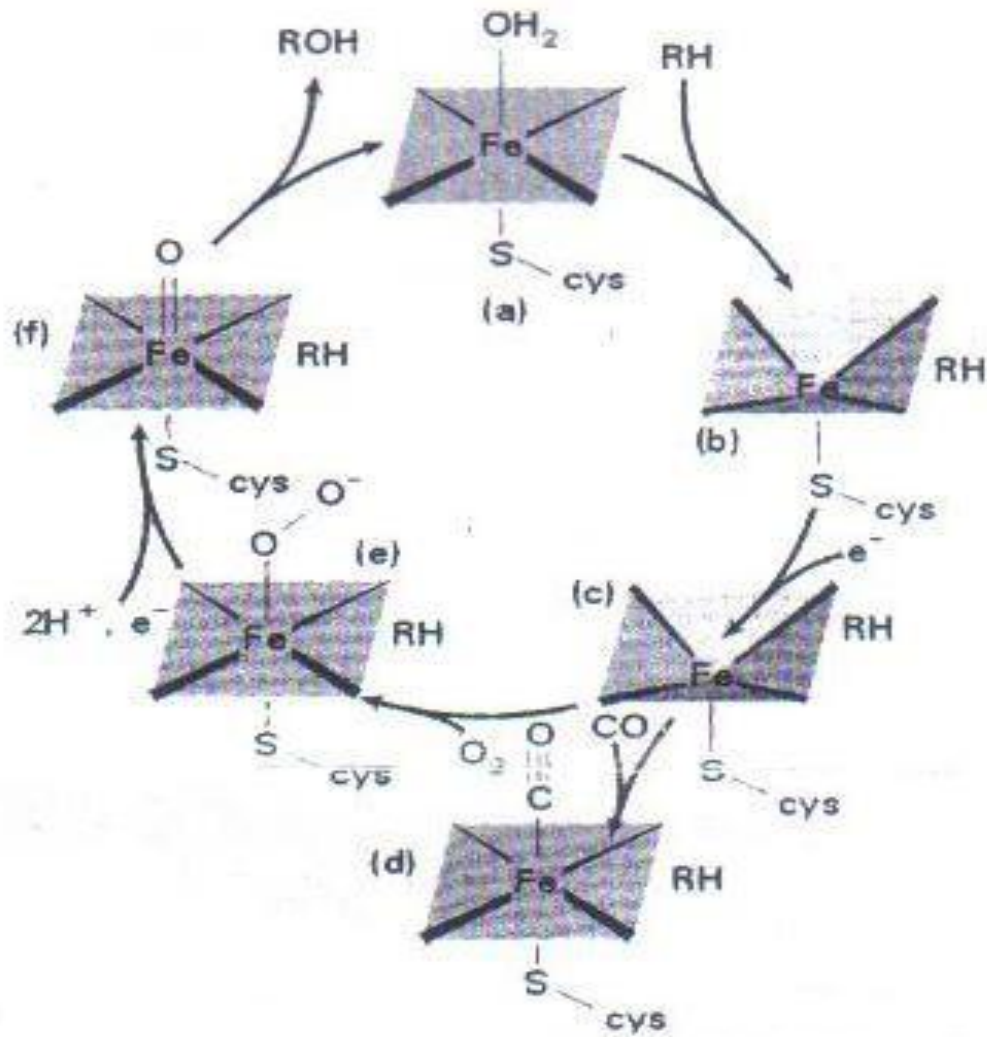
Proteinin amino asit dizini heme grubu ve Fe atomu çevresinde katlanmış bir yapı oluşturarak çözültiden perdelenmiş ve düşük geçirgenliğe sahip bir çevre meydana getirir. Hidrokarbon bunun hemen yanına bağlanmış ve saldırıya uğrayacak C-H bağı Fe den hemen hemen 5 Å uzaklıktadır. Oksijen bağlanacak uca trans konumunda Fe atomu üzerindeki ligant sistein grubunun bir tiyolat yan zinciridir. O₂ koordine olduğundan, O₂ molekülünün dış ucu çözültide yer alır, fakat hidrokarbon cep içerisinde enzime bağlıdır.

P-450 nin etkin ucundaki demir atomu hidrokarbon süstitüentlerce perdelenir, fakat O₂ sulu faz ile temastadır.

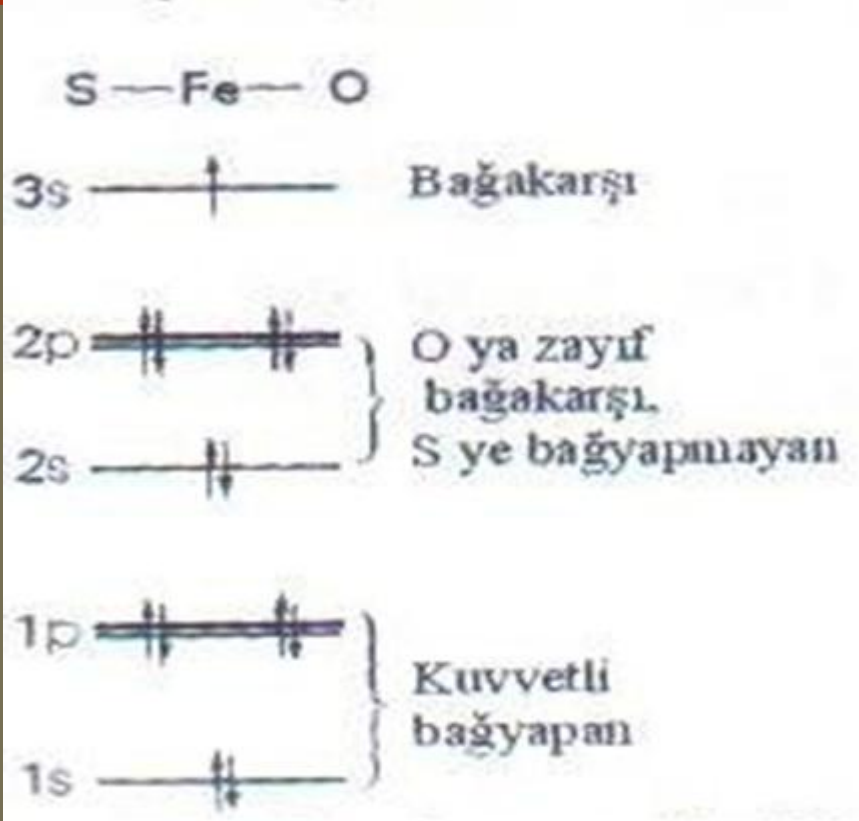
(b)- *Oksijenleme Mekanizması*

P-450 tarafından tam oksijenleme mekanizması yoğun bir araştırma konusudur. İki olasılığın varlığı düşünülmekte olup, birisi C-H bağına saldırabilecek oksijen radikal türlerinin oluşumunu, diğeri O atomunun C-H bağına aktarımını içerir. Bir organik bileşimin Fe(IV) O tarafından yükseltgenmesine örnek olacak anorganik öncü tepkimeler bulunmamaktadır ve P-450 tepkime mekanizması üzerindeki mevcut tartışmalar mutlaka anorganik kimyacılarca bilinen olası yükseltgenme tepkimeleri alanını genişletecektir.

Bir radikal mekanizma önerisi bazı klasik olmayan özellikleri gerekli kılar. Radikal yükseltgenmeler genellikle seçici ve stereospesifik değildir; P-450 yükseltgenmeleri oldukça seçicidir ve kiral grupların optik etkinliğini korur.



Bir artı oksijen merkezinin C-H bağı üzerine hücumu ile oksijenlemenin başarılı olduğu önerisi, bir enzim mekanizmasını açıklamak üzere önerilen özgün bir mekanizma örneğidir. Stereokimyasal konfigürasyonun korunması ve bağlı grupta O atomunun C-H bağına yaklaşımını engelleyecek gruplar bulunması halinde tepkinliğin azalması bunu destekleyen verilerdir. Etkin olarak nötr O biriminin aktarımı, demir porfirini Fe(IV) den Fe(III) e indirgerken organik grubu yükseltir.



Sitokrom P-450
deki doğrusal S-Fe-O
parçasının moleküler
orbital şeması

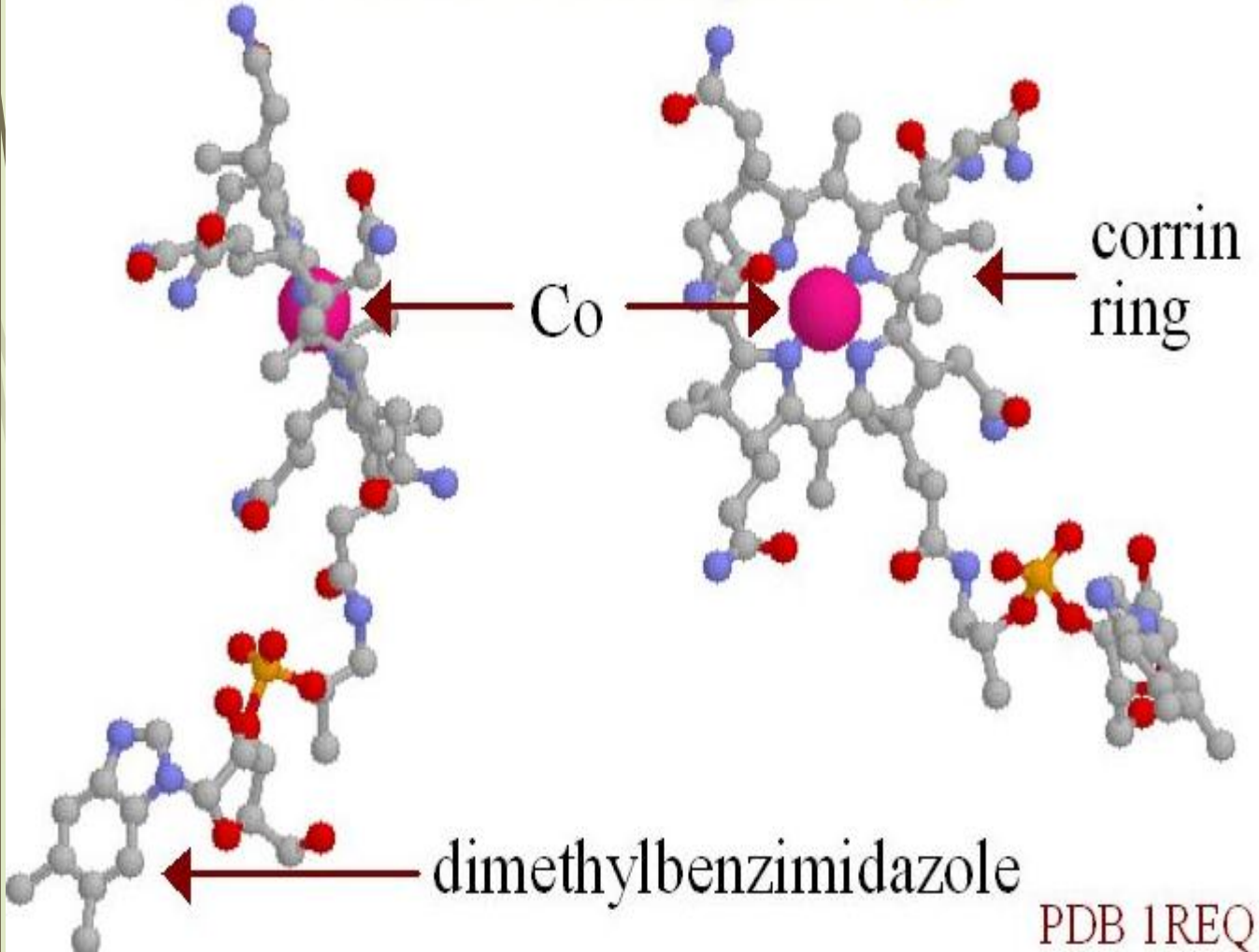
Bu yoldan S atomunun rolü S-Fe-O parçasının atomik orbitalleri üzerinde dikkatleri odaklayarak molekül orbital terimleriyle ifade edilebilir. Dikkatimizi kükürt 3p, demir 3d_{z²}, 3d_{zx}, 3d_{yz}, ve oksijen 2p orbitalleri üzerinde sınırlarsak, **şekil** de görülen orbital şemasını elde ederiz. Bu parçadaki 13 elektron bağ yapan orbitalleri, zayıf karşı bağ 3σ orbitalindedir. Kompleksteki demirin yüksek formal yükseltgenme sayısı, kolayca polarize olabilen S atomundan 2σ ve 3σ orbitallerine önemli ölçüde yük aktarımı yoluyla kararlılığın arttırılması şeklinde açıklanabilir. trans S atomunun özel görevi, Fe atomu üzerindeki yükün denetlenmesi yoluyla O atomunun aktarılabilmesidir.

ÖZET

- Sitokrom P450'ler moleküler oksijenden bir oksijen atomunu moleküle katarlar.
- NADPH ve NADPH-sitokrom P450 redüktaz kompleks reaksiyon mekanizmasına katılır.
- Tüm Sitokrom P450'ler hemoproteindir ve geniş substrat özgüllüğüne sahiptir. Bilinen en çok yönlü katalisttir.
- Genellikle endoplazmik retikulumda yerleşiktir ve indüklenebilir.
- Mitokondriyal Sitokrom P450 kolesterol ve steroid biyosentezinde görev alır.

2. Koenzim B12

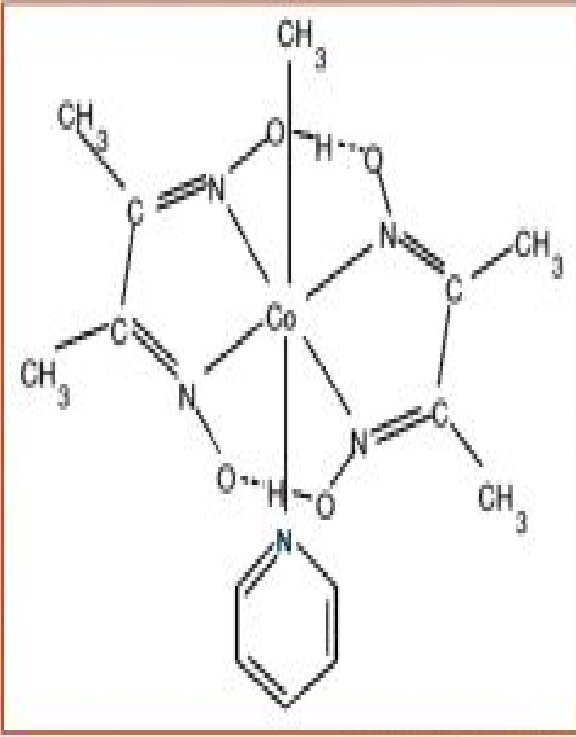
Two views of coenzyme B₁₂



Çeşitli biyokimyasal ortamlardaki olaylara katılan lityum, brom ve iyodun da önünde olarak kobalt yer kabuğunda en çok bulunan 30. elementtir; ancak bilinen tek kobalt içeren biyokimyasal çevre koenzim B12 dir ve burada kobalt beş azot atomu ile bir adenosin ligandının karbon atomuna bağlıdır. Bu moleküldeki karbon-kobalt bağı, koenzim B12 yi biyolojik organometalik bileşiklerin ilk örneği yapar.

Yakın benzerlikler taşıyan vitamin B12 adenosin yerinde bir siyano ligandı taşır ve kobalta bağlı başka organik gruplarla da karşılaşır.

Kobalamin ismi bu B12 türevleri sınıfı için kullanılır. Vitamin ilk olarak 1929 da karaciğer özütlerinde bulunmuş ve daha sonra vitamin B12 veya koenzim B12 eksikliğinin insanlarda öldürücü bir anemi türüne yol açtığı gözlenmiştir. Co-CN bağı, vitaminin X-ışını tek kristal belirlemede ortaya çıkarılmıştır.



vitamin B12

Kobalamin, sulu ortamda yer almasına karşın özel ligant çevresi kobaltın üç yükseltgenme basamağında da bulunabilmesine olanak sağlar. Enzimin Co(III) hali yükseltgen ve elektrofiliktir. Bundan dolayı Co(III) kolayca Co(II) ye indirgenir. Daha ileri indirgenme Co için sulu ortamda nadir olarak rastlanan Co(I) e yol açar. Co(I) nükleofiliktir, böylece kolay bir şekilde metillenir. Metionin sentezinde olduğu gibi metilleme tepkimelerindeki yararlı işlevleri yanında “metil kobalamin “ $\text{Hg}(\text{CH}_3)_2$ ve $\text{Pb}(\text{CH}_3)_4$ gibi çok zehirli bileşikler oluşturmak üzere sulu çözeltide ağır metal iyonlarının metilen-dirilmesine katılır.

Kobaltın olağan dışı kimyasını destekleyen bu ligant çevresi, kobaltın ekvator konumlarındaki 4 azot verici atomunu sağlayan porfirin benzeri kolin halkasını içerir. 5. konum eşlenik bir azot vericiden oluşur ve 6. ise bir karbon ligandıdır. Bu Co-C bağ, koenzim B12 yi biyolojik az rastlanan bir organometal molekülü örneği yapar. Co-C bağı zayıftır ve kolayca homolitik parçalanmaya uğrayarak karbon esaslı bir radikal meydana getirir ve o da karbon-hidrojen bağlarından proton koparabilir. Koenzim B12 tarafından radikal esaslı hidrojen koparılması, bağlı gruptaki C-H ve C-C bağlarının birbirine dönüştürülmesinde kullanılır.