

1. Demir biyokimyası

Demir, bakterilerden insanlara kadar her canlı sisteminde bulunur. Oksijen ve elektron taşınmasından sorumlu moleküllerde, nitrogenaz, oksidazlar, hidrojenazlar, redüktazlar, dehidrojenazlar ve dehidrazlar gibi birçok metaloenzimlerde rol almaktadır.

Enzimlerin çoğunda metalin bulunduğu bilinmektedir. Buna karşın hemoglobin, ferrodoksinler ve sitokromlarda molekül yapısı, elektronik özellikler ayrıntılı bir şekilde bilinmektedir.

Yer kabuğunda bol miktarda bulunan demir, sulu çözeltide birbirine kolayca dönüşebilen iki yükseltgenme basamağına sahiptir.



Çizelge 5.1 insan vücudundaki proteinli demir bileşikleri

Protein (pro)	Pro. Mol.ağ.	Pro. Mik.	Fe sayısı	Fe Mik.	Fe'in değeri	İşlevi
Hemoglobin	64500	750	4	2,60	+2	Plazmada O ₂ taşıma
Myoglobin	17000	40	1	0,13	+2	Kaslarda O ₂ depolama
Transferin	76000	20	2	0,007	+3	Plazma ile Fe taşıma
Ferritin	444000	2,4	0-4500	0,52	+3	Hücrede Fe depolama
Hemosiderin	--	1,6	5000	0,48	+3	Hücrede Fe depolama
Katalaz	250000	5,0	--	0,004	+2	H ₂ O ₂ metabolizması
Sitokrom C	12500	0,8	1	0,004	+2/+3	Terminal oksidasyon
Peroksidaz	44100					H ₂ O ₂ metabolizması
Sitokromlar ve oksidaz.					+2/+3	Terminal oksidasyon

Demirin taşınması ve depolanması, insan vücudunda demiri depolayan iki önemli bileşik vardır. Bunlar ferritin ve hemosiderindir. Hemosiderinin bileşimi ve özellikleri yeterince bilinmemektedir.

Ferritin, fazla demiri zararsız şekilde depolar ve gerektiğinde serbest bırakır. Bu işlem aynı veya başka hücrelerde gerçekleşir. Özellikle karaciğer, dalak ve kemik iliğinde ferritin derişimi yüksektir.

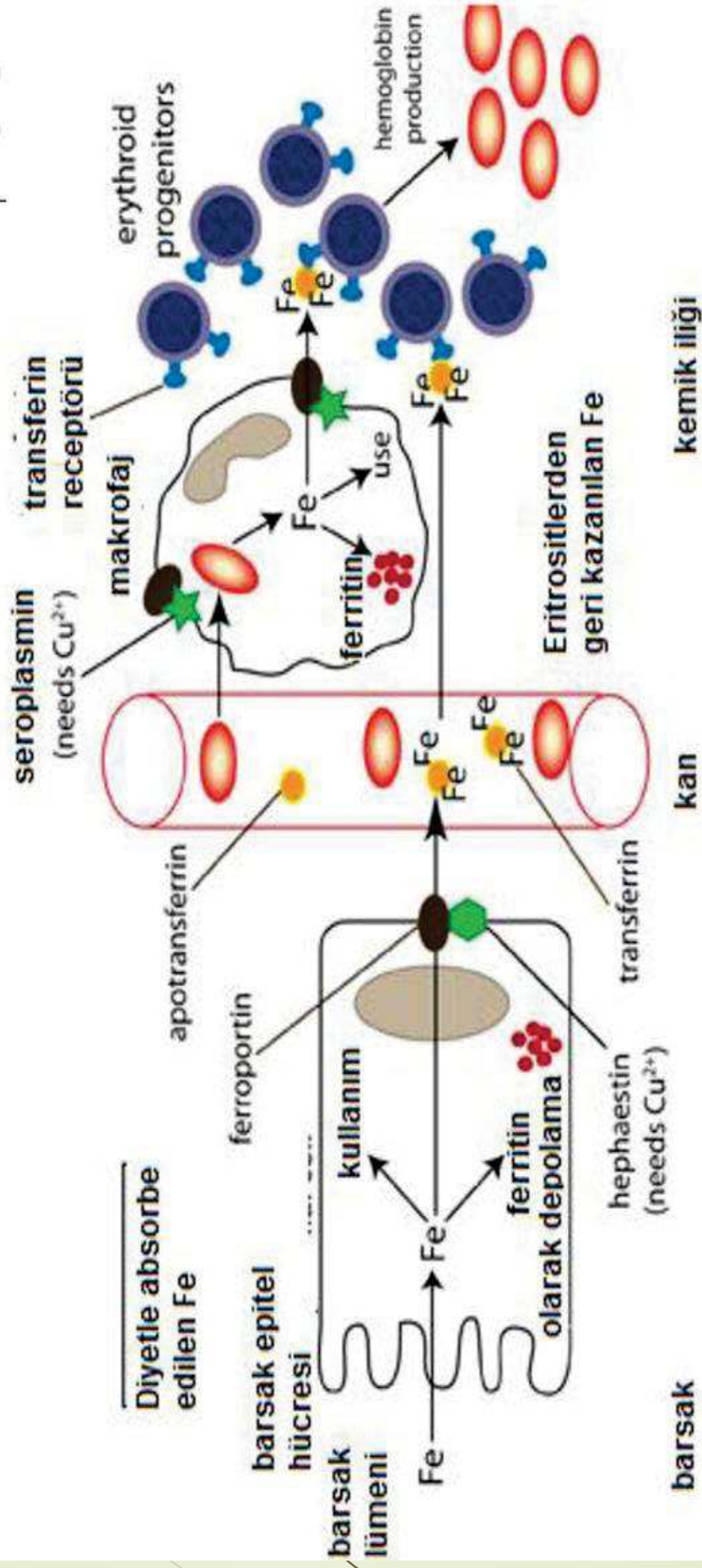
Ferritin ferik hidroksifosfat $(\text{Fe}(\text{OH})_3)_n(\text{FeO}(\text{H}_2\text{PO}_4))_n$ çekirdeğini saran protein kabuğundan oluşur. Molekül ağırlığı 444000 dir, çekirdekte yaklaşık 4300 demir atomu vardır ve $\text{Fe}(\text{III})$ yüksek spinlidir.

Demirin Taşınması ve Depolanması



- Demir **ince bağırsaklardan** emilir.
- Plazmada bulunan **apotransferrin** ile birleşerek **transferrini** oluşturur ve **plazmada transferrin olarak** taşınır.
- Demir hücrelerde ise apoferritin ile birleşerek **ferritin** olarak depolanır. **Ferritin depo demiridir.**
- Demir ayrıca **hemosiderin** olarak bilinen cözünmeyen formda da bulunur.

Demirin Taşınması ve Depolanması



Transferin, bu molekülün görevi mideden emilen demiri vücutta gerekli yerlere taşımaktır. Demir, asidik mide çözeltisinden (pH=1-3) plazmaya (pH=7,4) geçerken Fe(III)'e yükseltgenir. Yükseltgenme bakır içeren seruloplasmin tarafından gerçekleşir ve sonra transferin tarafından yakalanır, bağlanma sabiti 10^{26} demek ki fosfatlı ve sitratlı komplekslerinde demiri etkin şekilde yakar.

Transferin bundan sonra olgunlaşmamış kırmızı hücreye bağlanır. Transferinin diğer görevi in vitro demiri ferritine taşımaktır.



Bakteriyel demirin taşınması, bakteri tarafından siderofor denilen özel kelat bileşikleri üretilir. Sideroforla toplanan demir hücre duvarından içeriye girebilmektedir.

Doğal sideroforlar, kimyasal yönden birbirinden farklı bileşiklerdir. Fakat tümünde iki dişli ligantlar vardır. Çoğu sideroforlar hidrosomat anyonu ($\text{O}=\text{C}-\text{N}=\text{O}$) içerir.

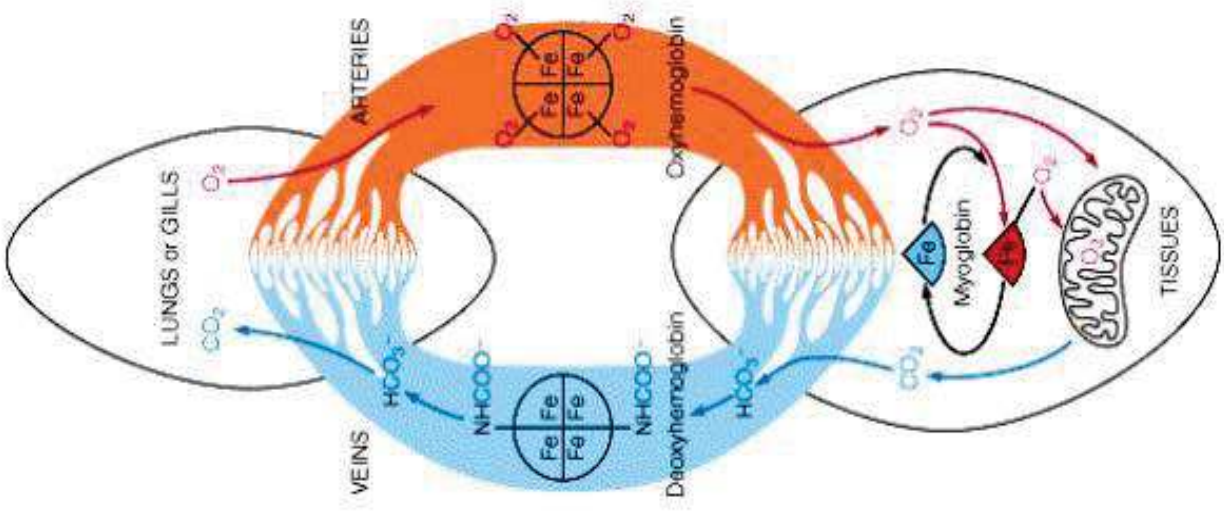
Örneğin ferrikromda aminoasit uçları hidrosomata bağlıdır. Böylece triskelat demir kompleksi oluşmuştur.

Fe(III) -enterobaktin kompleksinin oluşma sabiti 10^{45} dir. Bununla birlikte kompleks inert değil, tepkindir.

Oksijenin taşınmasında ve depolanmasında globinlerin rolü

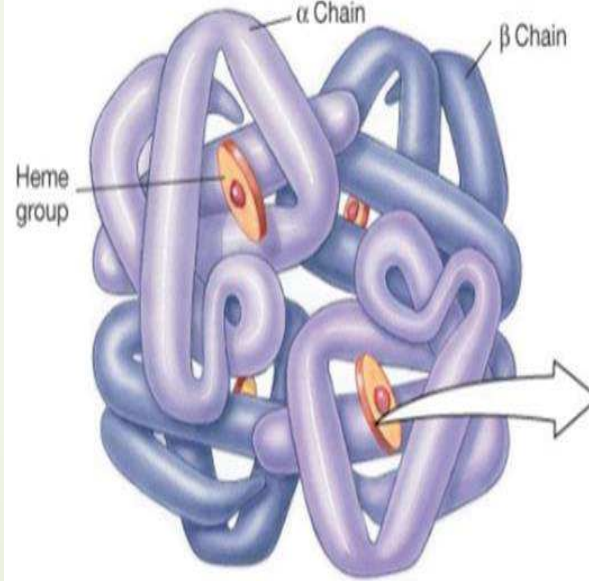
Hemoglobin ve Miyoglobin

hayvanlarda sırasıyla, oksijen taşınması ve depolanmasında görev alan proteinlerdir. Hayvanlar yaşamak için hücrelerine oksijen pompalamak ve metabolizma sonucu oluşan artık ürünleri de (ör. CO_2) dışarı atmak zorundadırlar. Dokular arasında difüzyon ile taşınma hızı yeterince yüksek değildir. Böcekler hariç tüm hayvanlar kan (atardamarlar) yoluyla dokulara oksijen taşıyıcı ve CO_2 'yi yine aynı yolla (toplardamarlarla) dışarı atar. Kanda oksijen taşıma görevi, değişik canlılarda farklı tipleri bulunan **oksijen taşıyıcı proteinler** tarafından sağlanır. Bu proteinler ya bazı omurgasızlarda olduğu gibi kanda çözünmüş olarak bulunur, ya da insan eritrositlerinde olduğu gibi belli hücrelerde yoğunlaşır.



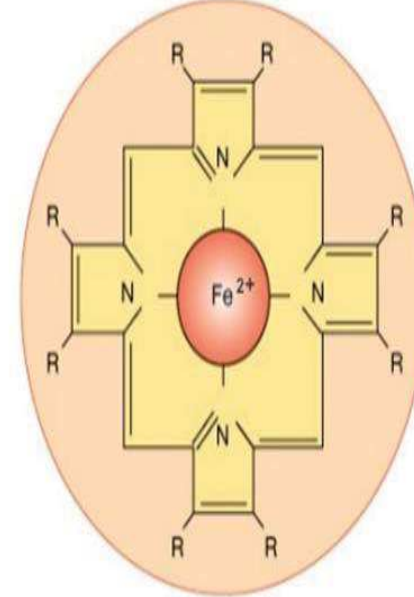
Hemoglobin (Hb) ve Myoglobin (Mb): bitki hayvan dünyasında önemli rol oynayan birçok koordinasyon bileşiği vardır. Bu tür bileşiklerin ortasında metal, dış kısmında porfin halkası yer alır.

(a) Bir Hb molekülü 4 protein globin zincirinden oluşur ve her birine bir hem grubu bağlanır.



In most adult hemoglobin, there are two alpha chains and two beta chains as shown.

(b) Her hem grubu bir porfirin halkası ve merkezinde bir Fe atomundan oluşur



R = additional C, H, O groups

Hemoglobin Yapısı

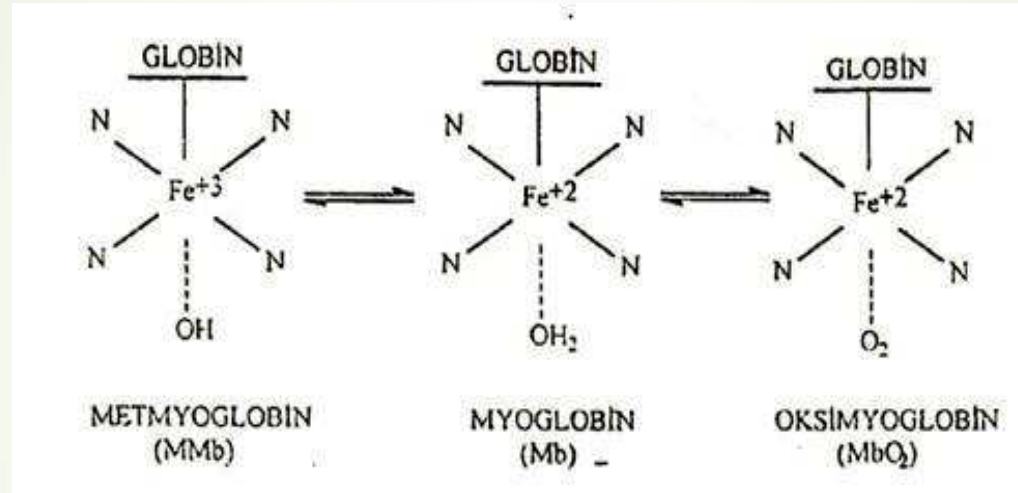
- Hemoglobin yapımı **proeritroblastlarda** başlar **az** miktarda **retikülosit** evresinde devam eder.
- Hemoglobin **4 hemoglobin zincirinin ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$)** bir araya gelmesiyle oluşur.
- Hemoglobinin alt tipleri vardır, yetişkinlerde en sık rastlanan **hemoglobin A** dır.
- Her bir hemoglobin molekülünde **4 demir atomu vardır her bir hemoglobin 4 molekül oksijen (8 atom oksijen)** bağlayabilir.
- Hemoglobinin en önemli özelliği **oksijen ile gevşek** bağlanmasıdır.

- Hemoglobin eritrositlerde bulunan ve oksijene taşıyan **globuler** bir proteindir.
- Hemoglobinin **1 gramı 1.34 ml** oksijen bağ ve **100 ml kan da 12-16 gr Hb** bulunur.
- Oksijenin **% 97 si** hemoglobinin ile, **% 3 ü** kanda çözünmüş olarak taşınır.
- Hemoglobinin **hem bölümü mitokondride, globin bölümü ise endoplazmik retikulumda** sentezlenir.
- Hem grubu oksijeni bağlayan **demir** içerir.

Hemoglobin bileşikleri

- Oksihemoglobin (HbO_2)
- Karbaminohemoglobin
- Karboksihemoglobin ($\text{Hb}\cdot\text{CO}$)
- Methemoglobin
- Sulfhemoglobin
- Azotmonoksit hemoglobin
- Siyanhemoglobin

Hemoglobindeki su molekülü tersinir şekilde, O_2 molekülü ile yer değiştirir. Oluşan ürüne oksihemoglobin (HbO_2) denir.



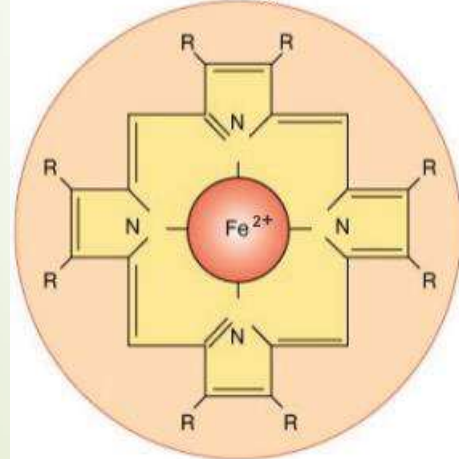
Her alt birim bir hem grubu taşıdığından hemoglobin aynı anda dört O_2 molekülü bağlayabilir. Mb bir polipeptit zinciri ile (globin) sarılmış bir hemdir. Polipeptit zincirinde 150-160 amino asit vardır ve molekül ağırlığı 17000 dir.

Polipeptit, demire yaklaşımı engeller ve hidrofobik bir ortam oluşturur; Hb'nin molekül ağırlığı ~64500 dür.

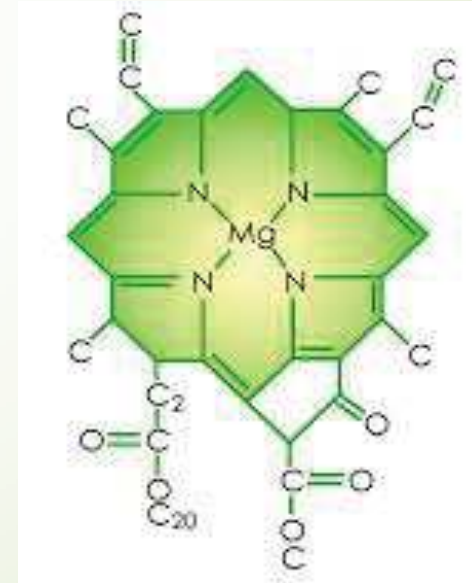
Porfin molekülü konjuge çift bağ içerir ve dört dişlidir; azotlara bağlı iki H^+ iyonu koordinasyon sonucu uzaklaşır.

Hem ve Porfin molekülü konjuge çift bağ içerir ve dört dişlidir; azotlara bağlı iki H^+ iyonu koordinasyon sonucu uzaklaşmıştır. Porfinden türeyen böyle bileşiklere *porfirin* (ya da *metalloporfirin*) denir. *Hem* ve klorofil en önemli porfirinlerdir; birincisi Fe^{+2} ikincisi Mg^{+2} içerir.

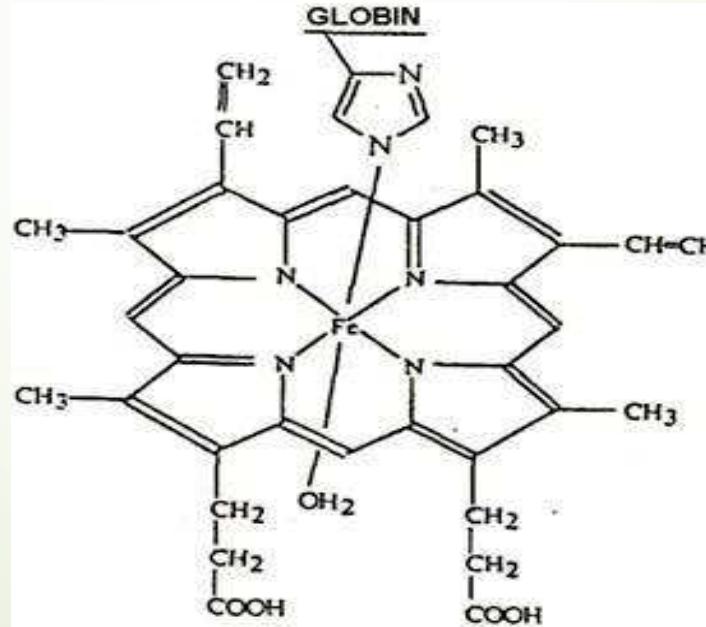
(b) Her hem grubu bir porfirin halkası ve merkezinde bir Fe atomundan oluşur



R = additional C, H, O groups

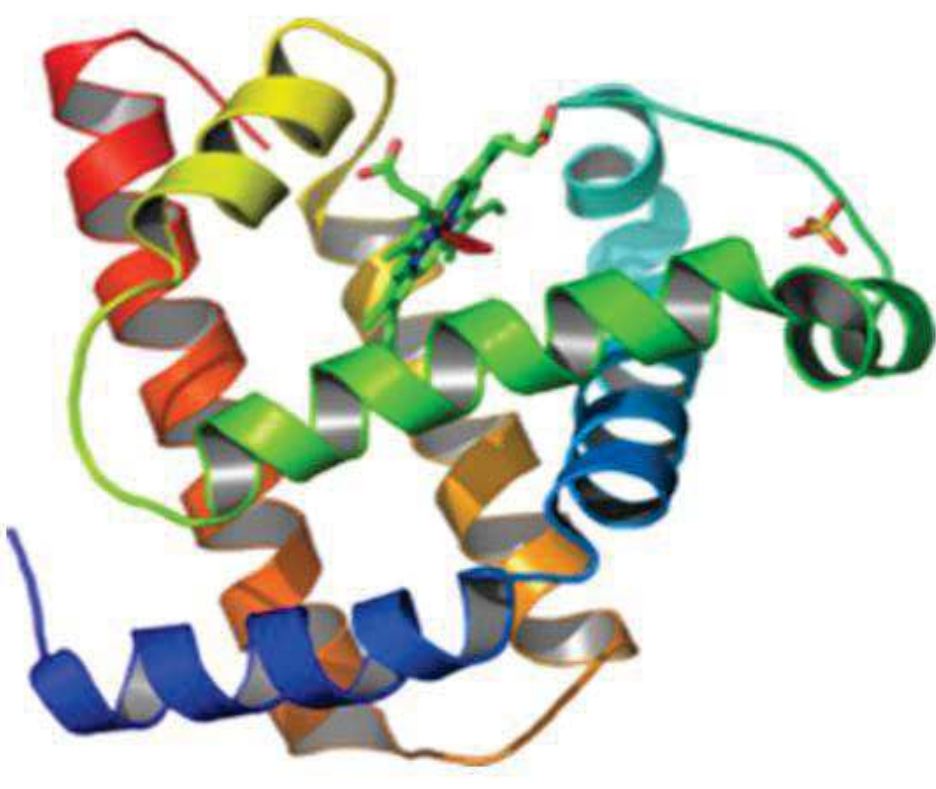


Oksijen taşımada temel rol oynadığı için hemoglobin (*Hb*) çok iyi araştırılmış bir proteindir. Myoglobin (*Mb*) ise oksijen depolanmasından sorumludur. Hemoglobin myoglobine benzeyen dört alt birimden oluşur. Porfirindeki 4N ve Fe atomları kare düzlem yapı oluşturur. Fe(II) iyonu oktahedral kompleksin bir parçasıdır. *Hb* veya *Mb*'de demir atomu histidin kökündeki imidazol azotuna bağlıdır. Oktahedronu tamamlayan 6. ligant su molekülüdür.



MİYOglobİNİN YAPISI

- Prostetik grubu HEM, proteini globindir.
- Miyoglobin sadece bir polipeptid zincirinden meydana gelir. Bu nedenle bir tane HEM grubu taşır. Yani, sadece bir tane oksijen molekülünü bağlayabilir.
- Miyoglobin, kalp ve iskelet kasında bulunan bir hemoproteindir. Kas hücresi içinde, oksijen transport hızını arttıran bir oksijen taşıyıcısı ve oksijen deposu olarak iş görürler.



Kısacası Hb ve Mb ikisi oksijeni bağlamakla görevlidir. Fakat fizyolojik işlevleri farklıdır. Hb akciğerdeki oksijeni toplar ve dolaşım sistemiyle onu dokulara götürür, orada oksijen Mb ile bağlanır.

Hb nin bir başka görevi yanma sonucu dokularda toplanan CO₂ yi akciğerlere taşımaktır. Bu işlemde amino asit yan zinciri sorumludur, hem grupları doğrudan görev almaz.

Düşük pH'lerde Hb ve Mb 'nin oksijene bağlanma yetenekleri farklıdır. O₂ molekülü Hb'den çok Mb'ye bağlanır.(HbO₂ → MbO₂). Bu özellik önemlidir. Çünkü O₂ → CO₂ dönüşümü olan dokularda(kaslarda) CO₂, pH'yi düşürür. Dolayısıyla O₂ Hb'yi terk ederek Mb'ye bağlanacaktır.

Mb ve Hb arasındaki yapısal fark:

- Mb nin sadece tek bir hem grubundan
- Hb nin ise dört hem grubu ile Mb nin bir tetrameri olmasıdır. Bu fark yaşamsal önemdedir, zira Hb dört heme biriminin birlikte O₂ bağlanmasına yol açar; Hb ye bir O₂ bağlandığı zaman bundan sonra O₂ moleküllerinin bağlanma ilgisi daha yüksektir
- Hb nin kristal yapısını belirleyen M.F.Perutz tarafından önerilmiş ve Hb deki bir Fe atomu oksijenlenmesinin komşularda yapısal değişimlere yol açtığı belirtilmiştir. Porfirin düzleminin 0.4 Å⁰ üzerinde yer alan yüksek spinli Fe(II) atomu O₂ ile koordinasyon bağı yaptığı zaman düşük spine dönüşür düzlemin içine girer ve proteinin histidin ucunu da birlikte çeker. Bunun sonucunda proteinin şekli değişir ve diğer konumların bağlanma özellikleri değişir. pH ve fosfata bağımlılık metal atomuna nispeten uzak noktalardan kaynaklanan konformasyonel etkilere atfedilir. Bu son değişiklik yapıların uzak noktaların etkisine duyarlılığını bir kez daha vurgular.