

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 kabığında 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.ag.	Pro. Mik.	Fe sayısı	Fe Mik.	Fe'in değerliği	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.

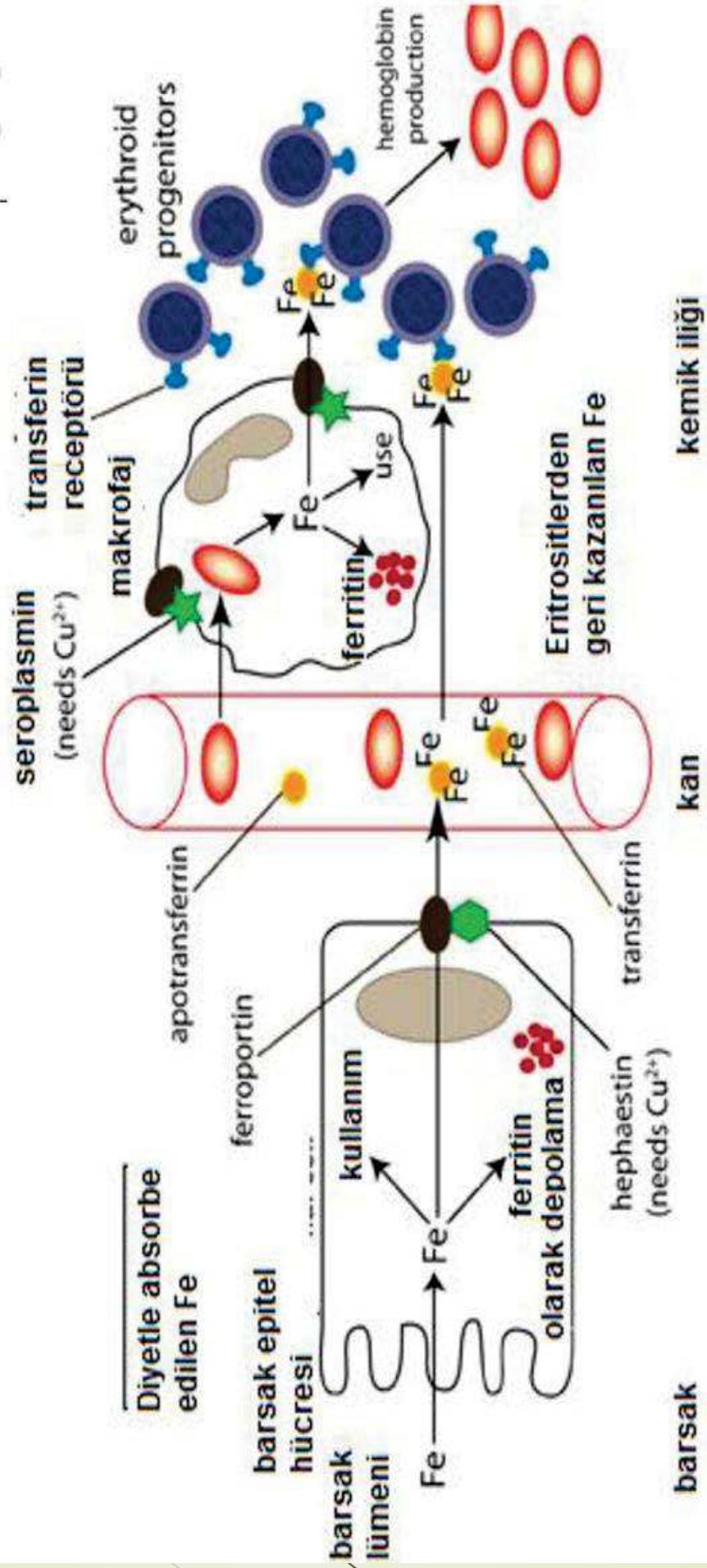
Ferritin ferik hidroksifosfat $(\text{Fe}.\text{OH})_8(\text{FeO}.\text{H}_2\text{PO}_4)$ çekirdeğini saran protein kabuğundan oluşur. Molekül ağırlığı 444000 dir, çekirdekte yaklaşık 4300 demir atomu vardır ve Fe(III) yüksek spinlidir.

Demirin Taşınması ve Depolanması

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



Demirin Taşınımı ve Depolanması





Transferin, bu molekülün görevi mideden emilen demiri vücutta gereklili yerlere taşımaktır. Demir, asidik mide çözeltisinden ($\text{pH}=1-3$) plazmaya ($\text{pH}=7,4$) 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 hidroksomat anyonu ($O=C-N=O$) içerir.

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

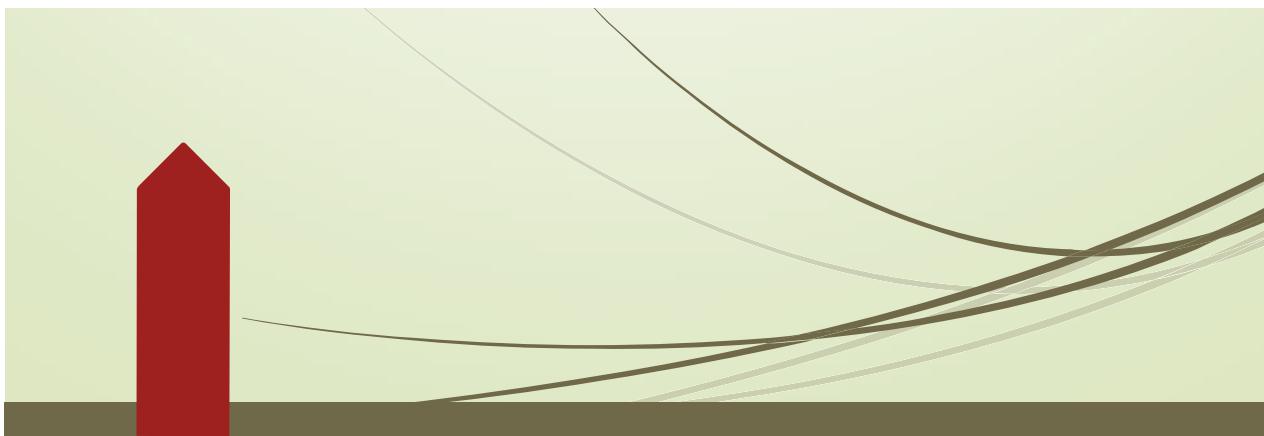
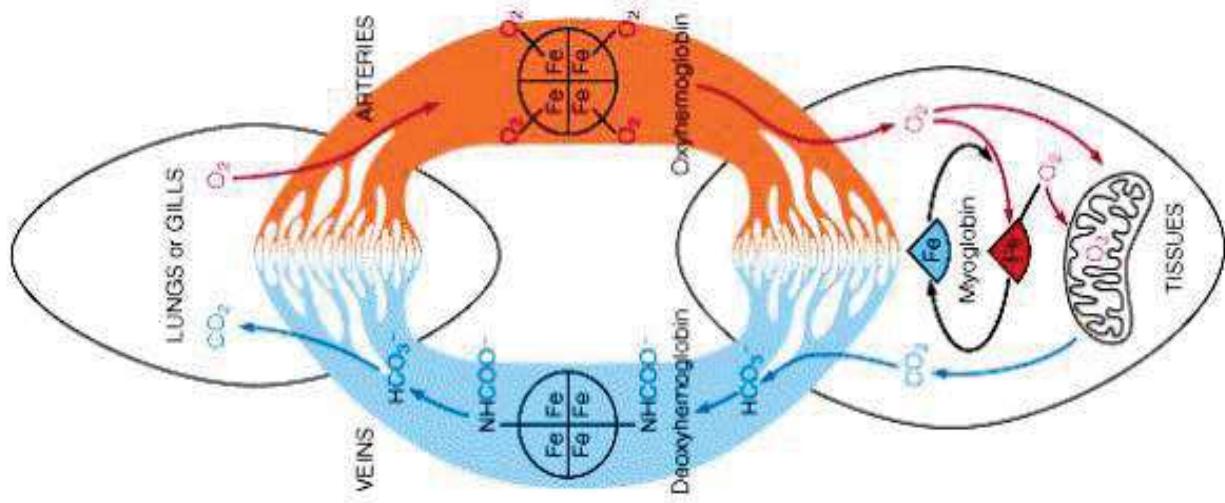
$Fe(III)$ -enterobaktin kompleksinin oluşma sabiti 10^{45} dir. Bununla birlikte kompleks inert değil, tepkindir.

Oksijenin taşınmasında ve depolanmasında globinlerin rolü

Hemoglobin ve Miyogloblin

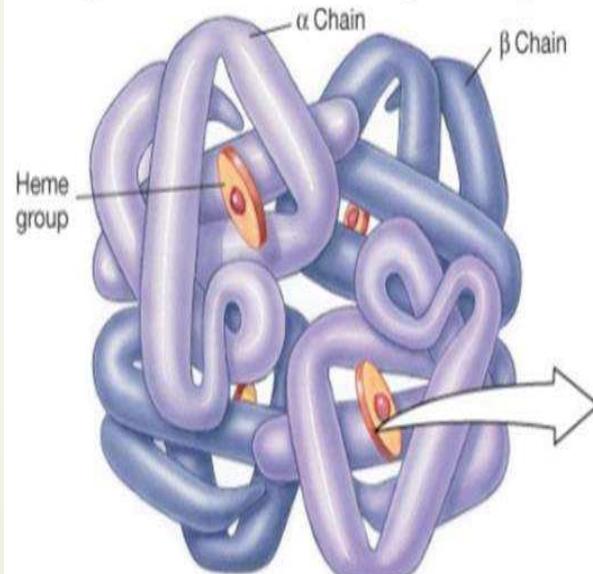
hayvanlarda sırasıyla, oksijen taşınması ve depolanmasında görev alan proteinlerdir.

Hayvanlar yaşamak için hücrelerine oksijen pompalamak ve metabolizma sonucu oluşan artik ürünleri de (ör. CO_2) dışarı atmak zorundadırlar. Dokular arasında difüzyon ile taşınma hızı yerterince yüksektir. Böcekler hariç tüm hayvanlar kan (atardamarlar) yoluyla dokulara oksijen taşıır ve CO_2 'yi yine aynı yolla (toplardamarlara) dışarı atar. Kanda oksijen taşıma görevi, değişik canlılarda farklı tipleri bulunan **oksijen taşıyıcı proteinler** tarafından sağlanır. Bu proteinler ya bazı omurgasızlarında olduğu gibi kanda çözünmüş olarak bulunur, ya da insan eritrositlerinde olduğu gibi belli hücrelerde yoğunlaşır.



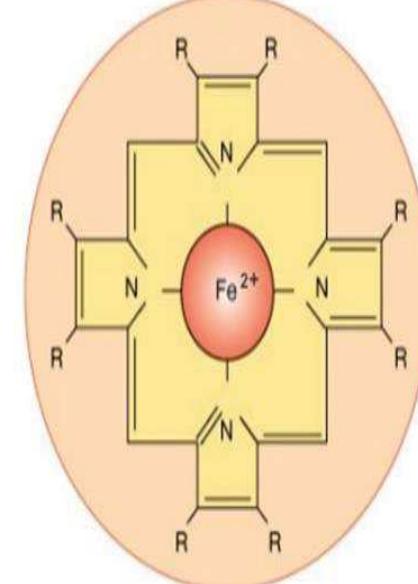
Hemoglobin (Hb) ve Myoglobin (Mb): bitki hayvan dünyasında önemli rol oynayan birçok koordinasyon bileşigi vardır. Bu tür bileşiklerin ortasında metal, dış kısmında porfirin halkası yer alır.

(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

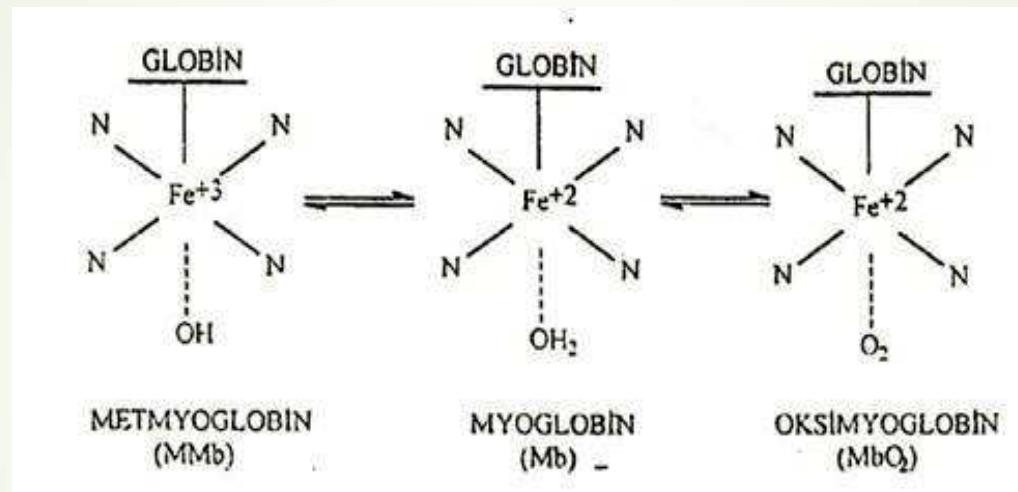
- Hemoglobin yapımı **proeritroblastlarda** başlar **az** mikarda **retikülosit** evresinde devam eder.
- Hemoglobin **4 hemoglobin zincirinin ($\alpha, \beta, \gamma, \delta$)** bir araya gelmesiyle oluşur.
- Hemoglobinin alt tipleri vardır, yetişkinlerde en sık rastlanan **hemoglobin A** dir.
- Her 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 oksijen taşıyan **globuler** bir proteinidir.
- Hemoglobinin **1 gramı 1.34 ml** oksijen bağ ve **100 ml kan da 12-16 gr Hb** bulunur.
- Oksijenin **% 97 si** hemoglobin ile, **% 3 ü** kanda çözünmüş olarak tasınır.
- Hemoglobinin **hem** bölümü **mitokondride**, **globin bölümü ise endoplazmik retikulumda** sentezlenir.
- Hem grubu oksijeni bağlayan **demir** içerir.

Hemoglobin bileşikleri

- Oksihemoglobin (HbO_2)
- Karbaminohemoglobin
- Karboksihemoglobin (Hb.CO)
- Methemoglobin
- Sulfhemoglobin
- Azotmonoksit hemoglobin
- Siyanhemoglobin

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

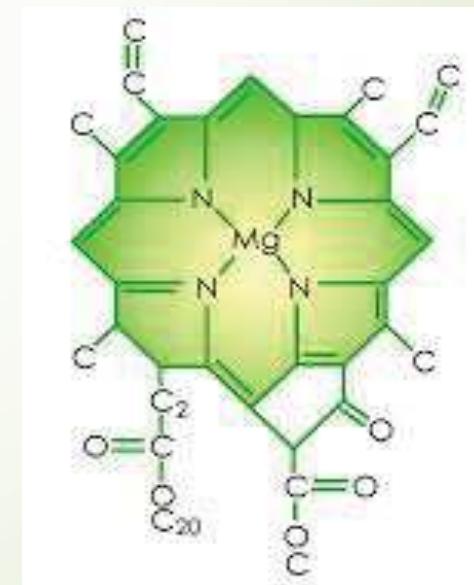
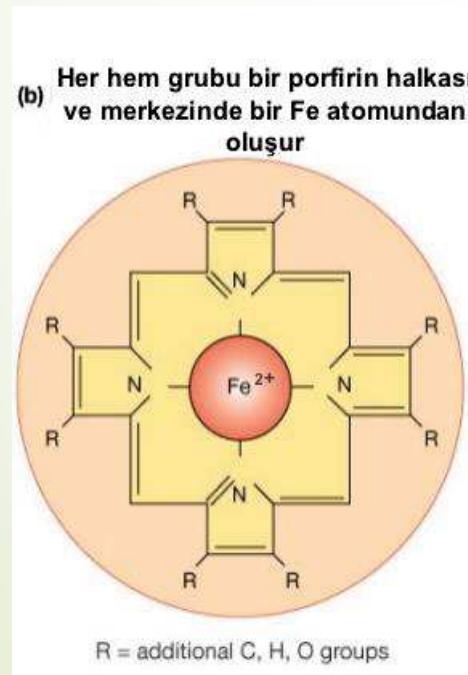


Her alt birim bir hem grubu taşıdığından hemoglobin aynı anda dört O_2 molekülü bağlayabilir. Mb bir polipeptit zinciri ile (globin) sarılmış bir hemdir. Polipeptit zincirinde 150-160 amino asit vardır ve molekül ağırlığı 17000 dir.

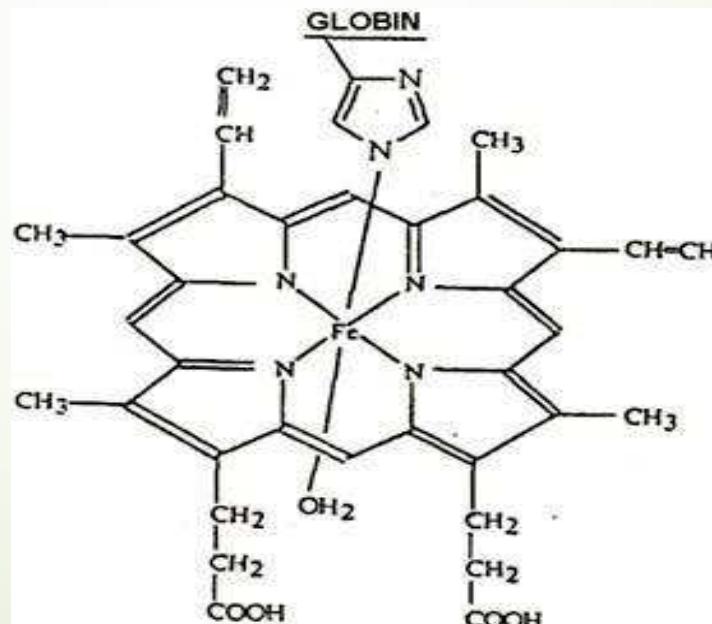
Polipeptit, demire yaklaşımı engeller ve hidrofobik bir ortam oluşturur; Hb'nin molekül ağırlığı ~64500 dir.

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

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

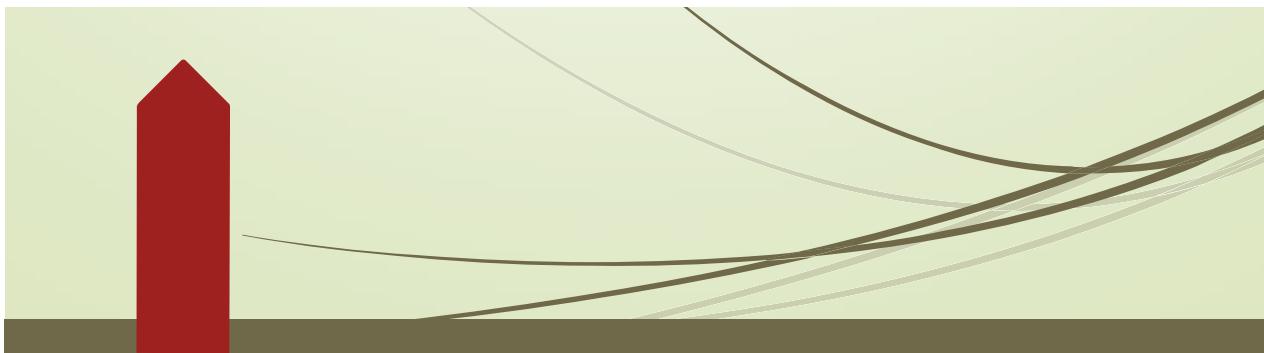


Oksijen taşımada temel rol oynadığı için hemoglobin (*Hb*) çok iyi araştırılmış bir proteindir. Myoglobin (*Mb*) ise oksijen depolanmasından sorumludur. Hemoglobin myoglobine benzeyen dört alt birimden oluşur. Porfirindeki 4N ve Fe atomları kare düzlem yapı oluşturur Fe(II) iyonu oktaedral kompleksin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



MİYOGLOBİNİN YAPISI

- Prostetik grubu HEM, proteinini globindir.
- Miyoglobin sadece zincirinden polipeptid meydana gelir. Bu nedenle bir tane HEM grubu taşırlar. Yani, sadece bir tane oksijen molekülüne bağlayabilir.
- Miyoglobin, kalp ve iskelet kasında bulunan hemoproteindir. Kas hücresi içinde, oksijen transport hızını artıran 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 CO_2 yi akciğerlere taşımaktır. Bu işlemden amino asit yan zinciri sorumludur, hem grupları doğrudan görev almaz.

Düşük pH'lerde *Hb* ve *Mb* 'nin oksijene bağlanma yetenekleri farklıdır. O_2 molekülü *Hb* 'den çok *Mb* 'ye bağlanır. ($\text{HbO}_2 \rightarrow \text{MbO}_2$). Bu özellik önemlidir. Çünkü $\text{O}_2 \rightarrow \text{CO}_2$ dönüşümü olan dokularda(kaslarda) CO_2 , pH'yi düşürür. Dolayısıyla O_2Hb '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 A⁰ 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 konformasyonal etkilere atfedilir. Bu son değişiklik yapılarının uzak noktaların etkisine duyarlığını bir kez daha vurgular.