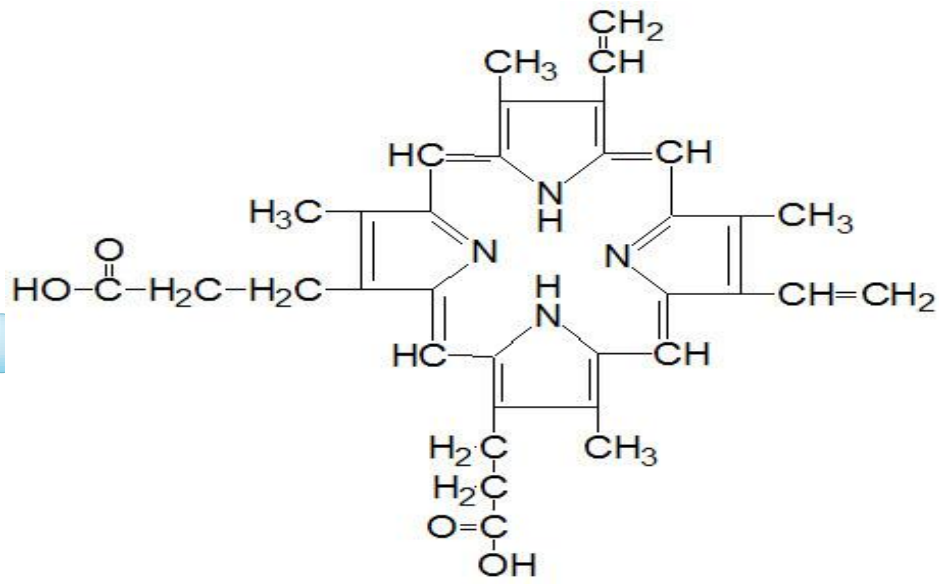
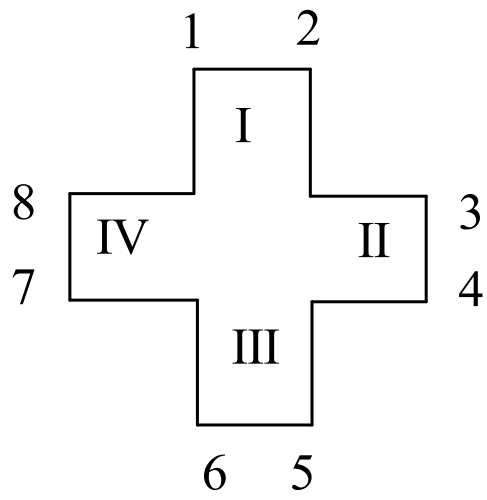
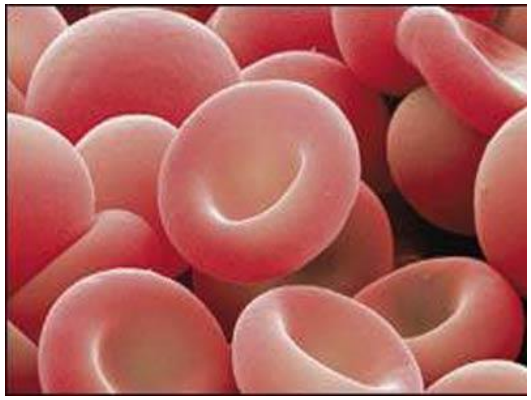




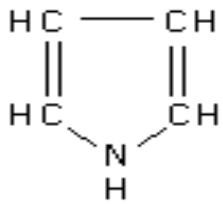
PORFİRİNLER ve BİLEŞİKLERİ

Doç. Dr. Tuğba YILMAZ ÖZDEN

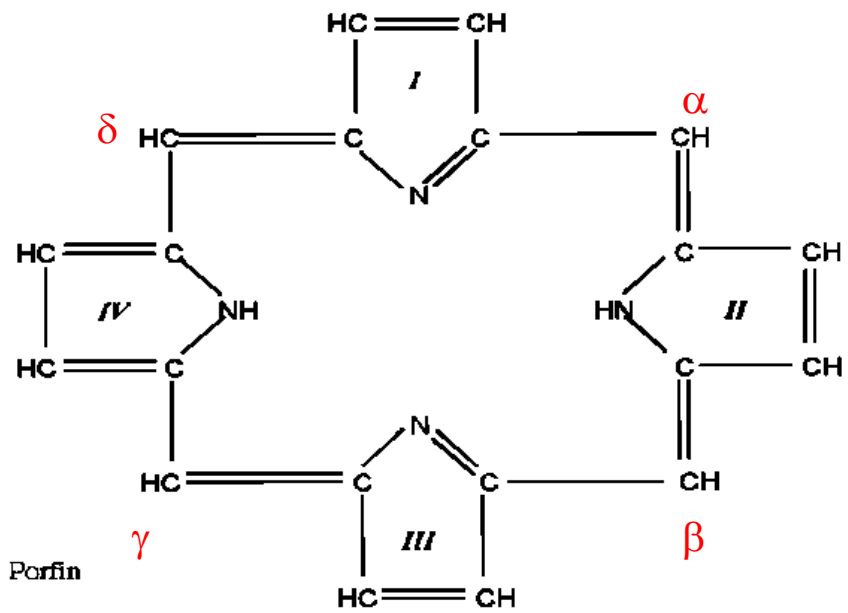


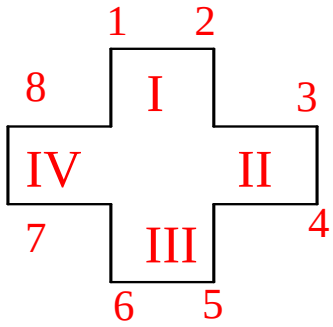
PORFİRİNLER

Porfirinler: 4 metilidin (meten, -HC=) köprüsü ile birbirine bağlanmış 4 **pirol** biriminden oluşan **porfin halka sistemini** içeren maddelerdir.



pirol





Porfin halka sistemi

Pirol halkalarına sadece hidrojen atomlarının bağlı olduğu "porfin" iskeleti doğada bulunmaz.

Porfirinler – substitue porfinlerdir. Pirol halkalarındaki karbon atomlarına bağlı toplam sekiz tane alifatik zincir taşımaktadırlar.

Porfirinler, vücuttan atılım yollarına, ek gruplarının diziliş sırasına ve doygunluk derecelerine göre,

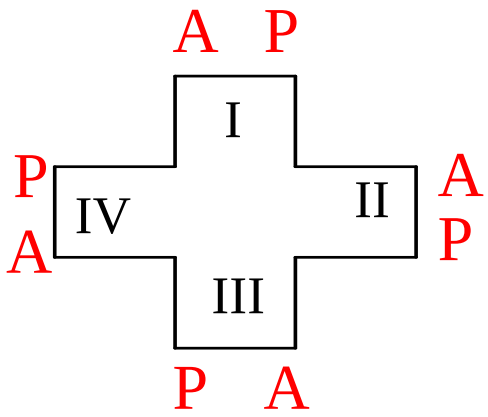
Üroporfirinler

Koproporfirinler

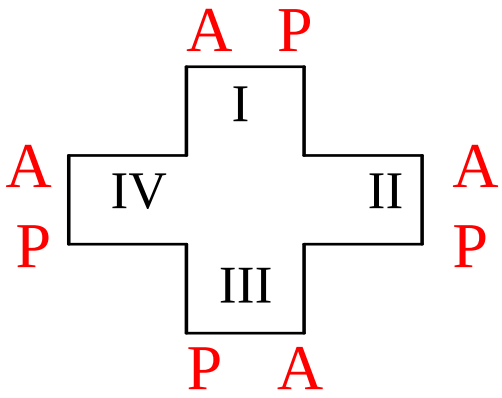
Protoporfirinler

Porfirinlerde substituentlerin (ek grup) diziliş biçimine göre oluşan farklı izomerden (I-IV) sadece I ve III ile gösterilen izomerler doğada bulunmaktadır.

Doğada bulunan başlıca porfirinler



Üroporfirin I



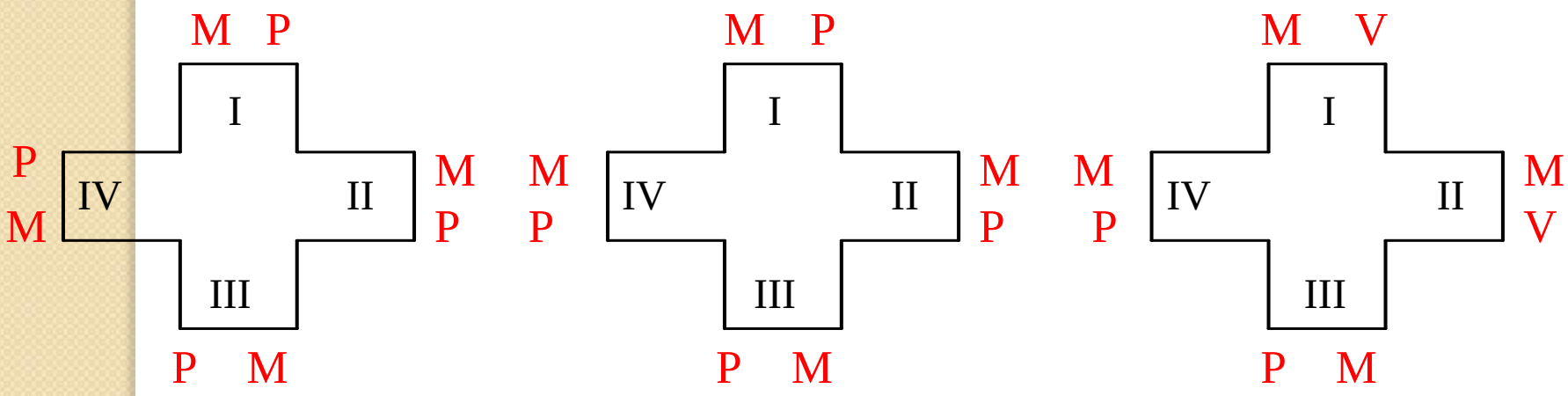
Üroporfirin III

A = Asetik ($-CH_2COOH$)

M = Metil ($-CH_3$)

P = Propionik ($-CH_2CH_2COOH$)

V = Vinil ($-CH=CH_2$)



Koproporfirin I Koproporfirin III Protoporfirin IX

Üroporfirin I ve III: Asetik, Propionik

Koproporfirin I ve III: Metil, Propionik

Protoporfirin IX: Metil, Vinil, Propionik

(Protoporfirin tip III-No IX)

Porfirinlerin metaller ile oluşturdukları kelatlar, biyolojik önem taşımaktadırlar

Fe ile kelat oluşturanlar:

- Hemoglobin,
- Miyoglobin,
- Sitokromlar (A, A_3, B, C, C_1)
- Sitokrom P_{450}, Katalaz, Peroksidaz

Kobalt ile kelat oluşturanlar:

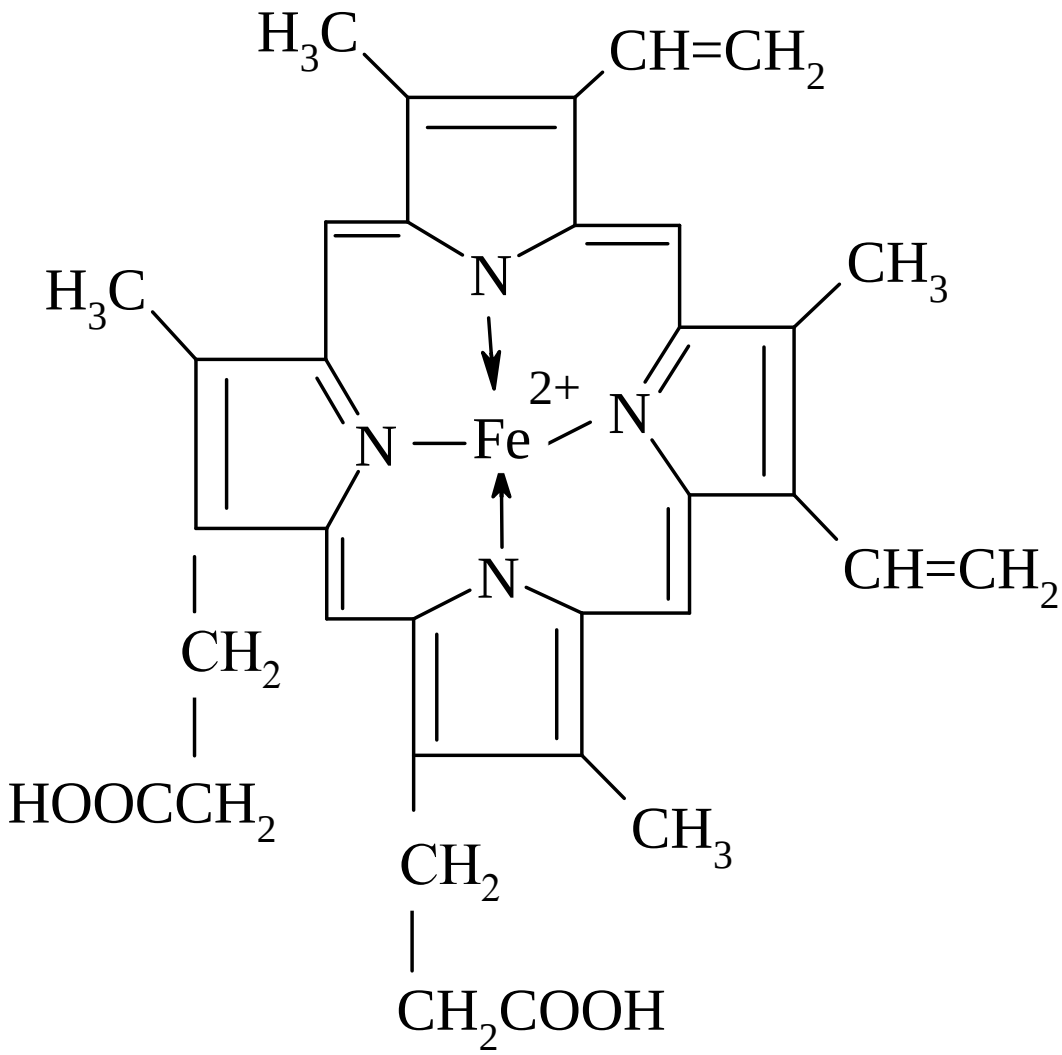
- B_{12} vitamini

Magnezyum ile kelat oluşturanlar:

- Klorofil

HEM

- **Protoporfirin IX'un Fe^{2+} iyonu ile oluşturduğu kelat kompleksi**
- Hemoglobin, miyoglobin, sitokromların prostetik grubunu oluşturur (hemoproteinler).



Hem

HEMOGLOBİN

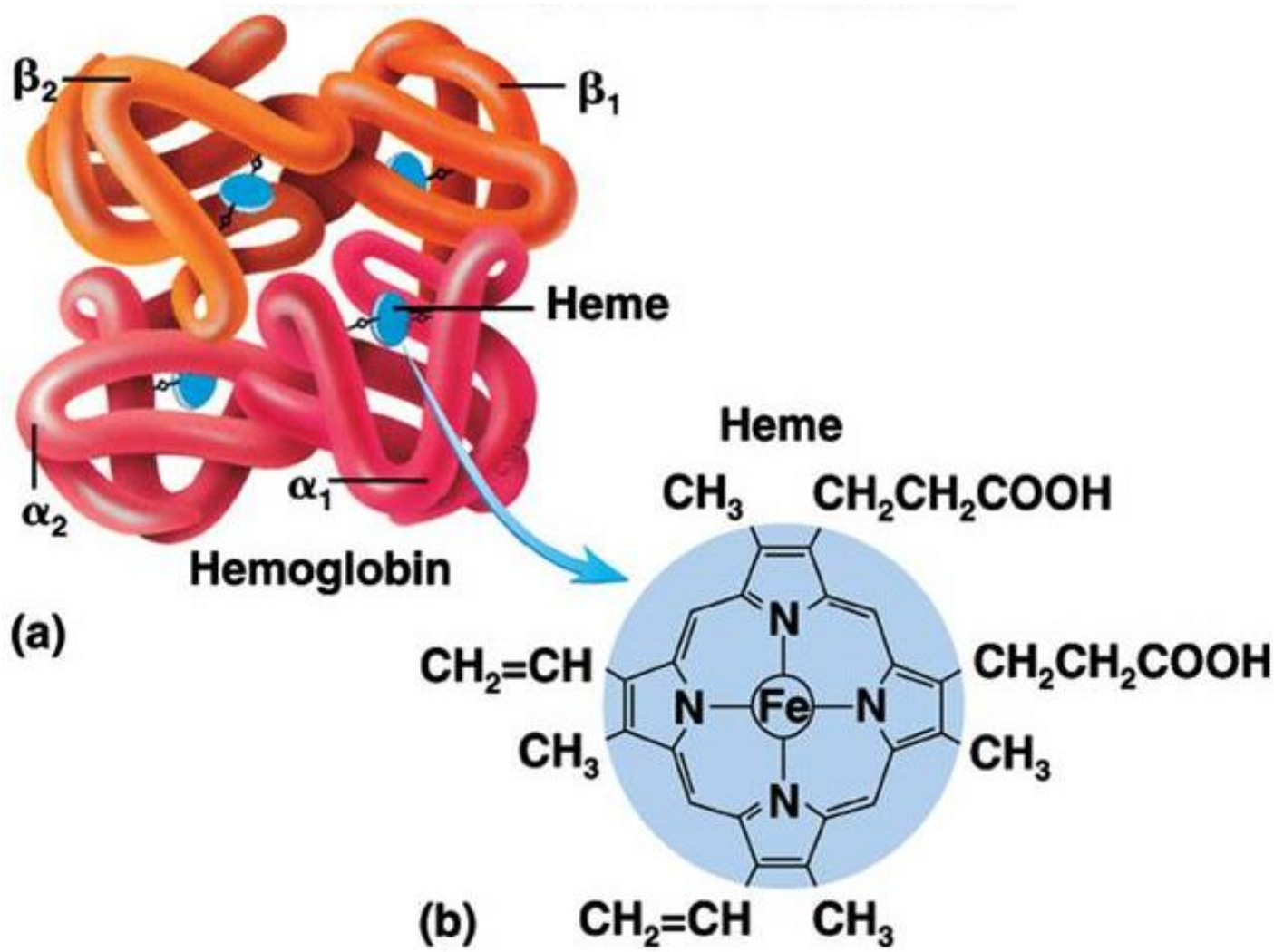
- Oksijen sulu çözeltilerde çok az çözünür. Organizmada O_2transportu için gerekli özel molekül hemoglobindir.

- Hemoglobinin prostetik grubu **hem,** proteini **globindir**. (Hb, **bileşik** ve **globüler** bir proteindir)
- Birçok canlı türünde bulunduğundan **homolog** proteindir.
- Hb'nin %97'si globin, geri kalanı 'hem'dir. % 0.33 g demir içerir (4 Fe atomu)
- Molekül ağırlığı 64.500 Da
- Globin histon sınıfı proteindir ve fazla miktarda bazik amino asidler (öz. histidin) içerir.
- Hemoglobinin kandaki miktarı yetişkinlerde: Erkek 14-18 g/dL

  Kadın 12-16 g/dL.

Hemoglobin **tetramerik** bir proteindir: Hem grubu taşıyan 4 polipeptid zinciri bulunmaktadır (2α **ve 2β zinciri**). Yani bir hemoglobin molekülünde 4 O_2 bağlayabilen 4 hem bulunur. Dört hem ve polipeptid zincirleri, kovalan olmayan bağlar yani hidrojen bağları, diğer van der Waals çekmeleri ve tuz oluşturmak suretiyle bir arada tutularak belirli bir konformasyon meydana getirirler.

4 Hem + 4 Globin = Hemoglobin

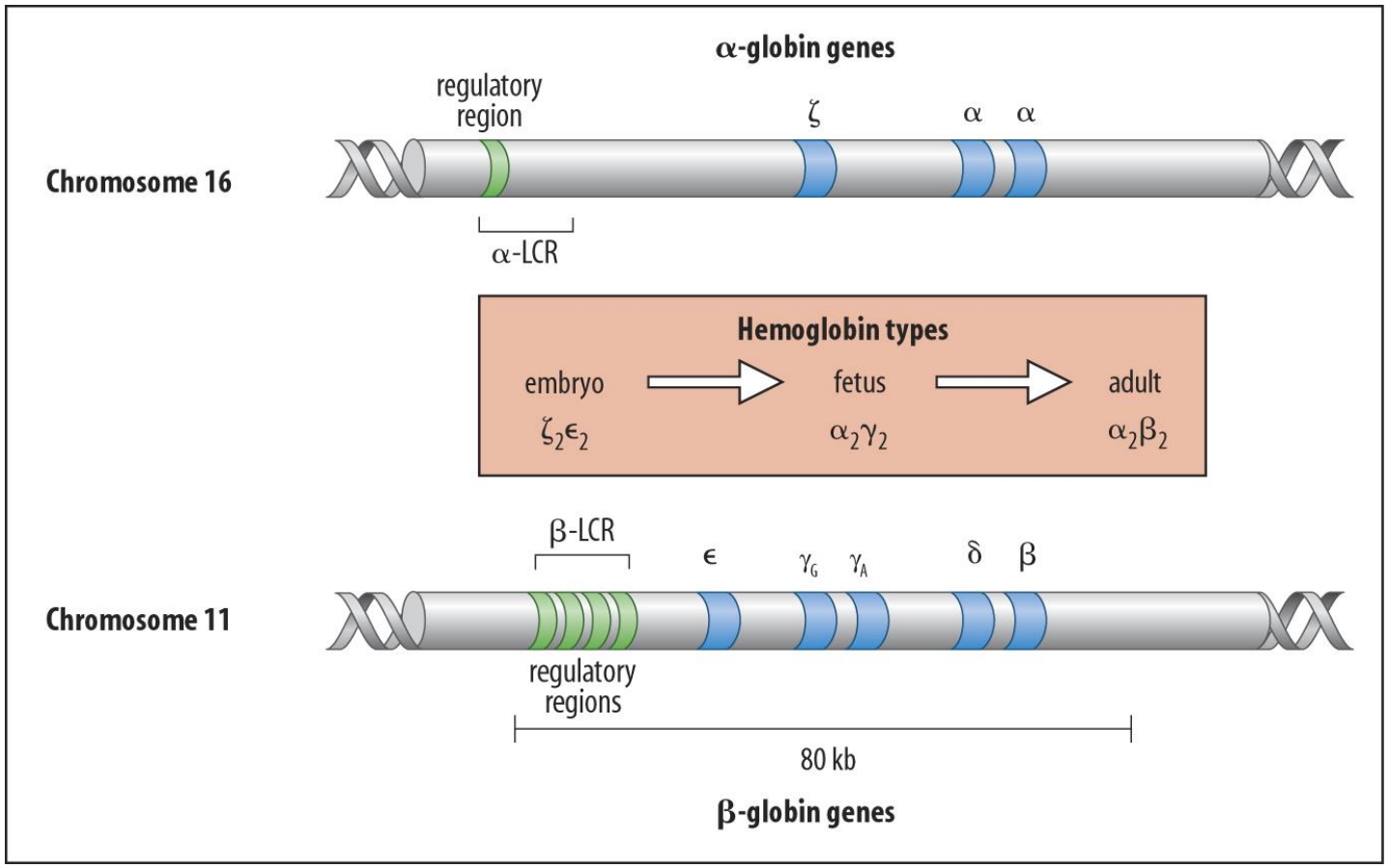


Yetişkinde bulunan başlıca hemoglobin: **HbA_1 (HbA; A: Adult)**

Hemoglobin A_1	$2\alpha2\beta$ ($HbA_1 = \alpha_2\beta_2$)	(%97-98)
Hemoglobin A_2	$2\alpha2\delta$ ($Hb\ A_2 = \alpha_2\delta_2$)	(%1.5-3.1)
Fetal hemoglobin *	$2\alpha2\gamma$ ($Hb\ F = \alpha_2\gamma_2$)	(%0.2-0.7)

Farklı zincir tiplerinin a.asit sayıları, dizileri ve sentezlendikleri genler farklıdır.

Hemoglobinin α zinciri 141 amino asit, β, δ, γ zincirlerinin her biri 146 amino asit kalıntısı içerir.



Fetal hemoglobin (HbF)

HbF (Hb F = $\alpha_2\gamma_2$) - $2\alpha + 2\gamma$ zincirinden oluşmaktadır

İnsan fetusunda, başlangıçta:

ξ (zeta) ve ε (epsilon) zincirleri sentezlenir.

Birinci trimester sonunda:

ξ (zeta) $\longrightarrow$ α zincirler

ε(epsilon) $\longrightarrow$ γ (gamma) zincirler

Doğumdan sonraki altıncı ayda:

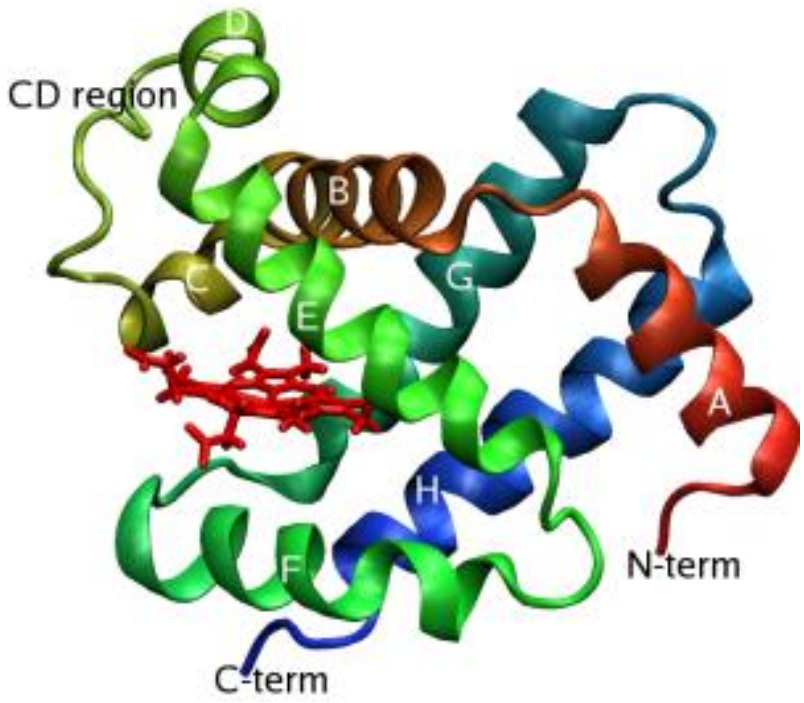
γ (gama) zincirlerinin yerini β zincirler almaktadır

<u>Hb F</u>,

- fetal yaşamın üçte ikisinde etkililidir,
- eritrositlerdeki hemoglobinin % 60 kadarını oluşturur,
- oksijene ilgisi HbA_1'e göre daha fazladır,

(Anne kanından fetusa oksijen taşınmasında önemlidir)

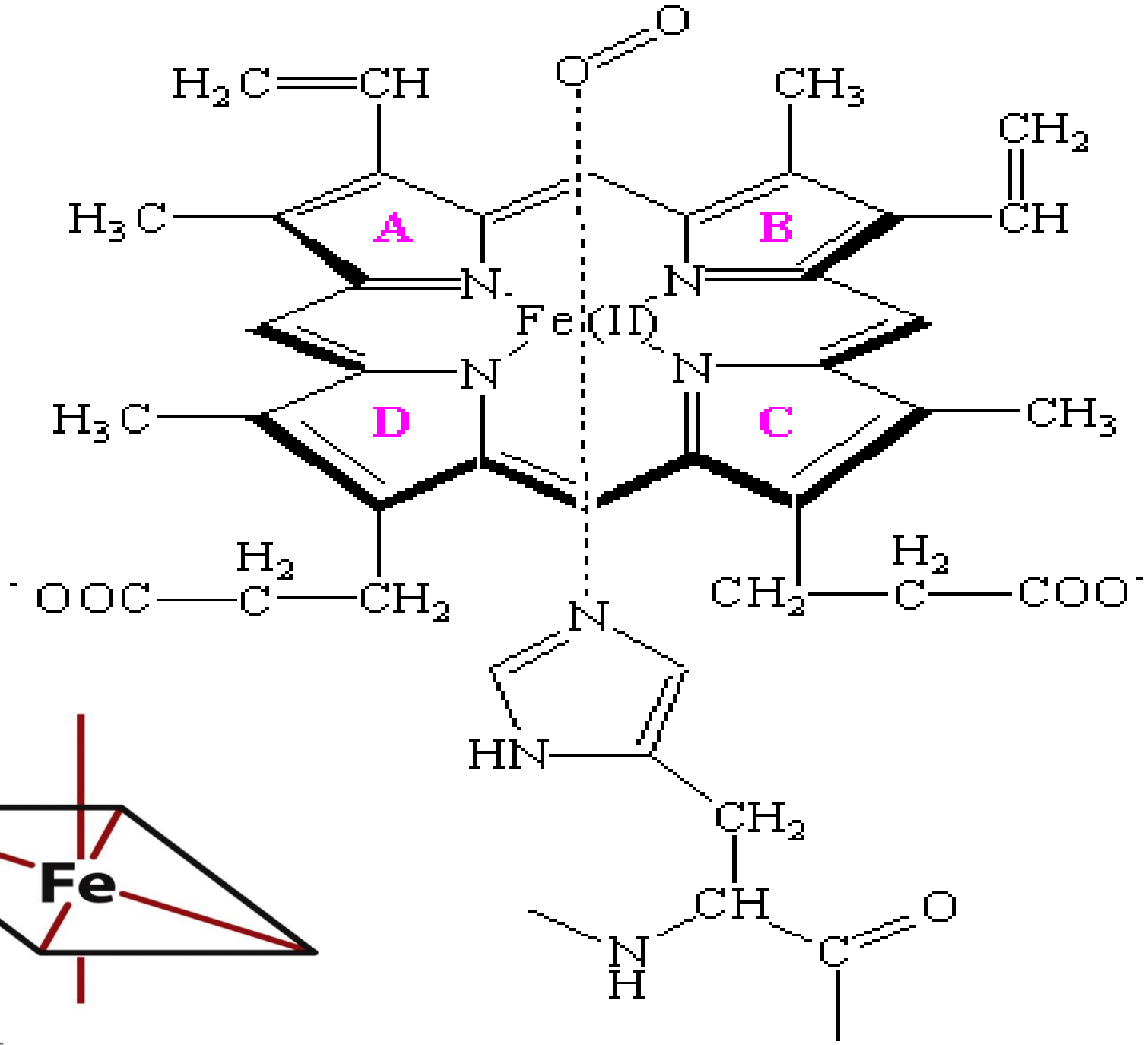
Globin konformasyonu



Her bir zincir 8 adet α-heliks bölgesi içerir (A-H). α-heliksler zincirin % 75'ini oluşturur.

Heliksler arasında ve her iki uçta bulunan toplam 7 adet non-helikal (doğrusal) segment bulunur (NA, AB, CD, EF, FG, GH, HC).

Hemoglobinin hem grubundaki Fe^{2+} nin koordinasyon sayısı altıdır. Demir atomu pirol halkalarının azot atomları ile dört bağ yapmaktadır. Demir atomunun, beşinci koordinasyon yerine globin zincirinin histidin imidazol azotu (α87, β92 His = **F8 His**, *proksimal histidin*), boşta kalan altıncı koordinasyonuna ise O_2 gelir.



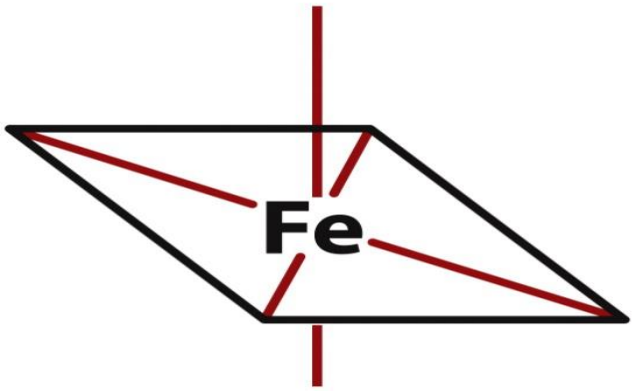
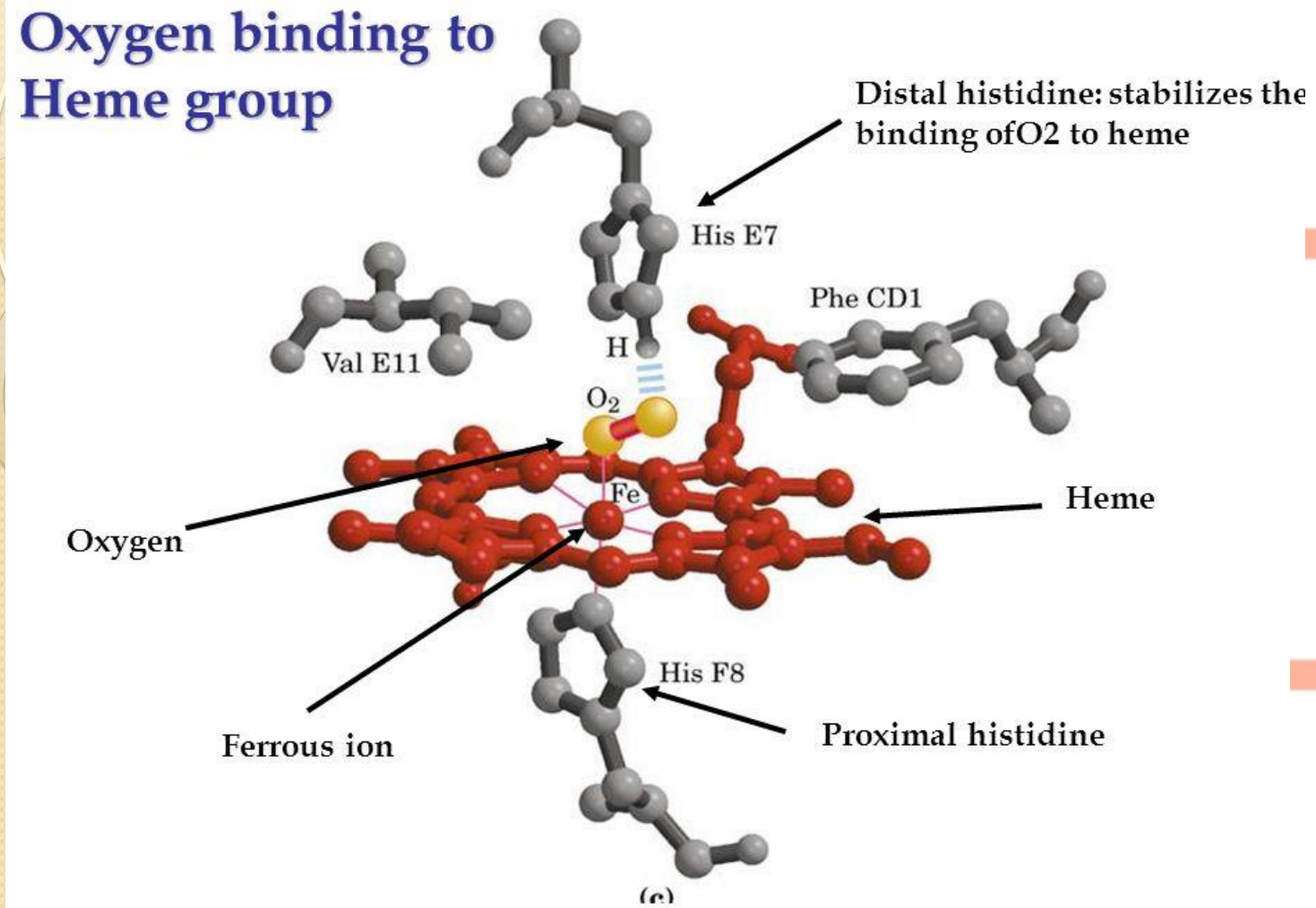
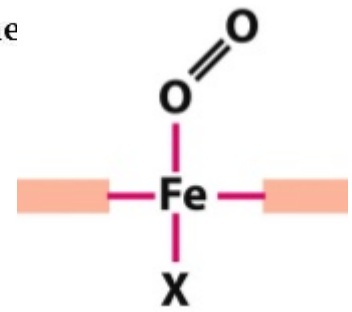
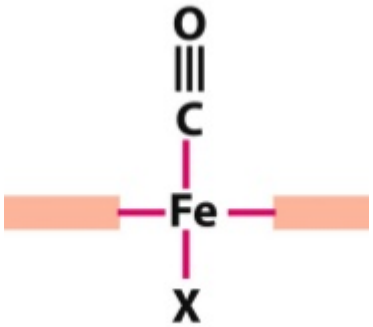


Figure 5–1d
Lehninger Principles of Biochemistry, Fifth Edition
© 2008 W. H. Freeman and Company







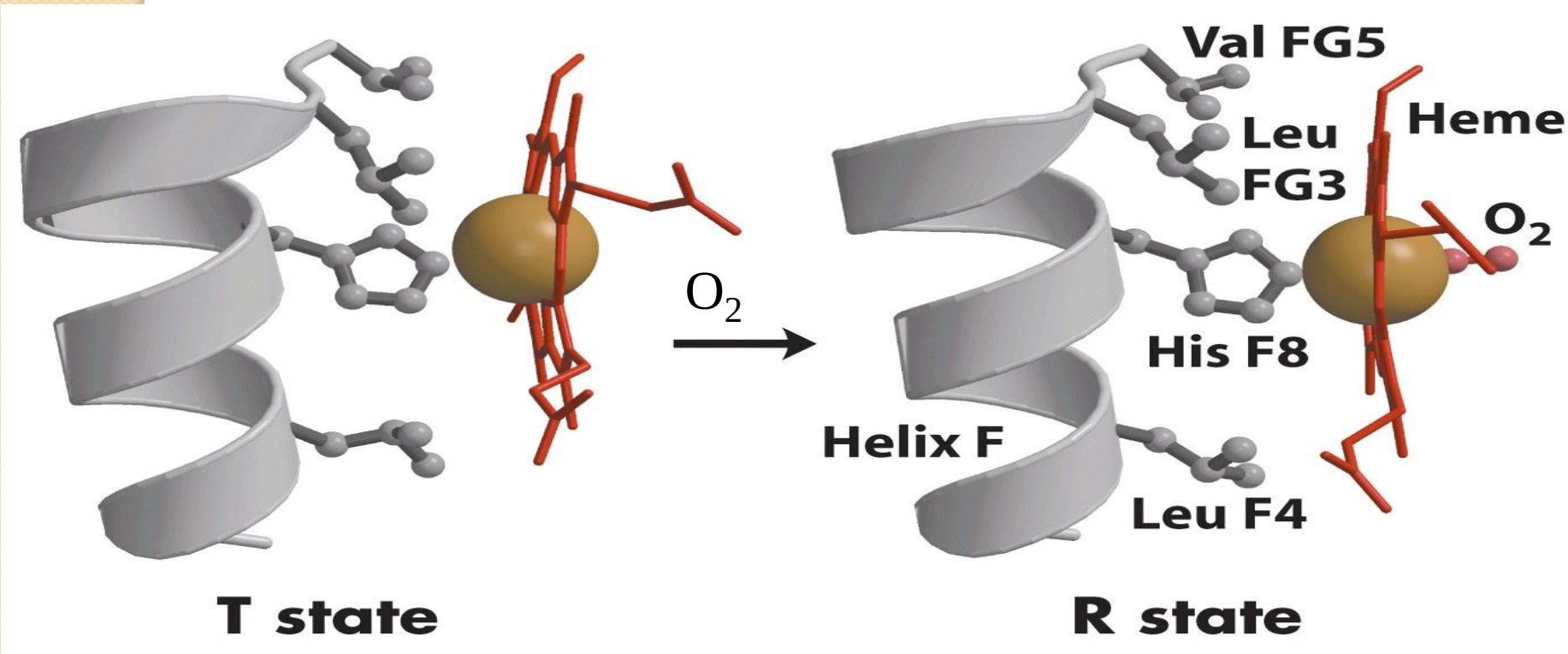
Distal histidin (α58, β63 His = **E7 His**) demirin 6. bağına yakındır. O_2 ve CO'in irreversbl bağlanmasını sağlar.

Her zincir hemi sudan uzak tutacak şekilde katlanmıştır.

Hem cebi, hidrofobik a.asitlerin bulunduğu molekülün iç kısmı. Oksijenin reversibl bağlamabilmesi için suyu uzak tutar.

Hidrofilik a.asitlerin dış kısımda olması Hb'nin çözünürlüğünü sağlar.

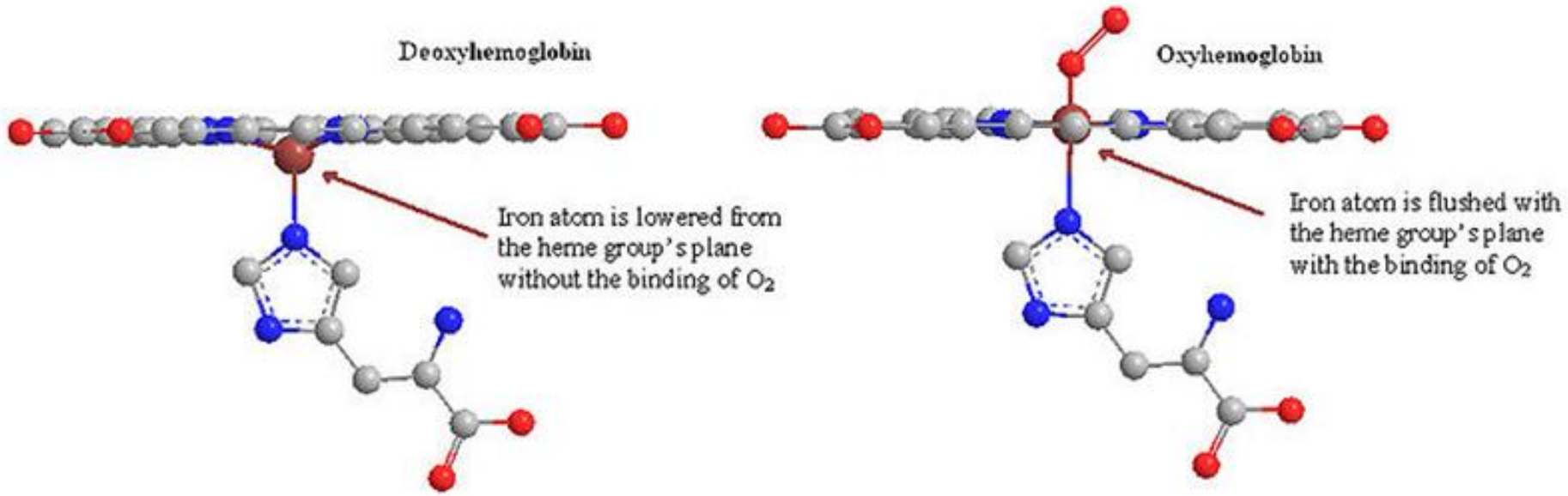
Hemin yapısındaki hidrofobik metil ve vinil takıları iç kısımda kalır. Hidrofilik 2 propiyonik takısı da çözünürlüğe katkı sağlar.



Hb'nin oksiyen bağlaması molekülde biçimsel değişikliklere yol açmaktadır. OksiHb ve dezoksiHb'nin kuaterner yapıları farklıdır.

T (tight=gergin) deoksihemoglobin, alt birimleri tuz bağları oluşturarak yapıyı korumaktadır.

R (relaxed=gevşek) oksihemoglobin



Oksijen bağlanması ile;

- O_2'nin bağlandığı Fe atomunun çapı küçülür,
- Fe atomunu porfirin düzlemine yerleşir,
- F8 histidin ve F heliksi hareket eder, alt birimler arasındaki nonkovalent etkileşimler ortadan kalkar.
- Kuaterner yapıdaki iyonik bağların bir kısmı açılır.

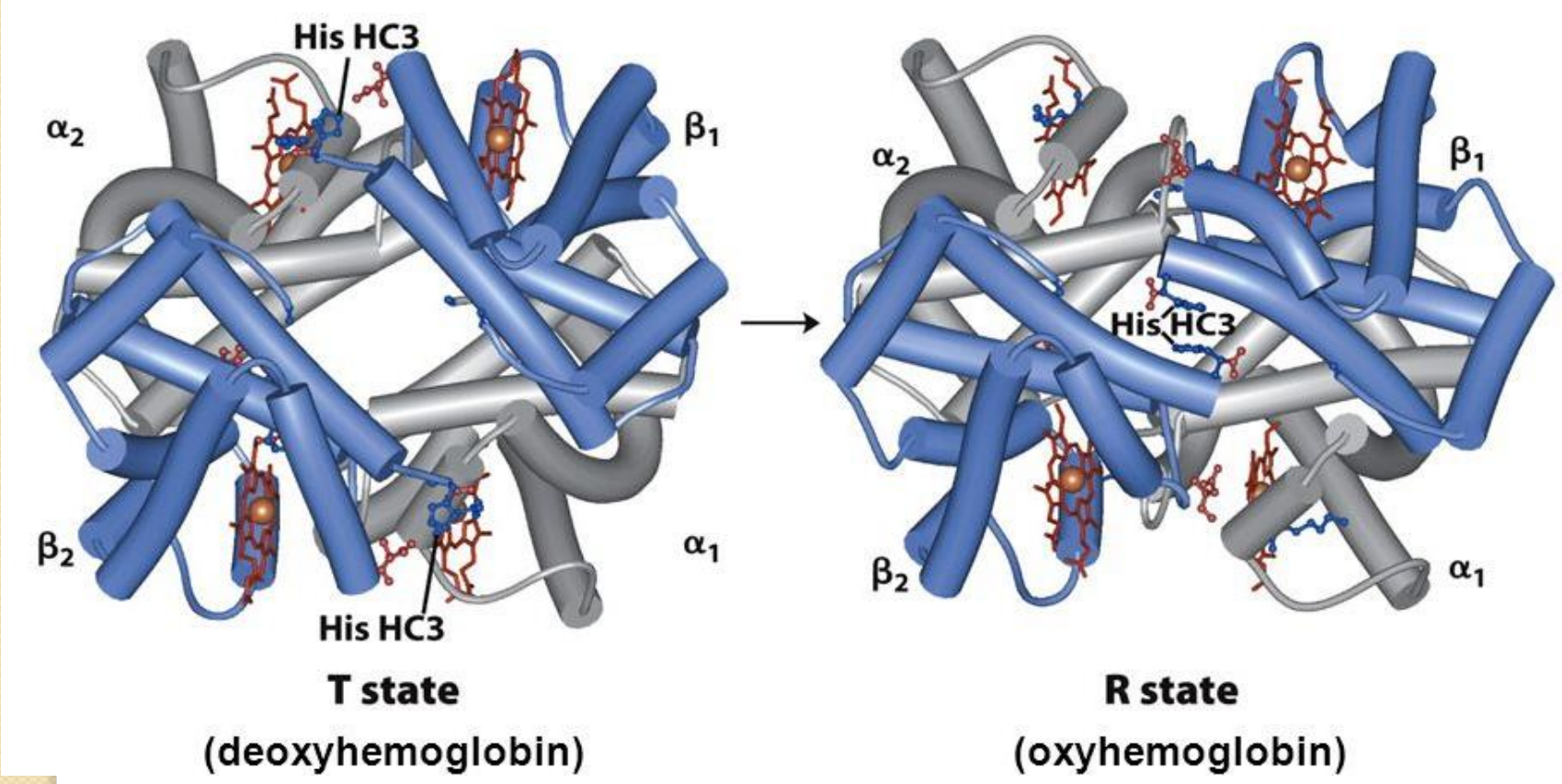
Bu olaylar her yeni O_2 molekülünde tekrarlanır ve alt birimler giderek daha serbest konuma geçer.

O_2 **allosterik** bir etkileşmeyle Hb'ne kooperatif bağlanmayla bağlanır.

(Hb allosterik bir proteindir.)

Bir O_2 molekülünün bağlanması, diğer O_2 moleküllerinin bağlanmasını hızlandırır. O_2 hem hemoglobinin ligandı hem de pozitif modülatörüdür.

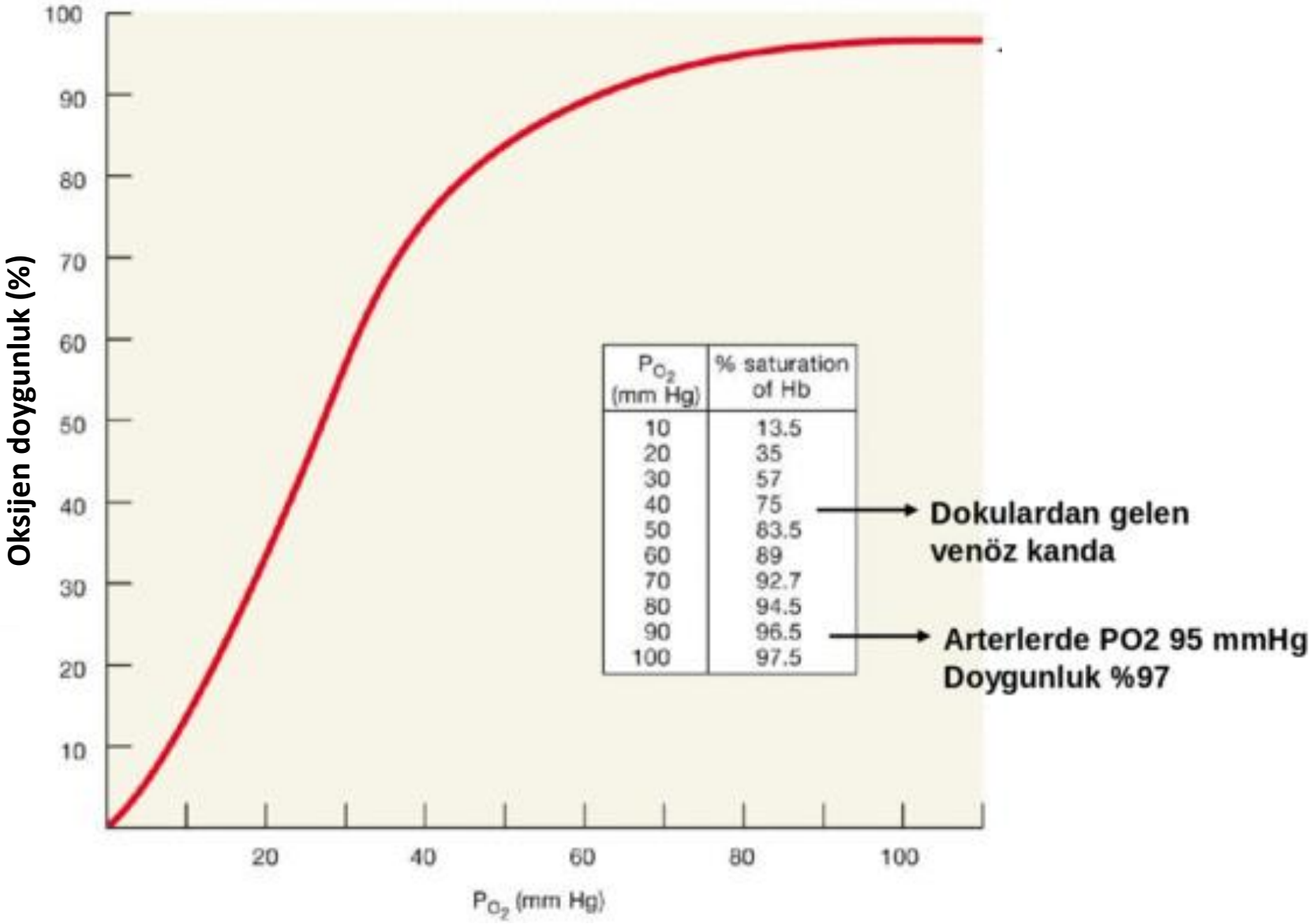
Molekül tümüyle O_2 ile doyduğunda R şekline geçer.



Oksijen doygunluk eğrisi

Doygunluk (satürasyon), Hb moleküllerinde O_2 bağlamış fraksiyon yüzdesini verir. Hb'nin O_2 ile doygun hale gelmesi ortamın O_2 konsantrasyonu (**parsiyel oksijen basıncı =pO_2**) ile ilişkilidir.

Hemoglobinin doygunluk eğrisi sigmoidaldır. (Allosterik modülatörler: 2,3-BPG, hidrojen iyonları)



P_{O_2} (mm Hg)	% saturation of Hb
10	13.5
20	35
30	57
40	75
50	83.5
60	89
70	92.7
80	94.5
90	96.5
100	97.5

- Akciğerde O_2 basıncı yüksektir (90-100 mmHg) ve O_2 Hb'e kolayca bağlanır, pO_2 basıncı 30-40 mmHg olan dokularda ise Hb, taşıdığı oksijenin bir kısmını bırakır. Hb, orta derecede metabolik hızı olan dokularda (pO_2 = 30-40 mmHg) oksijenin % 25'ini, pO_2 = 20 mmHg olan iskelet ve kalp kasında ise % 65'ini bırakır.

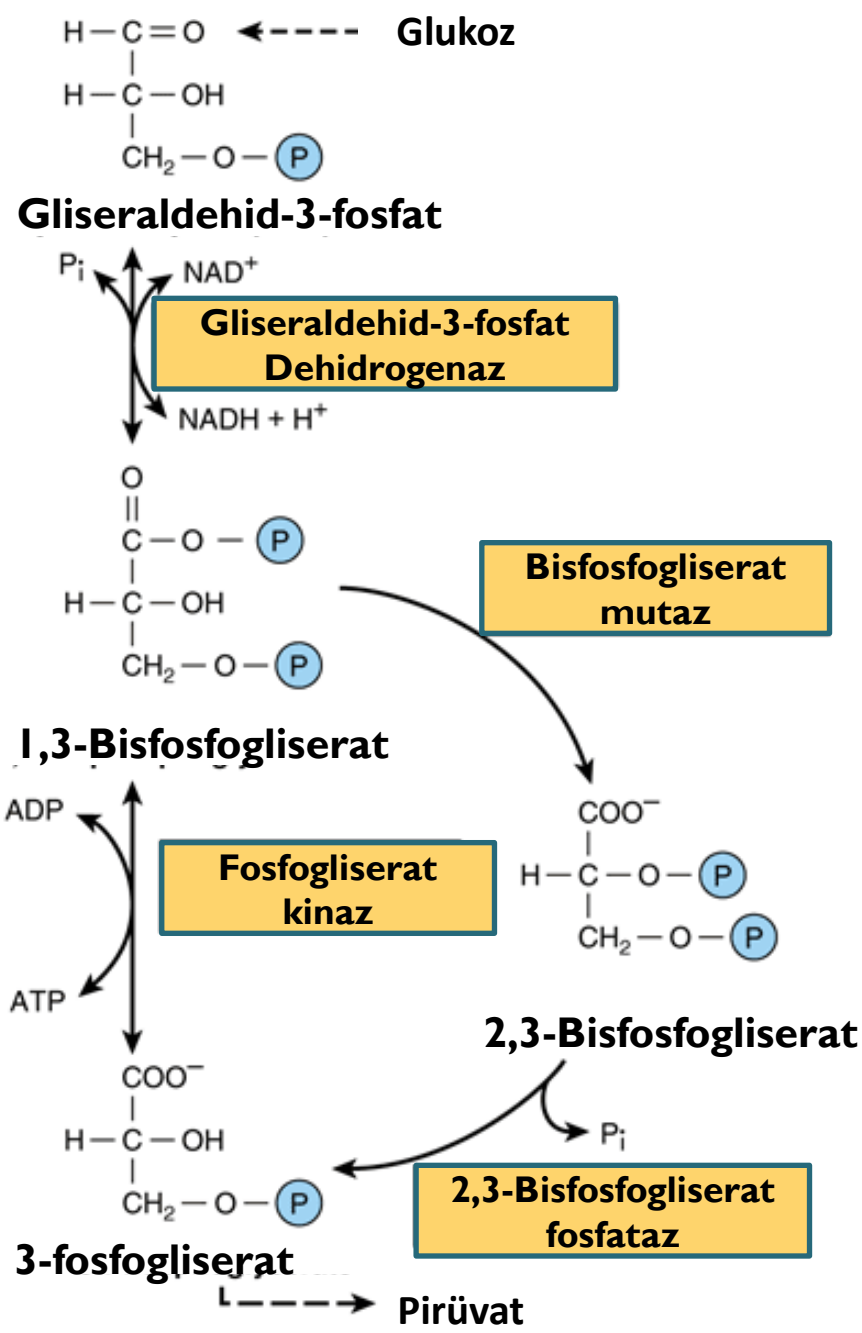
Oksijen doygunluk eğrisini etkileyen faktörler

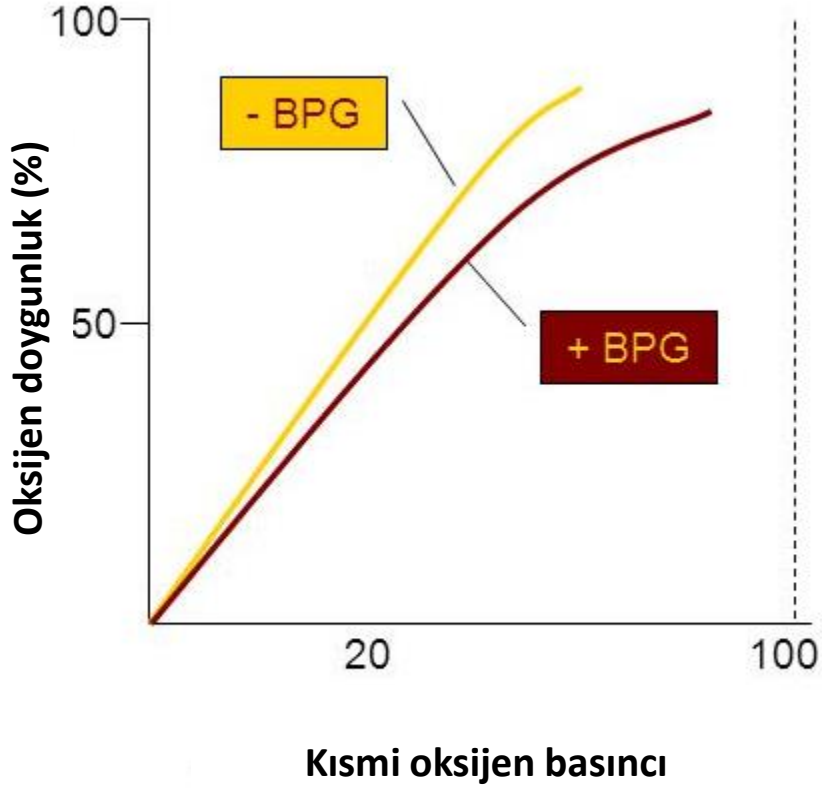
- **pH**: Dokularda pH değerinin asid tarafa kayması ile hemoglobinin oksijene ilgisi azalmakta ve oksijenin ayrılması hızlanmaktadır. (pH normal değeri olan 7.4'den aşağıya inince oksijen dissosiasyon eğrisi sağa kayar, 7.6'ya yükseldiğinde sola kayar)

- **CO_2'in etkisi (Bohr etkisi):** CO_2 arttığında oksihemoglobinden O_2'nin ayrılma mekanizmasına Bohr etkisi denir.

- **2,3-Bisfosfogliserat (BPG):** Hemoglobinin oksijene ilgisini azaltan allosterik bir modülatördür (Eğri sağa kayar).

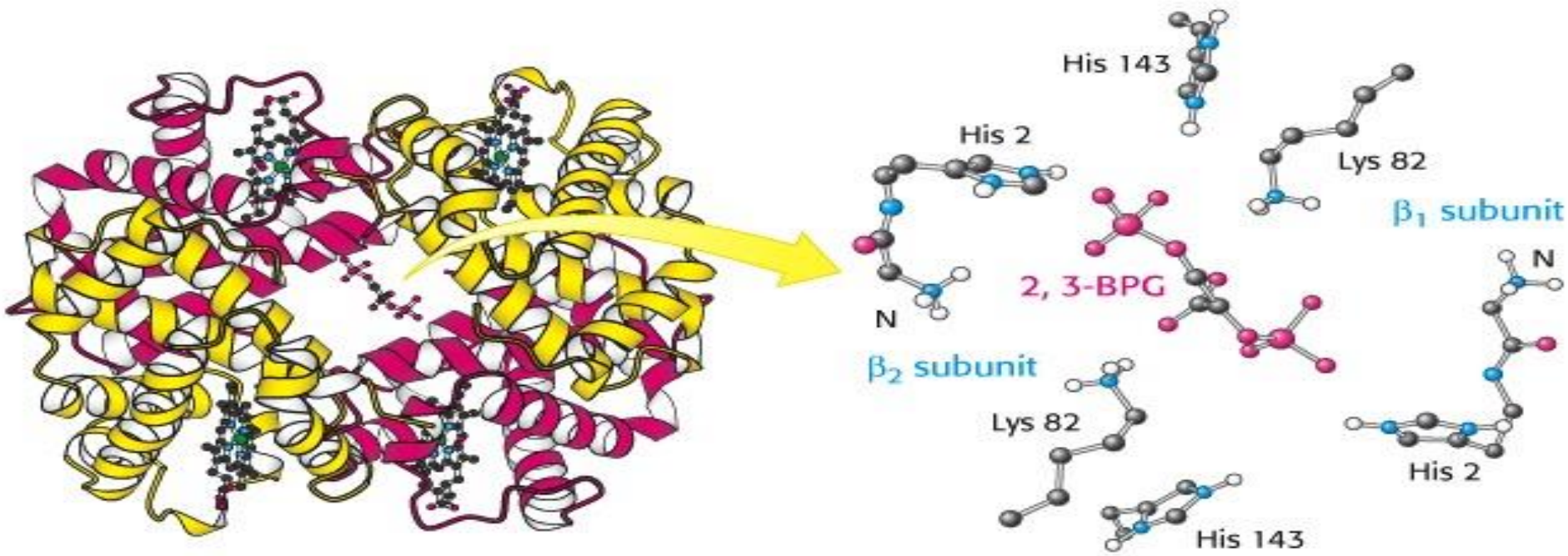
2,3-Bisfosfogliserat (BPG): Hemoglobinin oksijene ilgisini azaltan allosterik bir etkileyicidir. Eritrositlerde gerçekleşen glikolizin bir ara ürünü olan 1,3-bisfosfogliserattan meydana gelir.





Periferik dokularda oksijen azalması BPG birikimine neden olur. Birkaç saatten uzun süren hipoksik şartlarda (oksijen basıncının azaldığı durumlarda, deniz seviyesinden yükseklere çıkıldığında) kandaki BPG miktarı çok artar ve yüksek konsantrasyonda bulunan BPG hemoglobinle birleşerek, hemoglobinin O_2'e karşı affinitesinde bir azalışa neden olur ve düşük oksijen konsantrasyonunda dokuların yeterli oksijenlenmesini sağlar.

Her deoksihemoglobin tetramerinin tüm altbirimleri tarafından oluşturulan santral boşluğa bir molekül BPG bağlanır. BPG negatif yüklüdür, Hb'nin pozitif yüklü amino asitleri ile tuz köprüleri oluşturur.



Hemoglobinin fonksiyonları

1. Oksijeni akciğerlerden periferik dokulara taşır.
2. Solunumla dışa atılmak üzere, CO_2' in dokulardan akciğerlere taşınmasını kolaylaştırır.
3. Tampon görevi

Dokularda:

- Metabolizma esnasında meydana gelen ve kana geçen

$$2CO_2 + 2H_2O \rightleftarrows 2H_2CO_3 \rightleftarrows 2H^+ + 2HCO_3^-$$ dissosie olur.

Karbonik anhidraz

- Hb, bıraktığı $4O_2$ molekülüne karşı 2 proton bağlamaktadır

$$2H^+ + Hb \rightleftharpoons 2HHb$$

Akciğerlerde:

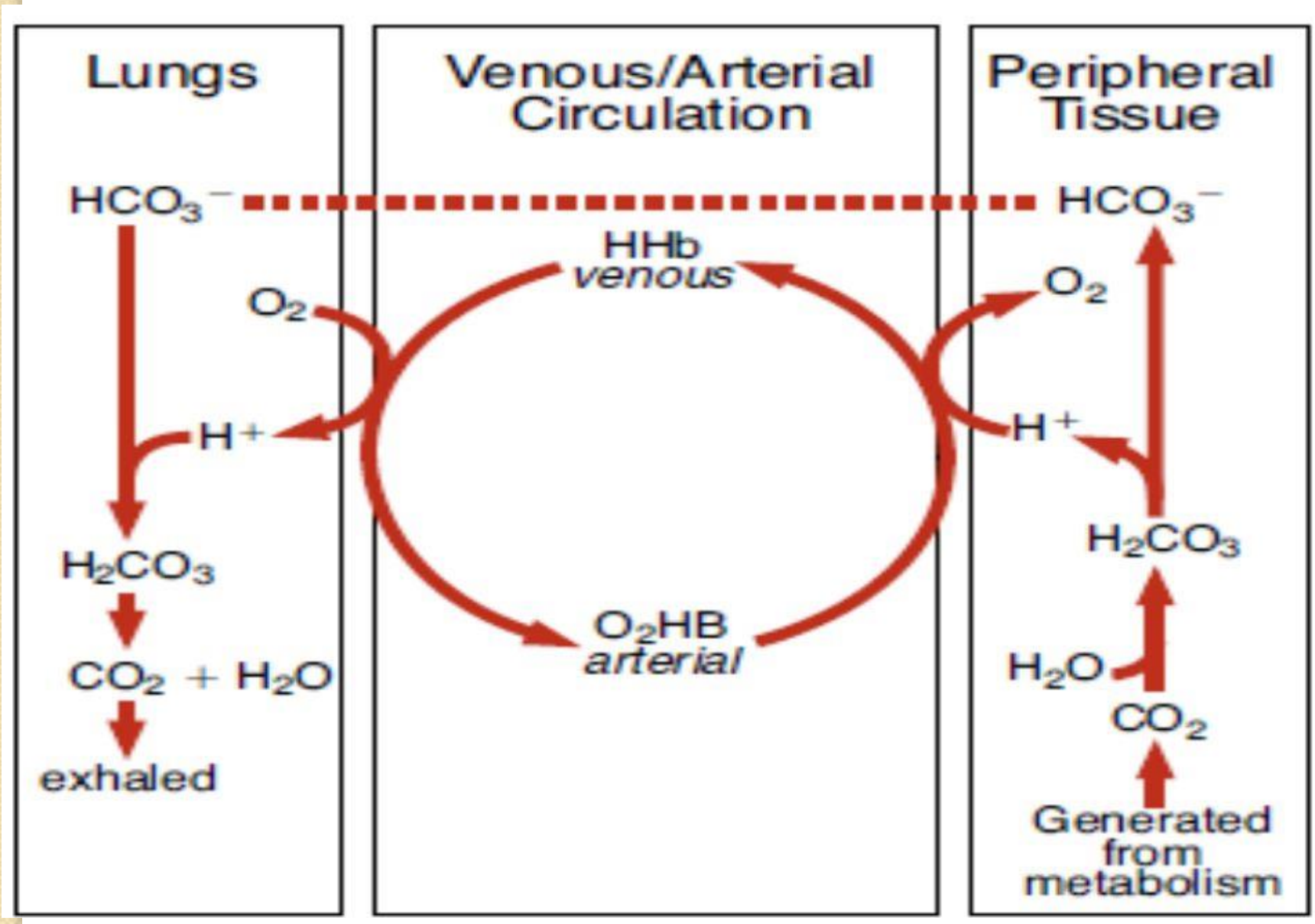
- Yüksek O_2 konsantrasyonunda, oksijenin deoksihemoglobin tarafından bağlanması protonların hemoglobinden ayrılmasını sağlar.

- Protonlar kan yolu ile dokulardan akciğerlere gelen bikarbonat iyonu ile birleşerek, karbonik asid oluşur. Karbonik anhidrazın etkisiyle, karbonik asitten oluşan CO_2 solunum havası ile dışarı atılmaktadır.

$$2HHb4O_2 \rightleftarrows 2H^+ + Hb4O_2^-$$

$$2H^+ + 2HCO_3^- \rightleftarrows 2H_2CO_3 \rightleftarrows 2H_2O + 2CO_2$$

Karbonik anhidraz


Lungs
Venous/Arterial Circulation
Peripheral Tissue
HCO_3^-
HCO_3^-
HHb
venous
O_2
O_2
H^+
H^+
H_2CO_3
H_2CO_3
O_2HB
arterial
$CO_2 + H_2O$
H_2O
CO_2
exhaled
Generated from metabolism

Hemoglobin kanın asid değerinin artışına karşı bir tampon görevi yapar

Dokularda oluşan CO_2, önce karbonik aside, daha sonra H^+ + HCO_3^-'a ayrışır. HCO_3^- plazmayla taşınır. H^+ iyonları, hemoglobinde histidin imidazol azotuna bağlanır, böylece ortamın pH'ı da dengelenmiş olur.

Protonları tamponlayan deoksihemoglobin'dir.

Hb'nin tampon etkisi; ayrışabilen ve ortamın PH'sı ile değişen asidik (karboksil) veya bazik (amino, guanido, imidozol) gruplarından ileri gelir.

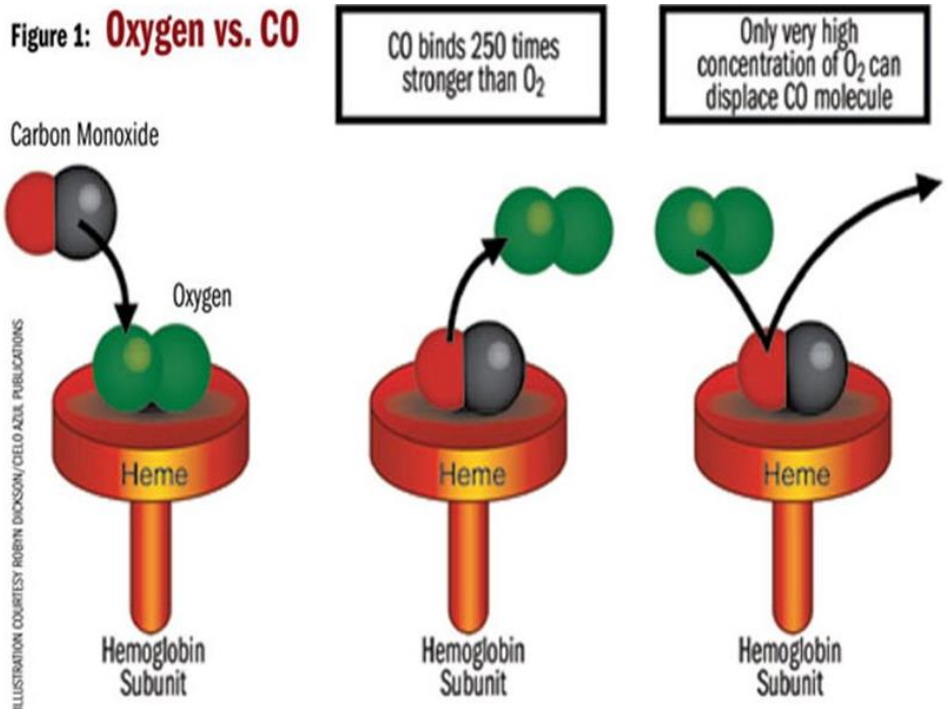
Hemoglobin türleri

Karbaminohemoglobin - CO_2 nin hemoglobinin polipeptid zincirlerinin α-amino gruplarına bağlanması ile oluşur.

$$CO_2 + Hb \underset{\text{low PCO2}}{\overset{\text{high PCO2}}{\rightleftharpoons}} HbCO_2$$

(carbaminohemoglobin)

Karbonmonoksidhemoglobin (COHb) – Hemoglobinin CO'e ilgisi O_2'e olan ilgisinden 250 misli daha fazladır. Fe^{+2} nin 6. koordinasyon pozisyonuna süratle geçer ve oluşan COHb, oksihemoglobinden daha sabit bir bileşik olduğundan CO yerine O_2 geçemez ve oksijen eksikliği 6-7 dakikada ölümle sonuçlanır.

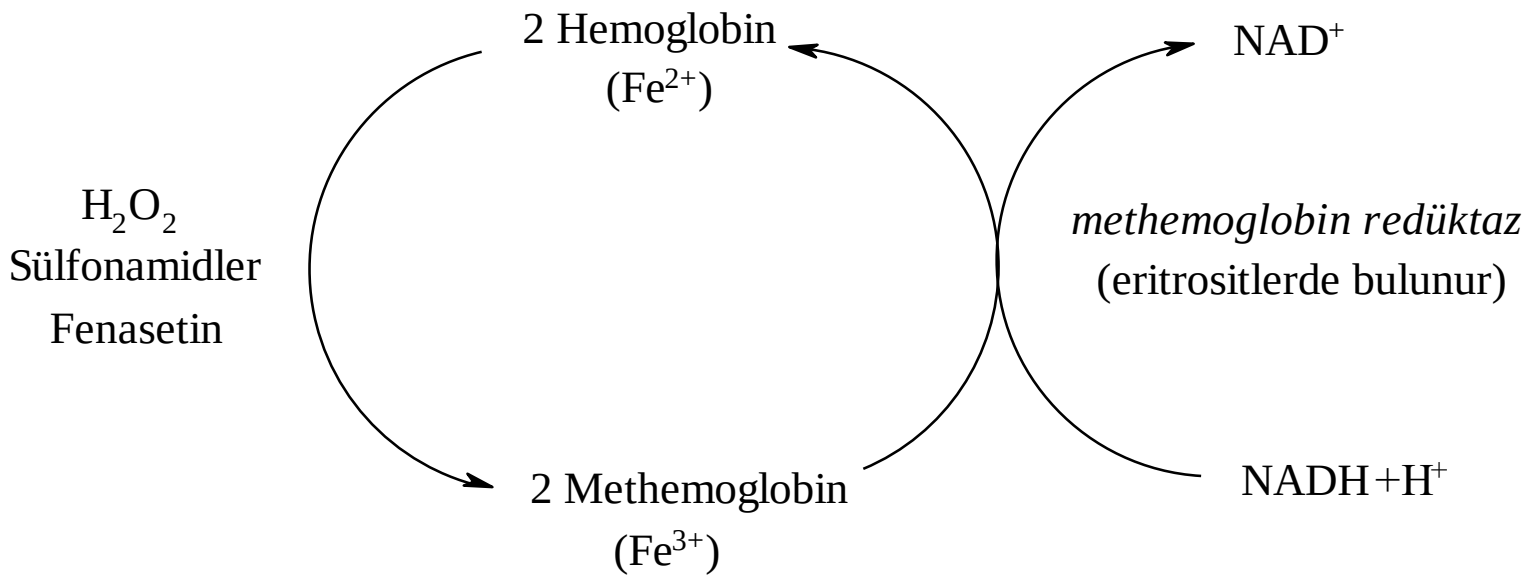


COHb oranı,

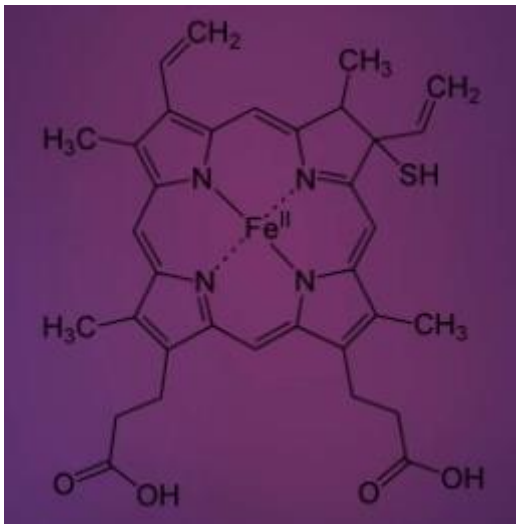
Fizyolojik şartlarda;
% 0,2- 0,8

Sigara içenlerde;
% 4-20

Methemoglobin - Fe^{+3} içerir. Fe^{+3} içeren protoporfirin IX'a **hemin** adı verilir. O_2 bağlama yeteneği yok. Normal halde organizmada O_2 nin etkisiyle çok az miktarda total hemoglobinin 1/200 ü kadar methemoglobin oluşur, fakat NADH'a bağlı methemoglobin redüktaz adlı enzim tarafından Hb'e indirgenir. Bazı ilaçlar (sülfonamidler, fenasetin) ve sigara dumanı methemoglobin oluşumuna yol açmaktadır.



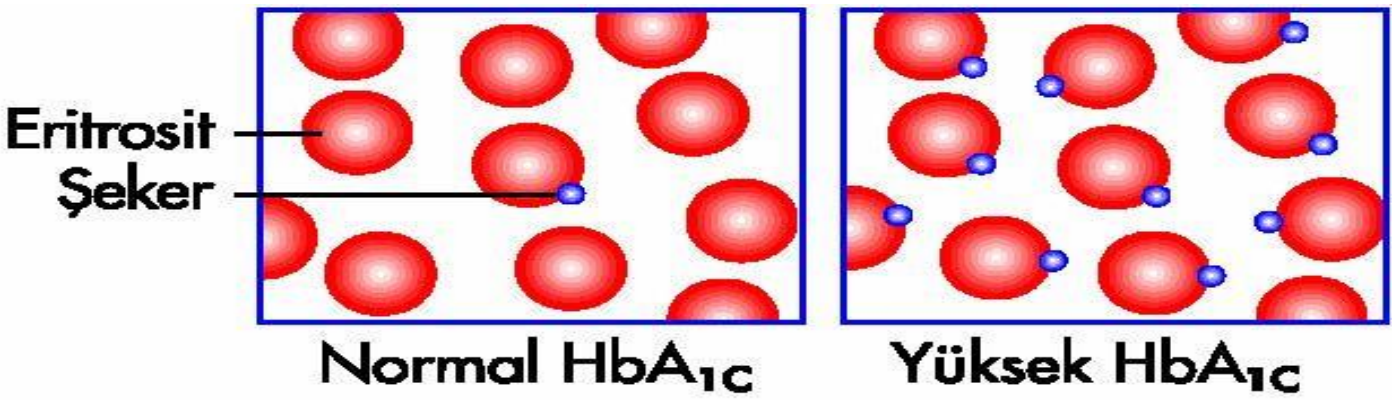
Sülfhemoglobin - methemoglobini oluşturan ilaçlar (nitritler, sülfonamidler, fenasetin) sülfhemoglobini de oluştururlar



Ölümden sonra dokularda ⇒H_2S oluşur ⇒ H_2S'nin Hb'e etkisiyle sülfhemoglobini meydana gelir. (Kadavrada yeşil lekeler)

Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c)

Fizyolojik şartlarda erişkin Hb (HbA)'nin küçük bir kısmına yavaşça ve non-enzimatik olarak ile glukoz bağlanarak glikozillenir → Glikozillenmiş hemoglobin (HbA1c) oluşur.

Oluşumu kandaki glukoz miktarına bağlıdır. Normal değer %4-6 arasındadır.

Bir alyuvarın yaşam süresi ortalama üç aydır. Bu nedenle Hemoglobin A1c değeri, son üç aydaki kan şekeri ortalamasını yansıttığı için diabetes mellitusta kandaki değerinin ölçümü hastalığın seyri hakkında fikir verir.