

## 5.111 Ders Özeti #36

### Konuların Gözden Geçirilmesi

#### Kimyasal Denge, Asit Baz, Yükseltgenme İndirgenme, Geçiş Metalleri ve Kinetik

Bu konular enzimlerin nasıl çalıştığının anlaşılmasında kullanılan temel prensiplerdir, insanlar enzimleri inhibe etmek için onların nasıl çalıştığını anlamak zorundadır.

Enzim inhibisyonu baş ağrısı, artrit (eklem iltihabı), kanser, HIV, vs tedavisinde kullanılır.

Farmasötik sanayi için büyük yatırım

Bir örnek vermek amacıyla metiyonin sentaz kullanarak bu konuları yeniden gözden geçirelim.

## KİNETİK

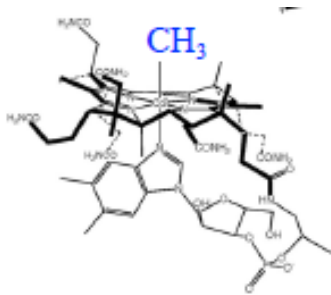
Metiyonin sentaz (MetH) bir enzimdir, "hayatın katalizörü".

Metiyonin ve tetrahidrofolat üreterek "Metiltetrahidrofolat"tan "homosistein"e bir metil grubu transfer eder.

Bu enzimin inhibisyonu, nötral tüp defekti ve kalp hastalığı ile ilgilidir. Ayrıca potansiyel kemoterapotik bir hedefdir.

## GEÇİŞ METALLERİ

Metiyonin sentaz, vitamin B<sub>12</sub> ve çinko ister.



Zn<sup>+2</sup> merkezi

Metilkobalamin (metilB<sub>12</sub>)

çinko merkezi

Korin halkası bir \_\_\_\_\_dentat liganttır.

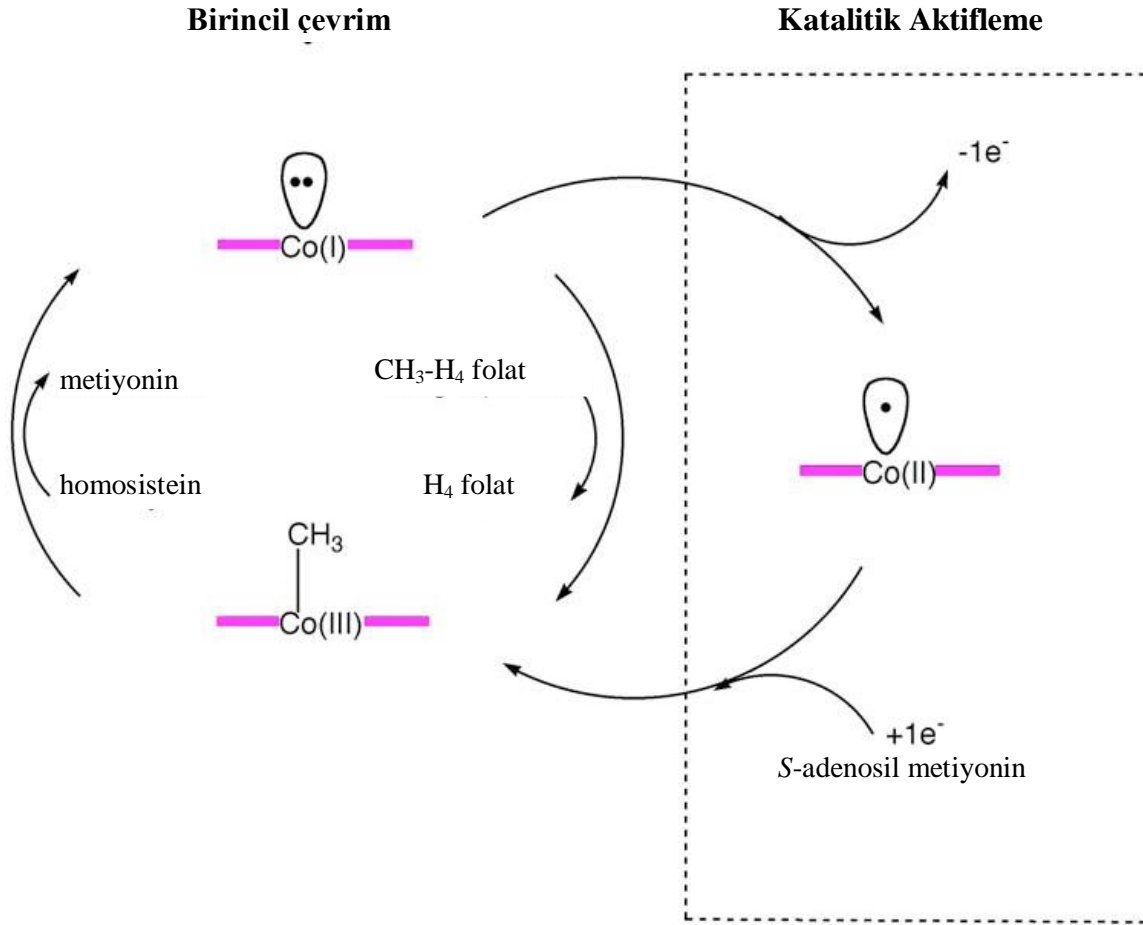
d-sayımı?

Şelat etkisi?

renk?

## YÜKSELTGENME/İNDİRGENME

Metiyonin sentazın tepkimelerini düşünün:



### TEKRAR

Vitamin  $\text{B}_{12}$  flavodoksin adı verilen bir protein ile indirgenir.

$$\text{Vitamin B}_{12} \text{ için } E^\circ = -0.526 \text{ V.}$$

$$\text{Flavodoksin için } E^\circ = -0.230 \text{ V.}$$

Hangisi daha iyi bir indirgendir?

$$\begin{aligned} \Delta E^\circ(\text{hücre}) &= E^\circ(\text{indirgenme}) - E^\circ(\text{yükseltgenme}) \\ &= E^\circ(\text{vitamin B}_{12}) - E^\circ(\text{flavodoksin}) \\ &= -0.526 \text{ V} - (-0.230 \text{ V}) = -0.296 \text{ V} \end{aligned}$$

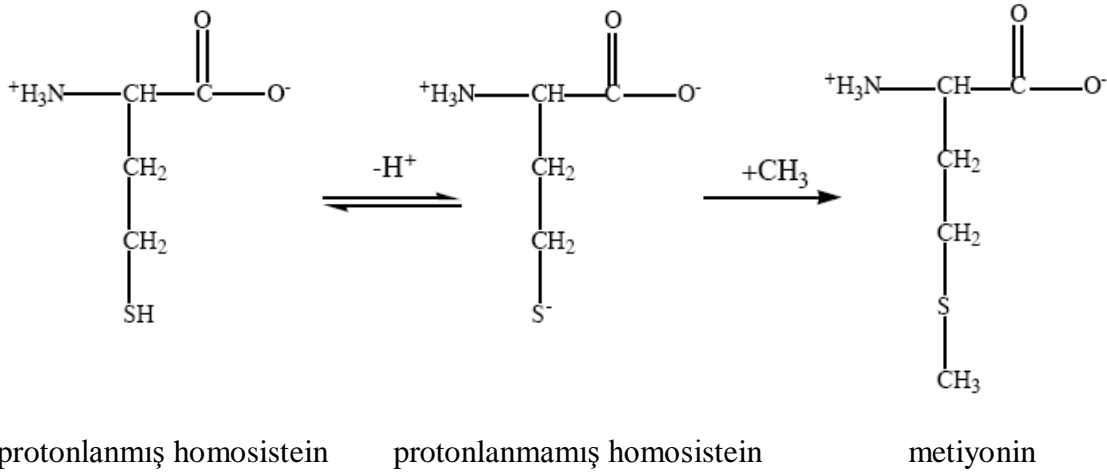
Vitamin  $\text{B}_{12}$  'nin flavodoksin ile indirgenmesi istemli midir?

$$\Delta G^\circ = -n\mathfrak{F}\Delta E^\circ = -(1)(96485 \text{ Cmol}^{-1})(-0.296 \text{ V}) = +28.6 \text{ kJ/mol}$$

*S*-adenosil metiyonin tepkimeyi sürdürmek için enerji sağlar. *S*-adenosil metiyoninin yarılması için  $\Delta G^\circ = -37.6 \text{ kJ/mol}$ .

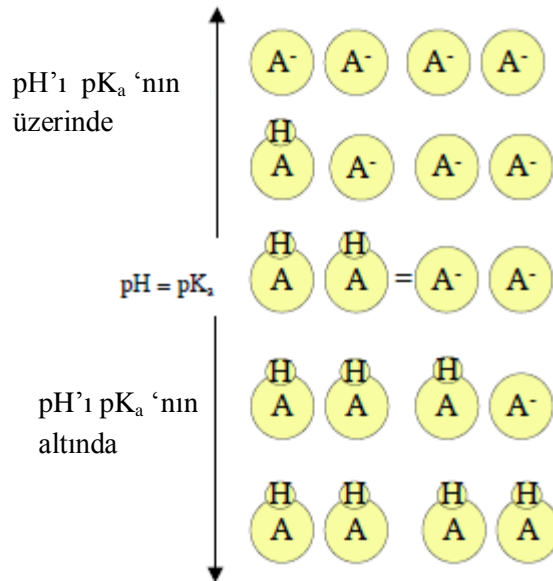
İstemsiz tepkimelerin oluşmasını sağlamak için enerji isteyen hücrelere ne denir?

## ASİT-BAZ DENGESİ



Fizyolojik pH (7.4) da, ne kadar homosistein protonlanmamıştır? Homosistein için  $pK_a = 10$  dur.

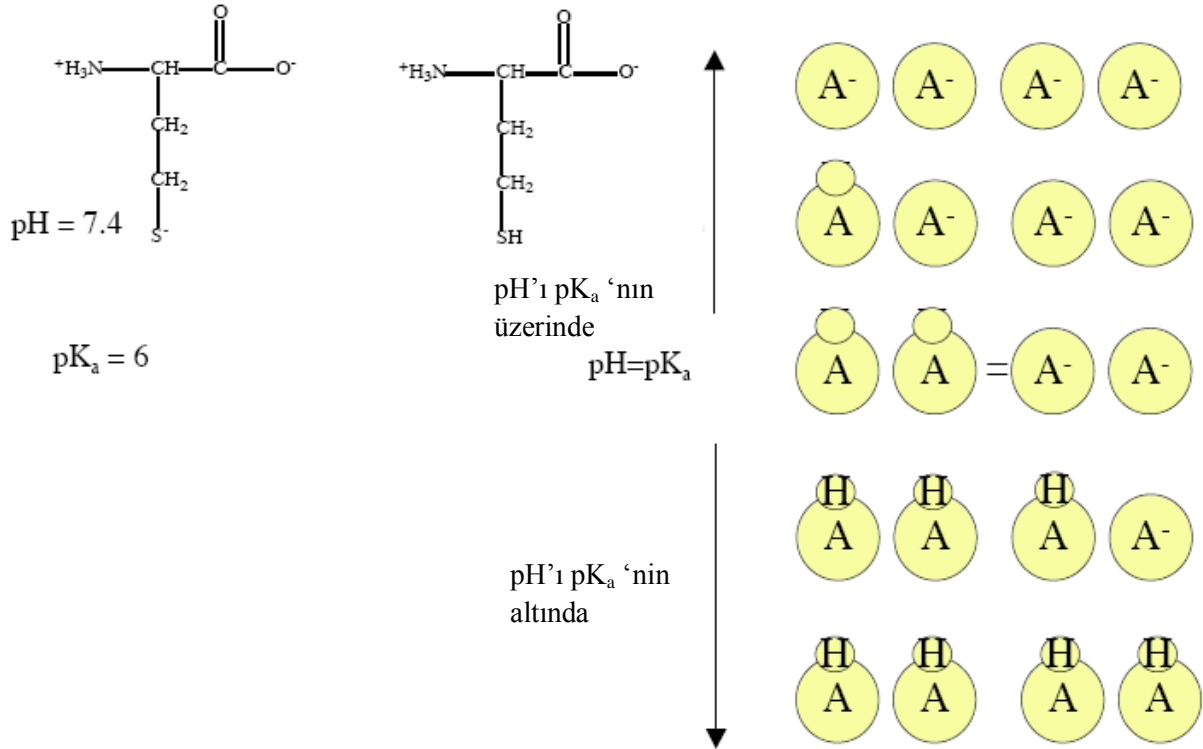
Serbest homosistein \_\_\_\_\_ dır ve fizyolojik pH da reaktif değildir.



Enzime bağılı homosisteinin  $pK_a$ 'sı 6 dır. Çinko, Lewis asiti olarak etki eder ve  $pK_a$ 'yı düşürerek homosisteine bağlanır.

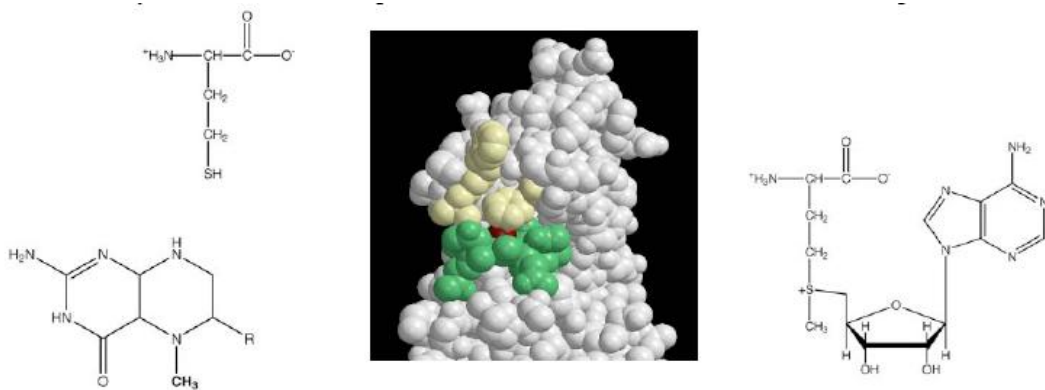
$$pH = pK_a - \log \left( \frac{[HA]}{[A^-]} \right) \quad 7.4 = 6 - \log \left( \frac{[HA]}{[A^-]} \right) \quad \frac{[HA]}{[A^-]} = \frac{1}{25}$$

Enzime bağılı homosistein \_\_\_\_\_ dır ve fizyolojik pH da reaktifdir!



## KİMYASAL DENGE

Metiyonin sentaz enziminin pek çok konformasyonu mevcuttur. Bu konformasyonlar birbirleriyle dengededir.

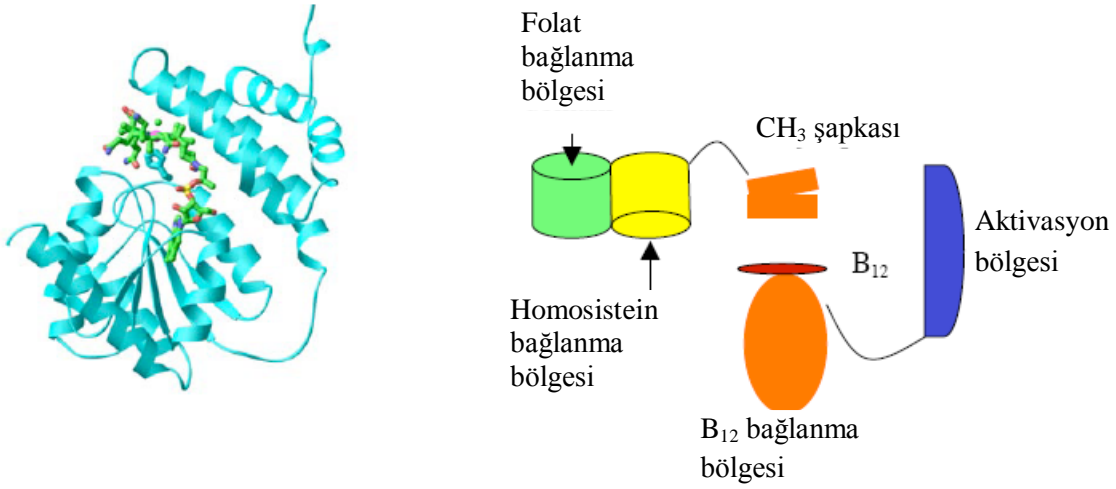


Enzim,  $B_{12}$  üzerinde üç substrat için bir yere ihtiyaç duyar ama bunlar için yer yoktur.

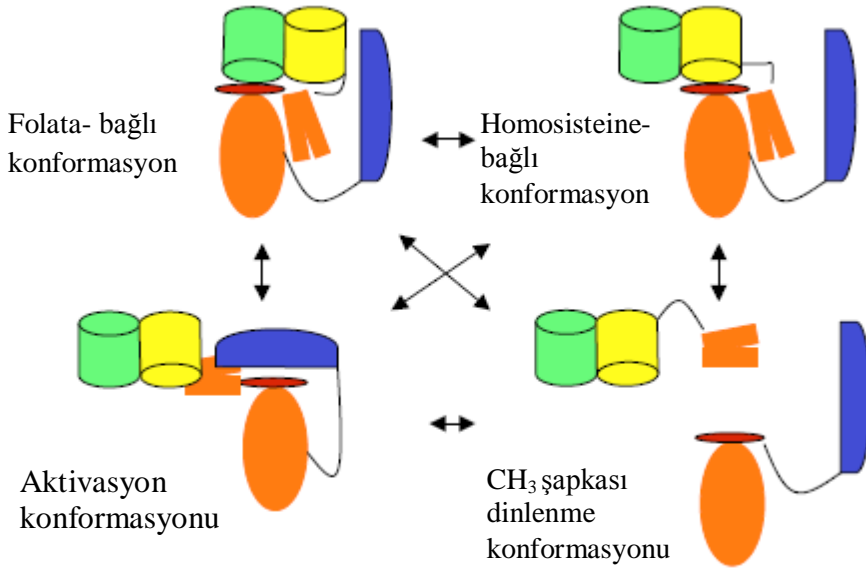
Konformasyon değişiminin olması gerekir.

"Metil-şapka" bölgesi hareket etmelidir.

Metiyonin sentaz modüler bir proteindir



Metiyonin sentaz çoklu konformasyonlarda mevcut olmalıdır.



Enzimler dinamiktir.

Kimya dinamiktir.

ÇÖZELTİ KİMYASI !!!!!