

SİTOKROMLAR

Cytochroms

Aysel GÜVEN*

Hayati ÇAMAŞ**

ÖZET

Enzimler; hücre içinde kimyasal reaksiyonları, aktivasyon enerjisini azaltarak çok şiddetli bir şekilde gerçekleştiren biyolojik katalizörlerdir. Hücre içinde basınç (P), ısı (T) ve ve substrat sınırlı olduğundan, biyokimyasal reaksiyonlar ancak enzimler aracılığı ile sağlanmaktadır.

Sitokromlar da prostetik grup olarak "hem" içeren elektron taşıyıcı proteinlerdir. Bu derlemede, sitokromların yapısı, çeşitleri, görevleri ve buldukları yerler literatür verilerine dayanılarak incelendi.

Anahtar Kelimeler : Sitokromlar, mitokondriyal sistem, mikrozomlar, solunum.

SUMMARY

Enzymes are the biological catalyst which decrease the chemical reaction and activation energy. As the pressure (P) and temperature (T) and substrate are limited, bio chemical reactions are realized through enzymes.

Cytochroms are also electron carrying proteins which include "heme" as a prostetic group. In this compilation the structure variations, functions of cytochroms, and their where abouts are investigated according to the data given in the literature.

Key Words: Cytochroms, mitochondrial system, microsoms, respiration.

GİRİŞ

Sitokromlar; prostetik grubu olarak "hem" içeren elektron taşıyıcı proteinlerdir. Mikrozomlar da dahil, oksijen kullanan canlıların hepsi biyolojik oksidasyon katalizörleri olarak sitokromlara sahiptirler.

Doğada bugüne kadar birbirinden farklı yapı ve özellikte sitokromlar tesbit edilmiştir (Sitokrom a, aa3, b, c, d, f , sitokrom p-450 ve sitokrom p-448). Sitokromlara ilk defa solunum zincirinde rastlanmıştır. Ancak daha sonraları sitokromların solunum zincirinden başka endoplazmik retikulumda, bitki hücrelerinde, bakterilerde ve mayalarda da bulunduğu saptanmıştır. Çeşitli araştırmalar, sitokromların solunum olayının oksidasyon fazında, yeşil bitkilerde fotosentezin ışık fazında, canlıların metabolik gelişimi sırasında çeşitli yerlerde, ilaçların etkileşim mekanizmasında, toksik maddelerin zehir etkisinin yok edilmesi ve hormonlara etkisi gibi çeşitli önemli biyolojik aktivitelerde rol aldıklarını göstermiştir.

A. SİTOKROMLAR

Sitokromlar; elektron taşıyan enzimlerin koenzimleri ya da oksidoredüksiyon reaksiyonlarında elektron transfer edici maddeler olarak tanımlanmaktadır. Molekül ağırlıkları nispeten küçük olan bir protein ihtiva ederler. Genel olarak dokuların ihtiva ettikleri sitokrom miktarı ile reseptör aktiviteleri paraleldir (1, 2).

B. SİTOKROM ÇEŞİTLERİ

Şimdiye kadar tabiatta bulunduğu gösterilmiş olan çok sayıdaki (50 den fazla) sitokromlar, a bandının (en uzun dalga boyundaki band) pozisyona göre Keilen tarafından a, b, c gruplarına bölünmüşlerdir. Solunum zincirinde bir kaç sitokrom yani sitokrom b, c1, c, a ve aa3 (sitokrom oksidaz) tanımlanmıştır (2). Sitokromlar daha sonra solunum zincirinden başka endoplazmik retikulumda (sitokrom P-450 ve sitokrom b5), bitki hücrelerinde, bakterilerde ve mayalarda

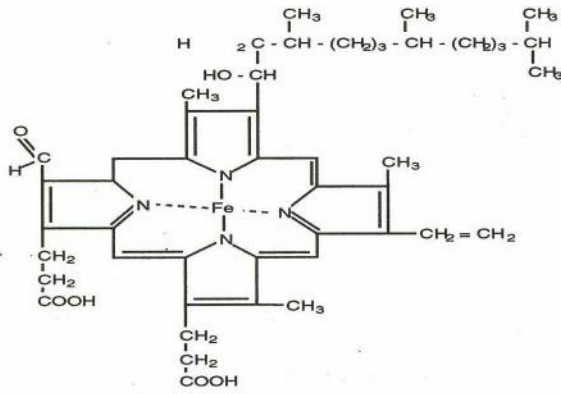
* Öğrt. Gör.Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. Kars.

** Prof.Dr. Kafkas Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü. Kars.

görülmüştür (1, 2, 3).

1. A Sınıfı Sitokromları

Bilindiği gibi sitokromlar aktif merkezi "hem" ya da heme benzer olan bir elektron taşıyıcısı olarak görev alan proteinlerdir. A sınıfı sitokromlarda (sitokrom a, a₃, ve a₁) hem maddesinin aksine bir metil grubunun yerini formyl grubu ve bir vinil grubunun yerini de a hidroksi alkil grubu almıştır (3, 4).



Şekil 1 A Sınıfı Sitokromların Prostetik Grubu

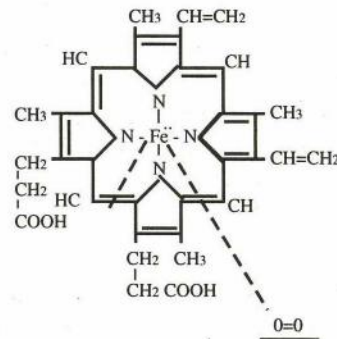
Yapılan çalışmalarda, sitokrom a'ların canlıdan canlıya değişiklik gösterdiği gözlenmiştir. Tamega ve ark.(5), bir bakterilerde 457 nm absorpsiyon piklerinde okside edilmiş proteinlerin bulunduğunu, bunların hemoprotein a yerine iki çeşit hem içerdiğini, bir tanesi HCl ile ekstrakte edilirken diğerlerinin kovalent olarak proteine bağlı olduğunu belirtmişlerdir. Ayrıca proteinin molekül ağırlığı 41000 ve 17000 olan iki alt üniteden oluştuğunu ve sitokrom c oksidazın aktivitesine çok az benzerlik gösterdiğini de ifade etmişlerdir.

A sınıfı sitokromlarından solunum zincirinin temel üyesi olan sitokrom oksidaz sadece oksijen redükleyebilme özelliğindedir. Sitokrom oksidaz, bir çok hayvan ve bitki dokusunda yaygın olarak bulunan bir hemoproteindir ve mitokondriada bulunan solunum taşıyıcı zincirlerinin son komponentidir. Bu nedenle dehidrogenazlarca

substrat moleküllerinin oksidasyonu sonucu ortaya çıkan elektronların, son akseptörleri olan oksijene transferinden sorumludur. CO veya CN- ile muamele edilmiş ve substrat tarafından indirgenmiş maya veya kalp kası preparatlarının absorpsiyon spektrumlarında, sitokrom zincirinin ucunda biri a diğeri a₃ olmak üzere iki ayrı sitokrom olduğu anlaşılmıştır. Bunlardan a₃'ün düşük O₂ basıncında kendiliğinden okside olabildiği CO ve CN- ile birleşebildiği, sitokrom a'nın ise bu özelliklerinin bulunmadığı tespit edilmiştir. Bu nedenle sitokrom a₃ gerçek oksidaz olarak kabul edilir ve sitokrom oksidaz sitokrom a₃ olarak isimlendirilir. Sadece mitokondrialarda sitokrom oksidaz bulunmaktadır. Sitokrom oksidaz büyük ve kompleks bir molekül yapısına sahip olup iki bakır atomu ve iki molekül hem A birimi ihtiva eder (6, 7).

2. B Sınıfı Sitokromlar

Sitokrom b nin 'hem' grubu hemoglobin ve myoglobin ile aynıdır. Demir bir valansı bir molekül O₂ ile veya CO ile gevşek olarak bağlanmaya hazırdır.



Şekil: 2 B Sınıfı Sitokromun Prostetik Grubu (Hem molekülü)

Hem protoporfirin 9'un Fe⁺² ile oluşturduğu bir kelat kompleksidir. Bu hemler farklı elektron affinitelerine sahiptirler. Bunlardan biri b₅₆₆ ve b₅₆₂ olarak adlandırılır.

Çünkü ışığı maksimal olarak 562 ve 566 da absorbe ederler. Hayvanlarda ve bitkilerde sitokrom aa3 ihtiva eden solunum sistemine elektron taşırlar (7, 8).

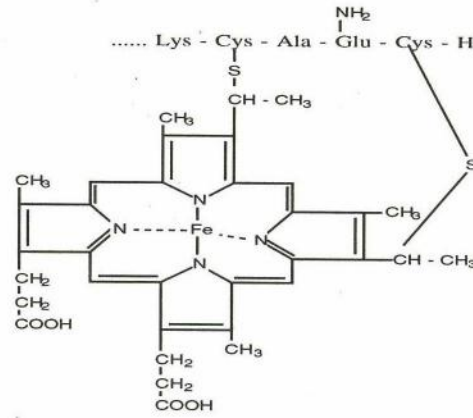
Mitokondrial solunum zincirinin klasik sitokrom b'sinden başka mitokondriada en az 8 tip sitokrom b daha bulunmuştur. Bunların herbirinin özel fonksiyonları olup henüz bu fonksiyonlar tam olarak aydınlatılmamıştır. Sitokrom b nin molekül ağırlığı 28000 dir. Karaciğer mikrozoamlarında mevcut olan sitokrom b5'in ilaçların detoksifiye edilmesinde rolü olduğunu çeşitli araştırmalar(1, 8, 10) göstermiştir. Sitokrom b5 mikrozoom membranının dışına yerleşmiştir (8). Trypanosoma brucei ile yapılan bir çalışmada, bunların RNA düzenlenmesinde sitokrom b ve sitokrom oksidazın rol aldığı tespit edilmiştir (9). Koyun akciğen NADH- sitokrom b5 redüktaz enziminin aktivitesi üzerine yapılan bir çalışmada(10) ferrisyanidinin bu enzim aktivitesi üzerine etkileri araştırılmıştır. Sonuçta 0.5 ve 1.0 mM miktarındaki potasyum ferrisyanidin enzim aktivitesinin yaklaşık %20-61'ini inhibe ettiği belirlenmiştir.

3. C Sınıfı Sitokromları

Aerobik organizmalar için çok önemli bir madde olan sitokrom c, fotosentez veya solunumun elektron transfer zincirinde bir elektron transferi ile görevlidir. Sitokrom c'nin "heme" grubu hemoglobin ve myoglobin "heme" grubundan 2 vinil grubu yerine tiyometil gruplarının girmesiyle farklılık kazanır. Sitokrom c 'deki demir atomu reverzible olarak oksitlenir ve indirgenir. Sitokrom c hayvanlar için esansiyeldir.

C sınıfı Sitokromlarda 10 dan fazla farklı sitokrom bulunmaktadır. Bunlardan sitokrom c 'nin primer yapısı tamamen aydınlatılmıştır. Mitokondrial membranın iç katına bağlı perifer bir proteindir. Sitokrom c oksidaz biyolojik oksidasyon zincirinin elektron alış-verişinde rol alan önemli bir enzimdir (12). Hemoglobinde olduğu gibi protoporfirin 9 taşır. Ancak 2

Vinil grubu (2,4) protein komponentinin sistein bakiyelerindeki tiyol grupları ile son derece stabil tiyoeter bağları şeklinde bağlanmışlardır. Sitokrom C'nin molekül ağırlığı 13000 dir ve mol başına bir atom gram demir içerir. Bu sınıfa ait olan sitokrom c2'nin molekül ağırlığı 31000 dir.



Şekil: 3 C Sınıfı Sitokromun Prostetik Grubu

Sitokrom c oksidaz solunum elektron transport zincirinde son enzim olarak görev alır. Enzim katalitik olarak iki hem demir iyonu ve 2 bakır iyonu olmak üzere aktif 4 metale sahiptir (13).

Yapılan birçok çalışmada, (14, 15, 16) bitki sitokrom c oksidaz'ın heme a ve a3 çevrelerinin hayvan sitokrom c oksidaz'ında farklı olduğu gösterilmiştir. Jolio ve ark.(14) raman spektroskopi ile mısır ve buğday sitokrom c oksidaz'ının heme a ve a3 yapılarını incelemiş, bitki sitokrom c'si ile memeli sitokrom c'si arasındaki farklar karşılaştırmalı olarak vermişlerdir. Sonuçta bitki enziminde okside edilen heme a için güçlü memeli enziminde okside edilen hem a için, zayıf bir ortamın olduğu gözlenmiştir .

1993'te karasinek mitokondriasında salgılanan H2O2 'nin yaşa bağlı artışı ve sitokrom c oksidazın aktivitesi arasındaki bağlantısı araştırılmış ve çalışma sonucunda sineklerin kısa hayatlarının son dönemlerinde sitokrom c oksidaz aktivitelerinde belirgin bir

düşüşün olduğu görülmüştür. Bu sonucun H₂O₂ salınması ile doğru orantılı olup olmadığını tespit etmek için çeşitli indikatörler kullanılmış, sitokrom c oksidazın azalmasının H₂O₂ 'nin fazla salınmasına bağlı olduğunu belirtmiştir (15).

Diğer bir çalışma (16) ise, buğday özünde zor şartlarda elde edilen sitokrom c oksidazın üzerinde yapılmıştır. Buğday sitokromunun oldukça aktif olduğu ve sığır kalp kası oksidazına biyofiziksel olarak benzerlik gösterdiği, ancak mitokondrial alt ünitelerinde farklılıklar olduğu belirtilmiştir. Ayrıca bitki sitokrom oksidazlarının spektral özelliklerinin de sığır kalp kası oksidazlarınınkinden farklı olduğu saptanmıştır.

4. Sitokrom p-450

Sitokrom p-450, adının kullanılmasındaki neden, enzim, kimyasal indirgenmeye uğramış ve sonra karbonmonoksit maruz bırakılmış mikrozom preparatlarının 450 nm'de gösterdikleri belirgin pik'in gözlemlendiği sırada keşfedilmiş olmasıdır. Bu enzim son derece önemlidir. Çünkü hastaların aldıkları ilaçların yaklaşık %50'sinin sitokrom p-450 türleri tarafından metabolize oldukları belirlenmiştir. Aynı enzimin çeşitli karsinogenler ve çevre kirliliğine yol açan etkenler üzerinde de etkili olduğu bildirilmiştir. Sitokrom p-450, hemoglobin gibi hemoproteindir ve karaciğerin endoplazmik retikulum membranlarında (mikrozomal fonksiyon) en yüksek miktarda yer alır. Bu membranlarda varolan total proteinin yaklaşık % 20 sini oluştururlar. Aynı zamanda diğer dokularda da mevcuttur. Adrenlerde, endoplazmik retikulum'un yanısıra mitokondrilerde de bulunurlar. Bu organda mevcut muhtelif hidroksilazlar steroid biosentezinde önemli bir rol oynarlar.

Sitokrom p-450 'nın türlerinden biri de, karakteristik emilim piki 450 nm değil, 448 nm olan sitokromdur. Bu sitokrom p-448 diye adlandırılır. Bu tür polisiklik aromatik hidrokarbonlarının (PAH'lar) ve ilişkili moleküllerin

metabolizması için nisbeten spesifikdir. Bundan ötürü de aromatik hidrokarbon hidroksilaz (AHH) diye adlandırılır. Bu enzim PAH'ların metabolizmasında ve bu ajanlar tarafından meydana getirilen karsinogeneze çok önemlidir. Örneğin sigara kullananlarda, nefes ile alınan inaktif PAH 'ların (Prokarsinogenler) akciğerde hidroksilasyon reaksiyonları ile aktif karsinogenlere dönüşümünde de etkili olabileceği bildirilmiştir. Sigara içenlerin bazı hücre ve dokularında bu enzimin düzeyleri, içmeyenlere oranla daha yüksektir. Bazı raporlar, sigara içen kadınların plasentasında, enzimin aktivitesinin yüksek olabileceğini, böylece de fetusun maruz kaldığı PAH metabolitlerinin miktarlarını muhtemelen değiştirdiğini öne sürmektedir (17).

C. SİTOKROMLARIN GÖREVLERİ

1. Oksidasyon Fazındaki Rolü

Solunum olayının oksidasyon fazı denilen son fazda, esas olan krebs çemberinde serbest hale geçen hidrojenlerin, bir enzim serisinden geçerek suya oksitlenmesidir. Bu sırada da bir miktar ATP sentezlenir. Bu fazda özellikle dehidrogenazlar ve buna bağlı olarak koenzimler etkilidir. Çünkü hidrojenler dehidrogenazların koenzim kısmı ile alınırlar. Bu zincirin elektronegatif ucunda, dehidrogenaz enzimleri, elektronların substrattan zincirin NAD'sine transferini katalizler. Pirüvat ve aketoglutarat asitleri, solunum zincirinde elektronların NAD'ye geçişinden önce lipat ve FAD'yi kapsayan kompleks dehidrogenaz sistemlerine sahiptirler. Prolin, 3- Hidroksiaçil-CoA 3- Hidroksibütirat, Glutamat, Malat ve İzositrat dehidrogenazlardan elektron transferinin, solunum zincirinin NAD'si ile doğrudan doğruya eşleştiği anlaşılmaktadır. Solunum zincirinin indirgenmiş NADH'sı da sonuçta, metaloflavoprotein enzimi olan NADH dehidrogenaz tarafından okside edilir. Bu enzim FeS ve FMN içerir; solunum zincirine sıkıca bağlıdır ve indirgeyici ekvalanları Q'ya

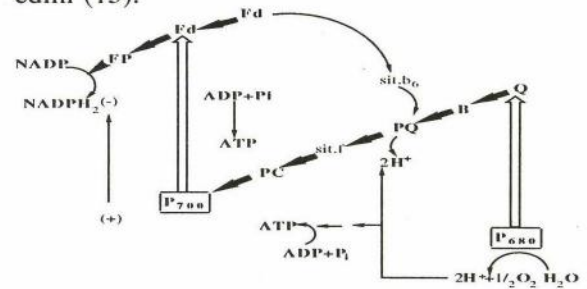
geçirir. Q aynı zamanda, solunum zincirinde flavoprotein dehidrogenazlar aracılığı ile direkt olarak solunum zincirine bağlanan diğer substratlardan elde edilen indirgeyici ekvulanların toplanma yeridir. Solunumda süksinat hariç diğer substratlardan açığa çıkan hidrojenler önce NAD tarafından alınır ve sonra alınan bu hidrojenler NADH dehidrogenaz enziminin prostetik grubu FMN (Flavin Mono Nükleotid)'i redükler. Süksinattan gelen hidrojenler ise doğrudan doğruya FAD'ye (Flavin Adenin Dinükleotid) gelirler. Bundan sonra hidrojenler ubikinon 'a (Koenzim Q) gelerek bunu ubikinola dönüştürürler. Bu kadameyi ardışık hidrojenler matrikse bırakır, elektronlar ise sitokromlara geçerek sırası ile sitokrom b, sitokrom c1, sitokrom c ve sitokrom aa3 (sitokrom oksidaz) tarafından oksijene verilir. Oksijen derhal hidrojen ile H₂O₂ 'yi teşkil ederler ve bir takım reaksiyonlar sonunda O₂ meydana gelir. Bu solunum sırasında oluşan enerjinin bir kısmı ısı halinde açığa çıkarırken, bir kısmı da depo edilerek sentez olaylarının geçtiği yerlere gidip, kimyasal olayların meydana gelişi sırasında harcanırlar (14).

2. Yeşil Bitkilerde Fotosentezin Işık Fazındaki Rolü

Bilindiği gibi fotosentez, yeşil bitkilerin ve bazı bakterilerin, ışığın varlığında su ve karbondioksitten klorofilde organik madde oluştururken aynı zamanda ortama oksijen vermeleri olayıdır. Fotosentez ışık ve karanlık fazlardan meydana gelmektedir. Işık fazında ışığı absorblayan sistem, kloroplastlarda yer alan klorofil pigmentleridir. Kloroplastlardaki tilakoid zarlarında ışığın kimyasal enerjiye dönüşümü iki ışık tepkimesi içeren bir seri tepkimeler yoluyla tamamlanmaktadır. Fotosentetik elektron akımı olarak isimlendirilen ve ışık enerjisinin ilk dönüşümünü sağlayan ışık tepkimesinin mekanizması şöyle özetlenebilir. Tilakoid zarda bu ışık tepkimeleri iki ayrı sistem merkezinden meydana

gelir. Bunlardan sistem I, 680 nm dalga boyunda kırmızı ışıpta diğeri yani sistem II, 700 nm dalga boyunda kırmızı ışıpta meydana gelmektedir.

Sistem I ve II birlikte uyarlanması halinde kloroplastın tilakoid sistemine bağlı olan sitokromlar ve elektron taşıyıcı diğer sistemler taşıdıkları elektron yüküne göre elektronlarını birbirlerine devrederler. Sistem I de ekiste olan elektronlar, akseptör üzerinden ferrodoksin (Fd), sonra bunların bir kısmı sitokrom b6 ya, kalanları yine ferrodoksin üzerinden Nikotinamid Adenin Dinükleotid (NADP) fosfat'la Fosfatoksidoredüktaz' a (FP) iletilir. NADP redüktazın redüklenmesi için de H⁺ 'e gereksinim vardır. Bu da plastokinon (PQ) ve FP (fosfatoredüktaz) üzerinden taşınan hidrojenlerle tamamlanır. Sistem II de ekiste (fırlatılan) olan elektronlar akseptör kinon (Q) ve akseptör B üzerinden plastokinona oradan da sitokrom f'ye taşınır. Ayrıca sitokrom b6 ferrodoksin üzerinden gelen bir kısım elektronları sitokrom f'ye aktarır. Sitokrom f de bunları plastosiyanın (PC) üzerinden Sistem I'e gönderir. Bu durumda sistem I kaybettiği elektronları yeniden kazanmış olur (Devirsel Elektron Taşınımı). Halbuki sistem II de kaybolan elektronların suyun parçalanması sonucunda açığa çıkan elektronlardan kazandığı için bu da Devirsel Olmayan Elektron Taşınması olarak tanımlanır. Elektronların bir molekülden diğerine geçmesi sırasında belli miktar enerji açığa çıkar. Bu enerji ADP (Adenozin Difosfat)'a inorganik fosfat (Pi) eklenmesine yetecek katarsa, Adenozin trifosfat (ATP) sentez edilir (15).



Şekil: 4 Sitokromların fotosentezin ışık fazındaki rolünün gösteren şema

3. Sitokrom b' nin Epinefrin Hormonuna Etkisi

Epinefrin sentezlenmesi sırasında, epinefrin sentezi vezikül içinde devam edecektir. Buna göre, vezikül dışı ile içi arasında biyokimyasal bir bağlantının kurulması gereklidir. Bu işi vezikül membranında bulunan sitokrom b561 yapar. Bu enzim membran dışından içine elektron pompalıyarak semidehidroaskorbati askorbik aside dönüştürür. Sonunda nor epinefrin epinefrine çevrilir (8).

4. Toksik Maddelerin Zehir Etkisinin Yok Edilmesinde Sitokromların Rolü

Toksik maddelerin zehir etkisinin yok edilmesinde bir çok enzim sistemi işe karışır. Bu enzim sistemleri karaciğer hücrelerinin endoplazmik retikulum membranlarında bulunurlar. Karaciğer hücreleri homojenize edilirse (parçalanırsa) tubül halindeki endoplazmik retikulum membranı parçacıklarının uçları kapanarak veziküller(kesecikler) şekillenir; bunlara mikrozom denir (8).

İlaçlar ve öteki yabancı maddeler karaciğerde oksidasyon, redüksiyon, hidroliz ve konjiğasyon, tepkimeleri ile metabolize edilirler. Bu kimyasal tepkimelerin esas hedefi lipofilik (yağda eriyen) maddeleri hidrofilik (suda eriyen) hale dönüştürmektir. Zira suda eriyen maddeler böbrekler tarafından kandan kolayca uzaklaştırılabilirler. Yabancı maddelerin detoksifiye edilmesinde karaciğer çoğunlukla oksidasyon tepkimesini kullanır. Bir çok ilaçların toksik etkilerinin giderilmesinde işe karışan enzim kompleksleri de moleküler oksijen ve NADP kullanırlar. Moleküler oksijenin bir atomu okside edilen bileşiğin yapısına girer. Diğer oksijen atomu genellikle hidrojenle birleşerek su oluşturur. Bu tepkimelerde işe karışan enzim komplekslerinin esas kısmı sitokrom p-450 dir. Hücre solunumunda görevli sitokromlar, hemoglobin gibi oksijene bağlanırlar. Bu oksijen okside edilecek bileşiğe aktarırlar. Sitokrom p-450 hücre solunumunun son kısmında oksidaz

görevi yapar; önce elektron transfer zincirinde bir bileşikten diğerine aktarılan elektronları alır, sonra oksijen bağlar ve oksijeni okside edecek bileşiğe (hücre solunumunda hidrojenlere) verir. İlaçların metabolizmasında ise sitokrom p-450 bağladığı oksijeni, okside edilecek ilaç bileşiğine verir. İlaçların toksik etkilerinin giderilmesinde işe karışan sistem, oksijen, NADPH ve sitokrom p-450 den başka bir de sitokrom p-450 redüktaz içerir. Diğer bir sitokrom, sitokrom b5 de işe karışabilir. Karaciğer mikrozomlarında mevcut bu sitokrom b5 'in ilaç metabolizmasındaki esas fonksiyonu henüz açıklığa kavuşturulmuş değildir.

Sitokrom p-450 redüktaz ve sitokrom b5 mikrozom membranının dışında sitokrom p-450 membranın içine gömülüdürler. Konjugasyon tepkimelerinde görevli glukuronil transferaz da membran içindedir. Bir çok ilaçlar ve yağda eriyen bileşikler, önce sitokrom p-450 tarafından okside edilirler, sonra glukuronik asitle birleştirilerek (konjuge edilerek) suda eriyen bileşikler haline getirilirler. Karaciğer hücresinden dışarı verilen bu suda eriyen bileşikler kan dolaşımına ya da safraya geçerler. Çevre kirlenmesi sonucu vücuda giren zararlı bileşikler de aynı biçimde detoksifiye edilirler (8, 19).

5. Mitokondrial Sitokrom p-450 Monooksijenaz Sistemleri ve Steroidal Hidroksilasyonlar Katalizlemesi

Bu sistemler adrenal korteks, testis, over ve plesenta gibi steroidojenik dokularda bulunurlar ve kolesterol'den steroid hormonlarının biyosentezi ile ilgilidir. Renal sistemler, 25-hidroksikolekalsiferolün 1 a ve 24- hidroksilasyonu katalize ederken; karaciğer safra asidlerinin biyosentezinde 26- hidroksilasyonu katalizler. Adrenal kortekste, mitokondrial sitokrom p-450, solunum zincirindeki sitokromlardan 6 misli fazla bulunur. Monooksijenaz sistem, iç mitokondrial membranın içinde yerleşmiş 3 komponentden meydana gelir. Bir NADP'e spesifik flavoprotein içeren

FAD, Fe₂S₂ proteini (adrenodoksin) ve sitokrom p-450. Mitokondrial sitokrom p-450 monooksijenaz sistemi (Fe₂S₂) demir sülfür proteini (adrenodoksin) NADP(H), mitokondrial membranı geçiremediğinden, indirgeyici, ekivalanların kaynaklarının mitokondria içinde bulunan NADP'e spesifik dehidrogenazların malat ve izositrat gibi substratlarına sınırlanmış olduğu bildirilmiştir (6).

6. Sitokrom P-450 Ksanbiyotikleri Hidroksillemede Rolü

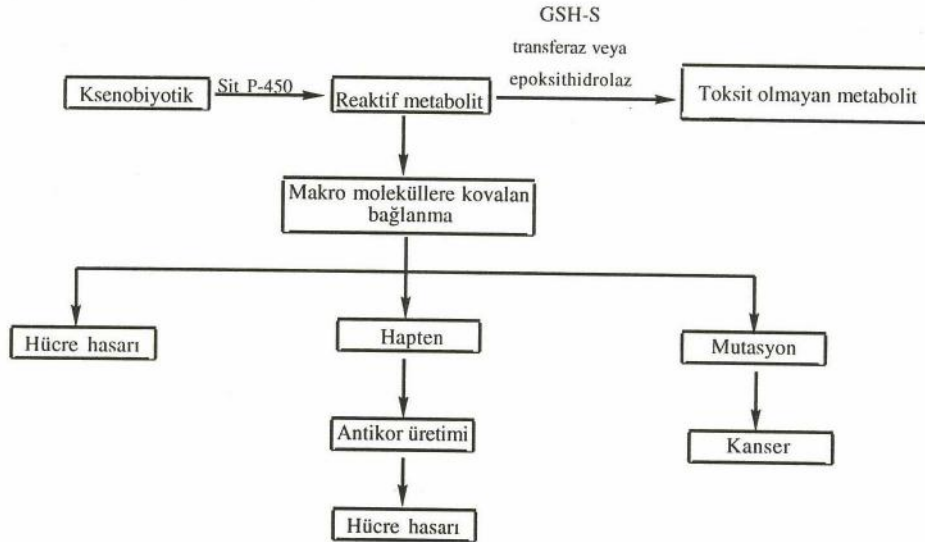
Sitokrom p-450'nin ksanbiyotikleri hidroksilemesi bir ksenobiyotiğin bir reaktif me-

tabolite dönüşümü bir seri sitokrom p-450 tarafından gerçekleşir.

Sitokrom p-450 'nin katalizlediği reaksiyon şöyle de gösterilebilir:



RH: çok geniş bir ilaçlar grubunu, karsinogenleri, çevre kirliliğine etken olan maddeleri ve steroidler gibi bazı endojen bileşikler simgeliyebilir (1).

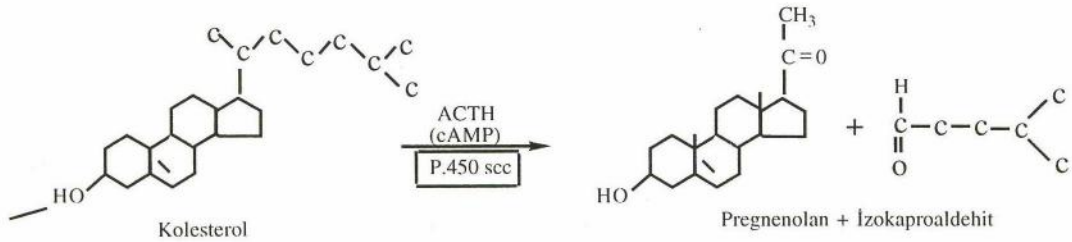


Şekil: 5 Bir ksanbiyotiğin metabolizmasının hücre hasarı, immunolojik hasar veya kanser ile nasıl sonuçlanabileceğini gösteren basitleştirilmiş şema

7. Sitokrom p-450'in Adrenal Steroid Hormonlarının Biyosentezindeki Rolü

Adrenaldeki kolesterolün çoğu esterleşmiş ve sitoplazmik lipid damlacıkları halinde depolanmıştır. ACTH (Adrenokortiko Trop Hormonu) veya cAMP (siklik Adenozin monofosfat) tarafından adrenal bezinin uyarılması sonucu bir esteraz aktive olur ve oluşan serbest kolesterol bir sitokrom p-450 yan zincir parçalayıcı enzim(p-450 scc) tarafından kolesterolün pręgnenolona

dönüştürüldüğü mitokondriyaya nakil olur. Sonuçta 21 karbonlu steroidi sağlayan yan zincirin ayrılması olayı önce C22 ve sonra C20 de ard arda oluşan hidroksilasyonları ve bunları izleyen yan zincir bölünmesini (6 karbonlu izokaproaldehit parçasının uzaklaştırılması) kapsar. ACTH bağlayıcı protein kolesterolü veya p-450 scc'yi bağlayabilir veya aktive edebilir. Aminoglutetimid p-450 scc ve steroid biyosentezinin çok etkili bir inhibitörüdür (1, 6).

Kolestrol yan zincir yarılaması

Şekil: 6 Kolesterol yan zincir yarılaması

8. Sitokrom p-450'nin Endüklenebilir Özelliğinin İlaç Etkileşimi İle İlgili Biyomekanizma Üzerindeki Rolü

Sitokrom p-450'nin çoğu türleri endüklenebilir özelliktedir. Örneğin fenobarbital (PB) veya diğer ilaçların uygulanması düz endoplazmik retikulumda bir hipertrofiye ve 4-5 gün içerisinde sitokrom p-450'nin miktarında 3-4 misli artışa neden olduğu belirtilmiştir. Endüksiyon mekanizması geniş şekilde incelenmiştir ve sitokrom p-450'ye ait mRNA'nın transkripsiyonunda da bir artışı kapsamaktadır. Bu enzim endüksiyonu, ilaç etkileşimi ile ilgili biyokimyasal mekanizmalardan birini oluşturduğu, beraberinde önemli kliniksel bağlantılar taşımaktadır. İlaç etkileşimi bir başka ilacın daha önceden veya sözü geçen ilaç ile aynı zamanda uygulanması sonucu ilaca ait etkilerin değişikliğe uğratıldığı durumlarda meydana gelir. Kanının pıhtılaşmasını engelleyen dikumarol antikoagulanını kullanan bir hastada bu ilaç sitokrom p-450 sistemi tarafından metabolize edilmektedir. Daha sonra bu hastanın, örneğin bir tip epilepside olabileceği gibi başka bir durumun tedavisi için (fenobarbital)PB'ye ihtiyacının belirlendiğini kabul edelim. Böyle bir sebepten dolayı hastada PB uygulaması da başlar. Fakat dikumral dozu değiştirilmez. Yaklaşık 5 gün kadar bir süre sonra hastanın karaciğerinde sitokrom p-450 düzeyi 3-4 misli artacaktır. Bu da dikumarolün daha önce olduğundan çok daha hızlı metabolize olacağı

ve dozajının yetersizleşeceği anlamına gelir. Bundan dolayı eğer tedavide etkili olunması isteniyorsa, dozun artırılması gerekir. Bu örnek daha fazla izlendiğinde, böyle bir hastada PB kesilir fakat dikumarolün artırılmış dozu ile tedaviye devam edilirse, daha sonra bir sorun ortaya çıkabilir. PB bir kez kesilince, sitokrom p-450 düzeyinin azalmasından dolayı, daha önceki oranı ile daha da aktif olan yüksek dikumarol dozu hastayı kanama riski ile karşıkarşıya bırakacaktır (1, 6).

9. Akciğer Mikrozomal Sitokrom p-450 İzoenzimleri ve Önemi

Akciğerler havadaki çeşitli hastalık etkeninin ve kanserojenlerin giriş yeri olduğundan, sitokrom P-450 özellikle akciğerde önemlidir. Ayrıca dolaşım yoluyla da akciğere çeşitli ilaç ve kimyasallar ulaşmaktadır. İlaç ya da diğer yabancı bileşimli kimyasal maddelerin absorpsiyonunun ve metabolizmalarının akciğerde büyük toksisiteye neden olduğu saptanmıştır. Buna rağmen akciğer dokusunun biyokimyasal farmakolojisi, son zamanlara kadar çok az anlaşılmıştır. Bir çok kimyasal madde monooxygenas'e bağlı sitokrom p-450 tarafından metabolik aktivasyona ihtiyaç gerektirir. Monooxygenesis daha da fazla açıktır ve sitokrom p-450'nin farklı formları kansere teşvik edici faktörleri çeşitli duyarlılıkla içerir. Akciğer dokusunun çok sayıda sitokrom p-450 içerdiği (farklı substat özellikleri ile) tesbit edilmiştir (1, 20)

Akciğer sitokrom p-450 bileşimi ve monooxygenase aktivitesine bağlı sitokrom p-450 tavşan akciğerinde, rat, fare, hamster, kobay ve insan akciğerinden daha fazladır. (21). Tavşan akciğerine benzer şekilde, koyun akciğeri nisbeten daha yüksek düzeyde sitokrom p-450 monooxygenase aktivitesine sahiptir. Sitokrom p-450 miktarı tavşan ve koyun akciğeri mikrozomlarında yaklaşık olarak 0.2-0.25 nmol/mg iken, rat ve kobayda yaklaşık 0.07 nmol/mg dir. Spesifik benzphetamine N-demethylase aktivitesi koyun ve tavşan akciğer mikrozomlarında (8-12 nmol/dk her miligramda) kobay ve rat akciğerinden 15-30 kez daha fazla bulunmuştur (21, 22, 23).

KAYNAKLAR

1. Murray. R. K., Granner, D. K., Mayers. P. A. and Rodwell, V. W.: Harper'ın Biyokimyası (Çeviri) Barış Kitapevi. Ankara. 196. 1990.
2. Ersoy. E. ve Bayşu. N.: Biyokimya. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayınları: No 408. s. 240, 694, Ankara. 1986.
3. Bayşu. N., Çamaş. H.: Biyokimya. Kafkas. Üniv. Fen- Edeb. Fak. Yayınları : 1. 1995.
4. Lehninger. A. L.: Biochemistry, New York, Worth Publishers Inc., 2nd. ed. 1976.
5. Tamega. I. H., Yamanaka, T., Fukumori. Y.: Purification and Properties of a Cytochrome a1 Like Hemoprotein from a Magnetotactic Bacterium. Aquaspirillum Magnetotacticum. Biochim Biophys Acta. 1158, (3):237-243. 1993.
6. Row. J. D.: Biochemistry. Harper and Row. Publishers. New York.1983
7. Kaya. N.: Biyokimya. Atatürk Üniversitesi. Kars Vet. Fak. Yayın No: 2. Erzurum. 81, 239.1993.
8. Noyan. A.: Yaşamda ve Hekimlikte Fizyoloji. Ankara. 561-670, 956. 1993
9. Koslawsky. D. S., Riley. G. R., Feagin, J. E. and Stuart, K.: Guide KNA, for Transcripts With Developmentally Regulated RNA

Editing are Present in Bethlife Cycle Stages of Trypanosoma brucei. Mol. Cell Biol. 12, (5): 2043-49. 1992.

10. Güray, T., Arınç, E.: Kinetic Properties of Purified Sheep lung microsomal NADH- cytochrome b5 Reduktase. Int. J. Biochem. 23, (11):1315-1320. 1991.

11. Güray, T.: Karaciğer NADH-sitokrom b5 redüktaz enzimin yapısal ve fonksiyonel özellikleri. 16,(3): 91.1991.

12. Ersoy. E., Bayşu. N.: Pratik Biyokimya. Ankara Üniv. Vet. Fak. Yayınları: 372. 102. 1981.

13. Stryer. L.: Biochemistry. 3rd. Ed. W. H. Freemanand Comp. New York. pp.404-412.1988.

14. Paul, J.C., Peiffer, W. E., Ingle, R.T., Centeno, J.A., Ferguson-miller, S. and Babcock, G.T.: Hemes a and a3 Environomets of Plant Cytochrome.c Oxidase. Biochemistry. 29, 8072-8706. 1990.

15.Sohal. R. S.: Aging Cytochrome Oxidase Activity and Hydrogenperoxide Release by Mitokondria. Free Rodic Biol. Med. 14,(6): 583-88. 1993.

16. Peiffer. W. E., Ingle. R. T. and Ferguson-Miller. S.: Structurally Unique Plant Cytochrome c oxidase Isolated from Wheat Germ, a Rich Source of Plant Mitochondrial Enzims. Biochemistry. 29, 8696-8701.1990.

17. Nebert. D.W. and Gozales. F.J.: p-450 genes: Structure, Evelation and Regulation. Annu Rev Biochem, 56: 945. 1987.

18. Önder. N.: Genel Bitki Fizyolojisi. İstanbul Üniv. Fen-Edeb. Fak. Yayınları. 60-62. 1985.

19. Karamanoğlu, K.: Genel Botanik. Çağlayan Basımevi. İstanbul. 24-32. 1983.

20. Arınç. E., Işcan M.Y. : Comparative Studies of Sheep Liver and Long Microsomal Anilane 4- hydroxylase. Comp Biochem. Physiol. 74 , 151-158. 1983.

21. Arınç. E., Aydoğmuş. A.: Lung Microsomal p-nitrophenol hidroksylase characterization and reconstitution of its activity.

Comp Biochem Physiol, 97B, 455-460.

**22. Arınç E., Adalı, O., Işcan, M.Y.,
Güray, T.:** Stimulatory effects of benzen on
rabbit liver and kidney microsomal cytochrome
p-450 dependent drug metabolizing enzymes.
Arch Toxicol 65, 186-190. 1991.

23. Arınç. E.: **Extrahepatic Microsomal
Forms:** Lung Microsomal Cytochrome p-450
Isozymes, Handbook of Experimental Phar-
macology. Ed. J.B. Schenkman. 105, 374-386.
Berlin. 1991.