

ENZİMLER GİBİ DAVRANAN MOLEKÜLLER

Ronald BRESLOW

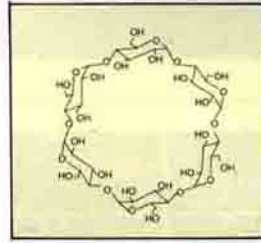
Enzimler gibi davranan yeni tıbbi bileşikler, enzimlerin yetersizliklerinden veya düzen-sizliklerinden doğan hastalıklarla mücadelede yeni ufuklar açacaktır.

Enzimler, yaşamı mümkün kılarlar ve yaşamla ilgili kimyasal değişimlerin hızlı ve seçici bir şekilde gerçekleşmesini sağlarlar. Enzimler katalizör olarak davranmak suretiyle, kendileri sürekli bir kimyasal değişime uğramadan, yukarıda anılan kimyasal tepkimeleri hızlandırır. Kimyacılar, halen enzim davranışı gösteren basit moleküllerin tepkimeleri üzerindeki çalışmalarını sürdürmektedirler. Bu tepkimeler, yalnızca enzimlerin çalışma mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasında değil, kimya sanayii için yeni bir katalizör serisinin üretiminde de yardımcı olacaktır.

Doğal enzimler esas olarak proteinleri, yani amino asitlerden oluşan büyük molekülleri içerirler. Buna ek olarak, enzimler metal iyonları ile kataliz için gerekli olan daha küçük organik molekülleri (koenzimleri) de içerebilirler. Enzimler genellikle sulu ortamlarda görev yaparlar. Ancak, bazıları suda çözünmezken, diğer bazı enzimler biyolojik zarları meydana getiren yağlı maddeler içinde çözünürler.

Katalizin ayrıntıları her enzime göre değiştiği halde, geçerli olabilecek genel bir tanım getirilebilir. Kimyasal tepkimeye girecek olan molekül veya moleküller (substratlar) enzimde "aktif bölge" olarak bilinen yarı veya boşluklara bağlanırlar. Enzim de substratı saracak şekilde kapanır. Daha sonra, aktif bölgedeki katalitik atom grupları, kimyasal tepkimeyi hızlandıracak şekilde substratlar üzerinde faaliyete geçerler. Bu katalitik gruplar, enzimi meydana getiren amino asitlerin yan zincirlerinin elemanları olabilirler. Örneğin bir amino asit olan glutamik asidin yan zincirinde katalitik grup gibi davranan asidik bir grup varken, yine bir amino asit olan lizin bazik bir grup içerir. Proteine bağlanmış bir metal iyonu varsa, o da katalitik grup gibi davranabilir. Eğer bağlı bir koenzim varsa, o da normal olarak katalizde rol oynar. Enzim tepkimelerinin büyük bir kısmı, iki veya üç katalitik grubun işbirliğini gerektirir.

Sürecin kritik kısmı, substratın enzime nasıl bağlandığıdır. Bağlanma, elektrostatik güçleri (artı yükler eksi yükleri çeker), enzimin metal atomu üzerinden kurulan kimyasal bağları veya hidrojen

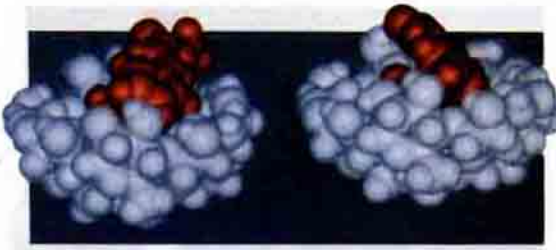


Bir siklodekstrin molekülü, bir halkada birkaç glikoz ünitesi içerir. Solda, altı üniteli tipik bir yapı; sağda yedi üiteli bir halka modeli vardır. Karbon atomları siyah, oksijen atomları kırmızı ve hidrojen atomları beyaz gösterilmiştir.

bağları gibi zayıf bağları içerebilir. Birçok durumda, esas güç hidrofobik bağlanmadır. Bunda, substratın hidrofob kısımları ile enzim, sulu solventle teması önlemek üzere bir araya gelirler. Benzer güçler, koenzimlerle enzimleri de bağlayabilir. Bazı durumlarda bağlama güçleri, substratı eğecek veya döndürecek kadar kuvvetlidirler. Bu tür deformasyonlar, tepkimenin hızlandırılmasında yararlı olabilir.



Diels-Alder tepkimesi için, iki substrat bağlanmış bir siklodekstrinin moleküler modeli. Boşluk substratların tepkimeye girebilmesi için doğru boyutta olduğundan siklodekstrin bu süreç için seçici bir katalizördür.



Siklodekstrinin boşluğuna bağlanmış bir substratın (kırmızı) bilgisayar çıktısı modeli (sol), ve substrat siklodekstrin ile tepkimeye girdikten sonraki bilgisayar çıktısı modeli (sağ).

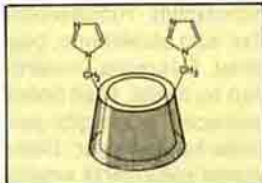
Diğer önemli bir faktör de, katalitik grupların substrata ne kadar yakın olduğudur. Substrat enzimle bağlı olduğunda, katalitik aşamaları gerçekleştiren kimyasal gruplar substrata yakın tutulurlar. Bu sebeple de zaten doğru bölgede bulduklarından, serbestliklerinden fazla birşey kaybetmeden substratlarla etkileşirler.

Enzimatik katalizin sonuçları harikulâdedir. İy bir enzim, bir tepkimeyi 10^{10} defa hızlandırabilir. Böylesi bir hızlanma olmasaydı, 5 saniyelik bir süreç, örneğin bir cümlemin okunması, 1500 yıl sürerdi. Bu süre içinde diğer birçok istenmeyen kimyasal tepkime de olacağından, yaşam sadece yavaşlamakla kalmayacak, olanaksız hale gelecekti.

ENZİMLERİN SEÇİCİ ÖZELLİĞİ

Enzimlerin seçiciliği de katalizin önemli bir bölümüdür. Enzim istenen tepkimeyi hızlandırırken, istenmeyen tepkimeleri hızlandırmaz.

Enzimlerin seçiciliği dört değişik şekildedir. Doğru bileşiği bağlayarak, substrat için seçici olurlar. Diğer moleküller ya hiç bağlı değildirler ya da katalitik grupların onlara ulaşamayacağı şekilde bağlı olabilirler. Enzimler tepkime konusunda da seçicidirler. Substratın girebileceği herhangi bir kimyasal sürecin değil, belirli bir tepkimenin olmasını sağlarlar. Bir enzimin, substratın önemsiz bir tepkimesini, esas tepkime haline getirecek şekilde hızlandırması, alışılmamış bir şey değildir. Enzimin neden olduğu tepkime de "bölgesel"dir; yani, substratın sadece bir bölgesinde meydana gelir. Örneğin, bir enzim, bir protein molekülünü bağlayabilir; fakat onun sadece bir bağını kurabilir; çünkü bağlama nedeniyle, yalnız o bağa enzimin katalitik grupları ulaşabilir. Son

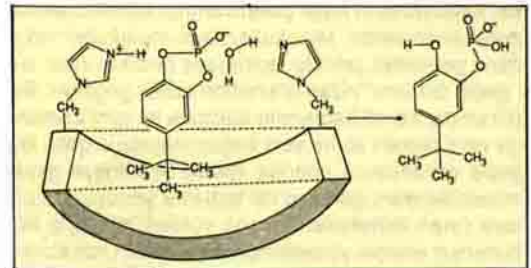


İki imidazol halkası taşıyan bir siklodekstrin molekülü RNA'ya benzeyen bir substratı böler.

olarak, enzim "stereospesifik"tir. Çoğu basit kimyasal tepkimelerde, optik izomerlerin bir karışımı ele geçer. Ancak bir enzimin katalitik grupları, genellikle bağlanmış substratın sadece bir yüzüne ulaşabilir ve sadece bir izomerin oluşumunu sağlayabilir.

Son 20 yıl içerisinde, kimyacılar enzimlerin özelliklerini tekrarlayan basit kimyasal moleküllerin yapımı ile giderek daha fazla ilgilenir olmuşlardır. Bu çalışmaların iki nedeni vardır. Birincisi, kimyasal modeller enzimlerin nasıl çalıştıklarının ve çok etkili bir katalizör olmalarının nedenlerinin anlaşılmasına yardım ederler. Esasında, biyolojik sistemlerde enzimlerin neden olduğu birçok tepkimenin ayrıntılı bir şekilde anlaşılabilmesine, bu tip çalışmalar neden olmuştur. Bunlar, katalitik etkinin ne denli önemli olduğunu gösterebilirler. İkinci neden ise kimyanın başka bir bilime benzemeyen kendi özel yapısı ile ilgilidir.

Kimya, kısmen bir "doğal" bilimdir. Bilinen birçok kimyasal madde tabii olarak bulunmaz. Bunların % 90'ından fazlası kimyacılar tarafından yapılmıştır. Doğal bileşikler analiz ederek kimyasal özelliklerini bulmuşlar ve bu bilgiyi yararlı yeni maddelerin hazırlanmasında kullanmışlardır. Polimerler ve ilaç aktif maddeleri bu şekilde ortaya çıkmışlardır. Kimya bilimi, maddeler ve onların özellikleri ile olduğu kadar, kimyasal değişimlerle de ilgilidir. Yeni maddelerin oluşturulması sırasında yer alan kimyasal tepkimeler de büyük oranda doğal değildir. Do-



İmidazol halkalarından (mavi halkalar) biri gaz gibi davranırken, diğer imidazol halkası asit gibi davranır. Substrat, siklodekstrin boşluğuna bağlandığında (yarıya kesilmiş gösterilen) iki imidazol halkası substratı bölecek şekilde işbirliği yaparlar.

ğal sistemlerden öğrenme yolu ile, enzimatik kataliz kavramının daha genişletilmesi söz konusu olmuştur.

DOĞAL OLANI YAPMAK

Önemli değişimleri hızlı ve seçici bir şekilde gerçekleştiren birçok kimyasal katalizör vardır. Ancak, enzimler sadece birçok değişik biyolojik tepkimeyi hızlı ve seçici bir şekilde katalizlemekle kalmayıp, uygun kimyasal koşullarda ve oda sıcaklığında faaliyet gösterirler. Laboratuvarlarda da benzer sonuçların alınması için çalışılmaktadır. Bir yaklaşım, önce doğal enzimlerin nasıl çalıştıklarını öğrenmek, daha sonra bu bilgileri yapay enzim tasarımında kullanmaktır. Enzim modellerinin yapılmasının ve davranışlarının benzetilmesinin ikinci esas nedeni, biyokimyanın incelikleri ve etkinliği ile sentetik kimyanın nasıl yapılabileceğini öğrenmektir.

Bu iki hedef birbirini tamamlamaktadır. Birinci yol sentetik kimyayı, biyokimyayı anlamak için bir araç olarak kullanırken; ikincisi, biyokimyayı, sentetik kimyayı geliştirmede bir araç olarak kullanmaktadır. Her iki alandan birinde olacak gelişme diğerine yardımcı olacaktır. Bir yanda, iyi enzim modelleri iyi yapay enzimlere doğru götürür; diğerinde ise iyi yapay enzimler genellikle enzimin kendisini irdeleyebilecek kimyanın öğrenilmesini sağlar.

Yapay bir enzim bir veya daha fazla substratı bağlayabilmeli ve sonra uygun pozisyonda birleştirilmiş olan katalitik gruplarla, tepkimeyi katalizleyebilmelidir. Kimyacılar, çeşitli yollarla bu hedefe yaklaşmışlardır.

Araştırmacılar, değişik katalitik grupları ekleyerek, bazı enzimleri değiştirmişlerdir. Sonuçta ortaya çıkan yeni sentetik enzimlerle oldukça değişik tepkimeler gerçekleştirilebilir. Örneğin, bir substratın su ile iki parçaya bölündüğü bir tepkimeye katılan bir enzim, tepkimeyi yükseltgenme tepkimesine dönüştürebilir.

Enzimlerin davranışları taklit edilmek isteniyorsa, katalizörlerin nasıl çalıştıklarının öğrenilmesine gereksinim vardır. Moleküller, yeni moleküller meydana getirecek şekilde tepkimeye girdiklerinde, bir "geçiş durumu"ndan (transition state) geçerler. Bu durumda, kendi bağlarının kırılması ile aynı zamanda veya hemen sonra yeni bağlar meydana gelir. Bu geçiş durumunun enerjisi, gerek tepkimeye giren moleküllerden, gerekse de tepkime sonucunda ortaya çıkan moleküllerden çok yüksektir. Geçiş durumunun enerjisi yükseldikçe, tepkimenin hızı azalır.

Geçiş durumunda ona bağlanan bir katalizörün enerjisini düşürür. Katalizör, bir kimyasal tepkimenin geçiş durumunda bağlandığında, otomatik olarak tepkimeyi hızlandırır. Yapay enzim tasarımı için diğer bir yaklaşım da, söz konusu olan tepkime-



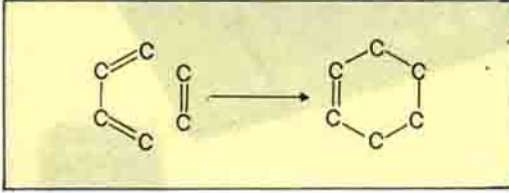
Fenil alaninin benzen halkasının sentetik boşluğa bağlanışını gösteren bir model.

nin geçiş durumuna bağlanacak proteinleri geliştirmektedir.

Antikorlar, antijenleri (antijen = vücuda verilen yabancı moleküller) bağlayan ve onları atıl kılan proteinlerdir. Bağlama çok kuvvetli olabilir. Kimyacılar, birkaç tepkimenin geçiş durumlarını birbirlerine bağlayabilecek antikorlar hazırlayabilirler. Bekleneceği üzere, bu antikorlar söz konusu tepkimeler için katalizöre dönüşürler. Enzimin aktif bölgesine bağlanmış belirli katalitik grupları da yoktur. Fakat, bazı kimyasal tepkimelerde, basit bir bağlanma da kayda değer bir katalize neden olabilir. Ancak, yine bu yeni katalizörler de proteindir ve bu nedenle özellikleri ve kararlılıkları doğal enzimlerle aynıdır.

Bir substratın bir proteine hidrofobik olarak bağlanmasının incelenmesi yararlıdır. Bu durumda, substratın hidrokarbon kısmı, proteinin hidrofobik boşluğuna çekilir. Birçok kimyacı, yapay enzimin bağlanabilmesi için, sentetik hidrofobik boşluklar kullanmışlardır. Siklodekstrinler ve bunların türevleri, bu alanda belirleyici bir rol oynamışlardır. Bu bileşikler, nişastadan yapılmış halka şeklindeki moleküller ailesine aittir. Ticarî olarak bulunabildiklerinden, endüstriyel amaçlı olarak geliştirilecek yapay enzimler için idealdirler. Siklodekstrinler suda çözünemedikleri halde, halkanın içi hidrofobiktir. Hidrokarbonlar gibi hidrofobik substratlar, sulu çözeltilerde, boşluğa bağlanmaya eğilimlidirler. Columbia Üniversitesi'ndeki çalışmalarda anılan bu özellik, ticarî önemi olan tepkimeleri katalizleyebilecek, enzim gibi davranan moleküllerin yapımında kullanılmıştır. Diels-Alder tepkimesinin siklodekstrin kullanılarak kataliz-

lenmesi, basit bir örnek olarak verilebilir. İki Alman kimyacı olan Otto Diels ve Kurt Alder keşfettikleri bu çok amaçlı ve önemli tepkime ile 1950 yılında Nobel Kimya Ödülü'nü kazanmışlardır. Diels-Alder tepkimesi, ilaç olarak kullanılan bileşiklerin endüstriyel üretiminde kullanılmaktadır. Bu yolla, karbon atomlarından oluşan halkalara sahip moleküllerin yapımı kolaylaşmıştır. Tepkimede, biri iki tane ikili bağ, diğeri bir tane ikili bağ içeren iki molekül, şekilde görüldüğü gibi halka oluştururlar. Birçok organik tepkimenin aksine, Diels-Alder tepkimesi asitler veya bazlar tarafından kolaylıkla hızlandırılmazlar, ancak tepkiyen iki molekülün birbirine çok yaklaştırılması tepkimeyi hızlandırır.



Uygun biçimdeki bir siklodekstrin, böylesi iki molekül, tepkimeye girebilecek şekilde aynı boşluğa nasıl bağladığı, şekilde görülmektedir. Yapılan çalışmalarda, boşluğu gerekli ölçüde olan bir siklodekstrinin siklopentadien ile akrilonitril arasındaki Diels-Alder tepkimesini hızlandırdığı ortaya çıkmıştır. Ancak siklodekstrin molekülünün boyutu çok önemlidir. Daha küçük bir siklodekstrin molekülü tepkimeyi hızlandırmayacağı gibi, bileşiklerden birini diğeri ile bağlanamayacak şekilde kendine bağlayarak, tepkimenin gerçekleşmesini engeller. Aynı şekilde, daha büyük moleküllerin yer aldığı Diels-Alder tepkimesi de, tepkiyenlerin boşluğa sığmaması nedeniyle engellenir. Böylece, bu basit model substratlar için enzimlerle aynı seçiciliğin olduğunu gösterir.

Diels-Alder tepkimesi endüstriyel olarak önemlidir. Ancak, onu katalizleyebilecek bir doğal enzim yoktur. Tek seçenek yapay enzimdir. Enzimatik tepkimeler ile ilgili olarak bütün yukarıda yazılı olanlar, siklodekstrinin seçiciliğini göstermektedir. Bu nedenle, siklodekstrin bu koşullarda uygun bir yapay enzim sayılabilir.

Kimyacılar en çekici gelen çalışmalardan biri de, tepkimelerin, doğal enzimlerle ulaşabildikleri seviyede bir hızda olmasını sağlayabilmektir. Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar, bu amaca yakın gelecekte ulaşabileceğini göstermektedir. Bir substratın önce bir siklodekstrin boşluğuna bağlanıp, sonra da kendisinin siklodekstrin ile tepkimeye girdiği bir tepkime incelenmiştir. Bu, substratın önce enzimle tepkimeye girdiği, sonra da enzim ile substrat arasında oluşan bağın katalizi rejenera etmek için kırıldığı birçok enzimatik katalizlemeye analogtur. Siklodekstrinler, bu tip tepkimeleri sadece 100 kat hızlandırmışlardır. Fakat, substratın daha iyi yerleşebi-

leceği şekilde yeniden tasarlanması sonucunda, tepkimenin altı milyon kat hızlandırılması sağlanmıştır. Bu sistem de, hem substrat için seçicidir, hem de stereo-seçicidir. Siklodekstrin molekülünün boşluğuna bağlanmış bir substratın bilgisayardan elde edilmiş olan modeli şekilde görülmektedir. Şekil aynı zamanda, substratın, siklodekstrin ile tepkimesi sonucunda çıkan ürünü de göstermektedir. Tepkime hızındaki büyük artış, substratın aktif kısmının siklodekstrinin aktif grubuna yakınlığı ile sağlanmaktadır. Şu anda yürütülen çalışmaların amacı, bilimde, sanayide ve tıpta kullanılabilecek şekildeki katalitik tepkimelerde de buna benzer veya daha yüksek hız artışlarına ulaşabilmektir.

Enzimlerin de, bağlanmayı sağlayan bölümleri ve katalitik grupları vardır. Yapay enzimler de aynı kombinasyonda olmalıdırlar. İmidazol, histidin amino asidinin yan zincirinin bir parçasıdır. Bu, birçok enzimde kataliz sırasında anahtar rolü oynar. İki imidazol grubu taşıyan bir siklodekstrinin özellikleri çok çarpıcıdır.

Kendi substratı RNA'yı kıran bir enzim olan ribonükleaz da, substrat enzimdeki yarığa bağlanarak iki imidazol grubunun yanına gelir. İmidazol grupları RNA'nın kırılmasında işbirliği yaparlar. İki imidazol halkasının siklodekstrine bağlandığında, birçok açıdan ribonükleaz gibi davrandığı gözlenmiştir. Geliştirilmiş siklodekstrin, RNA ile ilgili, ancak özdes olmayan substratın bölünme sürecini hızlandırmaktadır. Bölge seçicilik özelliği, enziminki ile benzerlik gösterir ve tepkimeyi de enzim ile aynı kimyasal yollar takip ederek gerçekleştirir. Yapay enzim ve substrat, şekilde görülmektedir. Katalitik tepkimede, RNA analogu, kendi fosfat grubunu iki imidazol grubunun arasına getirerek siklodekstrinin boşluğuna bağlanır. İmidazol grupları, daha sonra substratın fosfat grubuna onu bölecek olan su molekülünün eklenmesi konusunda işbirliği yaparlar. Sonuç olarak ürün açığa çıkar ve bir diğer substrat boşluğa bağlanarak döngüyü tekrar başlatır.

Enzimlerin birçoğu koenzimlerde kullanır. Özellikle amino asitler, vitamin B₆'dan türetilmiş koenzimleri kullanan enzimlerle sentezlenirler. Columbia Üniversitesi'nde benzer yapay enzimler üretilmiştir. Koenzim ile birlikte bir diğer katalitik grup taşıyan bir siklodekstrin çarpıcı bir örnek olarak verilebilir. Bu siklodekstrin, substrat ve tepkime için seçicidir. Ayrıca stereo-seçicilik de gösterir. Anılan üniversitede, siklodekstrininkinden daha başka hidrofobik boşluklara dayanan katalizörler de üretilmiştir. Böyle bir hidrofobik boşluk ile bir amino asit olan fenil alaninin benzen halkası arasında meydana gelen bir kompleks molekül şeklinde gösterilmiştir. Bu molekül, kimyacıların üretebildiği yeni bağ gruplarından sadece birine örnektir. Bazı araştırmacılar metal bağlar üzerinde yoğunlaşırken, diğerleri substratları potansiyel katalizöre tutturmak için hidrojen bağları kullanılmaktadırlar.

BESİN-ÖLÇER

Bu âlet 800'den fazla yiyeceğin, hatta içeceğin içerdiği kalori, karbonhidrat yağ ve sodyum miktarını hesaplar. Artık, yiyecek ve içeceklerinizin içeriğini en doğru şekilde öğrenebilirsiniz. Tek yapacağınız, yiyeceğinizi âletteki yerine yerleştirmek. Gerisini besin ölçer yapar. Kullanımı, temizlenmesi kolay olan bu âlet, 9 V'luk elektrikle çalışmaktadır.



ELEKTRONİK SÖZLÜK

Dünya'nın en küçük ve en zeki elektronik sözlüğü üretildi. Cebinize ya da çantanıza sığacak kadar küçük, ama 100.000 kelime ve 220.000 eşanlı sözcük içerecek kadar büyük olan sözlük, bilgi, kişi isimleri, başkentler ve eyaletler için 4,5 megabaytlık bir hafızaya sahiptir. Öğrenciler, iş adamları ve İngilizcesini geliştirmek isteyenler için idealdir. Ağırlığı 250 gr olan ve Amerika'da piyasaya sürülen elektronik sözlük herkesin ilgisini çeker.

Bu araştırmaların esas itici gücü, kimyadaki kalite etkinliği biyokimyadaki düzeye getirmektir. Bunun başlanması ile pratik potansiyel çok fazla artacaktır. Enzimler gibi davranan yeni tıbbi bileşikler, enzimlerin yetersizliklerinden veya düzensizliklerinden doğan hastalıklarla mücadelede yeni ufuklar açacaktır. Üretim sanayii için de, dayanıksız doğal enzimler yerine sağlam sentetik olanlar daha çekicidir. Diels-Alder tepkimesi gibi doğal enzim katalizörü olmayan tepkimelerde kullanılan yapay enzimlerdeki gelişmeler yukarıda anlatılmıştır. Amaç ise, tepkimelerin oda sıcaklığında ve istenmeyen yan



ELEKTRONİK HAVA TEMİZLEYİCİSİ



Teknolojinin en son harikası olan bu âlet, havanın temizlenmesinde doğal bir yöntem kullanır. Trilyonlarca negatif yüklü iyonlar havaya verilir ve bunlar mknatsız gibi görev yapıp, mikroskopik toz parçalarını, duman ve polenleri çeker. Masa üzerine yerleştirilen iyonlaştırıcılar, yer kapladığı ve dekoratif görünümü bozduğu için pek istenilmez. Bu küçücük âlet ise (4 cm x 8 cm) bu sorun için mükemmel bir çözümdür. Duvardaki bir prize takıldığında, görevi esnasında pek dikkati çekmez.

Discover'den çev.: Bülent ÖZBAY

ürünlerden tamamen anmış şekilde seçiciliğinin olmasıdır. Bu tip tepkimeler, şu anda kimyasalların üretim metotlarının birçoğundan çok daha çekici olacaktır.

Doğal enzimlerin giderek daha iyi kavranması, kimya alanında bir patlamaya yol açmıştır. Bu çalışmalarda esas amaç, önemli kimyasal tepkimelerde doğanın, yetkin stil ve verimlilik karakterine ulaşmaktır.

New Scientist'ten çev.: Dr.Faruk AKTUZLU