

# ΜΑΓΓΑΝΙΟ *in vivo*

Γ ΨΩΜΑΣ

1

## Βιολογικός ρόλος του μαγγανίου

- Βρίσκεται στο **ενεργό κέντρο ενζύμων** (MnSOD: αντιοξειδωτικό στα μιτοχόνδρια) (ένζυμα → μεταβολισμό αμινοξέων, υδατανθράκων)
- Ανάπτυξη των **οστών**
- Ρύθμιση της **γλυκόζης** στο αίμα
- Ανάπτυξη εσωτερικών **οργάνων** του **αυτιού**
- Λειτουργία **θυροειδούς**
- Απορρόφηση **ασβεστίου**
- Αξιοποίηση **βιταμινών** A, B, C, E
- Σύνθεση και μεταβολισμός **λιπιδίων**
- **Παγκρεατική** λειτουργία
- Μεταβολισμός πρωτεϊνών και νουκλεϊκών οξέων

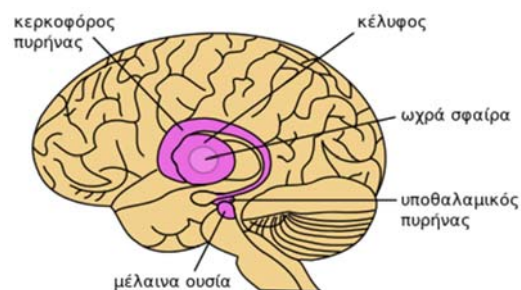
2

# Μαγγάνιο στον άνθρωπο

- **10-20 mg Mn** (ήπαρ, οστά, πάγκρεας – εγκέφαλος ως μεταλλοπρωτεΐνες)
- Σε **πρασινόφυλλα** λαχανικά, φρούτα, τσάι
- Τροφές: ψάρια, ψωμί, όσπρια, ρύζι

## Τοξικότητα μαγγανίου

- **Τοξικότητα** από έκθεση λόγω **εργασίας** σε ορυχεία ή μεταλλουργίες
- Μεγάλη ποσότητα → υπογλυκαιμία, διαταραχή στο **μεταβολισμό Fe, Ca**
- Δηλητηρίαση → **ΚΝΣ** (ατονία, υπνηλία, παράλυση)
- **Νευροεκφυλιστική** ασθένεια που επηρεάζει φλοιώδεις δομές και τα βασικά γάγγλια όπου συνδέονται με νευρολογικές διαταραχές παρόμοιες με νόσο του Parkinson

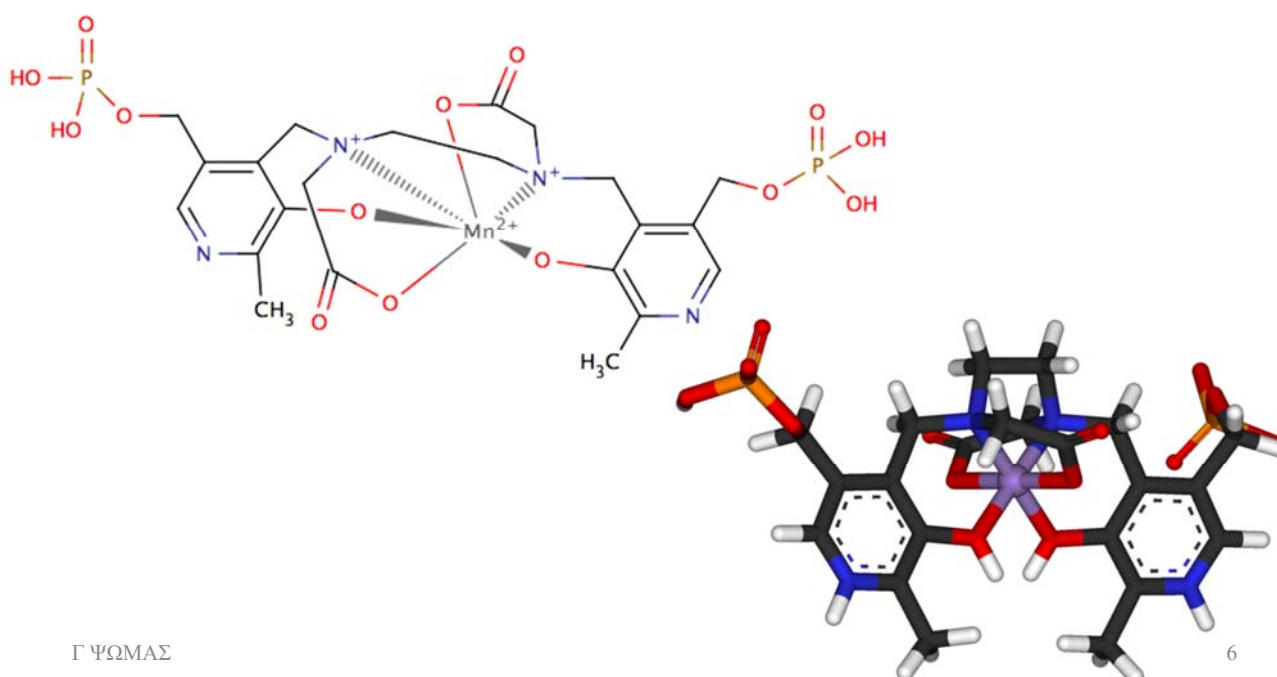


## Ανεπάρκεια σε μαγγάνιο

- **Σκελετικές** παραμορφώσεις – προβλήματα όρασης, **ακοής** – χοληστερόλη – υπέρταση – **καρδιακά** προβλήματα – αμνησία
- **Παχυσαρκία** – θρόμβωση αίματος – δερματικά προβλήματα – αλλαγές στο χρώμα των μαλλιών
- ? (ερευνητές) πόνοι σε αρθρώσεις, φλεγμονές, αρθρίτιδες, νευρολογικά – ασθένεια Parkinson, οστεοπόρωση, σχιζοφρένεια, διαβήτης, επιληψία

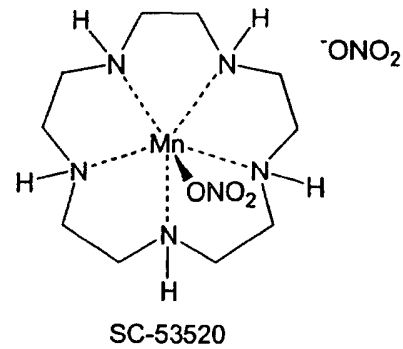
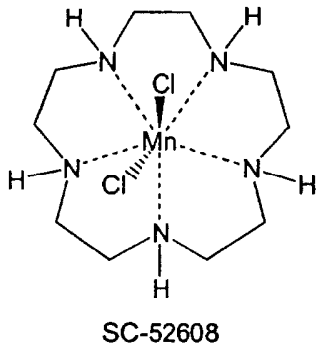
## Μαγγάνιο στη διαγνωστική

**Teslascan: ως μέσο αντίθεσης MRI (μικρή ζήτηση – προς απόσυρση)**



# Μαγγάνιο στη θεραπευτική

**SC-52608:** Μίμηση SOD – Πιθανό αντικαρκινικό



## Δράσεις μαγγανίου σε ένζυμα

- **Mn(II):** ως οξύ κατά Lewis
- **Mn(II), Mn(III), Mn(IV):** ως καταλύτης

# ENZYMA - ΜΝ ΩΣ ΟΞΥ ΚΑΤΑ LEWIS

Κονκαναβαλίνη Α

**Αργινάση**

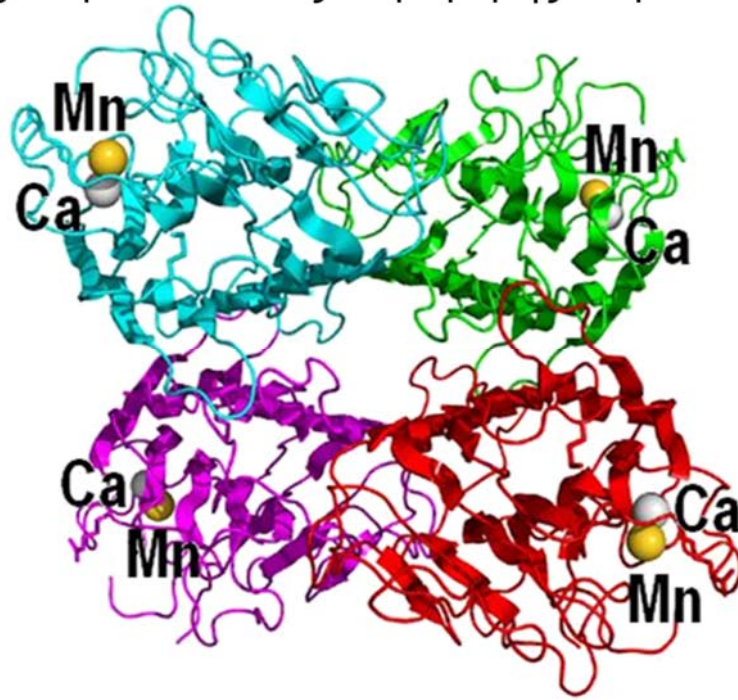
Γλουταμινική συνθετάση

## Μn ως οξύ κατά Lewis

- **Mn(II)** στο υδατικό περιβάλλον: σταθερό σε **όξινο** περιβάλλον.
- ιονική ακτίνα Mn(II) = 0,75 Å – ανάμεσα Mg(II) (=0,65 Å) και Ca(II) (=1,00 Å)
- **d<sup>5</sup> ιόν** → συμπεριφέρεται ως συμμετρικά πολωμένο **κατιόν** → ενέργεια σταθεροποίησης του πεδίου από ligands (LFSE) = 0
- → σύμπλοκα που συμμετέχουν σε διαδικασίες **ανταλλαγής** με πρωτεΐνες
- [Mn(II)] ~ 10<sup>-8</sup> M → σε όλα τα μέρη του βιολογικού συστήματος εντός και εκτός του κυττάρου.

# Κονκαναβαλίνη Α

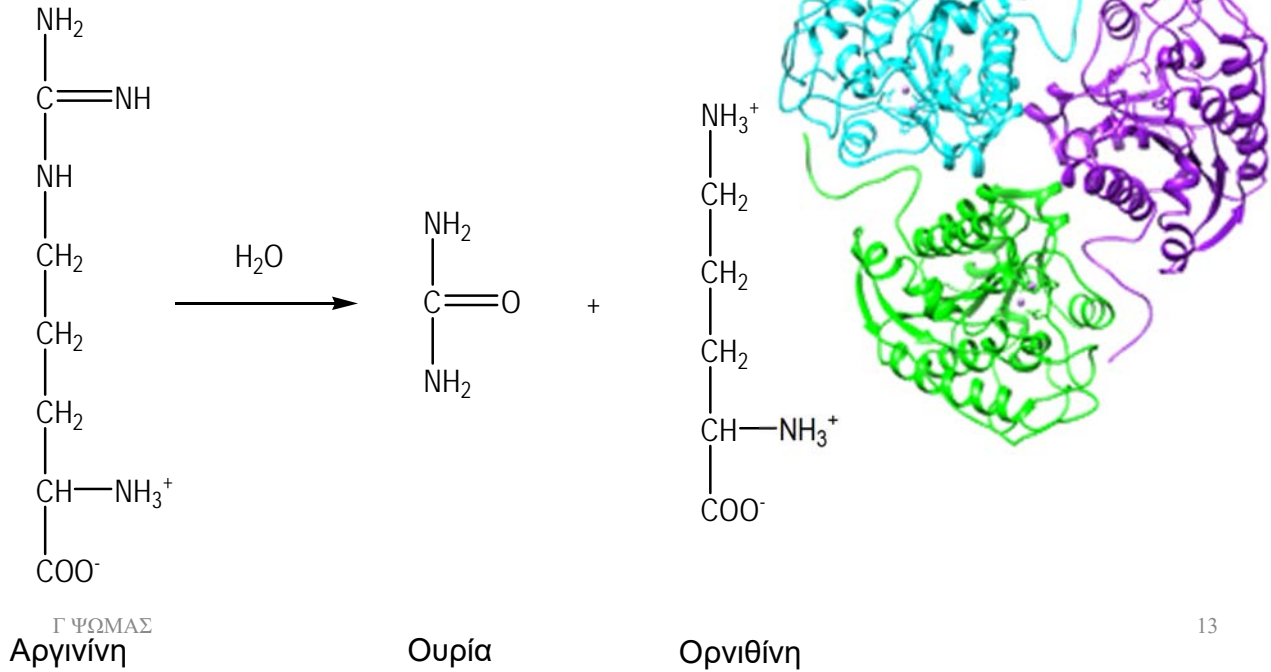
- Χρησιμοποιείται ως αντιδραστήριο για το **χαρκτηρισμό γλυκοπρωτεϊνών** - Ο ρόλος των μεταλλοϊόντων είναι **δομικός**.
- ως διμερής σε  $\text{pH}=6$  και ως τετραμερής σε  $\text{pH}>7$



## Αργινάση

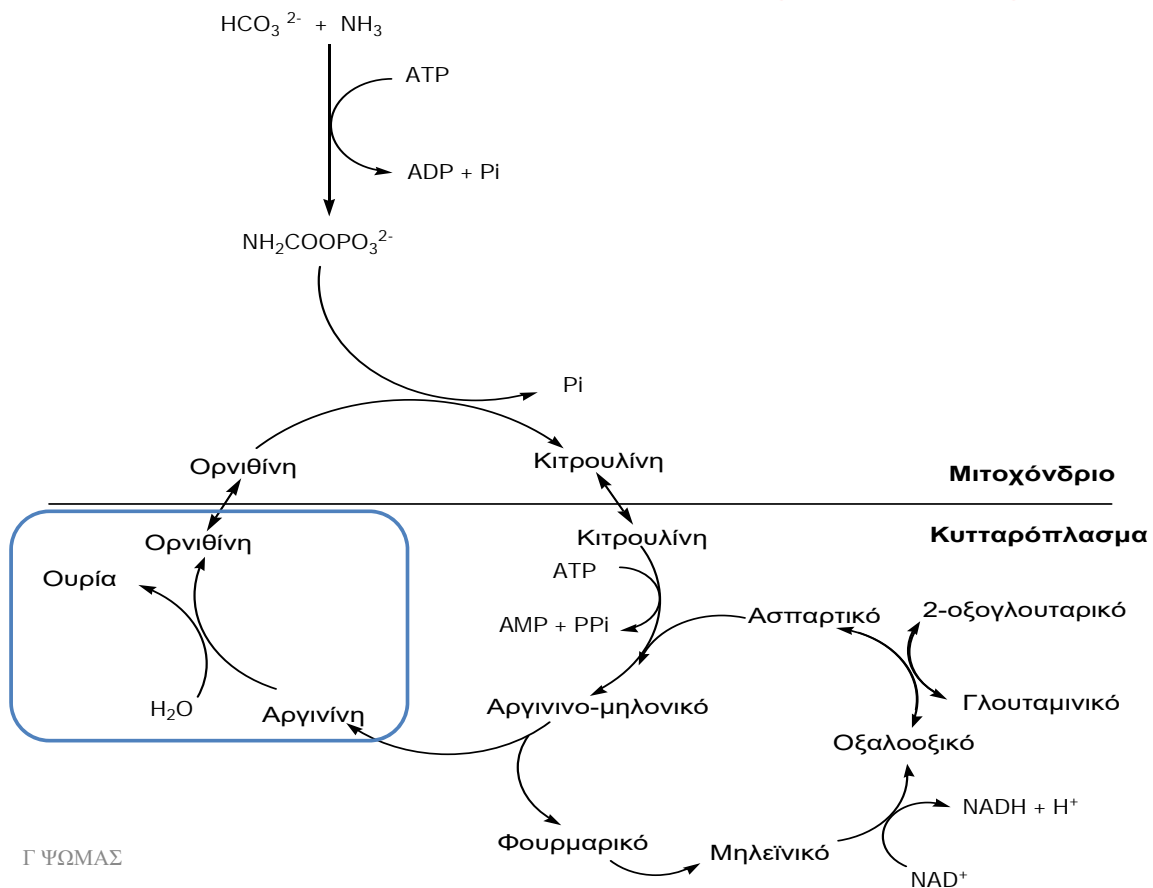
# Αργινάση

- το τελευταίο ένζυμο στον **κύκλο** της **ουρίας** (5<sup>ο</sup> στάδιο)
- καταλύει την υδρολυτική **διάσπαση** της **αργινίνης** → **ουρία** και **ορνιθίνη**



13

# Αργινάση – Κύκλος ουρίας



Γ ΨΩΜΑΣ

14

# Γλουταμινική συνθετάση

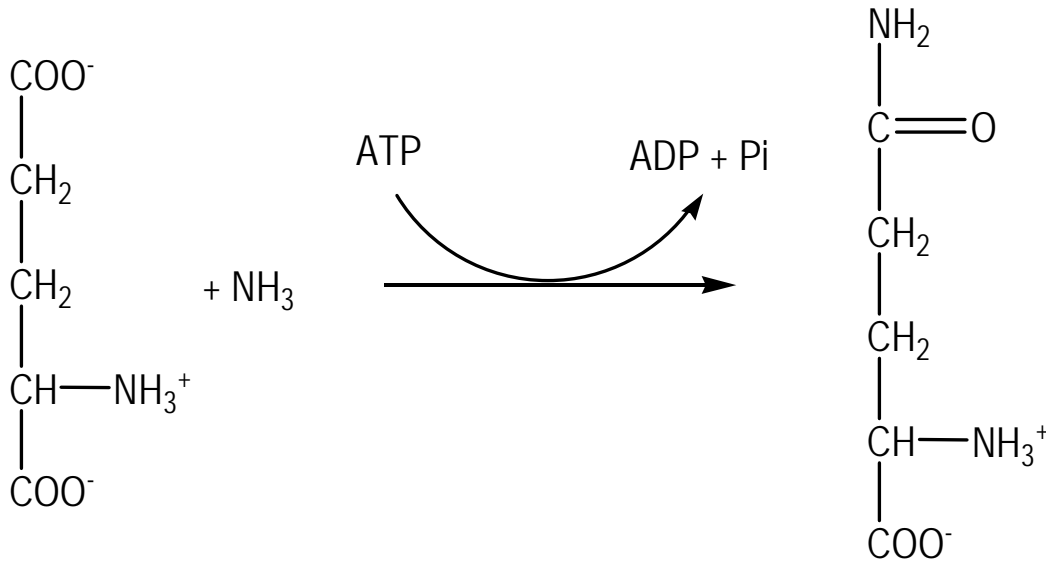
## Γλουταμινική συνθετάση

- Η **συνθετάση** της **γλουταμίνης** και η **συνθετάση** του **γλουταμινικού οξέος** δρουν συνεργιστικά.
- ενζυμικό ζεύγος , χρησιμοποιείται από τα πράσινα φύκη και απαντάται στα μιτοχόνδρια.
- Η συνθετάση της γλουταμίνης περιλαμβάνει **δύο μεταλλικά κέντρα με ιόντα Mn(II)**, τα οποία βρίσκονται σε απόσταση **8 – 10 Å**
- κάθε ιόν Mn(II) είναι συναρμοσμένο με ligands με άτομα δότες N ή O.



## Συνθετάση της γλουταμίνης

- Καταλύει τη σύνθεση της γλουταμίνης σε **όλους τους οργανισμούς**



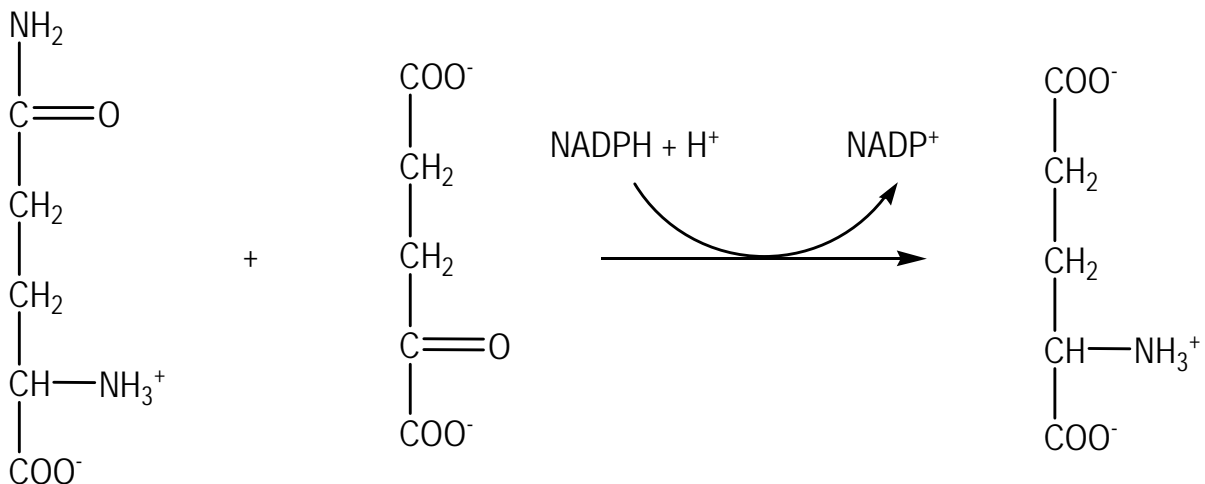
Γλουταμινικό οξύ

Γλουταμίνη

17

## Συνθετάση του γλουταμινικού οξέος

- Δεν υπάρχει στον άνθρωπο
- Έχει βρεθεί στα **βακτήρια**
- Καταλύει σχηματισμό του γλουταμινικού οξέος



Γλουταμίνη

2-Οξογλουταρικό οξύ

Γλουταμινικό οξύ

Γ Ψ Ω Μ Α Σ

18

# Το μαγγάνιο σε καταλυτικά ένζυμα

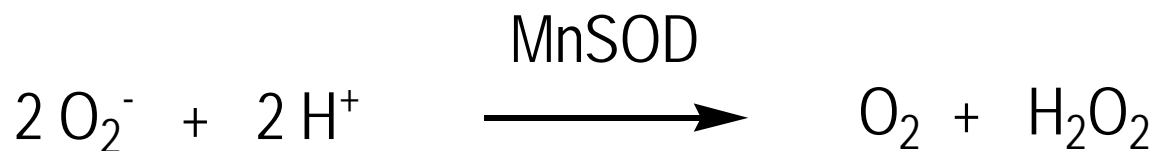
## Οξειδοαναγωγικά ένζυμα του Mn

- Mn σουπεροξειδική δισμουτάση (MnSOD)
- Mn ρεδοκτάση του RNA (Mn Ribonucleotide Reductase, MnRR)
- Mn υπεροξειδάση (Mn Peroxidase, MnP)
- Mn οξειδάση των θειοθειικών (Mn Thiosulfate Oxidase, Mn sul R)
- Mn διοξυγενάση (Mn(II) dioxygenase)
- Mn καταλάση (Mn catalase)
- Ένζυμο διάσπασης του ύδατος (Oxygen Evolving Center, OEC)

# MnSOD

## MnSOD

- **Mn σουπεροξειδική δισμουτάση**
- Καταλύει την μετατροπή της ρίζας  $O_2^{-1}$  σε  $O_2$  και  $H_2O_2$

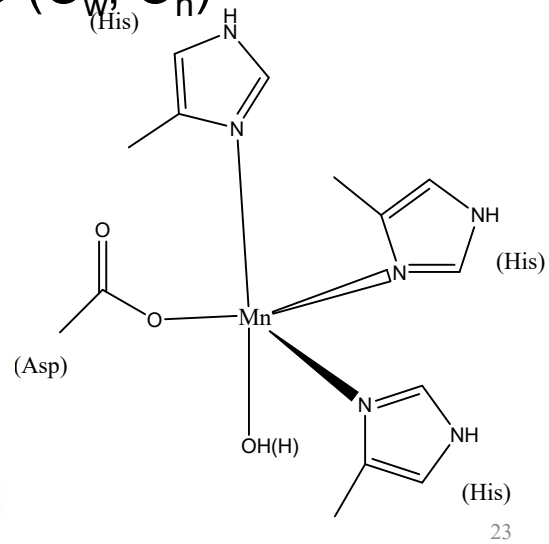
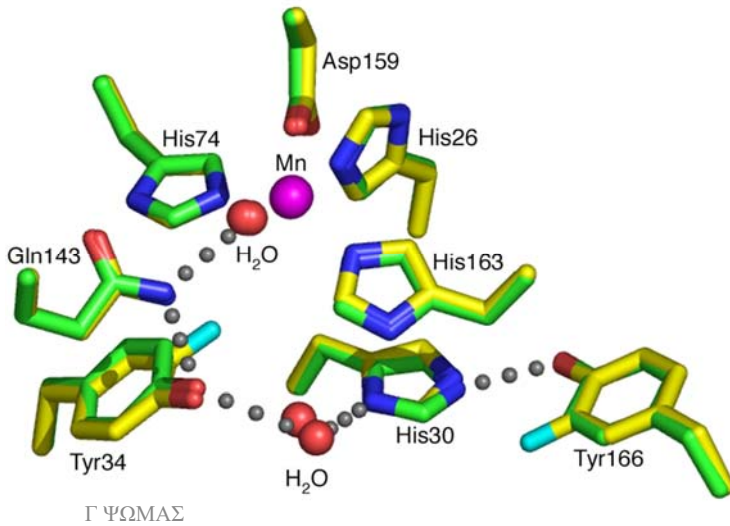


- Υπάρχουν επίσης : FeSOD, CuZnSOD
- Προστασία του οργανισμού
- Στα μιτοχόνδρια των ευκαρυωτικών οργανισμών

# Δομή MnSOD

Δομή από *Thermus Thermophilus* με ανάλυση 1.8 Å

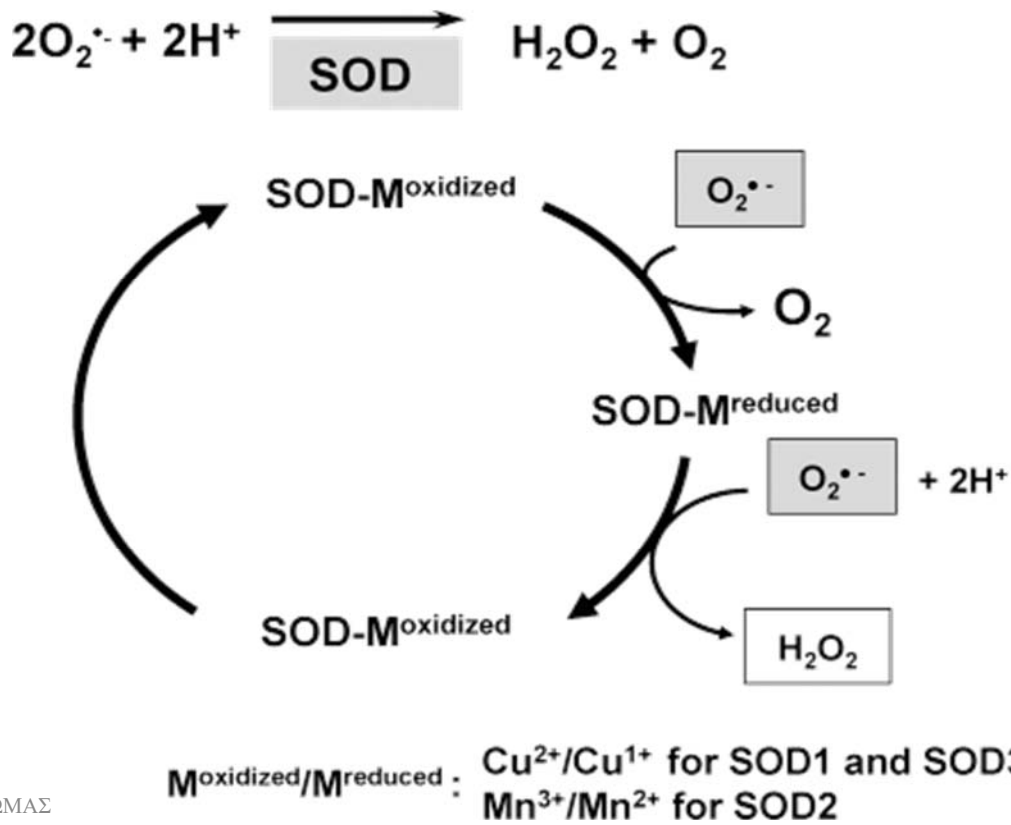
- Μονοπυρηνικό σύμπλοκο του Mn(III)
- Τριγωνική διπυραμίδα
- 3 N (His), 1 O (aspartate), 1 O ( $O_{w(His)}$ ,  $O_h$ )



## MnSOD

- Βασική δομή και το ενεργό μεταλλικό κέντρο δεν αλλάζουν όταν το ένζυμο μεταπίπτει στην βαθμίδα Mn(II)
- **έκτο ligand** (υπεροξειδίο στην κανονική αντίδραση, ή αζίδιο στις ανηγμένες μορφές) εισέρχεται στη σφαίρα συναρμογής του μαγγανίου για να σχηματίσει μια ένωση με εσωτερική σφαίρα μεταφοράς ηλεκτρονίων.
- Μαγγάνιο αλλάζει μεταξύ των +2 και +3 με μηχανισμό τύπου **ping-pong**
- Μηχανισμός **5-6-5**

# Καταλυτικός κύκλος MnSOD



Γ ΨΩΜΑΣ

25

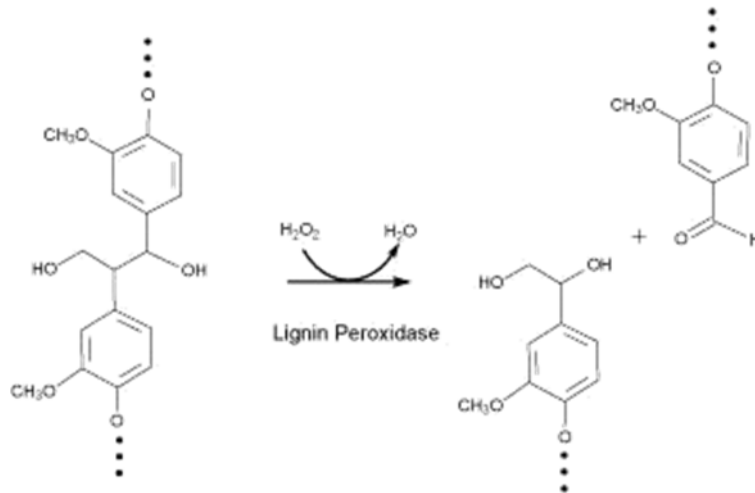
## Mn υπεροξειδάση

Γ ΨΩΜΑΣ

26

## Μη υπεροξειδάση

- Mn Peroxidase = MnP
- Ένα από τα δύο ένζυμα που καταλύουν την οξειδωτική αποικοδόμηση της **λιγνίνης** (φαινολικό πολυμερές) σε **φαινολικό μονομερές**.
- $2\text{Mn(II)} + 2\text{H}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 \leftarrow \rightarrow 2\text{Mn(III)} + 2\text{H}_2\text{O}$



Γ ΨΩΜΑΣ

27

## Αποικοδόμηση λιγνίνης

- **Λιγνίνη** (φαινολικό πολυμερές): κατά 20-30% από τους **ιστούς** των φυτών - είναι ενσωματωμένη στο **τοίχωμα του κυττάρου** όπου **επιβραδύνει** τη **βιοαποικοδόμηση της κυτταρίνης**
- Από *White Rot Basidiomycetes*, (περιέχουν τη λιγνινάση, και τη MnP)



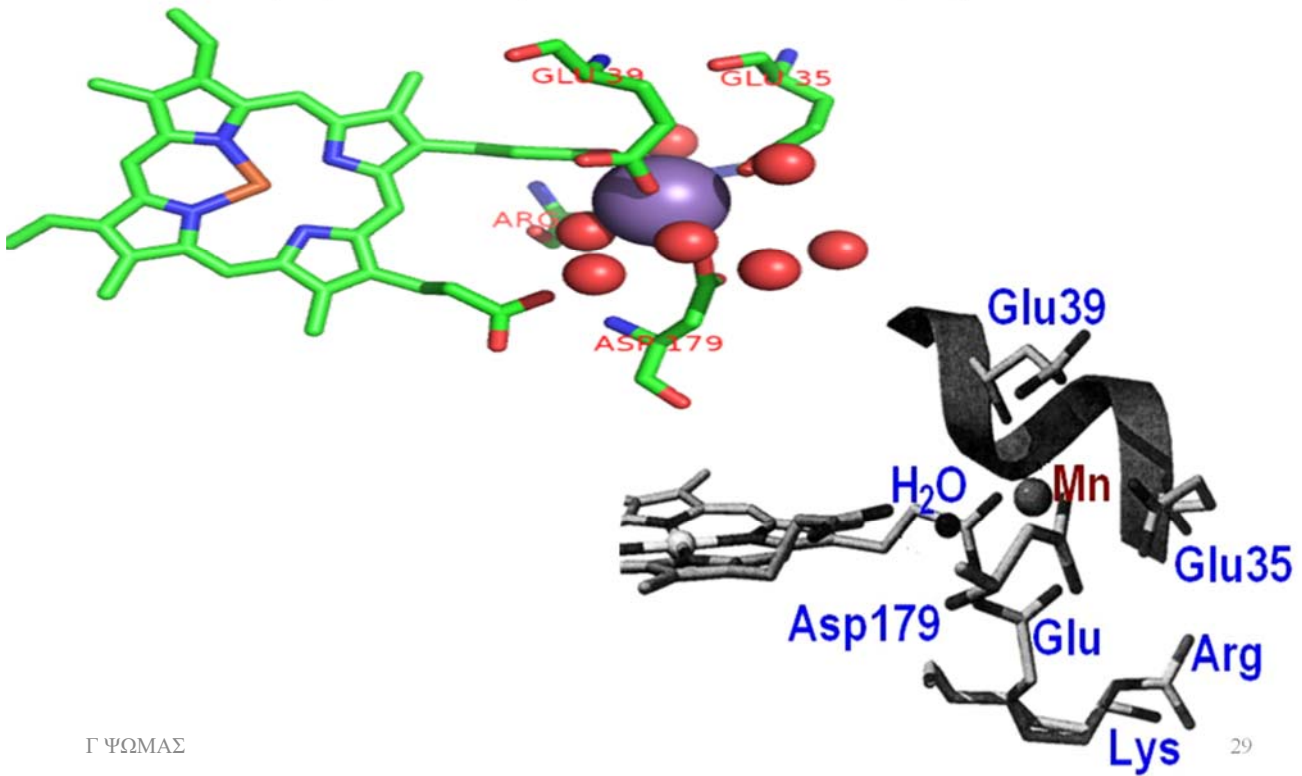
- **πρωτοπορφυρίνη IX** της αίμης, που είναι παρόμοια με την υπεροξειδάση της αίμης με μια L5-ιστιδίνη. χρησιμοποιούν υπεροξείδιο του υδρογόνου για να αποσυνθέσουν οξειδωτικά τη λιγνίνη.

Γ ΨΩΜΑΣ

28

# Ενεργό κέντρο MnP

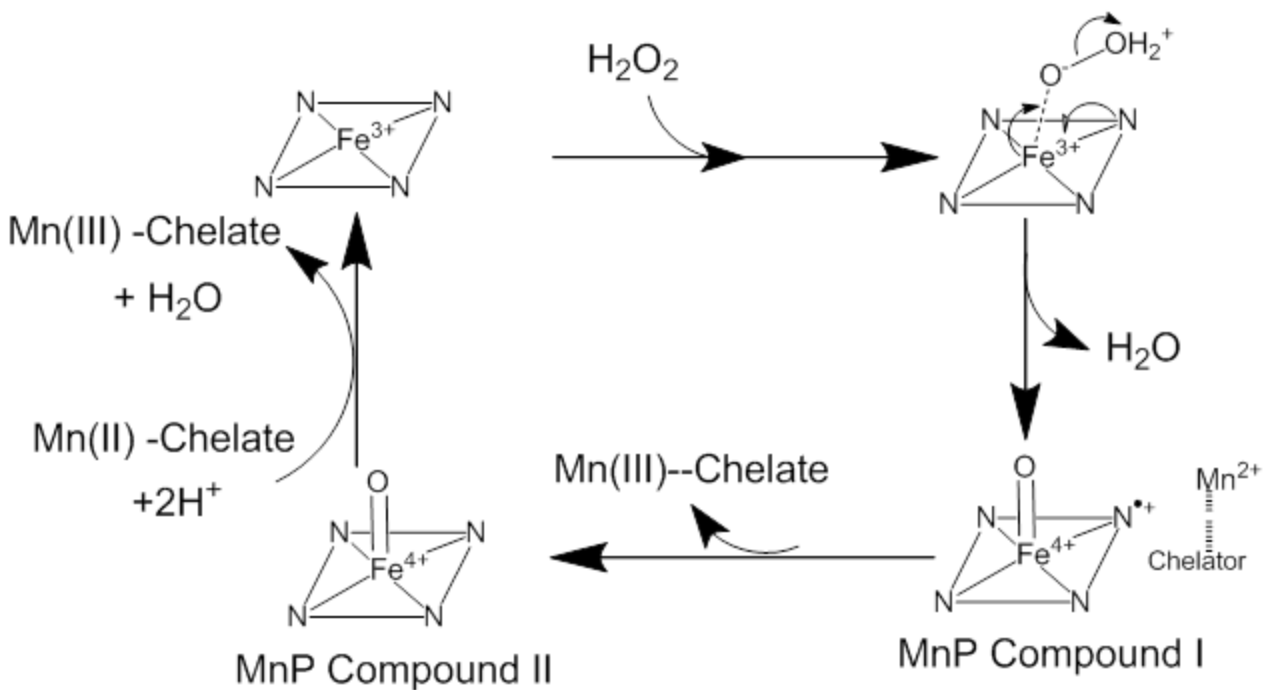
- Μονοπυρηνικό σύμπλοκο του Mn(III)



Γ ΨΩΜΑΣ

29

# Καταλυτικός κύκλος MnP



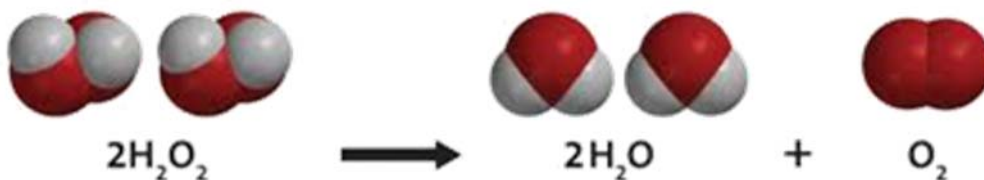
Γ ΨΩΜΑΣ

30

# Καταλάσες

## Καταλάσες

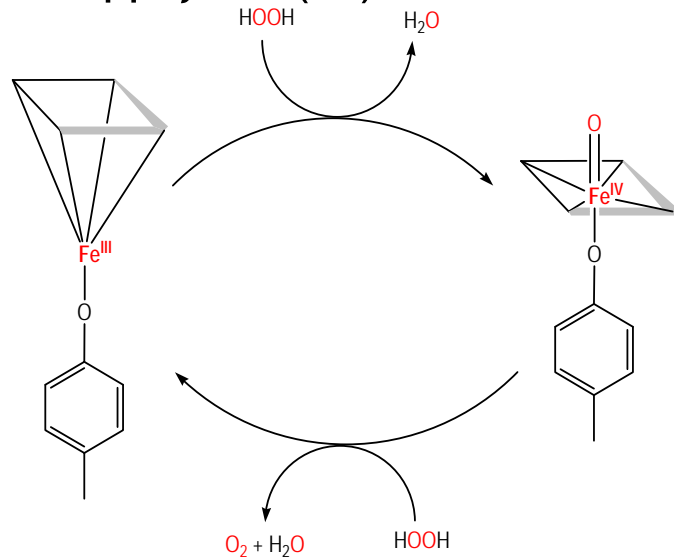
- Οι **καταλάσες** είναι ένζυμα που απαντώνται ευρέως σε **αεροβικά κύτταρα**.
- Ρόλος των καταλασών: **προστασία** του οργανισμού από την **οξειδωτική καταστροφή** που μπορεί να προκληθεί από την παρουσία του **υπεροξειδίου του υδρογόνου**.
- Καταλύουν την αντίδραση:





# Καταλάσες

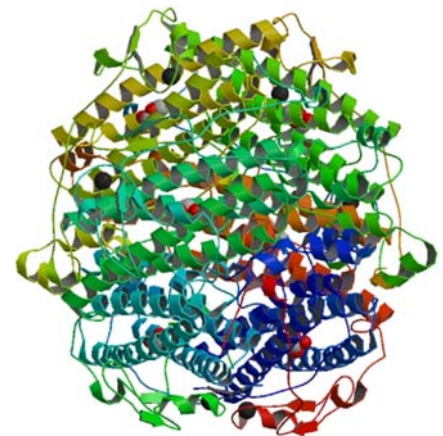
- Η πλειοψηφία καταλασών: Fe - αίμη για να εκτελέσει την αυτοξειδωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου.
- **1937**: Κρυστάλλωση καταλάση από σукώτι μοσχαριού
- Μηχανισμός : οξείδωση Fe(III) πορφυρίνης από το  $H_2O_2 \rightarrow$  κατιονική ρίζα Fe(IV).



Γ ΨΩΜΑΣ

33

# Καταλάσες του Mn



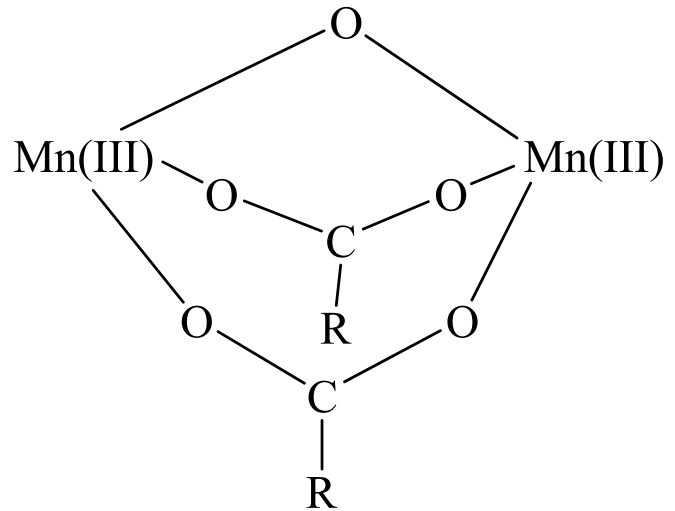
- Ανήκουν στην κατηγορία των μη-αιμικών καταλασών και περιέχουν στο ενεργό κέντρο ιόντα μαγγανίου.
- >**1960**: Η πρώτη μη-αιμική καταλάση που περιέχει μαγγάνιο από το ένζυμο *Lactobacillus plantarum*.
- Έχουν επίσης απομονωθεί δύο ακόμα παρόμοιες **καταλάσες** που περιέχουν μαγγάνιο από τα ένζυμα *Thermoleophilum album* και *Thermus thermophilus*.

Γ ΨΩΜΑΣ

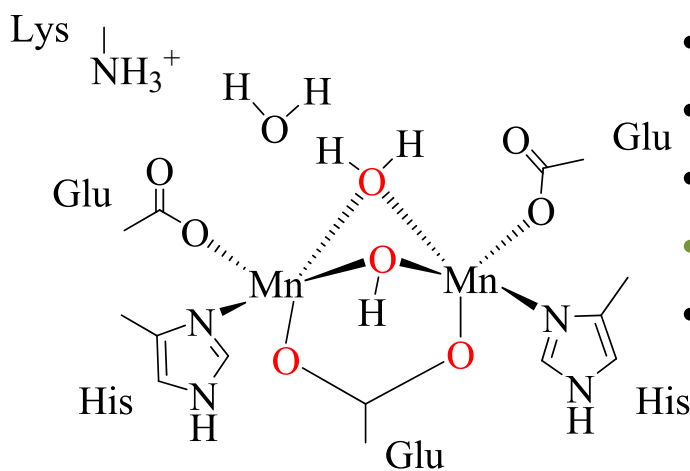
34

## Προτεινόμενη δομή ενεργού κέντρου καταλάσης

- για το *Lactobacillus plantarum*
- MB = 170.000
- Διπυρηνικό σύμπλοκο του  $Mn(III)_2$  ή  $Mn(II)/Mn(III)$  ή  $Mn(III)/Mn(IV)$
- Δύο καρβοξυλικές ομάδες και μία οξο-ομάδα ως γέφυρες.



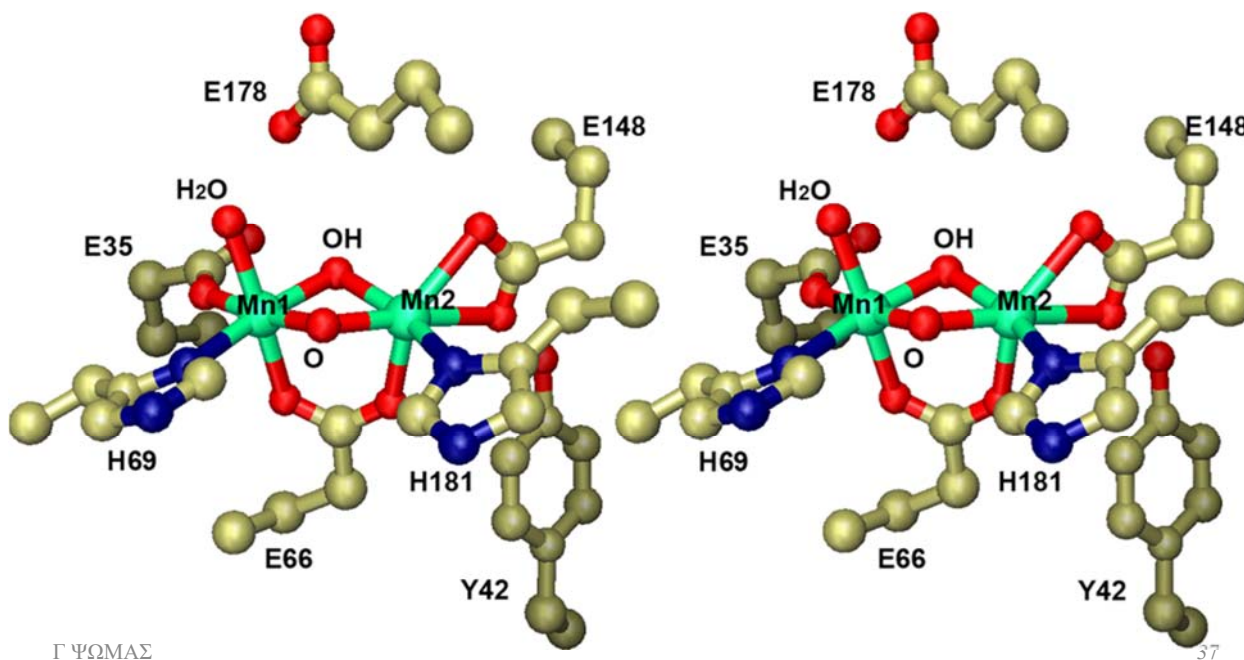
## Προτεινόμενη δομή ενεργού κέντρου καταλάσης



- *Thermus thermophilus*
- MB = 35.000
- Δύο ιόντα Mn
- $Mn...Mn = 3.14, 3.18 \text{ \AA}$ .
- Μία οξο- και τουλάχιστον μία καρβοξυλική γέφυρα.
- Άτομα N και O.
- Τετραγωνική πυραμιδική γεωμετρία γύρω από το Mn.

## Δομή καταλάσης

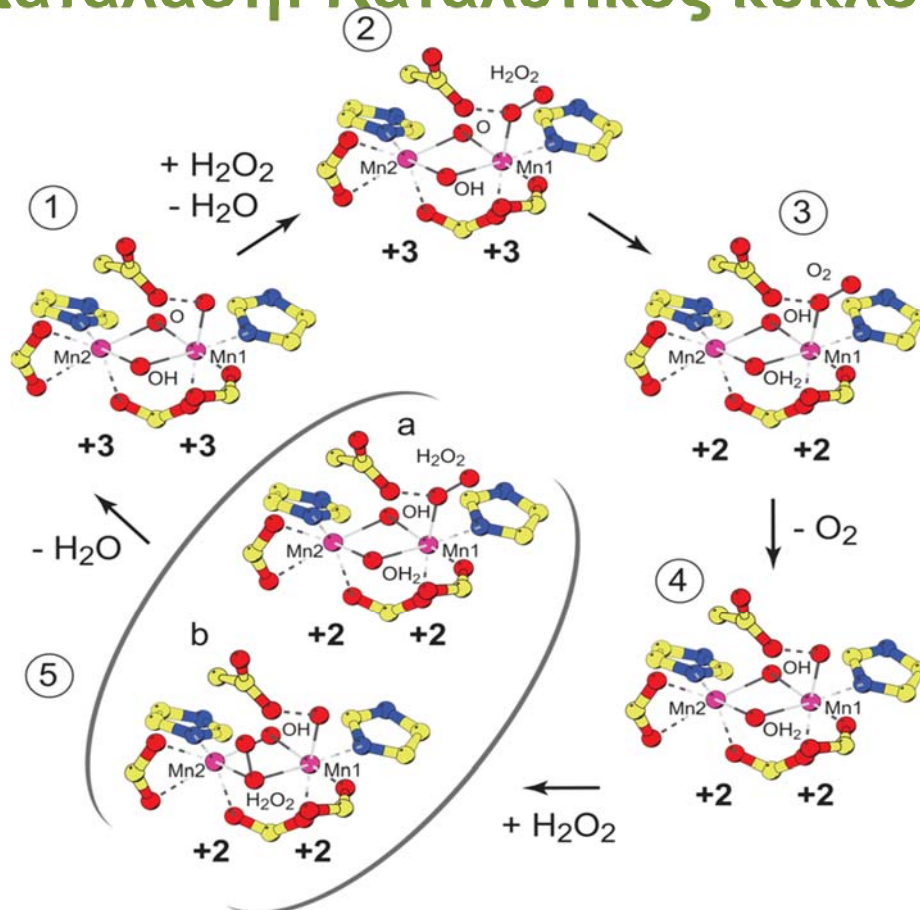
- Διπυρηνικό σύμπλοκο Mn (αυστηρή εκλεκτικότητα)
- **Οκταεδρική** γεωμετρία των δύο μεταλλικών κέντρων



Γ ΨΩΜΑΣ

37

## Καταλάση: Καταλυτικός κύκλος



Γ ΨΩΜΑΣ

38

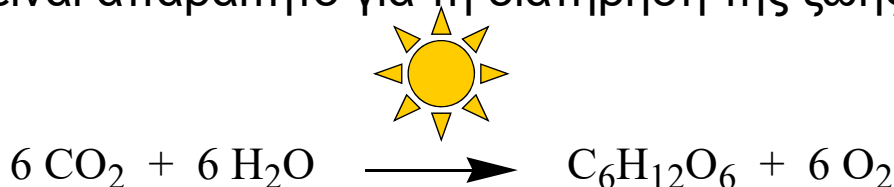
# Ένζυμο διάσπασης του ύδατος

Καταλύει τη διάσπαση του ύδατος  
προς σχηματισμό O<sub>2</sub> κατά τη  
φωτοσύνθεση

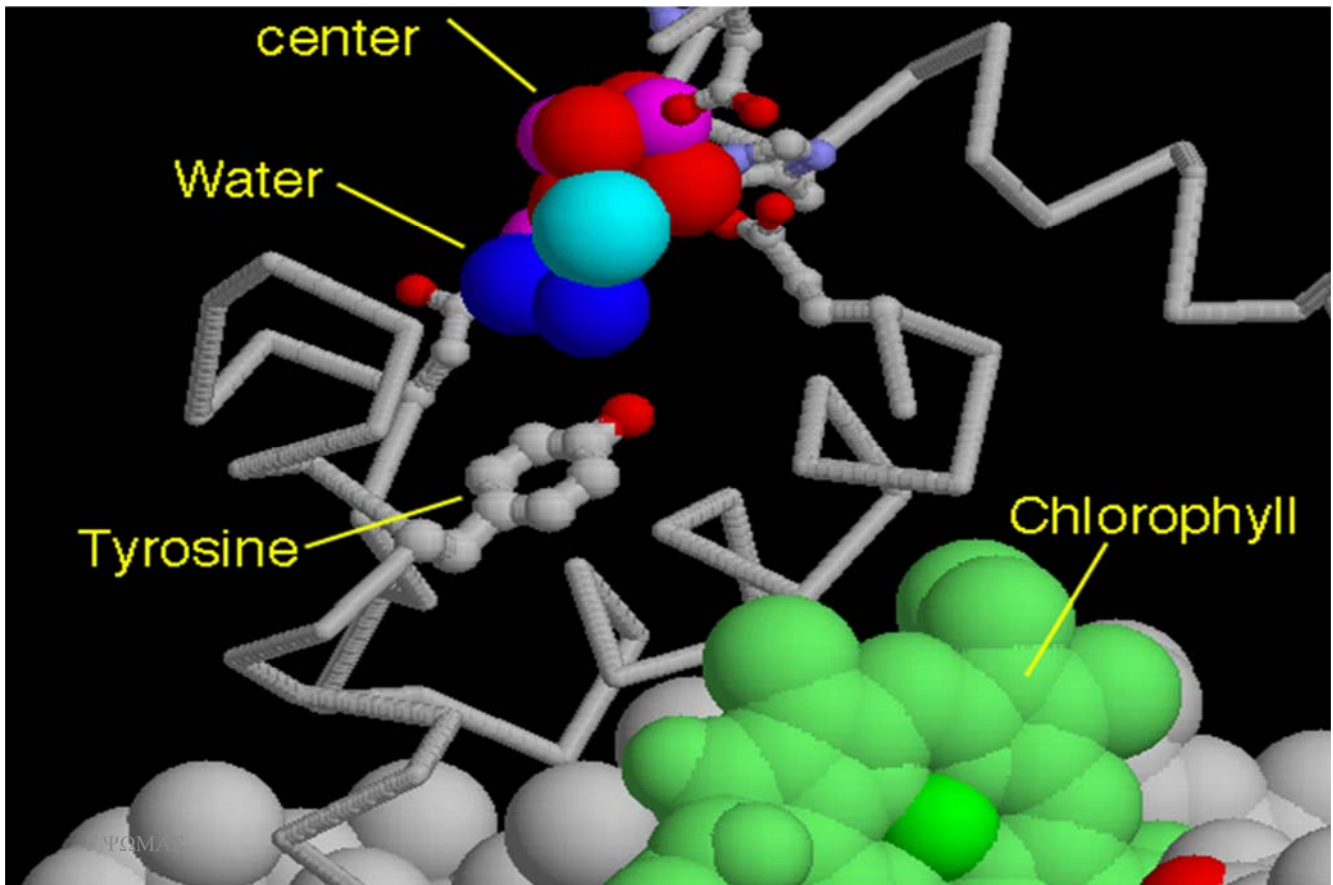
## Φωτοσύνθεση

Η **φωτοσύνθεση** είναι η διαδικασία κατά την οποία τα φυτά, μερικά βακτηρίδια και μερικά άλγη χρησιμοποιούν την ενέργεια από το **φως** του ήλιου για την παραγωγή **υδατανθράκων** που μετατρέπονται μέσω της κυτταρικής αναπνοής σε **ATP**.

Η μετατροπή της **ηλιακής** ενέργειας σε **χημική** ενέργεια, πραγματοποιείται με τη βοήθεια της πράσινης χρωστικής ουσίας **χλωροφύλλης**. Η φωτοσυνθετική διαδικασία χρησιμοποιεί το **ύδωρ** και απελευθερώνει το **οξυγόνο** που είναι απαραίτητο για τη διατήρηση της ζωής.



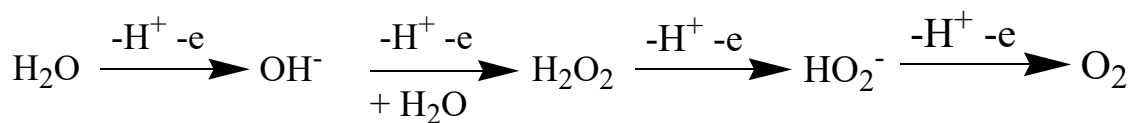
# ΘΕΣΗ ΟΕΣ και ΧΛΩΡΟΦΥΛΛΗΣ



## Φωτοσυστήματα

- **Φωτοσύστημα I** (μόνο σε ευκαρυωτικούς οργανισμούς) – Χλωροφύλλη *a* που απορροφά στα 700 nm (**P700**) – Σύμπλοκο **σιδήρου** στο ενεργό κέντρο
- **Φωτοσύστημα II** (σε προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς) – Χλωροφύλλη *a* που απορροφά στα 680 nm (**P680**) – Σύμπλοκο **μαγγανίου** στο ενεργό κέντρο

# Διάσπαση H<sub>2</sub>O



Η διάσπαση του H<sub>2</sub>O έχει αρκετά υψηλό **δυναμικό οξειδοαναγωγής** (E=0.815 V) γίνεται **φωτοχημικά** και καταλύεται από το **ένζυμο διάσπασης του ύδατος OEC** (Oxygen Evolving Complex), το οποίο συμβάλλει και στην προστασία του φυτού.

## Ρόλος Μαγγανίου

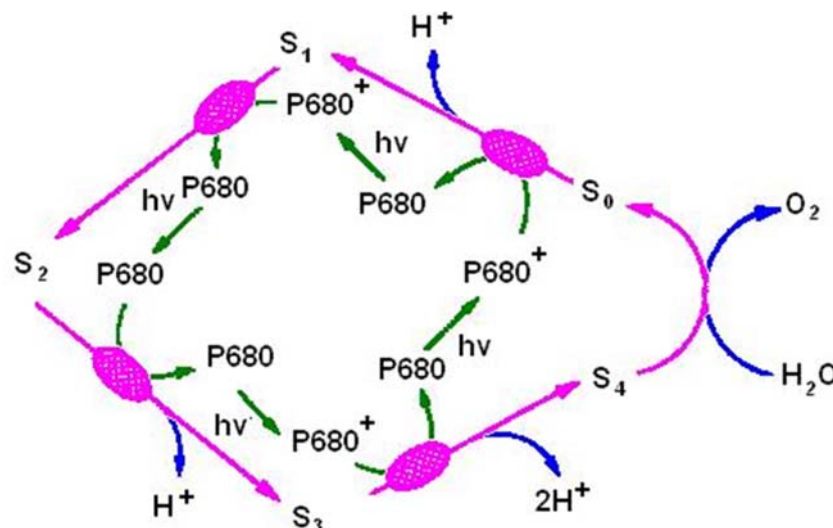
- Πριν ~55 χρόνια: Μη αποτελεί βασικό παράγοντα **φωτοσύνθεσης**, στην πράσινη *Alga Chlorella*
- Πριν ~45 χρόνια: Μη αποτελεί συστατικό και των ανωτέρων **φυτών**
- Ο ρόλος του Mn στην διάσπαση του H<sub>2</sub>O κατά τη φωτοσύνθεση: **οξείδωση δύο μορίων H<sub>2</sub>O προς 4 πρωτόνια και 4 ισοδύναμα αναγωγής (O<sub>2</sub>).**

# Παραγωγή O<sub>2</sub> στο PSII

- Το PSII περιέχει το ένζυμο διάσπασης του ύδατος OEC (από τα ισχυρότερα βιολογικά οξειδωτικά σώματα).
- Συνολικά:
- Διασπώνται **2 μόρια ύδατος** και παράγεται **1 μόριο O<sub>2</sub>**, 4 πρωτόνια και 4 ηλεκτρόνια

## Κύκλος του Κοκ

- Υπάρχουν **5 καταστάσεις S** (S<sub>0</sub> έως S<sub>4</sub>) κατά τον κύκλο.
- **OEC: οξείδωση** σε **4** ενός ηλεκτρονίου στάδια μέχρι την S<sub>4</sub>
- Το O<sub>2</sub> απελευθερώνεται μεταξύ **S<sub>4</sub>** και **S<sub>0</sub>**.
- **Απελευθέρωση πρωτονίων**: 1 πρωτόνιο (**S<sub>0</sub>-S<sub>1</sub>**), 1 πρωτόνιο (**S<sub>2</sub>-S<sub>3</sub>**) και δύο πρωτόνια (σχηματισμός **S<sub>4</sub>**)

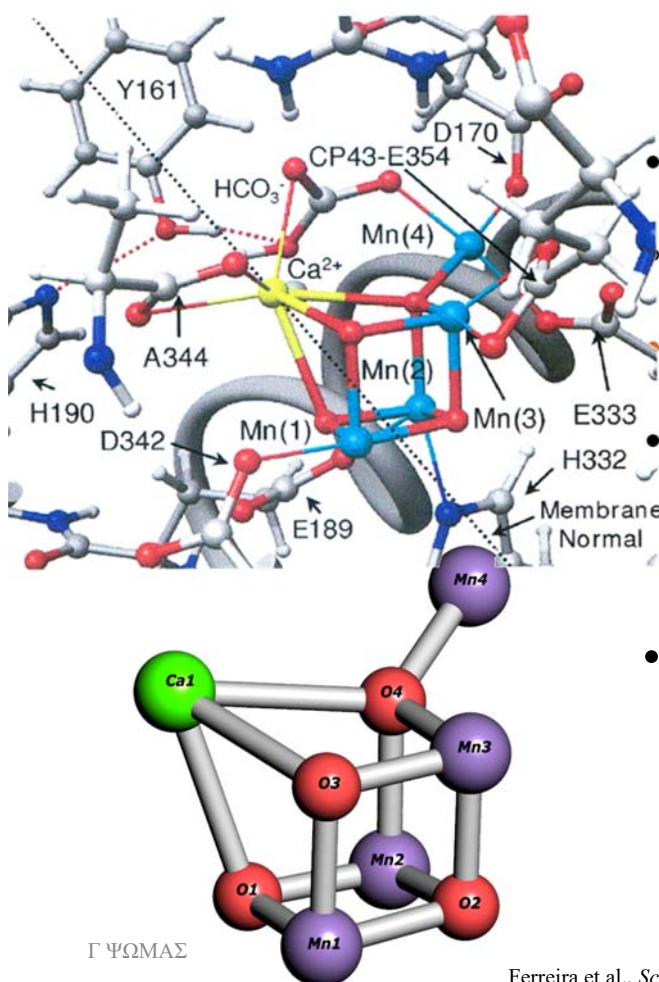




# “Architecture of the photosynthetic OEC”

**Abstract:** Photosynthesis uses light energy to drive the oxidation of water at an oxygen-evolving catalytic site within photosystem II (PSII). We report the **structure** of **PSII** of the cyanobacterium *Thermosynechococcus elongatus* at **3.5 Å resolution**. We have assigned most of the amino acid residues of this 650-kilodalton dimeric multisubunit complex and refined the structure to reveal its **molecular architecture**. Consequently, we are able to describe details of the binding sites for cofactors and **propose a structure of the oxygen-evolving center (OEC)**. The data strongly suggest that the OEC contains a **cubane-like  $Mn_3CaO_4$  cluster** linked to a **fourth Mn** by a **mono- $\mu$ -oxo bridge**. The details of the surrounding coordination sphere of the metal cluster and the implications for a possible oxygen-evolving mechanism are discussed.

Γ ΨΩΜΑΣ

K.N. Ferreira, T.M. Iverson, K. Maghlaoui, J. Barber, S. Iwata, *Science*, **2004**, 303(5665), 1831-1838

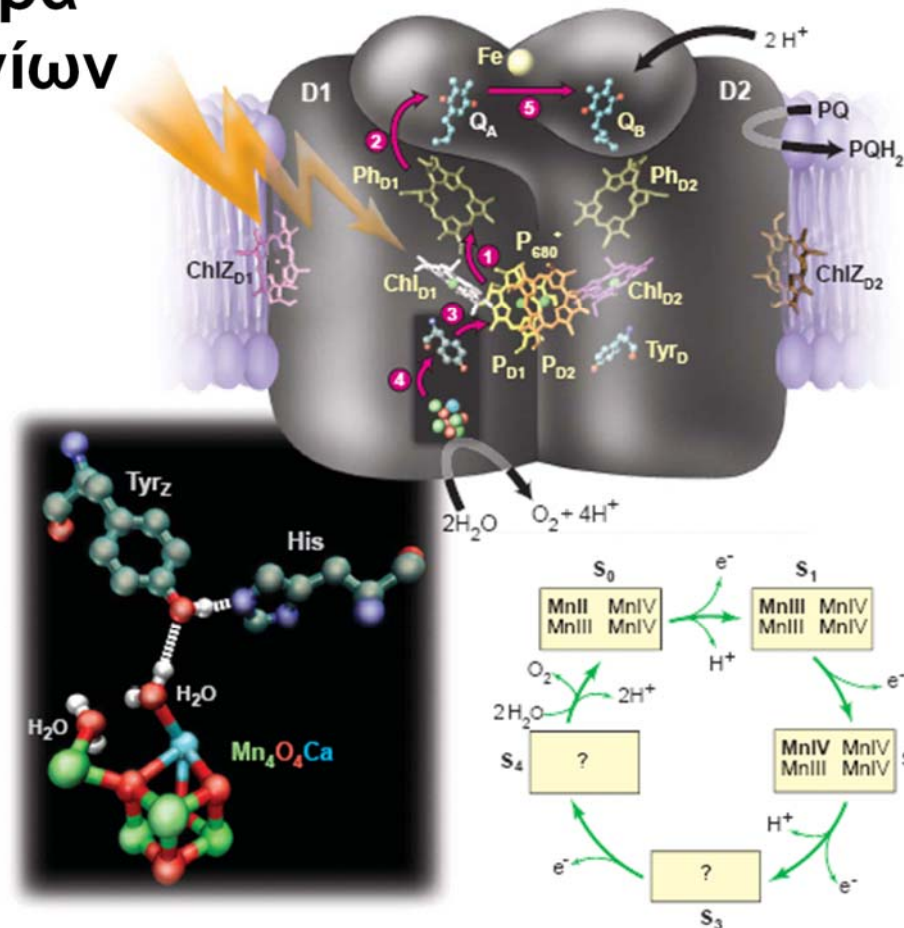
Γ ΨΩΜΑΣ

## ΔΟΜΗ του ΟΕC

- 3Mn + 1Mn
- Τύπος: [**Mn<sub>3</sub>CaO<sub>4</sub>**]-Mn
- **Δομή κουβανίου**
- Το Ca<sup>2+</sup> έχει διαφορετικές γωνίες συναρμογής από τα Mn
- Σύνδεση με το τέταρτο Mn μέσω **μονο-οξο-γεφυρών**



# Μεταφορά ηλεκτρονίων

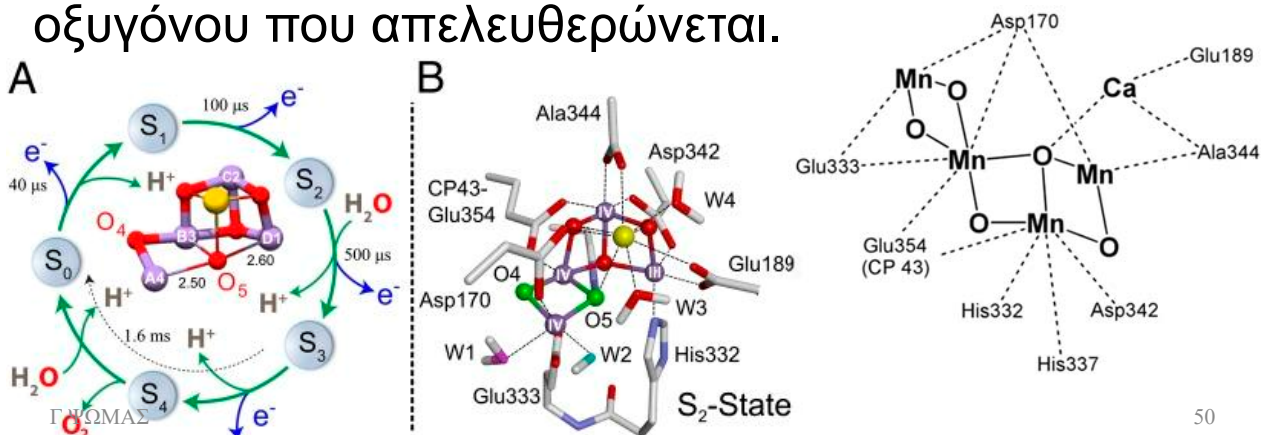


Γ ΨΩΜΑΣ

49

## Γενικά συμπεράσματα για το ΟΕC

- 1) Για την καταλυτική δράση του ΟΕC απαιτούνται **4 ιόντα Mn** και **1 ιόν Ca**.
- 2) Μερικά ή όλα τα άτομα Mn σχηματίζουν **cluster(s)** κατά τη διάρκεια του καταλυτικού κύκλου.
- 3) Κάθε κέντρο αντίδρασης δρα ανεξάρτητα και απαιτεί **4 φωτοχημικά οξειδωτικά** ισοδύναμα για κάθε μόριο οξυγόνου που απελευθερώνεται.



Γ ΨΩΜΑΣ

50

# Cu *in vivo*

## Ο χαλκός *in vivo*

- σε **ίχνη** στους **ζωντανούς** οργανισμούς.
- (άνθρωπο): **συκώτι, εγκέφαλο, πνεύμονες** και (σε μειωμένες ποσότητες) νεφρούς.
- σε **χρωστικές** ουσίες του **ματιού** που σχετίζονται με τη μελανίνη.

## Ασθένειες που σχετίζονται με χαλκό

- ασθένεια **Wilson**: [Cu] σε υψηλότερα του κανονικού επίπεδα (Κληρονομική ανωμαλία στο μεταβολισμό χαλκού → Υψηλή ποσότητα του χαλκού στον ηπατικό ιστό)
- ασθένεια **Menkes**: **δυσλειτουργία** στο **μεταβολισμό** του Cu (γενετική ασθένεια με πιθανή διάρκεια ζωής για τον ασθενή λιγότερο από **τρία** χρόνια). Τα κλινικά συμπτώματα της ασθένειας οφείλονται στη **χαμηλή δραστηριότητα** των **ενζύμων** του **Cu**. Τα περισσότερα θανατηφόρα κρούσματα προέρχονται από **έλλειψη** του **Cu** στον **εγκέφαλο**.

## Cu στη θεραπευτική

- **Συνεργιστική** δράση με **φάρμακα**
- **Φαρμακευτική** εφαρμογή
- **CuAlgesic** -  $[\text{Cu}_2(\text{Indomethacin})_4(\text{DMF})_2]$ : αντιφλεγμονώδες φάρμακο
- **Cupralene**, **Dicuprene** και **Permalon**: καταπολέμηση της αρθρίτιδας
- Ενώσεις χαλκού με βακτηριοστατική δράση → **πόμολλα** και **επιφάνειες επαφής**
- **Casiopeinas®**: μίγμα συμπλόκων ενώσεων χαλκού: **αντικαρκινικό φάρμακο** σε **κλινικές δοκιμές**
- Σύμπλοκα Cu με **αντικαρκινική, αντιβακτηριακή, αντιμυκητιακή δράση**

## **Χαλκός σε ένζυμα**

μεταφορά ηλεκτρονίων  
μεταφορά οξυγόνου  
κατάλυση αντιδράσεων

## **Τύποι Ενεργών Κέντρων Χαλκού**

τύπος I  
τύπος II  
τύπος III

## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I

- το κέντρο του Cu → **βαθύ κυανό** χρώμα τόσο της **κυανής οξειδάσης** όσο και των **κυανών πρωτεϊνών** μεταφοράς ηλεκτρονίων.
- **ηλεκτρονικά φάσματα**: μια έντονη ταινία απορρόφησης γύρω στα **600 nm**, με  **$\epsilon$  100 φορές** μεγαλύτερο από αυτόν που εμφανίζουν τα συνηθισμένα σύμπλοκα του Cu(II), μαζί με ταινίες απορρόφησης στα **450** και **750 nm** περίπου που αποδίδονται στο κέντρο του Cu.
- **φάσματα ESR**: εμφανίζονται **υπέρλεπτες σταθερές** σύζευξης.

## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου II

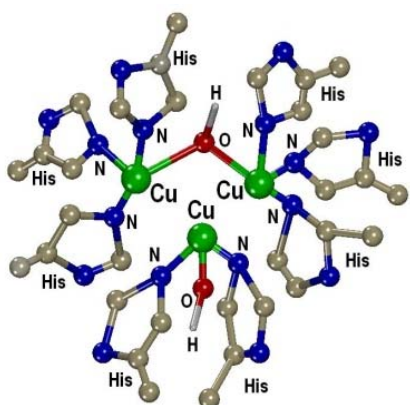
- το μεταλλικό κέντρο του Cu έχει γεωμετρία παρόμοια με αυτή των απλών συμπλόκων του Cu **τετραγωνικής** συμμετρίας.
- Δεν εμφανίζουν τόσο έντονο **κυανό** χρώμα
- EPR: **ενεργές**
- **ηλεκτρονικά φάσματα**:  **$\epsilon$  = ανάλογος συμπλόκων του χαλκού με d-d απορροφήσεις**

## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου III

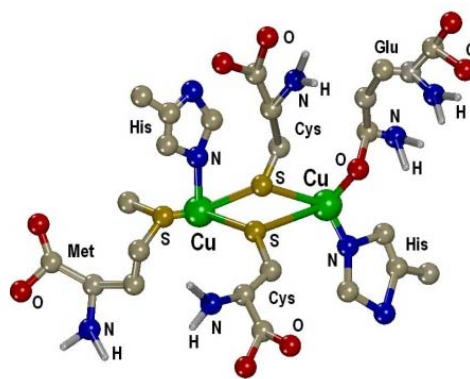
- το μεταλλικό κέντρο: ένα ζεύγος ατόμων Cu(II), το οποίο είναι **διαμαγνητικό** ως αποτέλεσμα της **αντισιδηρομαγνητικής** αλληλεπίδρασης
- **Ηλεκτρονικά φάσματα**: ισχυρές απορροφήσεις στα **~330 nm**, με  $\epsilon = 3.000-5.000 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
- σχετίζονται με **οξειδοαναγωγικές** αντιδράσεις του **οξυγόνου** καθώς είναι σε θέση να **μεταφέρουν δύο ηλεκτρόνια** παρακάμπτοντας το σχηματισμό δραστικών υπεροξειδίων

## Μικτά μεταλλικά κέντρα

- **Τύπου I + Τύπου II**: (Ρεδουκτάση των νιτροδών)
- **Τύπου I + Τριπυρηνικά**: (Μπλε οξειδάσες, οξειδάση των ασκορβικών, σεουλοπλασμίνη, λακκάση)
- **Κέντρα Cu + κέντρα Fe**: (ρεδουκτάση του  $\text{N}_2\text{O}$ , οξειδάση του κυτοχρώματος c)



Τριπυρηνικό κέντρο Cu

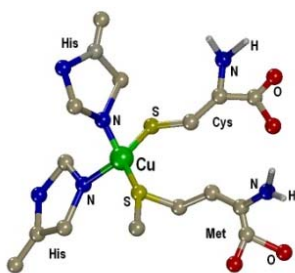


Διπυρηνικό κέντρο Cu

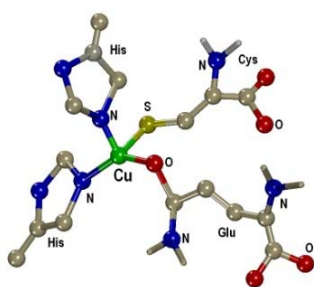
# Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I

## Τύπου I (Μπλε πρωτεΐνες του χαλκού)

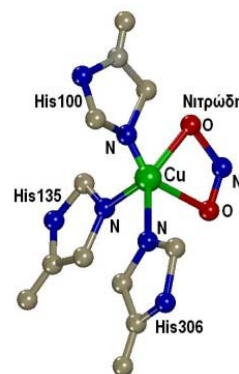
### μπλε μικρές πρωτεΐνες



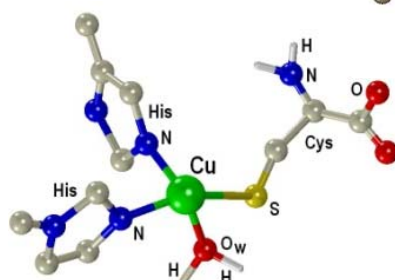
Πλαστοκυανίνες  
Αζουρίνη



Φυτοκυανίνες



Ρεδουκτάση  
των νιτρωδών



Σερουλοπλασμίνη

## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I

- σε πολλά μεταλλοένζυμα **συνυπάρχουν** με χαλκοπρωτεΐνες τύπου II ή τύπου III
- **μικρές μπλε πρωτεΐνες**: πλαστοκυανίνες (η αζουρίνη, η χρυσοκυανίνη, οι φυτοκυανίνες και οι ρουστικυανίνες)
- **μπλε οξειδάσες**: οξειδάση των ασκορβικών, σερουλοπλασμίνη, λακκάση
- **αναγωγή** (ρεδουκτάση) των νιτρωδών.

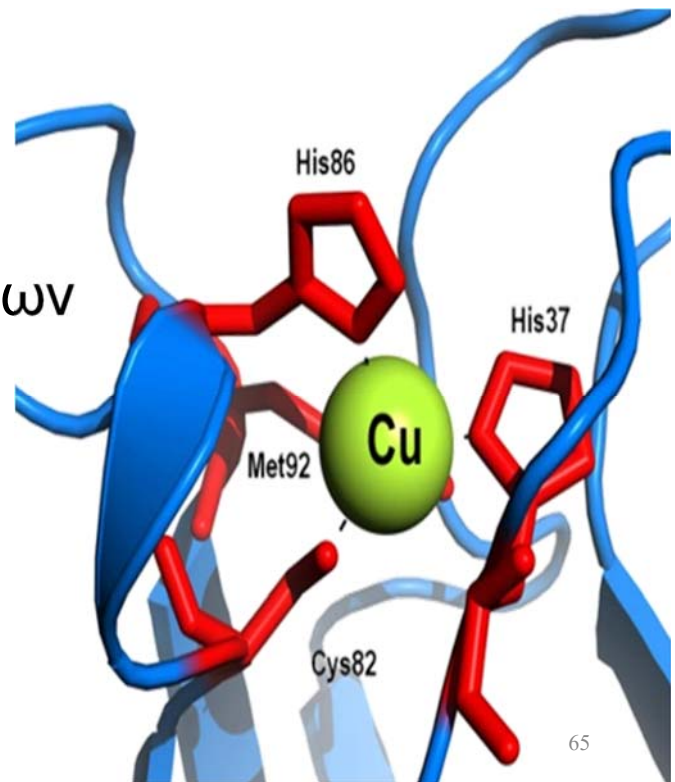
## Πλαστοκυανίνες

- βρέθηκαν σε **χλωροπλάστες** των φυτών και άλλους οργανισμούς **φωτοσύνθεσης**.
- δεσμευμένες σε **μεμβράνες**
- δρουν ως **μεταφορείς ηλεκτρονίων** ανάμεσα στο **φωτοσύστημα II και I** κατά τη φωτοσύνθεση στα φυτά και στα **πράσινα κυανοπράσινα φύκια**.
- από 1 απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα MB~10.500 + **1 άτομο Cu**



## Μεταλλικό κέντρο → Πλαστοκυανίνες

- (**Im**) : His-37, His-86
- (**S**): Cys-82 , Met-92
- Παραμορφωμένο **τετράεδρο**
- Ενδιάμεσο προτιμήσεων **Cu(I)** και **Cu(II)**

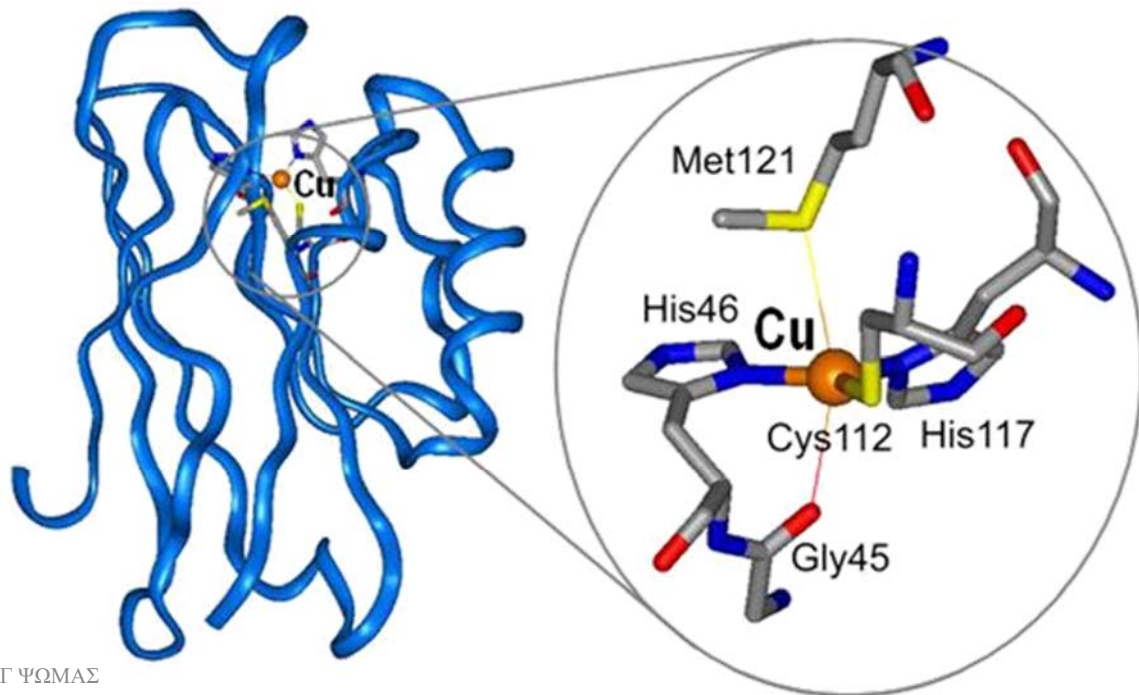


## Αζουρίνες

- πρωτεΐνες **μεταφοράς ηλεκτρονίων** σε **αναπνευστικές αλυσίδες** ορισμένων **βακτηριδίων**
- Περιέχουν **χαλκό τύπου I** που είναι δεσμευμένος σε μια αλυσίδα πολυπεπτιδίου MB 16.000.

## Μεταλλικό κέντρο → Αζουρίνες

- (**Im**) : His-46, His-117 (Cu-N = 1.97 Å)
- (**S**): Cys-112, Met-121 (Cu-S = 2.10-2.25 Å)

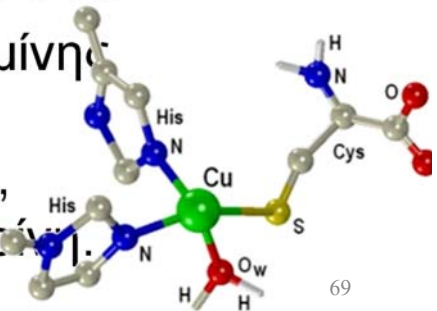


## Σερουλοπλασμίνη

- στο πλάσμα των **σπονδυλωτών**
- **πολλαπλές** λειτουργίες (υπεύθυνη **95% Cu** που **κυκλοφορεί** σε ένα θηλαστικό - [Cu] διακυμάνσεις ιδιαίτερα σε καταστάσεις ασθενειών)
- κατέχει σημαντική θέση στη **μεταφορά Cu**
- απαραίτητη για **δημιουργία ερυθρών αιμοσφαιρίων**
- Ρυθμίζει το επίπεδο των **ορμονών** στο αίμα
- + ως **οξειδάση** για τρεις ομάδες υποστρωμάτων:  
**Fe(II)** (μετατρέπει το δισθενή σίδηρο σε τρισθενή)  
**αρωματικές αμίνες και φαινόλες** και  
μία ομάδα **ψευδοϋποστρωμάτων** που μπορούν να οξειδώσουν γρήγορα τον Fe(II)

## Μεταλλικό κέντρο → σερουλοπλασμίνη

- δομή : υπάρχει **αβεβαιότητα** σχετικά με το **MB** και την **περιεκτικότητά** της σε Cu.
- μια μόνο πολυπεπτιδική αλυσίδα με MB~130.000 με **6 ή 7 ιόντα Cu**.
- υπάρχουν σε ισορροπία **δύο** κέντρα Cu (τύπου I + II, τύπου II + III) → συμφωνία ότι το **44%** του συνολικού Cu είναι **παραμαγνητικό** και ανιχνεύσιμο με **EPR**.
- τα κέντρα τύπου I της σερουλοπλασμίνης και αζουρίνης είναι παρόμοια, λόγω ομοιοτήτων στη θέση της **κυστεΐνης**, **ιστιδίνης** και μεθειονίνης στην αζουρίνη.



Γ ΨΩΜΑΣ

69

## Ασθένειες σχετιζόμενες με σερουλοπλασμίνη

- Χαμηλά επίπεδα του ενζύμου όταν: **ανεπάρκεια Cu** σε πηγές τροφής – **υποσιτισμός**, νόσος του **Wilson**, νόσος του **Menkes**, **ασερουλοπλασμιναιμία**, ηπατικές νόσοι
- Υψηλά επίπεδα σερουλοπλασμίνης όταν: **εγκυμοσύνη**, **σχιζοφρένεια**, νόσος του **Alzheimer**, ρευματοειδής **αρθρίτιδα**, **λέμφωμα**, **καρκίνος** του μαστού, **στηθάγχη**, ψυχαναγκαστική διαταραχή (OCD)

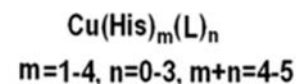
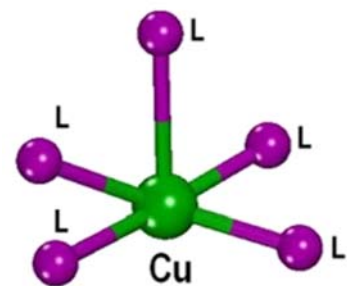
Γ ΨΩΜΑΣ

70

# Χαλκοπρωτεΐνες τύπου II

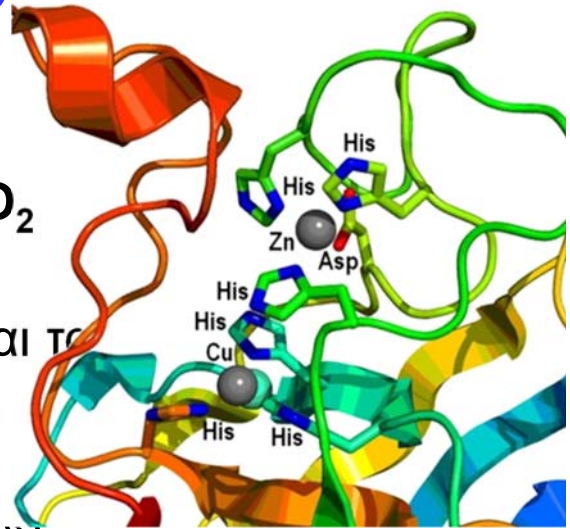
## Τύπου II

- Σουπεροξειδική Δισμουτάση Cu-Zn
- Διοξυγενάσες,
- Μονοξυγενάσες (υδροξυλάση της ντοπαμίνης, μονοξυγενάση του μεθανίου, υδροξυλάση της φαιτυλαλανίνης)
- Ρεδοκτάση των νιτρωδών
- Μη-μπλε οξειδάσες (οξειδάση των αμινών, οξειδάση των διαμινών, οξειδάση της γαλακτόζης, οξειδάση της λυσίνης)



# Σουπεροξειδική δισμουτάση Cu-Zn

- SuperOxide Dismutase, **SOD**
- καταλύει τη διάσπαση του σουπεροξειδικού ιόντος
- $2 \text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \xrightarrow{\text{Zn-Cu SOD}} \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$
- προστατεύει το DNA από τις σουπεροξειδικές ρίζες  $\text{O}_2^{\cdot-}$ , και τα προϊόντά τους
- δεν επιτρέπει μεγάλη συγκέντρωση ελευθέρων ιόντων Cu καθώς τόσο ο Cu(I) όσο και ο Cu(II) συναρμόζονται πολύ ισχυρά με τις ιστιδίνες της SOD

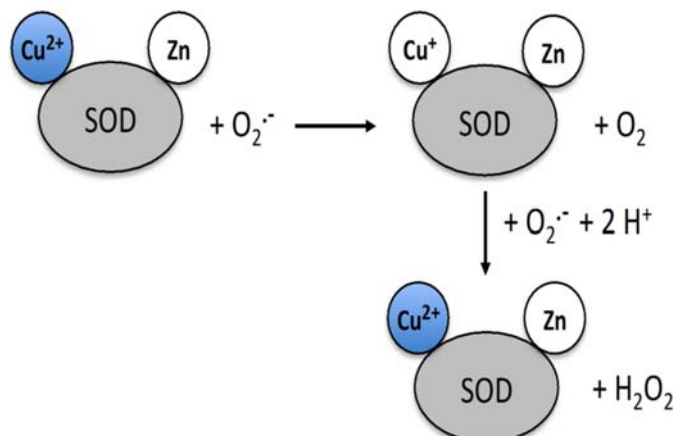


Γ ΨΩΜΑΣ

73

## Cu-Zn SOD

- MB 31400, δύο πανομοιότυπες υπομονάδες (ένα ίον  $\text{Cu}^{2+}$  και ένα ίον  $\text{Zn}^{2+}$ )
- ο **χαλκός** οξειδώνεται και ανάγεται αντιστρεπτά σε διαδοχικές αντιδράσεις, ενώ το σουπεροξειδίο μετατρέπεται σε  $\text{O}_2$  και  $\text{H}_2\text{O}_2$ .



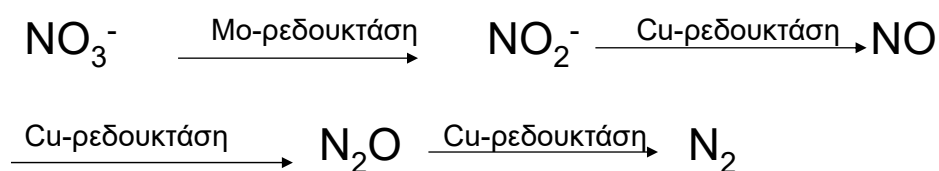
Γ ΨΩΜΑΣ

74

# Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I + II

## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I + II

- **Ρεδουκτάση των νιτρωδών:** συμμετέχει στη διαδικασία μετατροπής των **νιτρικών** προς **άζωτο**.



# Χαλκοπρωτεΐνες τύπου III

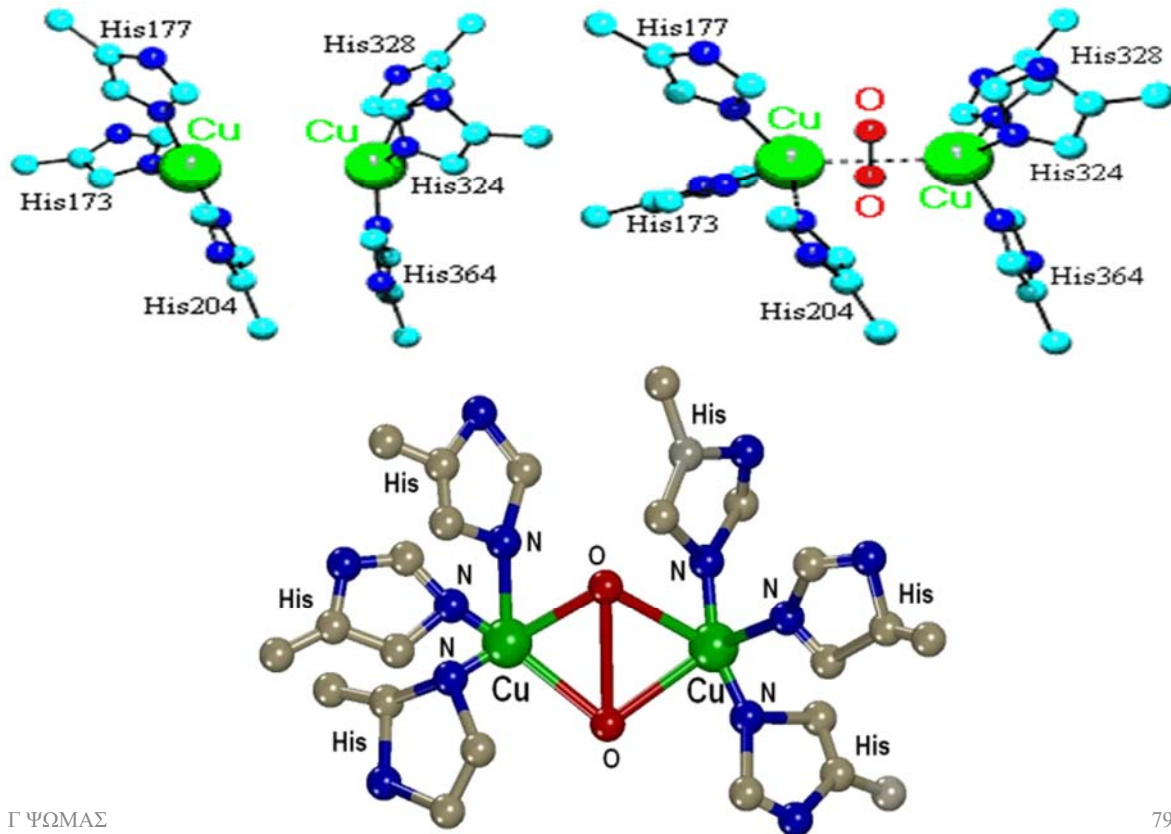
## αιμοκυανίνες

οξειδάση της κατεχόλης  
τυροσινάση

## Αιμοκυανίνες

- χαλκοπρωτεΐνες που **μεταφέρουν  $O_2$  στο αίμα**
- δύο ιόντα  **$Cu(I)$** , τα οποία βρίσκονται σε κοντινή απόσταση μεταξύ τους και **δεσμεύουν αντιστρεπτά  $O_2$**  για να σχηματίσουν το σύμπλοκο  $[Cu(II)]_2 \cdot O_2^{2-}$  με σχηματισμό ενδιάμεσου προϊόντος  $[Cu(I)]_2 \cdot O_2$
- 3 ιστοδίνες + 2 O
- Ισορροπία  $[Cu(I)]_2$  και  $[Cu(II)]_2O_2$

## Μεταλλικό κέντρο → αιμοκυανίνες



Γ ΨΩΜΑΣ

79

## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I + II + III

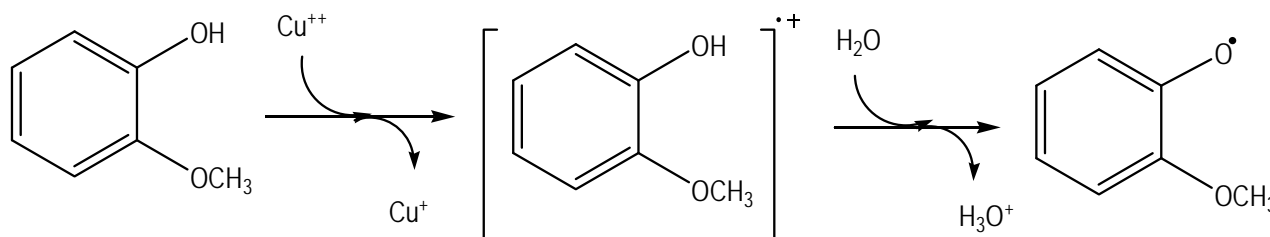
Γ ΨΩΜΑΣ

80



## Χαλκοπρωτεΐνες τύπου I + II + III

- **Λακκάση**: απαντά στα φυτά και έχει σχέση με την αποσύνθεση της λιγνίνης
- καταλύει την οξείδωση των φαινολών

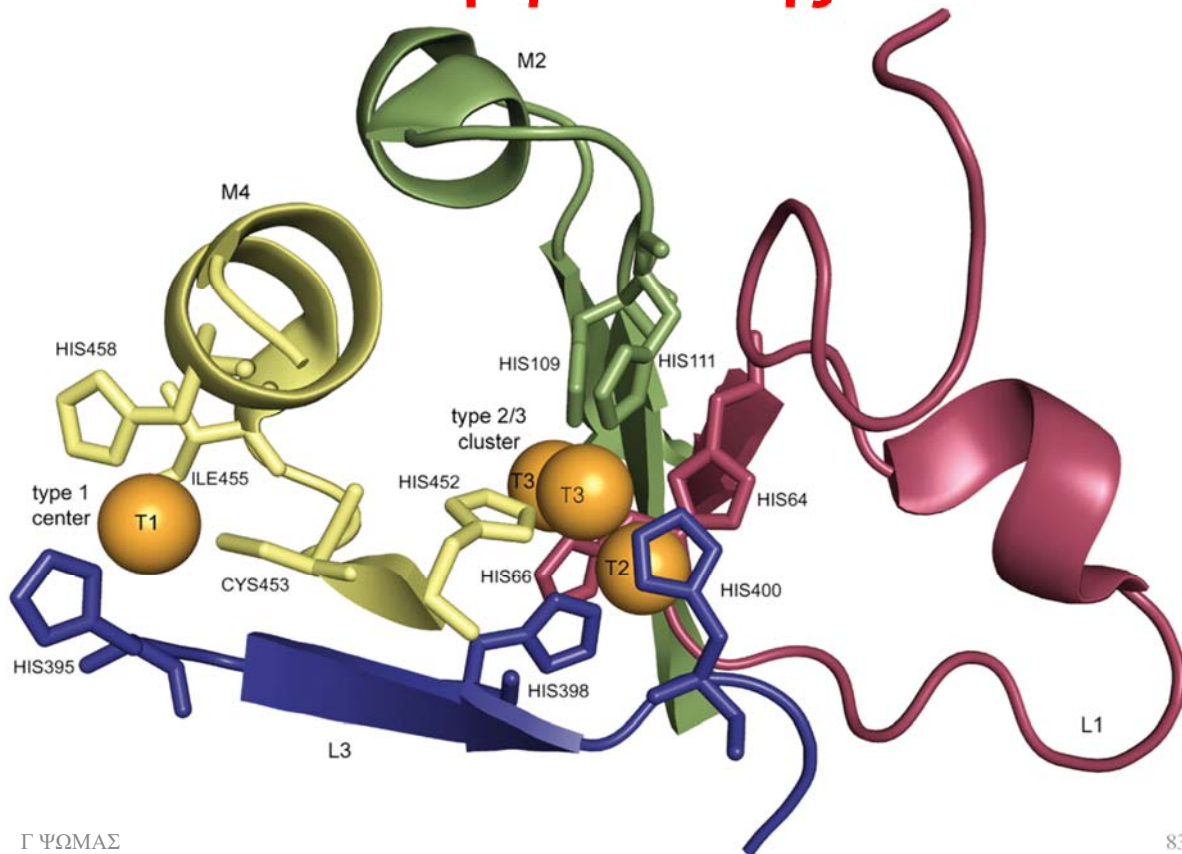


## Δομή λακκάσης

**4 ιόντα Cu** ανά μόριο - **τρεις τύποι Cu**:

- **I** : υπεύθυνος για το **μπλε χρώμα** σε απορρόφηση **600 nm** (TI-S)
- **II** : δεν προσδίδει χρώμα
- **III** : ζεύγος ατόμων χαλκού σε **διπυρηνική** διαμόρφωση → ασθενή απορρόφηση στην περιοχή UV

## Δομή λακάσης



Γ ΨΩΜΑΣ

83

## Εφαρμογές λακάσης

- Βιομηχανία **χαρτοπολτού-χαρτιού** (αποικοδόμηση λιγνίνης σε ξυλοπολτό, λεύκανση χαρτοπολτού)
- **Κλωστοϋφαντουργία** (λεύκανση βαμβακιού, αύξηση αντοχής μαλλιού, καθαρισμός υφασμάτων)
- Βιομηχανία **τροφίμων και ποτών** (δέσμευση  $O_2$ : συσκευασία τροφίμων, γεύση φυτικών ελαίων και του κακάο, χρώμα του τσαγιού, σταθεροποίηση κρασιού (απομάκρυνση πολυφαινολών), βελτίωση χρόνου ζωής μπύρας (θολερότητα))
- **Βιοαποικοδόμηση** πλαστικών απορριμμάτων, φυτοφαρμάκων
- **Οξειδωση** τοξικών οργανικών ρύπων σε μολυσμένα εδάφη
- **Οργανική σύνθεση** (βιοκαταλύτες για παραγωγή πολυμερών, πολυμερισμό αμινών και φαινολικών ενώσεων)

Γ ΨΩΜΑΣ

84

## Μεικτά μεταλλικά κέντρα

τα μεταλλικά κέντρα χαλκού αλληλεπιδρούν με άλλα μεταλλικά κέντρα.  
Το πιο χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η **οξειδάση** του κυτοχρώματος c

## Οξειδάση του κυτοχρώματος c

- **συναρμόζεται** με μοριακό **οξυγόνο** → χρησιμοποιείται στην οξείδωση του κυτοχρώματος c:  
$$4\text{cyt } c^{2+} + \text{O}_2 + 8\text{H}^+ \rightarrow 4\text{ cyt } c^{3+} + 2\text{H}_2\text{O} + 4\text{H}^+$$
- (θηλαστικά: από **δύο υπομονάδες**) έχει **δύο άτομα Cu** που είναι απομακρυσμένα μεταξύ τους
- Το ένα άτομο Cu (**υπομονάδα A**) συμμετέχει στη **μεταφορά ηλεκτρονίων**
- Το δεύτερο άτομο Cu (**υπομονάδα B**) αλληλεπιδρά με την **αίμη** ενός **κυτοχρώματος α ή b** (έχει **δεσμευμένο Fe** στο **πορφυρινικό κέντρο**)