

KARACİĞERDE HEM VE HEMOPROTEİN BİYOSENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

Erdem Alptuna*

Cihan Yurtaydın**

Mehmet Selçuki***

Nihat Sipahi****

Hem biyosentezi aerobik yaşam için gereklidir. Dolayısıyla hem sentezindeki tam bir blok hayatla bağdaşmaz. Hem sentezinin bu önemini anlayan organizmada biyosentez yolundaki ufak enzim eksikliklerini kapatacak mekanizmalar beraberinde gelişmiştir. Bu derlemede biyosentez yolları ve kapayıcı mekanizmalar birarada açıklanmağa çalışılacaktır.

Son yıllarda toplanan bilgiler, vücuttaki hem fabrikasının yeterli miktarda hem i devamlı olarak temin edebilecek şekilde yapıldığını ortaya çıkarmıştır. Bütün hemoproteinlere yetecek kadar hem sentezi bu şekilde temin edilebilir.

Hem ve hemoprotein biyosentezini düzenlemede esas noktalar, enzimlerin miktar ve aktiviteleri, ön veya ara maddelerin elde edilebilirliği, enzimlerin strüktürel işbirliği (buna enzim, ko-enzim, ara faktörlerin interorganal işbirliği de dahildir) ve ara maddelerin hücre dışına çıkarılarak atılmaları olarak sayılabilir. Bu mekanizmalardan ikincisi önemsizdir. 4. sü hakkında elimizde yeterli bilgi yoktur. Bundan dolayı, hem sentezinin düzenlenmesinde sadece enzim aktivitelerinin düzenlenmesinden bahsedilecektir. Porfiryaların patogeneziyle en yakından ilişkili görünen de zaten bu konudur.

DELTA-AMİNO LEVULİNİK ASİT (ALA) SENTETAZ AKTİVİTESİNİN DÜZENLENMESİ :

Hepatik hem biyosentezinin her halkası için düzenleyici ve eksiklikleri giderici mekanizmalar tanımlanmıştır. Yine de bunlardan en önemlisi ALA sentetaz seviyesinde oluşmaktadır (12,13). Zaten bu mantıklı bir sonuçtur da. Bir kere termodinamik nedenler ALA sentetazın rol oynamasını gerektirmektedir. Sonra, porfirin halkasının başlangıcının spesifik prekürsörleri olan glisin ve süksinil Co-A çok bol miktarda bulunmaktadır. Dolayısıyla bu depodan ne kadar kullanılacağı

* Gastroenteroloji Doçenti

** Ankara Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kl. Asistanı

*** Ankara Ü. Tıp Fak. Beyin-Cerrahisi Kl. Asistanı

**** Ankara Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Kl. Profesörü

da ALA sentetaz aktivitesine bağlıdır. Ayrıca, ALA sentetaz porfirin yapımında hız-ayarlayıcısı olarak çalışmaktadır. Dolayısıyla sadece ALA sentetaz enziminin düzenlenmesi bile karaciğer hem yapımının tamamının hızını kontrol edebilir.

ALA nın dışında diğer enzim sistemlerinin kinetikleri o kadar az önemliymiş gibi gözükmemektedir ki normal sağlam organizmada ALA, profobilinojen (PBJ) ve porfirinojenler gibi ara maddelerin birikimi ve atılımı, total hem miktarı gözönüne alındığında, çok önemsiz kalabilmektedir.

Son çalışmalar, ALA sentetazın düzenlenmesinde, hem'in negatif feed-back mekanizması rolü oynadığını ortaya çıkarmıştır (12). Şimdiye kadar 3 ayrı şekilde feed-back mekanizması işleyiş tarzı ortaya atılmıştır : 1. Hem tarafından ALA sentetaz aktivitesinin feed-back inhibisyonu 2. Hem tarafından ALA sentetaz sentezinin feed-back represyonu ve 3. Hem tarafından soluble sitosolik ALA sentetazın mitokondri içinde transferinin inhibisyonu.

1. Endojen olarak oluşan hem'in «lokal konsantrasyonları» hücre içinde yeterli düzeye yükselerek inhibitör etki yapabilirler. Mamafih bu durumu göstermek deneysel yönden son derece zor olup bu mekanizma henüz hipotetik olmaktan ileriye gidememiştir (1). Aynı durum, ALA dehidrataz ve muhtemelen ferrokelatazın da hem tarafından inhibisyonunda düşünülmektedir (7).

2. Hayvanlarda yapılan deneyler negatif feed-back mekanizmalarından en önemlisinin ALA sentetaz sentezinin hem tarafından represyonu olduğunu ortaya çıkarmıştır. ALA sentetazın yarı ömrü çok kısa olduğu için mekanizmalar henüz kesinlikle açığa çıkarılamamıştır. Diğer yönden, enzim yapımının represyon suretiyle düzenlenmesi, ekonomik bir düzenlenmeye yol açmaktadır. Böylece lüzensüz yeni proteinlerin oluşumu da beraberinde önlenir (25).

3. Bu düşünce bazı yazarlar tarafından desteklenmişse de geniş kabul görmemiştir (17).

ALA SENTETAZIN KİMYASAL MADDELER, İLAÇLAR VE STEROİDLERLE TÜMEVARIMI :

Tecrübe hayvanlarında ALA sentetazın bazı maddeler ile tüme varabileceğini ilk gösterenler Granick ve Urata'dır (13).

Bu ve daha sonraki gözlemler karaciğer ALA sentetaz yapımının yaygın olarak kullanılan bir çok ilaç, insektisitler, karsinojenler, eksojen ve endojen steroidler ile arttığını göstermiştir. ALA sentetaz aktivitesinin artması var alan enzim aktivitesinin artmasına değil sentezinin artmasına bağlıdır (30).

İlaçlar ile veya hepatositlerdeki kültürlerde artabilen ALA sentetaz aktivitesinin hem ilavesi ile engellenebileceği (inhibisyon) gösterilmiştir (19,28). ALA sentetazın hem ile arasındaki negatif feed-back ilişkisini bilenler, ilaçlar ile ALA sen-

tetaz aktivitesindeki tümevarımın düzenlenmesinde hem in ilaçlar ile ilişkiye girerek beiki de hem yapımının baskıya alındığı savını ortaya atmışlardır. Teorikte, böyle «düzenleyici» bir biçimde, intrasellüler hem birikintisinin azalması, aşağıdaki mekanizmalar yardımıyla olabilir : 1. İlaçların hem sarfiyatını arttırmaları, 2. İlaçların hem katabolizmasını arttırmaları ve 3. İlaçların hem sentezini bozmaları.

Hepatosit içinde bir çok mekanizmalar hem kullanmak için birbirleriyle rekabet halindedirler. Hem, mikrosomal, mitokondrial ve sitosolik hemoproteinlerin yapımında kullanılmaktadır. Bu hemoproteinler için gerekli olan standart hem miktarı belirlenmiştir. Bu miktarların incelenmesinden de anlaşılmaktadır ki karaciğerde yapılan hem'in toplam miktarının büyük bir bölümünden sitokrom P 450 sorumludur.

Sitokrom P 450 nin konsantrasyonu bir çok lipofilik kimyasal maddelerin beraberliğinde artar ve beklenildiği gibi bu maddelerin ALA sentetazın aktivitesini arttırdıkları da gözlenmiştir. Bu ilaçlardan en klasik örnek fenobarbitaldir.

Bu maddelerin verilmesinden sonra ALA sentetaz aktivitesinin artması ilaçların detoksifiye edilmeleri için hemoprotein gereksinimindeki artıma ve hemoprotein gereksinimindeki bu artımın da hem sentezindeki artıma bağlı olabileceği şeklinde düşünmek yerinde olur (19,26).

SİTOKROM P 450 NİN TÜMEVARIMI

Sitokrom P 450 terimi bir grup mikrosomal karbon monoksit bağlayan hemoproteine verilen ad olup bunlar ilaç metabolizmasında terminal oksitleyici oksidaz olarak görev yaparlar.

Sitokrom P 450 sentezi için hem ve apoproteine gerek vardır (16). Sitokrom P 450 nin artımı hepatik RNA, protein ve hem sentezinin artımını takip eder (19). Zaten hem ve apoprotein sentezinin birbirine bağlılığı hemoglobin (15), sitokrom (4) triptofan oksijenaz (2) gibi hemoproteinlerin yapımında da gösterilmiştir. Sitokrom P 450 nin oluşmasında hem in rolü incelenmiş ve hem sentezinin P 450 nin yapımına etkisi olmadığı belirlenmiştir (8,19). Dolayısıyla sitokrom P 450 nin oluşmasındaki en önemli etmenin yine kendi apoproteininin oluşması olduğu anlaşılmıştır.

İlaçlara bağlı olarak sitokrom P 450 nin artımında, kendine özgü apoprotein serbest olarak depolanabilmektedir (5). Apoprotein sentezi hem sentezinden önce oluşmaktadır. Apositokrom P 450 nin oluşması, P 450 nin yapımında hız ayarlayan belli başlı etmen olup yapımı hem sentezine bağlı değildir. Tümevarım esnasında serbest apositokrom P 450 nin ortaya çıkışı «regulatuvar» hem birikintisinin azalmasından olabilir. Bu hem birikintisinin ise ALA sentetaz aktivitesine feed-back etkisi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla ALA sentetaz aktivitesindeki

steroidlere ve diğer ilaçlara bağlı olan bu artış, apositokrom P 450 deki artışa bağlanabilir (20).

Deneyssel porfiryalardan anlaşıldığı gibi, yağda eriyen bileşikler hem in intrasellüler konsantrasyonuna etki yaparlar. Bunu, ya hem sentezini enzimatik yoldan engelleyerek (griseofulvin) veya hem ve hemoproteinlerin harcanmasını artırarak yaparlar. Bu durum sitokrom P 450 nin başlangıçta azalmasına yol açar. Bu maddeler intrasellüler hem konsantrasyonunu düşürerek ALA sentetaz aktivitesini artırırılar.

ALA SENTETAZ TÜMEVARIMINI DEĞİŞİKLİĞE UĞRATAN ETMENLER

Birçok endojen ve eksojen etmenler, ALA sentetazın karaciğerdeki yapımını etkiler. Bunlardan önemlileri arasında glukoz, açlık, demir ve steroidler sayılabilir.

Karbonhidratların veya proteinlerin veya her ikisinin fazla miktarda alınmaları ALA sentetaz yapımını bloke etmektedir (3). Glukoz etkisi denen bu etki:nin mekanizması açığa kavuşmamıştır (23).

Glukozun ALA sentetaz yapımına olan etkisi bazı mikroorganizmalarda glukozun verilmesiyle elde edilen «katabolit represyonu» etkisinden kesinlikle farklıdır (33). Glukozun etkisinin sitosolik enzimin mitokondrial şekline dönüşümünü engeliemesi yoluyla olduğu ileri sürülmekle beraber bu durum kesin değildir (21). Açlık ALA sentetazın kimyasal yapımını arttırmaktadır. Bunun nedeni hem harcanmasındaki artış olabilir (27).

Ferrik şekildeki demirin ALA sentetaz yapımına sinerjistik etki yaptığı bildirilmiştir (16). Ferros demirin URO III kosentetaz ve URO dekarboksilaza engelleyici etki yaptıkları da yayınlanmıştır (18).

Steroidlerin, ALA sentetaz yapımını artırarak porfirin miktarını çoğalttıkları bildirilmiştir (14). Steroidlerin tesiri iki şekilde olabilir. Steroidler cAMP ye tersirle bunun ALA sentetaz aktivitesine izin vermesini temin edebilirler veya ALA sentetaz aktivitesini direk arttırabilirler (9). Az miktarlarda östradiol de enzim aktivitesinde dalgalanmalara yol açabilir (6).

ALA sentetaz ve ALA dehidraz, görünümleri, aktiviteleri ve etkilenişimleri, gelişme faktörleriyle tayin edilebilen enzimlerdir. Fetal hayatta, ALA sentetaz aktivitesi (deney hayvanlarında) adütlere nisbetle 4-10 defa daha aktif bulunmuştur (31). Fetal ALA sentetaz, ilaçlarla veya feed-back mekanizmasıyla hem tarafından regülasyona dirençlidir (31). Buna karşılık neonatal karaciğerde sitokrom P 450 miktarında ilaca bağlı değişiklikler gözlenmiştir (29). Yapılan deneyssel hayvan çalışmalarları, ALA sentetazın doğum sırasında hem ile represyona duyarlı hale geldiğini düşündürmektedir. Benzer gelişim evreleri ALA dehidraz için de bildirilmiştir.

ERİTROSİTER SERİ HÜCRELERİNDE HEM BİYOSENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

Daha evvelki başlıklar altında incelediğimiz hem sentezinin bütün halkaları, eritrositer seri hücrelerinde de husule gelmektedir (32). Olgun eritrositte mitokondrilerin kaybolması ile hem sentezinde sadece sitosolik enzimlerin rolü kalır. Hemoglobinin aerobik hayattaki önemli rolü nedeniyle eritrositlerin içindeki hem sentezi gayet yaygın ve iyi bir biçimde incelenmiştir. Bu olayda hem yalnız kendi sentezini kontrol etmekle kalmaz, çeşitli enzimleri kontrol ederek, globulin sentezini de ayarlar.

Eritrositer seri hücrelerinde hem sentezi için ALA sentetazın ayarlayıcı rolü kesin olmakla beraber hem ile aralarında feed-back mekanizmasına dayanan bir ayarlama olduğu son yıllarda şüphe ile karşılanmıştır (12). Bunun bir miktar var olduğu kabul edilmekle beraber son çalışmalar hem in demiri transferrinden ayrılmayı inhibe ederek kendi yapımını sadece kendisinin kontrol ettiği anlaşılmaktadır (24). Böylece hem in retikülosit hemi içinde glisin, ALA ve demir yamanmasıyla ilişkili olduğu anlaşılmıştır. Halen eksik olan feed-back mekanizmasının tamamının ortaya çıkarılmasıdır.

ALA sentetazın ayarlanmasında eritrositer seri hücreleriyle karaciğer hücreleri arasında başka farklılıklar da vardır. Her ne kadar hipoksi ve eritropoietin eritrositer seri hücrelerinde ALA sentetaz aktivitesini arttırırlarsa da bunlar karaciğer hücrelerine tesir etmez (10). Karaciğerde ALA sentetaz aktivitesini arttıran çeşitli lipofilik ilaçlar, eritrositer seri hücrelerinde, bu enzimi etkilemezler (10,22). Hem karaciğer ve hem de eritrositer seri hücrelerinde ALA sentetaz aktivitesini etkileyen tek ilaç steroidlerin 5 beta H konfigürasyonuna sahip olan grubudur (22).

HEMOGLOBİN SENTEZİNİN DÜZENLENMESİ

Hemoglobinin hem ve globin yarımlarının sentezi iyi anlaşılmıştır. Hem globin sentezini stimüle eder ve aynı zamanda globin sentezinin başlaması için gereklidir (15). Hem etkisi diye bilinen olay poliribozomların aktivite, hacim ve sayısının korunması ve sitoplazmik DNA ve RNA polimerazların inhibe edilmesidir.

Hemin in protein sentezi üzerindeki etkisi sadece eritrositer seri hücrelerine veya globin yapımına münhasır kalmaz, daha birçok ve hatta hem veya hemoprotein sentezi ile ilgili olmayan proteinleri de kapsar. Tavuk embryo çalışmalarıyla eritrositer serinin genç hücrelerinde hem sentezinin globin sentezini de-represe ederek hemoglobin sentezini başlatabileceği gösterilmiştir (11).

DİĞER DOKULARDAKİ HEM BİYOSENTEZİ

Hem sentezinin karaciğer ve eritrositer seri hücreleri dışında da olabileceği gösterilmiştir. Çeşitli enzim aktiviteleri sıçan böbreği, Harderian bezi, fare dalağı, beyin dokusu, lenfositler, kültürdeki fibroblastlar ve daha birçok dokuda gösterilmiştir (21).

KAYNAKLAR

- 1 - Barnes R ve ark : Ferrochelataze and delta-aminolaevulate synthetase in brain, heart, kidney and liver of normal and porphyric rats, *Biochem J* 124 : 633-641, 1971
- 2 - Badawy A, Evans M : The regulation of rat liver tryptophan pyrrolase by its cofactor haem, *Biochem J* 150 : 511-523, 1975
- 3 - Bonkowsky HL ve ark : The glucose effect in rat liver, *Biochim Biophys Acta* 230 : 561, 1973
- 4 - Colleran EM, Jones OT : Studies on the biosynthesis of cytochrome c, *Biochem J* 134 : 84, 1973
- 5 - Correia MA, Meer UA : Apocytochrom P 450 : Reconstitution and functional cytochrom with hemin in vitro, *Proc Natl Acad Sci USA* 72 : 400, 1975
- 6 - De Matteis F, Sparks RG : Iron dependent loss of liver cytochrome P 450 haem in vivo and in vitro, *F.E.B.S Mektup* 29 : 141, 1973
- 7 - Doyle D, Schimke RT : The genetic and developmental regulation of hepatic delta amino levulinate dehydratase in mice, *J Biol Chem* 244 : 5449 - 1969
- 8 - Druyan R, Kelly A : The effect of exogenous delta amino-laevulinate an rat liver haem and cytochromes, *Biochem J* 129 : 1095, 1972
- 9 - Edwards AM, Elliott WH : Induction of delta-aminolaevulinic acid synthetase in isolated rat liver cells by steroids, *J Biol Chem* 250 : 2750, 1975
- 10 - Falk JF, Porra RJ : The effects of oxygen concentration on porphyrin biosynthesis in chicken erythrocyte preparations, *Biochem J* 90 : 60, 69, 1964
- 11 - Glass J, Lavidor M, Robinson SH : Studies of murine erytroid cell development, *J Cell Biol* 65 : 298, 1965
- 12 - Granick S, Sass S : Delta-Aminolaevulinic acid synthetase and control of heme and chlorophyll biosyntheses, *Metabolic Regulation kitabından*, Ed. Vogel, s : 77, Academic Press, New York, 1971
- 13 - Granick S, Urata G : Increase in activity of delta aminolaevulinic acid synthetase in liver mitochondria induced by feeding of 3,5-dicarbethoxy-1,4-dihydrocyllidine, *J Biol Chem* 238 : 821-829, 1963
- 14 - Granick S : The induction in vitro of the synthesis of delta-aminolaevulinic acid synthetase in chemical porphyria, *J Biol Chem* 241 : 1359-1368, 1966
- 15 - Grayzel AI, Hörcher P, London IM : The stimulation of globin synthesis by heme, *Proc Natl Acad Sci USA* 55 : 560, 1966
- 16 - Jacob ST, Scharf MB, Vessel ES : Role of RNA in induction of hepatic microsomal mixed function oxidases, *Proc Natl Acad Sci USA* 71 : 704, 1974
- 17 - Kurashima Y, Hayashi N, Kikuchi G : Mechanism of inhibition by hemin of increase of delta-levulinate synthetase in liver mitochondria, *J Biochem* 67 : 863, 1970
- 18 - Kushner JP, Lef GR, Nacht S : The role of iron in the pathogenesis of porphyria cutanea tarda : An in vitro model, *J Invest* 51 : 3044, 1972

- 19 - Marver HS : The role of heme in the synthesis and repression of microsomal protein, *Microsomes and drug Oxidations* kitabından, Ed. JR Gillette, Academic Press, 1966
- 20 - Maxwell JD, Meyer UA : Effect of lead in hepatic delta-amino-levulinic acid synthetase activity in rats, *Eur J Clin Invest* 6 : 373, 1976
- 21 - Meyer URS A, Schmid R : The porphyrias, Genetic basis of metabolic disease kitabından, chap : 50, Mc Graw Hill, New York, 1978
- 22 - Mizoguchi H, Levere RD : Enhancement of heme and globin synthesis in cultured human marrow by certain 5 beta H steroid metabolites, *J Exp Med* 134 : 1501, 1971
- 23 - Pinelli A ve ark : Delta-Aminolevulinic acid synthetase induction, *Biochem. Pharmacol* 25 : 632, 1976
- 24 - Ponka P, Neuwirt J, Borova J : The role of heme in the release of iron from transferrin in reticulocytes, *Enzyme* 17 : 91, 1973
- 25 - Ptashne M : Specific binding of the delta phage represor to delta DNA, *Nature (Lond)* 214 : 232, 1967
- 26 - Remmer H : The role of liver in drug metabolism, *Am J Med* 49 : 617, 1970
- 27 - Rose JA, Heliman ES, Tschudy DP : Effect of diet on the induction of experimental porphyria, *Metabolism* 10 : 514, 1961
- 28 - Sinclair RP, Granick S : Heme control of synthesis of delta-aminolevulinic acid synthetase in cultured chick embryo liver cells, *Ann NY Acad Sci* 244 : 509, 1975
- 29 - Song CS ve ark : Influence of postnatal development on drug induced hepatic porphyria and the synthesis of cytochrome P 450, *J Exp Med* 134 : 1349, 1971
- 30 - Whiting MS, Granick S : Delta-Aminolevulinic acid synthetase from chick embryo liver mitochondria, *J Biol Chem* 251 : 1349, 1976
- 31 - Woods JS, Dixon RI : Studies of the perinatal differences in the activity of hepatic Delta-Aminolevulinic acid synthetase, *Biochem Pharmacol* 21 : 1735, 1972
- 32 - Vavra JD, Poff SA : Heme and porphyrin synthesis in sideroblastic anemia, *J Lab Clin Med* 69 : 904, 1967
- 33 - Zubay G, Schwartz D : Mechanism of activation of catabolite sensitive genes, *Quart Biol* 35 : 433, 1970