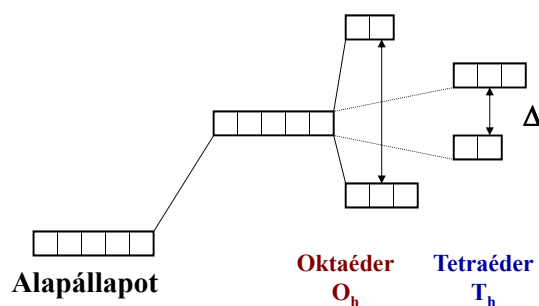


Koordinációs kémiai ismeretek

1. Alapfogalmak: (lásd szerves kémia II.)

- képződés:** Lewis sav-bázis reakció
 ligandum: bázis fémoon: sav
- egyensúly:** lépcsőzetes (szukcesszív)
- kinetika:** labilis és inert komplexek
- koordinációs szám:** 2 – (10)
 létfontosságú elemekkel: (2), 4, 6
- koordinációs geometria:** 4 – tetraéder/négyzet,
 6 – oktaéder
- kompleképződés hatásai:**
 szín és mágneses tulajdonságok
 (elektrosztatikus kristálytérelmélet)
 redoxipotenciál változása:
 (főleg $\text{Fe}^{3+}/\text{Fe}^{2+}$ és $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ rendszerek)

Elektrosztatikus kristálytérelmélet

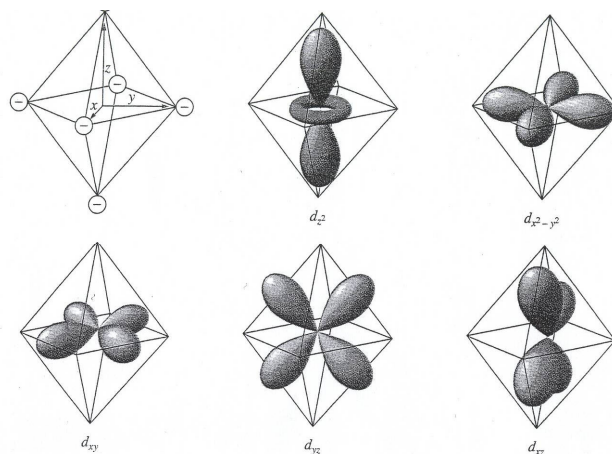


d-pályák energiakülönbsége: $\Delta = \text{kristálytélerősség}$
 $\Delta(O_h) > \Delta(T_h)$

Spektrokémiai sor: (a Δ növekvő értéke alapján)

$\text{I}^- < \text{Br}^- < \text{S}^{2-} < \text{Cl}^- \sim \text{SCN}^- < \text{N}^{3-} < \text{F}^- < \text{OH}^-$
 $< \text{oxalát} < \text{H}_2\text{O} < \text{NH}_3 \sim \text{piridin} < \text{en} < \text{bipiridin} < \text{CN}^- \sim \text{CO}$

A „d” atompályák töltéssűrűség eloszlása I.



A komplexek színe és mágneses viselkedése I.

Szín: elnyelés a látható fény tartományában

$$400 \text{ nm} < \lambda < 800 \text{ nm}$$

(viszonylag kis energia – felhasadt d-d sávok)

d¹- d⁹ színes komplexek

pl. *Cr(III) – d³, Fe(II) – d⁶, Cu(II) – d⁹, stb.*

de d⁰ és d¹⁰ színtelen

(pl. *Ca(II), Ti(IV), Zn(II), stb.*)

Intenzív színes vegyületek: pl. MnO₄⁻ (ibolya)

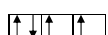
O → Mn(VII) töltésátviteli sáv, CT)

A komplexek színe és mágneses viselkedése II.

Mágneses viselkedés: ↑ : paramágneses ↑↓: diamágneses

A kristálytérerősség (Δ) és spinpárosítási energia (P) viszonya:
pl. oktaéderekes komplexek esetén: *d⁶ elektronkonfiguráció*

$$\Delta < P$$



$$S = 2$$

nagy spinszámú
komplex

$$\Delta > P$$



$$S = 0$$

kis spinszámú
komplex

2. Komplexképződés biológiai rendszerekben (multi)komponensű rendszer



A komplexek típusai:

törzs (parent): MA, MA_n

többszámú: M_nA (A – hídligandum)

protonált: MHA (multifunkciós ligandummal)

MH₁A (koordinált H₂O – hidroxokomplex vagy „A”-ligandum fémion indukált deprotonálódása)

vegyesligandumú: MAB

Komplexek reakciói:

sav-bázis: proton-leadás/felvétel

redoxi: fémion vagy koordinált ligandum redoxireakciói

koordinált ligandum egyéb reakciói: templáthatás,
konformációváltozás, stb.

3. Donoratomok a biológiai rendszerekben heteroatomok nemkötőelektronpárral: O, N, S, (Se)

- oxigéndonor ligandumok:

alkoholok: R-OH, (pl. szénhidrátok)
éterek: R-O-R (pl. szénhidrátok)
karbonilvegyületek: -CO- (pl. fehérjék)
fenolok: Ar-OH (pl. polifenolok)
karboxilátok: -COOH (pl. karbonsavak, aminosavak)
O-heterociklusok: (furán, ..)

- nitrogéndonor ligandumok:

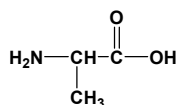
aminok: R-NH₂ (pl. aminosavak)
amidok: -CONH- (pl. peptidkötés)
N-heterociklusok: (pirrol, piridin, imidazol,...)

- kéndonor ligandumok:

tiolvegyületek/diszulfidok: RSH/R-S-S-R (pl. cisztein-cisztin)
tioéterek: R-S-R (pl. metionin)
kéntartalmú heterociklusok: (pl. tiofén,..)

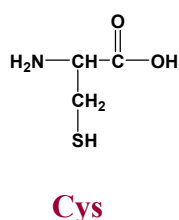
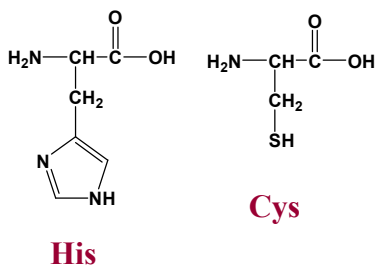
4. A bioligandumok főbb csoportjai és komplexképző sajátságai

- aminosavak koordinációs kémiája:



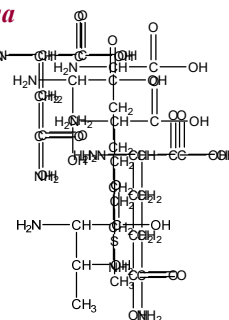
a/ aminosavak egyéb funkciós csoport nélkül:
Gly, Ala, Phe,....

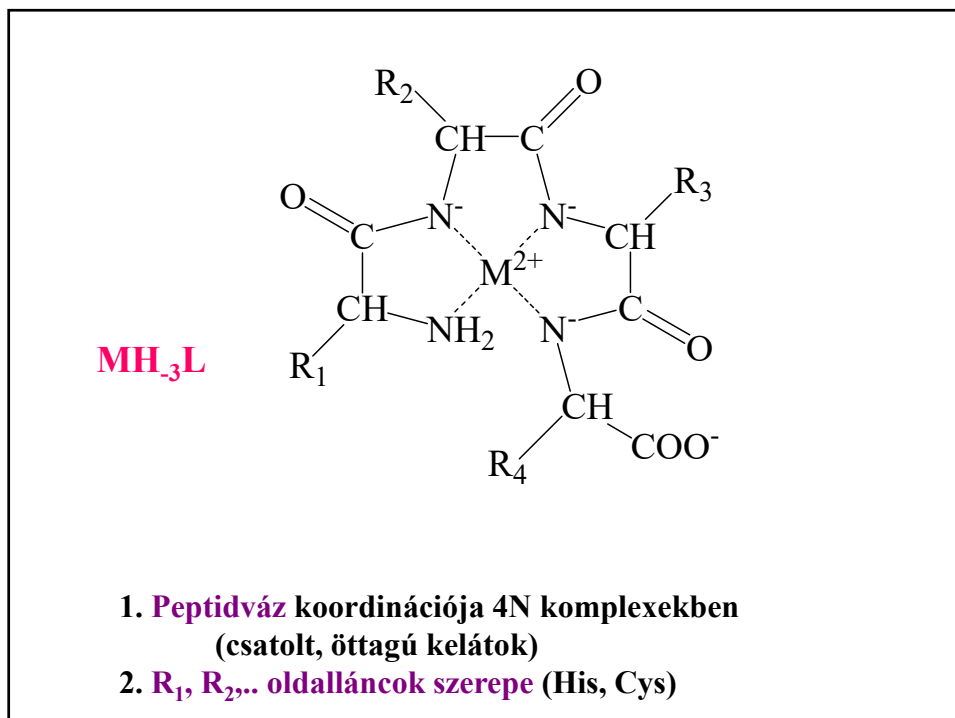
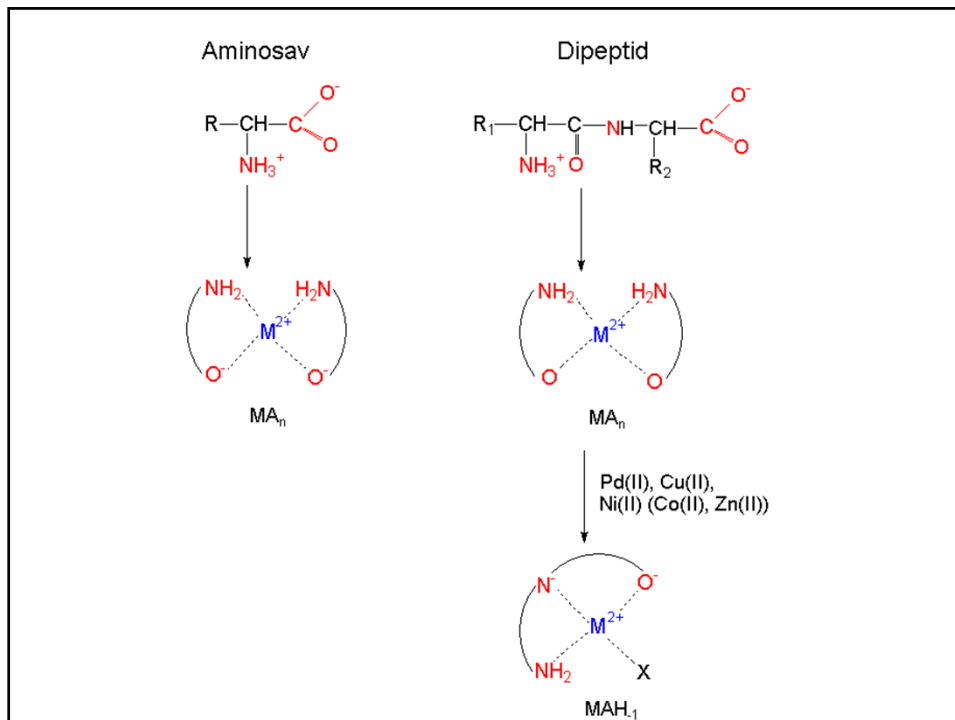
5-tagú kelátgyűrű (NH₂,COO⁻)-koordináció



b/ aminosavak 3 funkciós csoporttal:
2 kelátgyűrű kialakulása

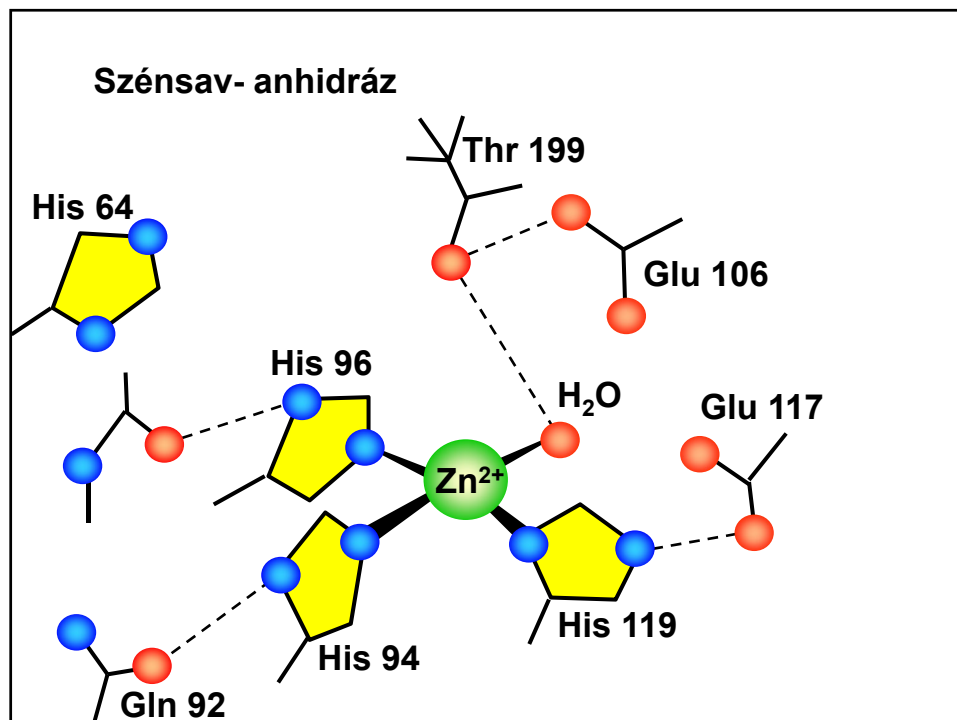
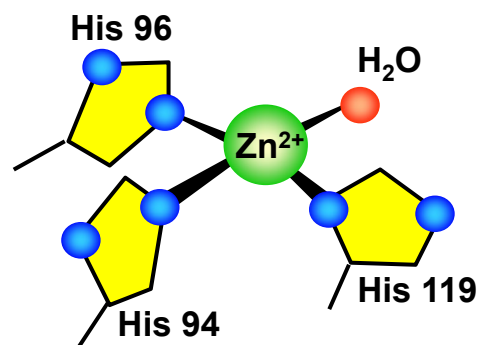
alkohol-OH: Ser, Thr
karboxilát: Asp, Glu,
amid: Asn, Gln
amin: lizin, ornitin
kén: Cys, Met
imidazol-N: His





- fehérjék koordinációs kémiája:

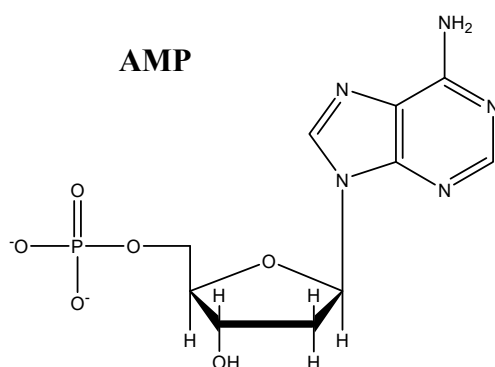
*(a ligandumnak előre meghatározott szerkezete van)
kelátképződés általában másodlagos
oldallánc donortatomok független koordinációja
pl. szénsav-anhidráz enzim szerkezete:*



Szénsav- anhidráz



- Nukleinsavak és alkotórészeik koordinációs kémiája



lehetséges kötőhelyek:

- nukleinbázis:
purin (adenin/guanin)
pirimidin (citozin/uracil/timin)
- cukor: ribóz vagy
dezoxiribóz
- foszfát

Jellemzők: kelátképződés nem lehetséges →
makrokelát vagy „hurok”-szerkezetek kialakulása

Fémionszelektivitás:

Nukleinbázis: „lágý” fémionok: pl. Pt biológiai szerepe
Foszfát: „kemény” fémionok: pl. Ca, Mg,...

DNS/RNS különbözése: cisz-OH csoportok → kelát

- Metalloporfirinek és rokonvegyületeik

Összetétel/szerkezet:

Természetes eredetű, N-donoratomot tartalmazó, makrociklusos komplexképzők:

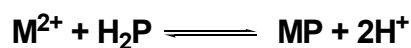
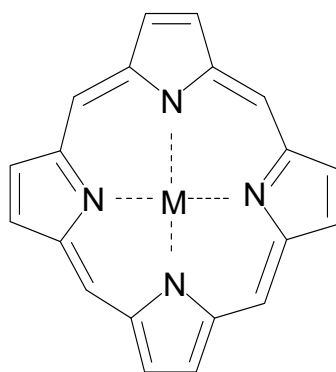
porfin-, klorin-, corrin-, corfin-vázat tartalmazó vegyületek

4 pirrol- (vagy indol-) gyűrű csatolt, konjugált vagy részben konjugált rendszerben
(*legjelentősebb: tetrapirrol vegyületek*)

Komplexeik stabilitása:

Nem felel meg a szokásos stabilitási sornak, alapvető a fémion és a makrociklus belső ürege méretének viszonya.

Metalloporfirinek



Stabilitási sor:

$Mg(II) < Zn(II) < Cu(II) < Fe(II) < Ni(II) < Pd(II) < Pt(II)$

N = 4 (Ni(II), Pt(II), Pd(II)) - minden koordinációs hely foglalt
N = 6 (Fe(II), Co(II), Mg(II), Zn(II)) - axiális kötőhely

Kompleképződés egyéb bioligandumokkal

- **szénhidrátok: sok –OH csoport**

savas/semleges közegben gyenge komplexképzők
alkalmas lehet a fémionok bevitelére
(hidrolízis visszaszorítása/gyógyászati alkalmazások)

- **zsírok, olajok: kevés funkciós csoport**

nagyon gyenge komplexképzők

Összegzés:

Legjobb komplexképzők: aminosavak/peptidek/fehérjék
és makrociklusok

→ enzimek, koenzimek, prosztetikus csoportok

További kölcsönhatások:

redoxi és sav-bázis kölcsönhatások vitaminokkal,
hormonokkal és egyéb kismolekulákkal

Koordinációs kémiai vizsgálómódszerek I.

1. Összetétel meghatározása:

- szilárd fázis: elemanalízis
- oldategyensúlyi vizsgálatok (*stabilitási állandó meghatározása*)
(*potenciometria, egyéb technikák → valamely komponens koncentrációjának mérése*)
- tömegspektrometria

2. Kinetika:

- lassú szubsztitúció (inert komplexek):
klasszikus analitikai módszerek →
valamely komponens koncentrációjának mérése)
- gyors szubsztitúciós folyamatok (labilis komplexek):
stopped flow, T-jump és relaxációs módszerek (pl. NMR).

Koordinációs kémiai vizsgálómódszerek II.

3. Szerkezetvizsgáló módszerek:

a/ optikai spektroszkópai módszerek:

- UV-látható spektrofotometria
(*d-d átmenetek, töltésátviteli (CT) és ligandumsávok*)
- cirkuláris dikroizmus, (CD, *optikailag aktív vegyületek*)

b/ mágneses módszerek:

- mágneses momentum (*kis- és nagyspinszámú komplexek*)
- ESR (EPR) spektroszkópia (*pl. Cu²⁺, Mn²⁺, VO²⁺,...*)
- NMR spektroszkópia (*¹H, ¹³C, ligandumsávok*)
multinukleáris NMR: ¹⁵N, ¹⁷O, ¹⁹F, ²⁷Al, ⁵¹V, ¹¹³Cd, ¹⁹⁵Pt,..

c/ egyéb módszerek:

- Mössbauer spektroszkópia: (*pl. Sn, Fe...*)
- egykristály röntgendiffrakció
- tömegspektrometria

Enzimek I.

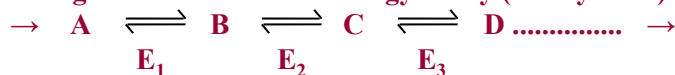
1. Fogalom: Az enzimek a biológiai rendszerek katalizátorai

2. Jelentőség:

kémiai folyamat: $A \rightleftharpoons B$

az egyensúly beállítását a katalizátor gyorsítja, de az [A], [B] egyensúlyi koncentrációk nem változnak

biológiai rendszer: stacioner egyensúly (steady state)



$[A]_{\text{stat}}, [B]_{\text{stat}}, [C]_{\text{stat}} = f(E_1, E_2, \dots, E_n)$

A stacioner egyensúlyi állapotban mért koncentráció nem azonos a termodinamikai egyensúlyban mérhető értékekkel, hanem a sebességek (enzimek) függvénye.

→ A rendszer állandó változásban van, „tart” az egyensúly felé.

Enzimek II.

3. Enzimek elnevezése:

folyamat + áz

- pl. peptidáz (peptidhidrolízis)
 karboxipeptidáz (C-terminus irányából)
 (+ enzimkatalógus: EC x.y.z.w.
 pl. EC 6.3.1.2. glutaminszintetáz)

4. Enzimek osztályozása:

<u>osztály</u>	<u>reakciótípus</u>
oxidoreduktázok	redoxireakciók
transzferázok	atom-, atomcsoport átvitel
hidrolázok	hidrolízis
liázok	hasítás (nem hidrolitikus)
ligázok	összekapcsolás
izomerázok	izomer átrendeződés

Enzimek III.

4. Szelektivitás: általában nagy

hatáspecifitás: a kémiai reakciók egy adott típusának katalízise (pl. karboxipeptidáz)

szubsztrátspecifitás: az adott folyamatban is csak a szubsztrátok meghatározott körére terjedő specifitás (pl. karboxipeptidáz-A: csak hidrofób oldalláncú szubsztráttal működik)

5. Összetétel: egyszerű vagy összetett fehérje

egyszerű fehérje: $M \geq 10.000$ (≥ 100 aminosav)

összetett fehérje: fehérje + proszтетikus csoport vagy koenzim

prosztetikus csoport: reverzibilisen nem elválasztható

(pl. hem, biotin, sok fémion, Cu, Fe,..)

koenzim: önállóan is létező biomolekula

(pl. NAD, ATP, Mo-co, egyes fémionok, Ca, Mg, Zn,...)

[ribozimok: RNS alapú enzimek]

Enzimek IV.

6. Metalloenzimek: összes enzim ~ 30 %-a

- fémion kötődése:

prosztetikus csoport (pl. hem, Fe, Cu,...)

koenzim: (pl. B₁₂, Mo-co, Ca, Mg, Zn,

- fémion szerepe:

aktív centrum: közvetlen kölcsönhatás a szubsztráttal.

jellemzők: torzult és telítetlen koordinációs

geometria (nagy energiájú állapot)

(pl. szénsav anhidráz(Zn), karboxipeptidáz(Zn),

szuperoxid diszmutáz(Cu))

szerkezetalakító (stabilizáló): a fémion rögzíti a fehérje

konformációját (térszerkezetét), általában telített

koordinációs geometria.

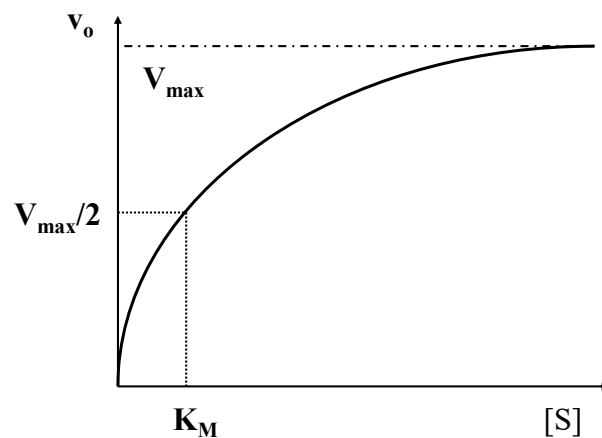
(pl. alkohol-dehidrogenáz (Zn), szuperoxid diszmutáz

(Zn),

Az enzimreakciók kinetikája I.

1. Kinetikai modell: Michaelis-Menten

Alapfeltevés: Az enzimkatalizált reakciók kezdeti sebessége (v_0) a szubsztrátkoncentráció ([S]) függvényében telítési görbe szerint változik.

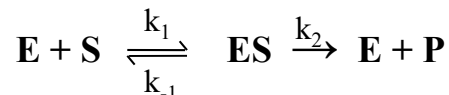


Az enzimreakciók kinetikája II.

Az előző görbe leírására alkalmas általános egyenlet:

$$v_o = \frac{a \cdot [S]}{b + [S]} \quad a = V_{\max} \quad b = K_M$$

Ennek értelmezése a **stacioner egyensúly** (steady state) feltételezésével lehetséges:



azaz a termék (P) képződése egy **enzim-szubsztrát komplex (ES)** képződésén keresztül valósul meg.

Ha a szubsztrát koncentráció kellően nagy ($[S] \gg [E_0]$)

az ES koncentrációja időben állandó, azaz képződésének és bomlásának sebessége megegyezik:

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1 \cdot [E] \cdot [S] \quad - \frac{d[ES]}{dt} = (k_{-1} + k_2) \cdot [ES]$$

Az enzimreakciók kinetikája III.

A stacioner egyensúly feltételezése alapján:

$$\frac{d[ES]}{dt} = - \frac{d[ES]}{dt} \quad k_1 \cdot [E] \cdot [S] = (k_{-1} + k_2) \cdot [ES]$$

Az enzim összes koncentrációjának és a termékképződés sebességi egyenletének figyelembevételével:

$$[E] = [E_0] - [ES] \quad v_o = k_2 \cdot [ES]$$

Matematikai átrendezés után a kezdeti sebességre az alábbi formula adódik:

$$v_o = \frac{k_2 \cdot [E_0] \cdot [S]}{S + \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}} \quad \begin{array}{l} \text{A kezdeti sebesség maximális, ha } [ES] = [E_0] \\ V_{\max} = k_2 \cdot [E_0], \text{ azaz a tapasztalati egyenletben:} \end{array}$$

$$a = k_2 \cdot [E_0] = V_{\max} \quad \text{és} \quad b = K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

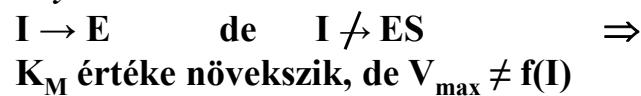
Enzimreakciók gátlása I.

1. Reverzibilis gátlás:

(*I*: inhibitor, *E*: enzim, *S*: szubsztrát)

a/ kompetitív gátlás:

az inhibitor és a szubsztrát versengenek az enzim aktív helyeiért



K_M értéke növekszik, de $V_{max} \neq f(I)$

b/ nemkompetitív gátlás:

az inhibitor az enzim-szubsztrát komplexszel is kölcsönhatásba lép

(a V_{max} értéke is csökken)

Enzimreakciók gátlása II.

2. Irreverzibilis gátlás:

Erős (kovalens) kapcsolat az inhibitor és az enzim között, amit a szubsztrát gyakorlatilag nem tud megbontani.

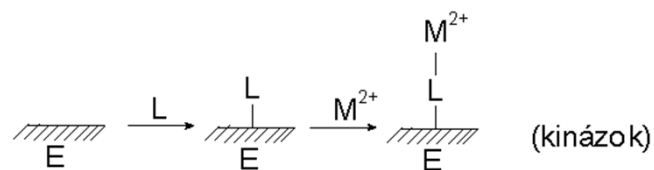
Ha $[I] > [E]$ az enzimaktivitás teljesen megszűnhet.

A nehézfémek és kelátképzők egyaránt igen gyakori inhibitorok lehetnek.

Enzimreakciók mechanizmusa (metalloenzimek)

*A metalloenzimek részvételével végbemenő folyamatok mechanizmusát a következő 3 alaptípus köré csoportosíthatjuk:
(L: szubsztrát, aktivátor vagy inhibítor)*

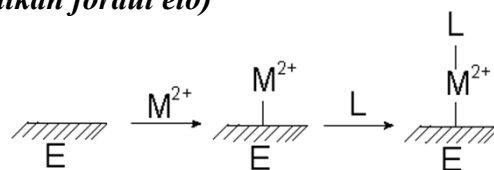
1. Ligandumhidas (vagy szubsztráthidas)



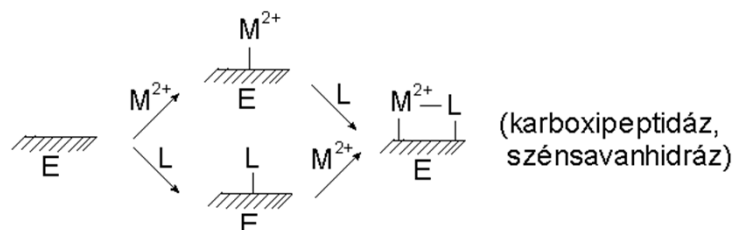
*A fémion nincs közvetlen kölcsönhatásban az enzimmal,
de az enzim-szubsztrát aktiválásához szükséges.
Pl. kinázok: foszforilálás Mg-ATP részvételével)*

2. Fémhidas

*a/ A szubsztrát csak a fémmel van közvetlen kölcsönhatásban
(ritkán fordul elő)*

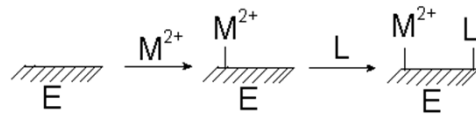


*b/ A szubsztrát az enzimmal és a fémmel is kölcsönhatásban van
(leggyakoribb forma)*



3. Enzimhidas

A fémion és a szubsztrát nincs közvetlen kölcsönhatásban, de a fémion kötődése a fehérjéhez szükséges a katalitikus aktivitás kiváltásához (szerkezetalakító)



(pl. alkohol dehidrogenáz)