



**TURKISH CHEMICAL SOCIETY**  
Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry  
Owned by the Turkish Chemical Society  
Correspondence e-mail: [jotcsa@turchemsoc.org](mailto:jotcsa@turchemsoc.org)  
Founded in February, 2014

## **MIMICKING THE SECONDARY SPHERE OF HOMOPROTECHUATE DIOXYGENASE (HPCD) ENZYME ACTIVE SITE; A THEORETICAL STUDY**

### **HOMOPROTEKOLAT DİOKSİJENAZ (HPKD) ENZİM AKTİF MERKEZİNİN İKİNCİL KOORDİNASYON ETKİLERİNİN KURAMSAL ANALİZİ**

Muhammed Buyuktemiz<sup>1</sup> and Yavuz Dede<sup>1\*</sup>

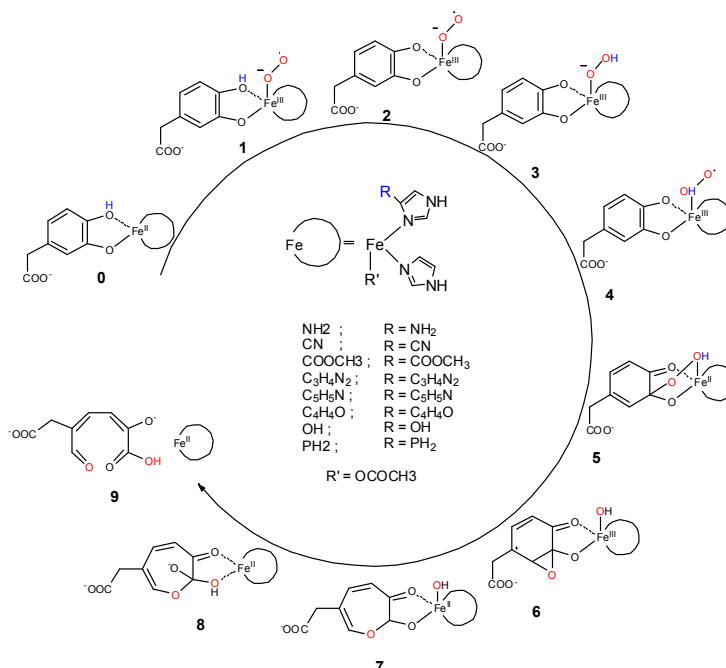
<sup>1</sup>Chemistry Department, Gazi University, Teknik Okullar, Ankara, Turkey

\*Corresponding author. [dede@gazi.edu.tr](mailto:dede@gazi.edu.tr)

## ABSTRACT

Fe-HPCD is a non-heme extradiol enzyme that operates in the oxidative ring opening pathways of aromatic compounds.[1,2] Recent studies showed that the proton transfer to afford **3** or **4** from **0** (Figure 1) is assisted by an His200 residue that is lying in the secondary sphere of HPCD active site.[3,4] Thus, the main role of His200 is acting as a Brønsted base.

Herein, we present a Density Functional Theory analysis of the energetics of a modified first coordination shell with the objective of mimicking the role of His200 by incorporation of various functional groups on one of the imidazole rings (Figure 1). The aim is to create a proton transfer agent that is adequate in terms of thermodynamic and kinetic parameters in comparison with the native protein environment. Figure 1 shows the reaction mechanism and possible functional groups capable to act as a proton shuttle.



**Figure 1:** Reaction mechanism and substitutions on axial ligands considered in this study.

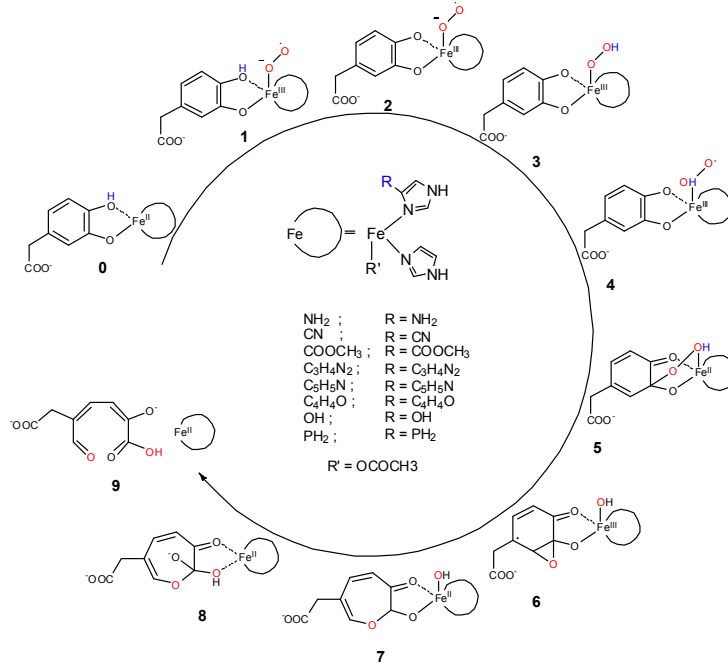
## Keywords

HPCD, DFT, Reaction Mechanism, enzyme center, secondary sphere.

## ÖZET

Fe-HPKD aromatik halkaların oksidatif halka açılımını gerçekleştiren, hem-olmayan (*non-heme*), bir enzimdir.[1,2] Önerilen reaksiyon mekanizmaları ve literatürdeki son çalışmalar, **0** nolu kompleksten **3** veya **4**'e (Şekil 1) erişimin ikincil koordinasyon küresinde bulunan His200 bazı aracılığı ile gerçekleştiğini öne sürmektedir. [3,4] Dolayısıyla, His200'ün reaksiyon mekanizmasında Brønsted bazı olarak rol oynadığı söylenebilir.

Araştırmamızda, Yoğunluk Fonksiyoneli Teorisi kullanılarak birinci koordinasyon küresinde bulunan imidazol halkalarına farklı fonksiyonel grupların eklenmesi ile ikincil koordinasyon küresindeki His200'ün görevinin taklit edilmesine çalışılacaktır (Şekil 1). Tasarlanan proton transfer gruplarının termodinamik ve kinetik parametreler açısından doğal enzim merkezindeki tepkime ile uyumlu olması hedeflenmektedir. Şekil 1'de reaksiyon mekanizması ve proton transferini gerçekleştirebileceği düşünülen fonksiyonel gruplar listelenmiştir.



**Şekil 1:** Reaksiyon mekanizması ve aksiyal ligandlar üzerine eklenmesi düşünülen fonksiyonel gruplar.

## Anahtar Kelimeler

HPKD, DFT, reaksiyon mekanizması, enzim merkezi, ikincil koordinasyon küresi.

**Kaynaklar / References**

- [1] J. D. Lipscomb. *Curr. Opin. Struct. Biol.* 18 (6), 644-649 (2008).
- [2] M. M. Mbughuni, M. Chakrabarti, J. A. Hayden, K. K. Meier, J. J. Dalluge, M. P. Hendrich, E. Münck, J. D. Lipscomb. *Biochemistry*, 50 (47), 10262-10274 (2011).
- [3] G. J. Christian, S. Ye, F. Neese. *Chem. Sci.*, 3 (5), 1600-1611 (2012).
- [4] G. Dong, S. Shaik, W. Lai. *Chem. Sci.*, 4 (9), 3624-3635 (2013).