

BIOLÓGIA ALAPJAI

Enzimes szabályozás

!!! Erősen ajánlott tanulási segédanyag, mert segíti a tárgy más fejezeteinek megértését, de a ZH-n így számonkérve nem lesz !!!

Dr. Bakos Vince – 2018/19. ősz



ENZIMEK

1833.: Sörfőzés kapcsán kezdtek el vele foglalkozni (csírázó árpa vizsgálata) – valamilyen anyag katalizátorként működik... (Berzelius, 1835.)

1850. körül: ez valamilyen N-tartalmú szervesanyag

1874.: első enzimgyártó cég (rennin – borjú gyomor enzimmel sav nélkül ki lehet csapni a tejfehérjét) – nem tudták, de csinálták.

1878.: Kühne először használja az „enzim” fogalmat

1897.: Buchner megdönti Pasteur vitalisztikus elméletét (kvarchomokkal kivonta a „sejtlevet” az élesztőből, és működött az erjesztés)

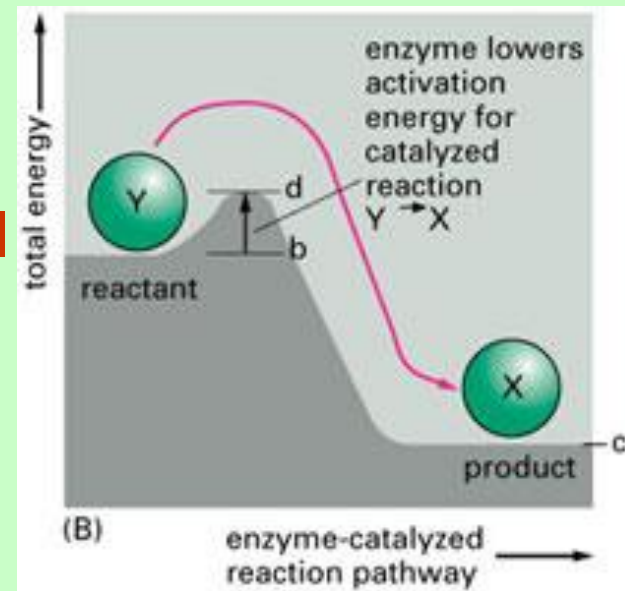


ENZIMSZINTŰ SZABÁLYOZÁS

Enzimek = biokatalizátorok

Katalizátor:

- az aktiválási energia csökkentésével meggyorsítja kémiai reakciót.
- Csak termodinamikailag lehetséges reakciót gyorsít
- Az egyensúlyt nem befolyásolja
- Kis mennyiségben is hatékony, mert a reakció után változatlan formába visszaalakul



Anyaguk: fehérje, bonyolult szerkezet (harmad-, negyedleges)



Enzimes reakciók

A reakció általános leírása:



Fogalmak:

Szubsztrát (S): a reakcióban átalakuló molekula.

Termék (P): a reakcióban keletkező molekula.

Koenzim: olyan reakciópartner molekula, amely egyes enzimes reakcióhoz nélkülözhetetlen.

Kötőhely, aktív centrum: az enzim felületének az a része, ahol a szubsztrát megkötődik, ill. átalakul (kb. 4-10 aminosavnyi régió)

Egy enzim csak egyféle típusú reakciót katalizál.

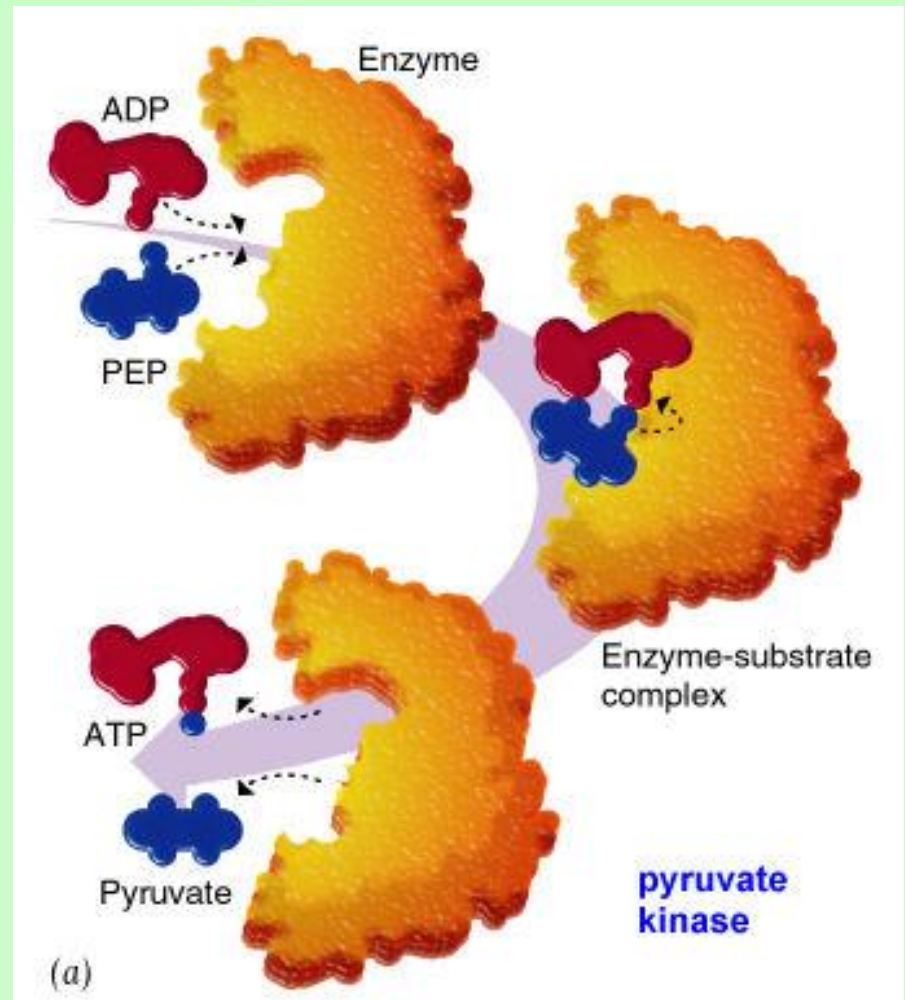


Enzimes reakciók 2.

A kötőhely specifikus: csak bizonyos molekulákat köt meg. A két molekula felülete (alakja, töltése) komplementer módon illeszkedik egymáshoz.

(KULCS - ZÁR)

Az enzim felületét az aminosav oldalláncok adják → egy aminosav eltérés is elronthatja.



Enzimes reakciók 3.

A specifitás szintjei:

- Csoportspecifitás: a szubsztrát egy bizonyos funkciós cso-portját köti meg és alakítja át, a molekula többi részét nem ismeri fel. (pl. lipáz: észterkötések)
- Régió-specifitás: molekula részletre specifikus
- Szubsztrát-specifitás: a teljes molekulát felismeri, csak egy-féle szubsztrátot alakít át
- Sztereo-specifitás: a királis (tükörkép) molekulák között is különbséget tesz, csak az egyik forma reakcióját katalizálja (az előző három mellett lehetséges)

Az enzimes reakció sebessége függ:

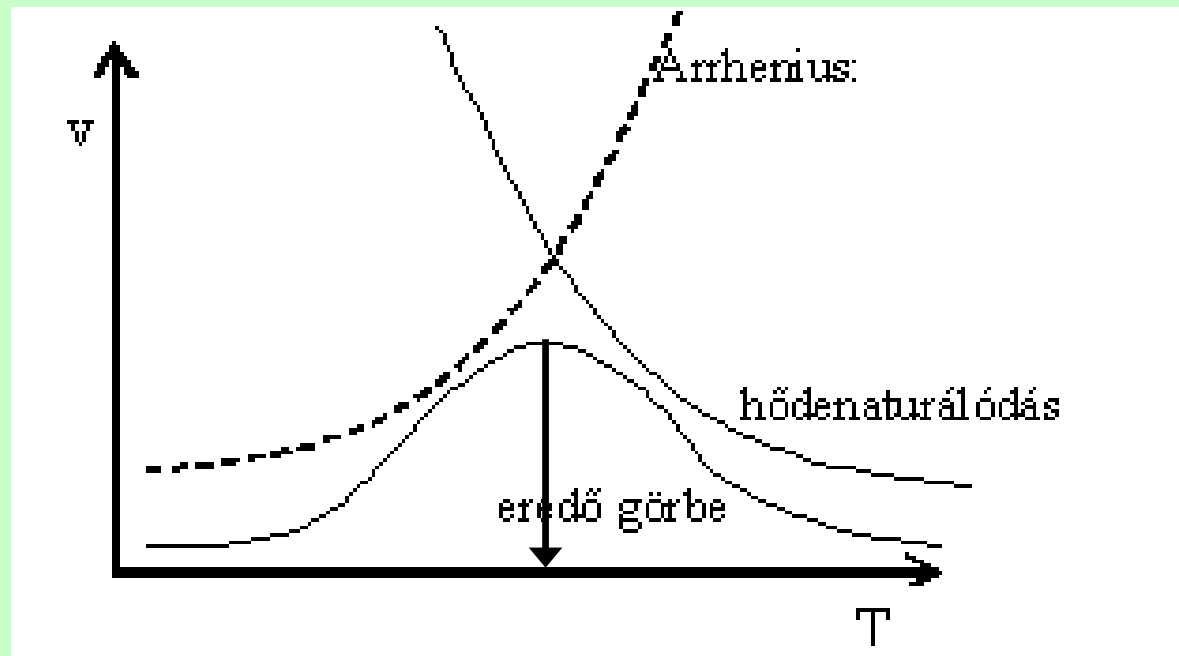
- hőmérséklet
- pH
- szubsztrát koncentráció
- enzim koncentráció
- inhibítorok



A hőmérséklet hatása

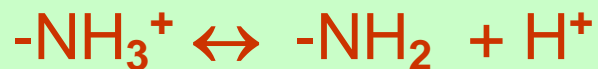
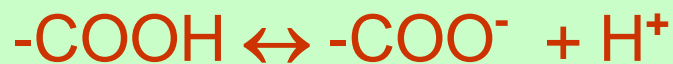
A reakciósebesség exponenciális kapcsolatban van a hőmérséklettel (Arrhenius), tehát gyorsul a reakció.

Magasabb hőmérsékleten viszont a fehérje denaturálódik, a reakció lassul. A két ellentétes folyamat eredőjeként az enzimes reakcióknak vagy egy optimális hőmérséklete, ahol a reakciósebesség a legnagyobb.

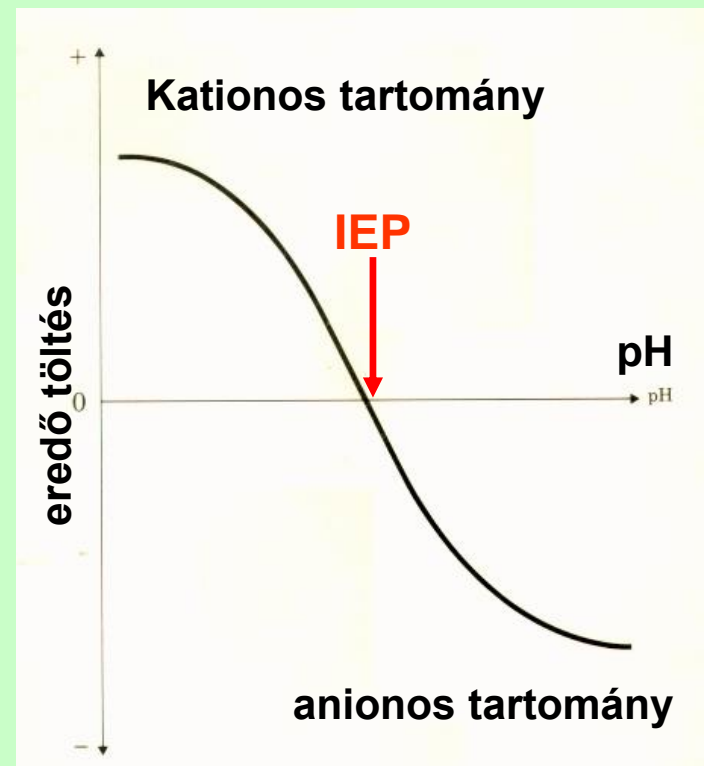


A pH hatása az enzimaktivitásra

A fehérjéken jó néhány karbonsav- és aminos csoportot tartalmazó oldallánc van. Ezek disszociáció-foka változik a pH-val:



Izoelektromos pont (IEP): az a pH érték, ahol a fehérje molekula eredő töltése nulla, kifelé semleges. (oldatból kicsaphatom a fehérjét)



A pH hatása az enzimaktivitásra 2.

Az aktív centrumban a felületi töltésmintázat komplementer a szubsztrátéval. Ha ez megváltozik – rosszabbul köti a szubsztrátot – lassul a reakció.

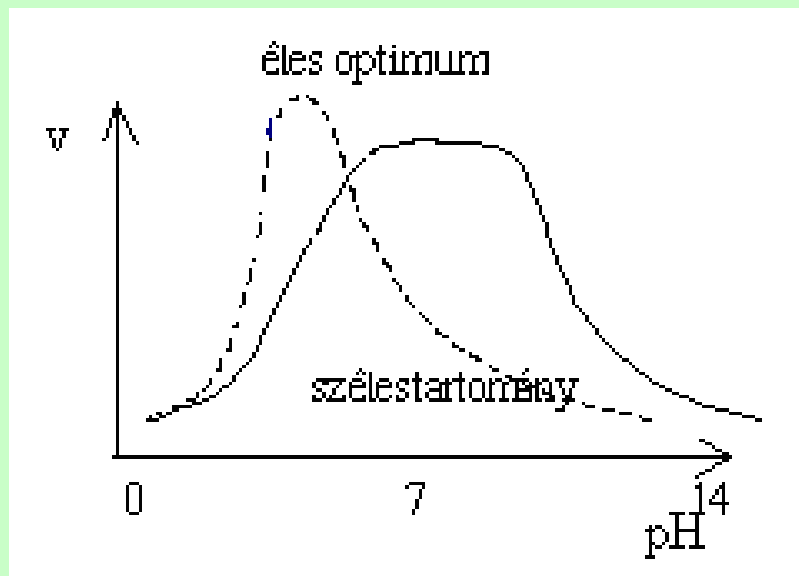
Szélsőséges pH-nál kicsi lesz a reakciósebesség (denaturálódás).

Optimális pH érték/tartomány

Eltérő pH a sejten belül:

mitokondrium terei

A szervezetben: gyomor



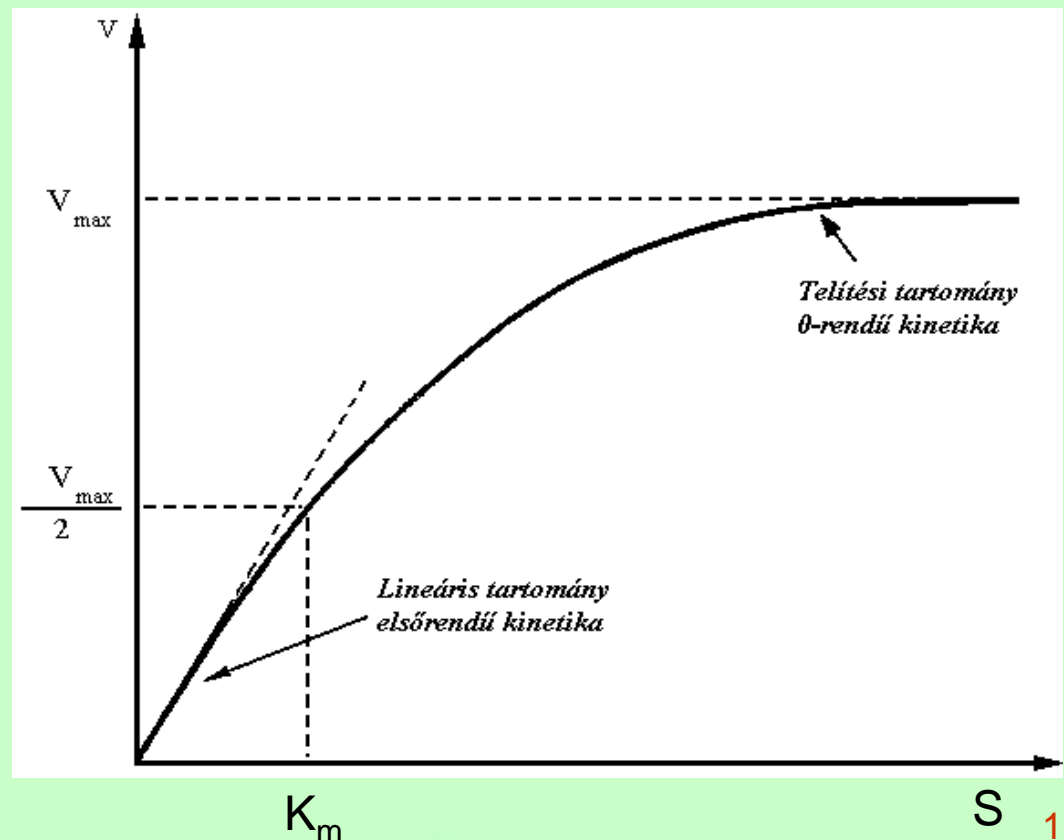
A szubsztrát koncentráció hatása

Ha több a szubsztrát → nagyobb valószínűséggel találkoznak az enzimmal → több alakul át → nagyobb reakciósebesség.

De van ennek egy felső határa → telítés

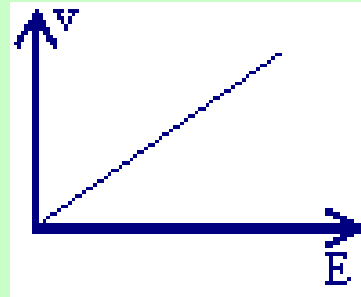
$$v = \frac{V_{\max} (S)}{K_m + (S)}$$

Michaelis-Menten egyenlet (1913.)



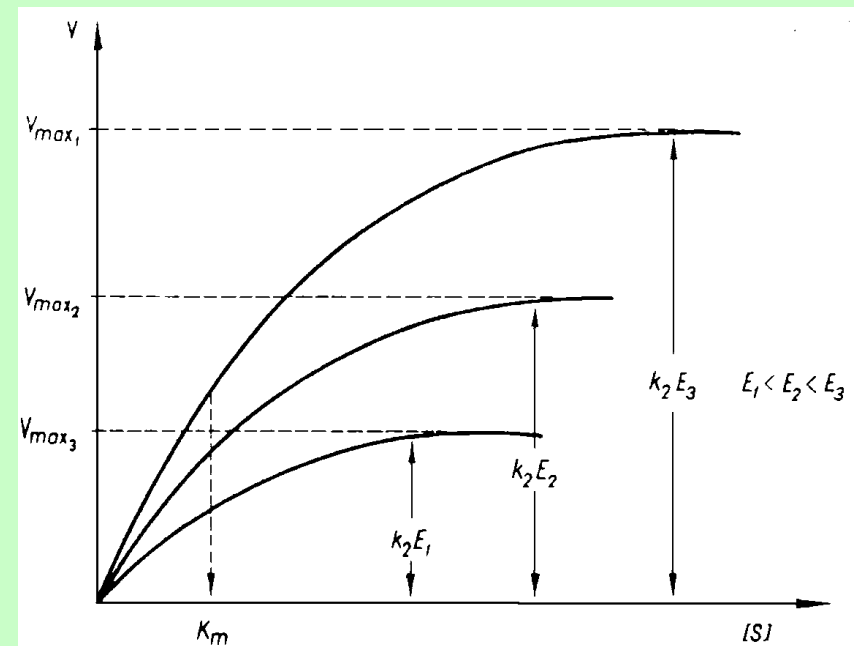
Enzim koncentráció hatása

Lineáris kapcsolat – $n \times$ több enzim – $n \times$ nagyobb v_{\max}



Ha nagy szubsztrátkoncentrációnál mérjük a reakció-sebességet, akkor a mért reakciósebesség (v_{\max}) arányos lesz az enzimkoncentrációval:

$$V = V_{\max} = k_2 (E)_t$$



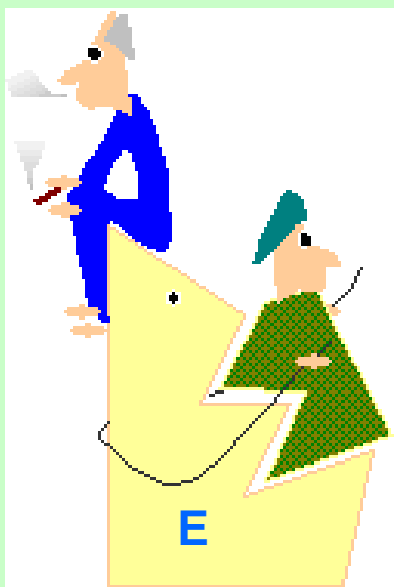
ENZIMMODULÁTOROK

Az enzimes reakció sebességét befolyásoló kémiai anyagok. Lehetnek:

Inhibitorok: reakciósebességet csökkentő, gátlóanyagok

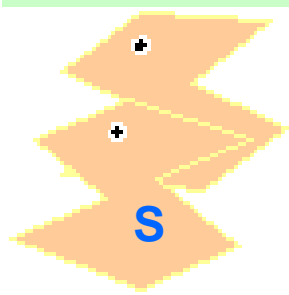
Aktivátorok: reakciósebességet növelő anyagok

Az inhibitorok hatásmechanizmusa eltérő lehet:

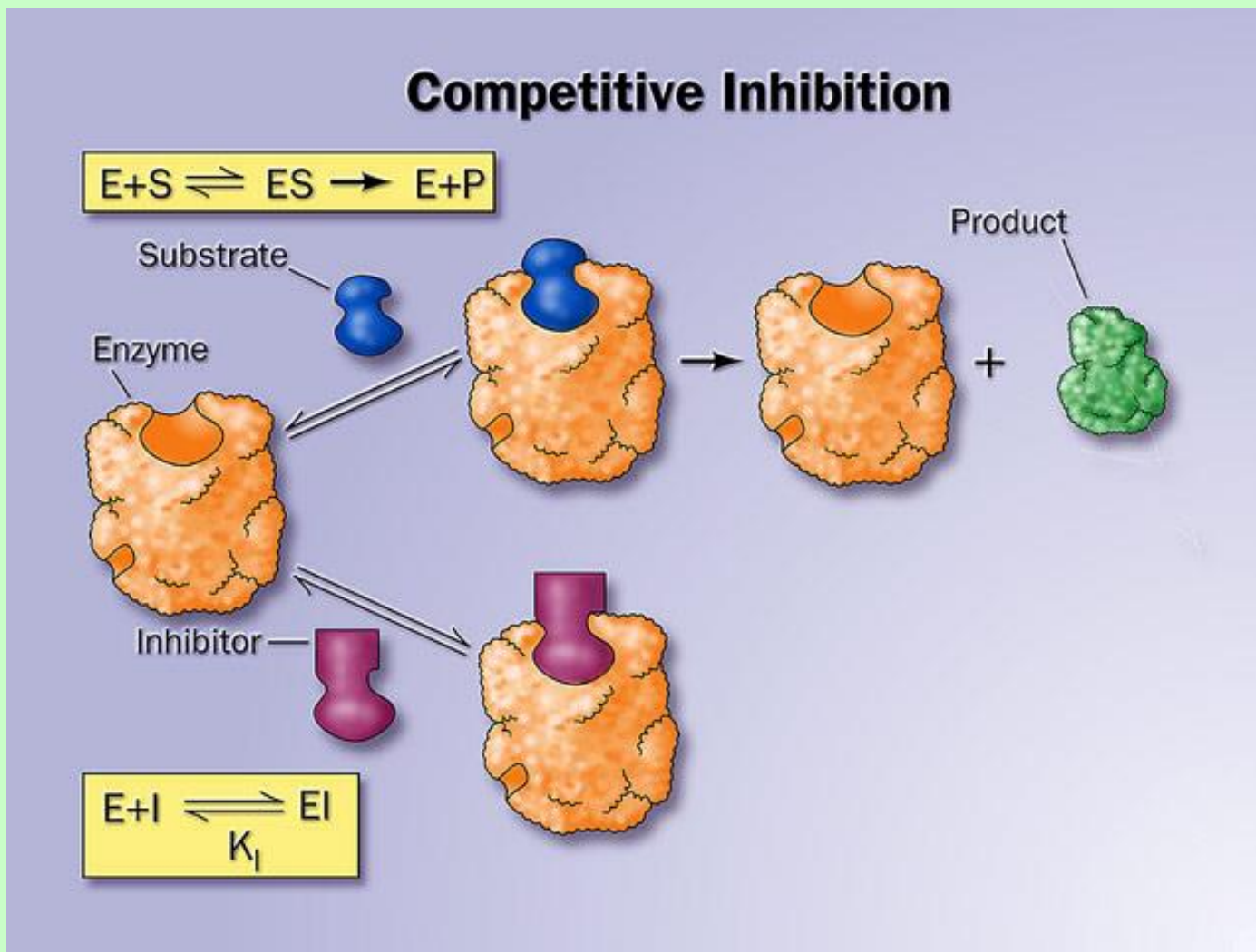


← nem kompetitív inhibitor

← kompetitív inhibitor (a szubsztrát helyére kötődik)



Kompetitív inhibítorok



Kompetitív inhibitorok

Ezek a molekulák nagyon hasonlítanak a szubsztráthoz, bekötődnek a helyére.

Ezt a vegyületcsoportot kompetitív inhibitoroknak nevezzük, mivel az I és S egymással verseng az enzim aktív centrumához történő kapcsolódásban. Ezen belül lehet:

Alternatív szubsztrát: az enzimes reakció végbemegy, alternatív termék keletkezik (Pl. alkohol-dehidrogenáz)

Valódi (dead end) inhibitor: a szubsztráthoz hasonló szerkezetű molekula, ami bekötődik az enzim aktív centrumába, de a reakció nem játszódik le. Lehet: - reverzibilis, - irreverzibilis

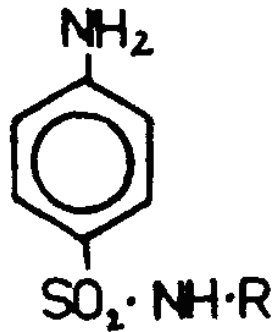


Kompetitív inhibítorok 2.

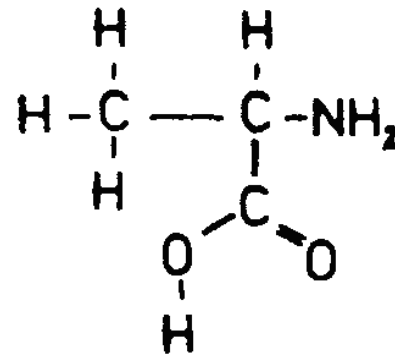
A gyógyszerek nagy része kompetitív inhibítorként hat:



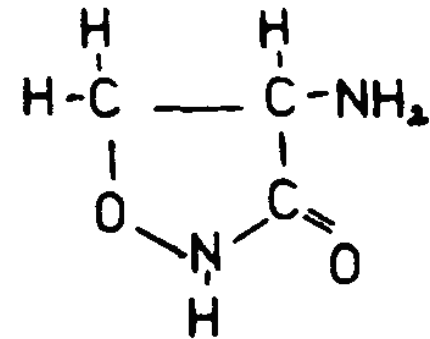
p-amino-
benzoésav
(metabolit)



szulfonamid
(gyógyszer)



Alanin
(metabolit)



Cikloszerin
(gyógyszer)



NEM KOMPETITÍV INHIBÍTOROK

Nem az aktív centrumban kapcsolódik, hanem valahol az enzim egy másik részén.

Az inhibitor nemcsak a szabad enzimmel, hanem az ES komplexszel is képes kombinálódni, ESI hármas komplexet hoz létre.

Megváltoztatja a fehérjemolekula-láncok térszerkezetét → megváltozik az aktív centrum szerkezete → a szubsztrát nem tud elreagálni → a reakció lelassul vagy leáll.

„Mérgezi” az enzimet, mintha kevesebb enzim lenne jelen.

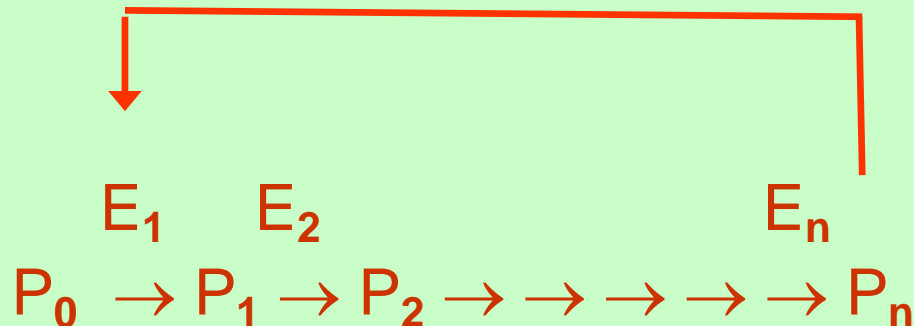
Pl.: nehézfémek



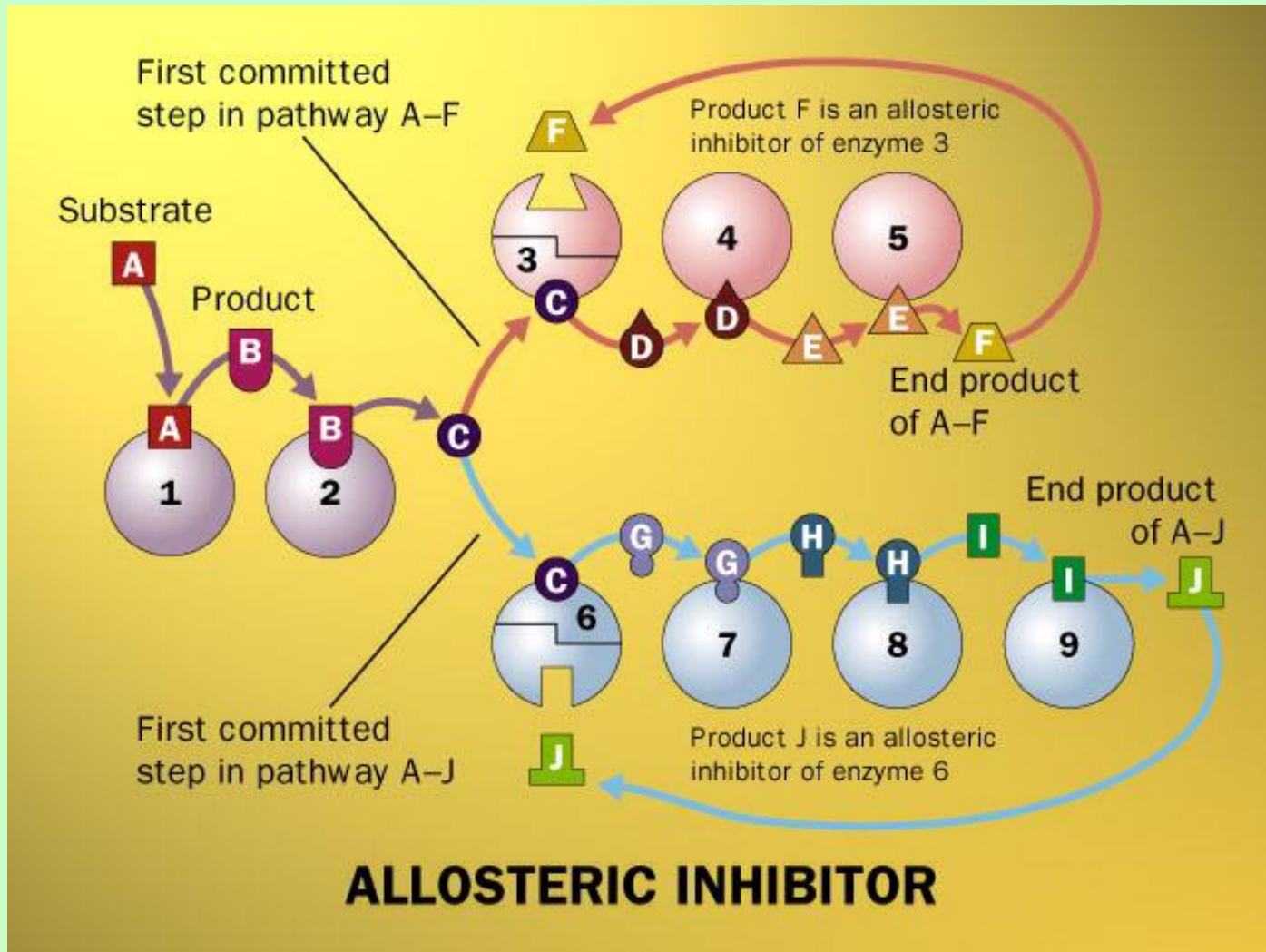
ALLOSZTÉRIKUS SZABÁLYOZÁS

Egyes enzim molekuláknak két, vagy több különböző aktivitású alakja lehetséges. Ezek reverzibilisen átalakulhatnak egymásba. Az „átkapcsolást” egy (vagy több) modulátor molekula kötődése hozza létre (harmadlagos, negyedleges szerkezet megváltoztatása) – pozitív ill. negatív effektorok.

Végtermék-gátlás (feed back inhibíció): egy reakciólánc végterméke visszahat és lefékezi saját termelődését, a legelső enzim működését:



Elágazó reakcióláncok szabályozása



Enzimek szabályozása kémiai módosítással

Aktiválás a fehérjelánc hasításával:

pepszinogén → pepszin tripszinogén → tripszin
fibrinogén → fibrin protrombin → trombin

Foszforilezés: aktivál és inaktivál – ellentétes folyamatok

GLÜKÓZ $\xrightleftharpoons[E_2]{E_1}$ GLIKOGÉN (állati keményítő, májban)

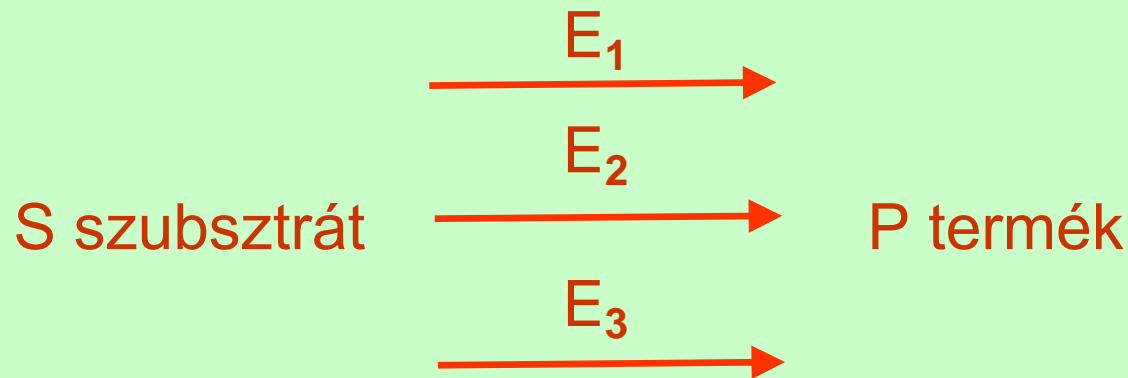
	Aktív enzim	Inaktív enzim
E_1 - glikogén–szintetáz	-OH	-O-P
E_2 - glikogén–foszforiláz	-O-P	-OH



IZOENZIMES SZABÁLYOZÁS

Izoenzimek: azonos funkciójú, de eltérő szerkezetű enzimek.

Mindegyik külön szabályozás alatt áll, így az eredő aktivitás finoman, fokozatmentesen szabályozható.



KOMPARTMENTÁCIÓ

= térbeli szétválasztás, bezárás

Az ellentétes biokémiai folyamatokat el kell választani, hogy ne használják el egymás intermedierjeit.

Biológiai membránok, sejtorganellumok, vakuolumok.

Pl.:

Glikolízis



glüko-neogenezis

Zsírsavak lebontása



zsírsav bioszintézis



KOENZIMEK 1.

Az enzimek jelentős hányada összetett fehérje. A fehérjék mellett nem fehérje alkotórészt is tartalmaznak, ezeket koenzimeknek nevezzük.

Az enzimaktiváshoz általában a koenzimek sztöchiometrikus jelenlétére is szükség van.

A koenzimek általában kisebb molekulatömegű szerves vegyületek, amelyek egyes esetekben fém atomot (iont) is tartalmaznak. A koenzimeket a sejt önmaga állítja elő (néhány esetben a táplálékkal felvett vitaminok segítségével).

Általában gyenge kémiai kölcsönhatással (ritkán kovalens kötéssel) kapcsolódnak az enzimek aktív centrumához – reverzibilisen disszociálisan.



KOENZIMEK 2.

Közvetlenül részt vesznek a katalitikus folyamatokban (elektronokat, atomokat, atomcsoportokat, gyököket képesek átvenni valamely S molekulától, amit ugyanazon vagy más E aktív centrumába kötötten átadnak más S molekuláknak).

Csoportosításuk a katalizált enzimreakció típusa szerint történik (mint az E esetében is):

- Oxidoreduktázokhoz tartozó koenzimek
- Transzferázokhoz
- Liázokhoz
- Izomerázokhoz
- Ligázokhoz



KOENZIMEK 3.

Oxidoreduktázokhoz tartozó koenzimek pl.:

- Nikotinsavamid-adenin-dinukleotid (foszfát) NAD^+ , NADP^+
- Flavin-mononukleotid (FMN)
- Flavin-adenin-dinukleotid (FAD)

Transzferázokhoz tartozó koenzimek pl.:

- Koenzim-A (CoA)
- Biotin (H-vitamin)
- Adenozin-trifoszfát (ATP)

Ligázokhoz tartozó koenzimek pl.:

- NAD^+
- ATP

