

MOLEKÜLER BİYOLOJİ B208

Prof. Dr. Özlem OSMANAĞAOĞLU

ENZİMLER

Bazı Enzim Terminolojileri

ENZİM: aktivasyon enerjisini düşürmek suretiyle biyokimyasal reaksiyonu katalize eden biyomoleküller

SUBSTRAT: enzim tarafından kimyasal değişime uğrayan madde

ABSOLUTE SPECIFICITY (MUTLAK ÖZGÜLLÜK): sadece tek bir substrat üzerinde etki gösteren enzim karakteristiği

RELATİVE SPECIFICITY (BAĞIL ÖZGÜLLÜK): birbiri ile yakın ilişkide olan çeşitli substratlar üzerinde etki gösteren enzim karakteristiği

STEREOCHEMICAL SPECIFICITY (STERİYOKİMYASAL ÖZGÜLLÜK): enzimin steriyozomerleri ayırt edebilme yeteneği

Bazı Enzim Terminolojileri

KOFAKTÖR: katalitik aktivite için enzim tarafından gereksinim duyulan, protein yapısında olmayan molekül/iyon

KOENZİM: katalitik aktivite için enzim tarafından gereksinim duyulan organik molekül

APOENZİM: Aktif enzimden kofaktörün uzaklaştırılmasıyla oluşan katalitik olarak inaktif protein

HOLOENZİM: apoenzim + kofaktör

AKTİF BÖLGE: Enzim üzerinde substratın bağlandığı ve katalizin meydana geldiği bölge

ENZİM AKTİVİTESİ: Enzimin reaksiyonu katalize etme hızı

TURNOVER SAYISI: Enzim tarafından max hız ile kataliz edilen bir reaksiyonda dakikada oluşan ürün sayısı

Bazı Enzim Terminolojileri

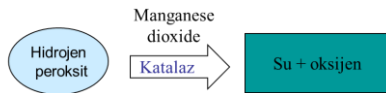
- ENZİM İNTERNASYONEL ÜNİTESİ (IU):** Belirtilen koşullar altında dakikada 1 mikromol substratın dönüşümünü katalize eden enzim miktarı
- OPTİMUM SICAKLIK:** Enzim aktivitesinin en yüksek olduğu sıcaklık değeri
- OPTİMUM pH:** Enzim aktivitesinin en yüksek olduğu pH değeri
- EXTREMOZYME:** Ekstrem çevresel koşullarda gelişebilen enzim
- ENZİM İNHİBİTÖRÜ:** Enzim aktivitesini düşüren madde
- KOMPETİTİF İNHİBİTÖR:** Enzimin aktif bölgesine bağlanan inhibitör
- KOMPETİTİF OLMAYAN İNHİBİTÖR:** Enzimin aktif bölgesinden başka bir bölgeye bağlanan inhibitör
- ZYMOGEN (PROENZYME):** İnaktif enzim öncüsü

Bazı Enzim Terminolojileri

- ALLOSTERİK ENZİM:** aktivitesi modülatörün bağlanmasına müteakip değişikliğe uğrayan kuarterner yapıya sahip enzim
- FEEDBACK İNHİBİSYONU:** enzim ile katalizlenen kimyasal bir reaksiyon serisinde son ürünün işlemin başlangıç basamaklarını inhibe etmesi
- ENZİM İNDÜKSİYONU:** hücrenin ihtiyacına yanıt olarak enzim sentezi
- IZOENZİM:** aynı enzimin farklı dokular tarafından üretilen biraz daha farklı bir formu

MİKROBİYAL METABOLİZMA ve ENZİMLER

- Belirli bir koşul altında kimyasal bir reaksiyonun oluşup oluşmayacağı termodinamik kuralları tarafından belirlenmektedir ve *basitçe eğer reaksiyonda enerji açığa çıkıyorsa, reaksiyon desteklenir*
- Kimyasal reaksiyonlar hücrenin içerisinde her zaman meydana gelir



HÜCRELER İŞ YAPABİLMEK İÇİN ENERJİYE İHTİYAÇ DUYARLAR

- Hücreler büyümek, yeni kısımlar oluşturmak ve üremek için enerjiye ihtiyaç duyarlar
- Hücredeki reaksiyonların çoğunda ATP enerji kaynağıdır
- ATP molekülü ADP ye hidrolize edildiğinde enerji açığa çıkar
- ATP den elde edilen enerji endergonik (enerji gerektiren) reaksiyonlar için kullanılır
- ATP tekrardan ADP den elde edilir

MİKROBİYAL METABOLİZMA ve ENZİMLER

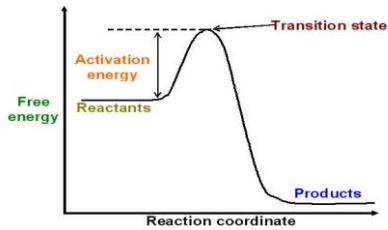
- Bir hücre içerisindeki metabolizma metabolik yollardan oluşmaktadır:
- **METABOLİK YOL** (pathway) hücrede enzimatik olarak katalize edilen kimyasal reaksiyonlar sekansdır
- Metabolik yollar **ENZİMLER** tarafından belirlenir .Her bir reaksiyon için farklı bir enzim olacak şekilde bir dizi enzim gerektirir
- Enzimler **GENLER** tarafından kodlanır
- Üretilen her bir molekül farklıdır
- Her bir substrat bir sonraki reaksiyonda substrat olarak görev yapacak olan ürüne dönüştürülür (ta ki son ürün olarak ifade edilen ürün oluşana kadar)
- Yol tek yönlüdür

AKTİVASYON ENERJİSİ

- Su oluşturmak için oksijen ve hidrojen atomlarının su oluşturmak üzere yeniden düzenlenmesi gerekmekte, bunun için de öncelikle bu reaktantların **kimyasal bağlarının kırılması** gerektirmektedir çünkü moleküller arasında meydana gelen tüm kimyasal reaksiyonlarda bağların kırılması ve yeniden yapılandırılması gerekmektedir
- Bağların kırılması için **başlangıç enerjisine** ihtiyaç vardır.
- Kimyasal reaksiyonu başlatmak için gerekli olan bu başlangıç enerjisi **aktivasyon enerjisi (E_A)** olarak adlandırılır ve elektronik konfigürasyonları bozmak (dağıtmak) için gerekmektedir

AKTİVASYON ENERJİSİ

- Reaksiyonun bu aşamasında moleküllerin bir geçiş halinde (**transition state**) olduğu söylenir.
- Reaksiyonun meydana gelmesine yetecek miktarda enerji ile gerçekleşen çarpışmaların frekansı reaksiyon hızı olarak ifade edilir
- Ve reaksiyon hızı enzimlerin kullanımı ve sıcaklık veya basıncın artırılması ile artırılabilir



AKTİVASYON ENERJİSİ

- Reaksiyonun başlaması için gerekli olan enerji yani aktivasyon enerjisi kavramı bizleri **KATALİZÖR** ve **ENZİM** kavramlarına yönlendirir.
- Sıcaklığın artması moleküllerin daha hızlı hareket etmesini ve reaksiyonların hızlandırılması sağlayacaktır
- Ancak biyolojik sistemler sıcaklık değişimlerine oldukça hassaslardır !!!!!
- Biyolojik katalizör olan enzimler sıcaklığı artırmadan, aktivasyon enerjisini düşürmek suretiyle reaksiyonların hızını artırabilir ve yeni bir reaksiyon yolu yaratırlar.... 'kısayol'

Canlı organizmalardaki
tepkimelerin birçoğu
katalizör olmaksızın
gerçekleşmez

KATALİZÖR

- Biyokimyasal açıdan **KATALİZÖR** tepkimenin aktivasyon enerjisini *düşüren*, dolayısıyla tepkime hızını milyon katından fazla *artıran* bir maddedir ve canlı organizmalardaki tepkimelerin birçoğu katalizör olmaksızın gerçekleşmez
- Katalizörler tepkimeleri kolaylaştırır ancak tepkime sırasında tüketilmez ya da değişikliğe uğratılmazlar
- Katalizör eksikliğinde, biyokimyasal reaksiyonların çoğu o kadar yavaş işler ki, yaşam ile bağdaşan sıcaklık ve basınç koşullarında gerçekleşmeleri olanaksızdır.
 - Dolayısıyla Katalizör yokluğunda yıllar sürecektir reaksiyonlar, katalizör varlığında saniyenin fraksiyonları içinde gerçekleşebilir (kimyasal reaksiyonların hızını milyon katından daha fazla artırır)

KATALİZÖR

- Katalizör varlığında kimyasal reaksiyonun başlaması için daha az enerjiye ihtiyaç duyulur
- Katalizörlerin bir başka özelliği, tepkimelerin enerjettiğini ya da denge durumunu etkilemeksizin ilerleme *hızını* etkilemeleridir

Biyolojik katalizörlere
enzim adı verilir

ENZİMLER

- Enzimler olmadan, hücre içerisindeki koşullar göz önünde bulundurulduğunda (sıcaklık, pH, basınç), *reaksiyonlar yaşamı gerçekleştiremeyecek kadar yavaş gerçekleşirdi*
- Biyolojik bir hücredeki hemen hemen tüm işlemlerin belirli bir hızda meydana gelebilmesi için **ENZİMLER** gereklidir.

Rate enhancement by selected enzymes

Enzyme	Nonenzymatic half-life	Uncatalyzed rate ($k_{un} s^{-1}$)	Catalyzed rate ($k_{cat} s^{-1}$)	Rate enhancement (k_{cat}/k_{un})
OMP decarboxylase	78,000,000 years	2.8×10^{-16}	39	1.4×10^{17}
Staphylococcal nuclease	130,000 years	1.7×10^{-13}	95	5.6×10^{14}
AMP nucleosidase	69,000 years	1.0×10^{-11}	60	6.0×10^{12}
Carboxypeptidase A	7.3 years	3.0×10^{-9}	578	1.9×10^{11}
Ketosteroid isomerase	7 weeks	1.7×10^{-7}	66,000	3.9×10^{11}
Triose phosphate isomerase	1.9 days	4.3×10^{-6}	4,300	1.0×10^9
Chorismate mutase	7.4 hours	2.6×10^{-5}	50	1.9×10^6
Carbonic anhydrase	5 seconds	1.3×10^{-1}	1×10^6	7.7×10^6

ENZİMLER

- Enzimlerin büyük bir çoğunluğu **GLOBULAR** yapıda, büyüklükleri birbirlerinden farklılık gösteren (62 amino asit rezidüsüne sahip olabileceği gibi 2500 rezidüden oluşan enzimlerde mevcuttur) protein yapısında moleküllerdir ancak bununla beraber **RİBOZİM** gibi RNA yapısında olan enzimlerde mevcuttur (RNA molekülünü kesen ve tekrar bağlayan RNA)

ENZİMLER

- Enzimler biyolojik sistemlerdeki kimyasal reaksiyonları katalize eden ve kimyasal reaksiyonun ilerlemesi için gerekli olan aktivasyon enerjisini düşürerek hücrelerdeki hemen hemen tüm kimyasal reaksiyonların hızlarını artıran biyomoleküllerdir (**BIYOLOJİK KATALİZÖR**, **BIYOKATALİZÖR**)

Enzimler

hücrelerdeki hemen hemen tüm kimyasal reaksiyonların hızlarını arttıırırlar

ENZİMLER

Enzimler

belirli tepkimeler için
özgül olan proteinler
(ya da az sayıdaki bazı
durumlarda RNA'lar) dir

- Hücrede 3000 den fazla enzim bulunmaktadır ve enzimler vücut içinde ihtiyaçlarına göre dağılım göstermektedir (sindirim enzimlerinin mide ve pankreas'da olması gibi)
- Bazı enzimler aktivite göstermek için **KOFAKTÖRLERE** ihtiyaç duyarlar

İZOENZİMLER

- İzoenzimler- amino asit sekansları bakımından birbirlerinden farklılık gösteren (yapısal olarak farklı polipeptitlerden oluşur; Birincil yapıdaki genetik olarak belirlenmiş farklılıklar) ancak aynı kimyasal reaksiyonu katalizleyen enzimler
- Benzer katalitik aktiviteye sahiplerdir, ancak biyokimyasal ve immünolojik olarak farklıdır
- Farklı dokulardan farklı izoenzimler ortaya çıkabilir ve spesifik bulguları patoloji bölgesine ipuçları verebilir.
- Bir enzimin çeşitli izoenzimleri üç şekilde birbirlerinden farklılık gösterebilir:
 - enzimatik özellikler
 - fiziksel özellikler (örneğin ısı kararlılığı, absorpsiyon özelliklerindeki farklılıklar, ya da spesifik antikor ile reaksiyonları)
 - amino asit bileşimi ve immünolojik reaktiviteler gibi biyokimyasal özellikler.

RİBOZİMLER

- 1) Enzim
- 2) Ribonükleik Asit

PROTEİN DEĞİL

- Ribozim veya RNA enzimi, bir RNA molekülüdür; enzim olarak davranır; genellikle kendi veya diğer RNA'lar üzerinde kesim işlemini katalize etmektedir
- Karmaşık ikincil yapıları ve saç tokası / çekiç kafası aktif merkezleri nedeniyle RNA'lar bir katalizör görevi görebilir
- 1989'da Nobel Kimya Ödülü, canlı hücrelerdeki RNA'nın sadece kalıtım molekülü olmadığını, aynı zamanda bir biyokatalizör olarak da işlev görebildiğini kışkırttı için Sidney Altman ve Thomas Cech'e verildi.
- Ayrıca ribozomun aminotransferaz aktivitesini katalizlediği bulunmuştur.

RİBOZİMLER

- Ribozimler olarak da adlandırılan RNA katalizörleri, ökaryotik organizmaların çekirdeğinde, mitokondrisinde ve kloroplastlarında bulunur. Birkaç bakteriyel virüs de dahil olmak üzere bazı virüslerin de ribozimleri vardır.
- Hemen hemen tüm ribozimler RNA'nın işlenmesinde rol oynar.
- Prekürsör RNA zincirlerini (yeni bir RNA zincirinin temelini oluşturan zincirler) kesmek, ayırmak için moleküler makas veya iki RNA molekülünü birbirine bağlamak için "moleküler zımbalar" görevi görürler.
- Çoğu ribozim hedefi RNA olmasına rağmen, şu anda translasyon sırasında ribozomda meydana gelen , amino asitlerin proteinleri oluşturması da RNA tarafından katalize edildiğine dair çok güçlü kanıtlar vardır. Dolayısıyla, ribozomal RNA'nın kendisi de bir ribozimdir.

RİBOZİMLER (Ribozim türleri)

- Ribozimler **doğal ribozimler** ve **yapay ribozimler** olarak sınıflandırılabilir
- Doğal ribozimler şunlardır,
 - Peptidyl transferase 23S rRNA, RNase P,
 - Group I and Group II introns,
 - G1R1 branching ribozyme
 - Leadzyme,
 - Hairpin ribozyme,
 - Hammerhead ribozyme,
 - HDV ribozyme,
 - Mammalian CPEB3 ribozyme,
 - VS ribozyme,
 - *glmS* ribozyme,
 - CoTC ribozyme

RİBOZİMLER (Ribozim türleri)

Doğal ribozimler

Ribozyme	Catalytic function	Biological function
rRNA, tRNA	Peptide bond formation	Protein synthesis
Ribonuclease P	Phosphodiester bond hydrolysis	Maturation of transfer RNA
Self-splicing group I and group II introns	Phosphodiester bond hydrolysis and ligation	Remove introns from precursor messenger RNA
Hairpin ribozyme Hammerhead HDV	Phosphodiester bond hydrolysis	RNA virus replication pathway

RİBOZİMLER (Ribozim türleri)

- **Yapay ribozimler**, RNA'ların hem katalizör hem de informasyonel bir polimer şeklindeki dual doğasına dayanarak laboratuvarında sentezlenir.

RİBOZİMLER (RNA Dünyası Hipotezi)

- RNA başlangıçta hem **genetik materyal** hem de **katalizör** görevi gördü; daha sonra birçok RNA molekülünün katalitik fonksiyonları proteinler tarafından üstlenildi
- RNA yaşamın birincil maddesidir, DNA ve proteinler daha sonra geliştirmelerdir
- Ribozimler tarafından kullanılan kofaktörler arasında vitamin B12, FMN, glukozamin-6-fosfat gibi örnekler vardır. Bunlardan bazıları protein enzimleri tarafından oksidasyon, redüksiyon, C-C bağ oluşumu için kullanılır.

ENZİMLER

- Şekil, spesifite ve fonksiyon gibi eşsiz, benzersiz özelliklere sahiplerdir
- Enzimlerin aktivitelerini ve spesifitelerini kendi üç boyutlu yapıları belirlemektedir dolayısıyla fonksiyon gösterebilmeleri için **SPEŞİFİK ŞEKİLLERİNİ** muhafaza etmek durumundadırlar. Enzimin birincil, ikincil, üçüncül veya dördüncül yapılarındaki herhangi bir değişiklik olumsuz sonuç doğurur
- Enzimler reaksiyon tipine ve üzerinde etki gösterdiği ve substrat olarak isimlendirilen reaktant molekülüne karşı oldukça **spesifiktir**

ENZİMLER

- Enzimler kimyasal tepkimeler için **BİYOLOJİK KATALİZÖR** görevi görürler
- Metabolik reaksiyonların yaşam ile uyum sürdürmesini sağlayabilecek bir hızda ilerlemesine olanak sağlar ve oldukça etkilidirler
- Enzim ile katalizlenen pek çok reaksiyonun hızı enzim ile katalizlenmeyen reaksiyonların hızı ile karşılaştırıldığında milyonlarca ($10^9 - 10^{20}$ kat) kez daha hızlıdır
- Bununla beraber, enzimler çok daha spesifik oldukları için diğer pek çok katalizörden farklılık gösterirler

ENZİMLERİN YAPI ve ÖZELLİKLERİ

ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

- Enzim aktivitesi diğer moleküller tarafından etkilenebilir
 - İnhibitörler, enzim aktivitesini azaltan moleküllerdir.
 - Aktivatörler enzim aktivitesini artıran moleküllerdir. Pek çok ilaç ve zehir inhibitördür
- Enzim aktivite ayrıca sıcaklık, kimyasal çevre (pH), substrat konsantrasyonundan etkilenebilir
- Bazı enzimler mesela antibiyotiklerin sentezinde ticari olarak kullanılmaktadır
- Ayrıca, bazı ev ürünlerinde biyokimyasal tepkimeleri hızlandırmak için enzim kullanılmaktadır (deterjanlarda kullanılan enzimler giysilerdeki yağ ve protein lekelerini parçalar)

ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

Enzimlerin çok fazla görevleri vardır:

- Besinleri yıkarak kullanılabilir moleküllere dönüştürür
- Enerjiyi depolar ve açığa çıkarır (ATP)
- Küçük moleküllerden büyük moleküller oluşturur
- Organizmada farklı sistemler arasındaki biyolojik reaksiyonları koordine eder

ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

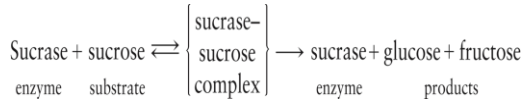
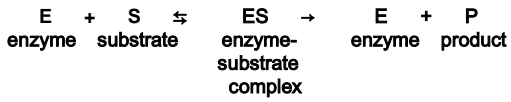
- Enzimlerin çoğu üzerinde etki gösterdiği **SUBSTRAT**tan çok daha büyüktür ve enzimin sadece çok küçük bir kısmı (yaklaşık 3-4 amino asit) kataliz işleminden direkt sorumludur
- **Substrat**, enzim ile katalizlenen reaksiyonda kimyasal değişime uğrayan reaktant'dır ve enzimler substratlarına spesifiklerdir

ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

- Enzim üzerinde substratın bağlandığı spesifik bölge **AKTİF BÖLGE** olarak isimlendirilir. Substrat bu bölgeden enzime bağlanır ve **ENZİM-SUBSTRAT** kompleksini oluşturur.
- Spesifite aktif bölge tarafından belirlenir. Aktif bölge, enzim üzerinde substratın bağlandığı ve katalizin gerçekleştiği özel bir cep'tir.

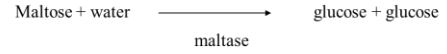
ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

- Enzimle katalizlenen bir tepkimede **enzim (E)** ile **substrat (S)** geçici olarak bir araya gelir (hidrojen bağları) ve **enzim-substrat kompleksi (ES kompleksi)** oluşur.
- ES kompleksi meydana geldiği zaman, kimyasal reaksiyon ilerler ve enzimin katalitik aktivitesi reaktantı (substrat) ürüne (product) dönüştürür.
- Reaksiyon sonucunda oluşan **ürün (P)** enzimden ayrılır ve enzim (E) başlangıçtaki durumuna geri döner:



ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

- Enzim-substrat kompleksi meydana geldiği zaman, enzimin katalitik aktivitesi reaktantı (substrat) ürüne (product) dönüştürür. Örneğin:



- Bitki ve hayvan hücrelerinin sitoplazmasında bulunan biyolojik katalizör (katalaz) hidrojen peroksidin yıkımını hızlandırır

TURNOVER SAYISI

ENZİMLERİN YAPI VE ÖZELLİKLERİ

- Enzimler oldukça düşük konsantrasyonlarda fonksiyon gösterebilir
- Sıcaklık, pH gibi özel bazı koşullar altında enzim aktiviteleri bozulabilir (denatürasyon, proteinin üç boyutlu fonksiyonel yapısının kaybı)
- Enzime bağlı olarak, denatürasyon geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilir

ENZİMLERİN YAPI VE MEKANİZMALARI

- BASİT ENZİMLER – sadece protein içerirler
- KONJUGE ENZİMLER veya HOLOENZİMLER – yapısında protein ve protein yapısında olmayan moleküller içerirler
 - apoenzyme – protein kısmı (core)
 - kofaktörler – protein olmayan kısım
 - Metalik kofaktörler – demir, bakır, magnezyum
 - koenzimler – organik moleküller - vitaminler

**Birçok enzim,
kataliz işlemine katılan ancak
protein yapısında olmayan
küçük moleküller içerir . . .**

KOFAKTÖR VE KOENZİMLER

- Bazı enzimler ful aktivite gösterebilmek için her hangi ilave bir bileşene gereksinim duymazlar.
- Ancak bazı enzimler aktivite gösterebilmek için *protein yapısında olmayan* ve **kofaktör** olarak isimlendirilen ve *enzime bağlanan* moleküllerin varlığına ihtiyaç duyarlar.
- Kofaktörler, inorganik (e.g., Cl ya da Mg gibi metal iyonları) veya organik (e.g., flavin, heme, NAD) bileşenler olabilirler ve organik olanları **koenzim** olarak isimlendirilir.
- Kofaktörler enzimlerine kovalent bağlarla kalıcı olarak bağlanmazlar, ancak çok sıkı bir şekilde bağlanırlar. Kalıcı olarak kovalent bağlarla bağlanan kofaktörler **prostatik grup** olarak isimlendirilir

KOFAKTÖR VE KOENZİMLER

Koenzimler

- Koenzimler küçük organik moleküllerdir ve fonksiyonel kimyasal bir grubun bir enzimden diğerine transferine yardımcı olurlar
 - Örneğin, koenzim A (CoA) mitokondride piruvat ve NAD⁺ kullanarak asetil-CoA 'ya dönüştürülür
 - Asetil CoA ise yağ asidi sentezinde asetil grubun (CH₃CO) transferinde kullanılır
- Enzimin bağlanma bölgesinde değişikliğe sebep olmazlar
- Kendilerine büyük miktarlarda gereksinim duyulmazlar

KOFAKTÖR VE KOENZİMLER

Pek çok koenzim vitaminlerden elde edilmişlerdir

- **NAD⁺** (nicotinamide adenine dinucleotide); niacin (B₃) den elde edilmiştir.
- **Coenzyme A (CoA)**; pantothenic acid (B₅) den elde edilmiştir.
- **FAD** (flavin adenine dinucleotide); riboflavin (B₂) den elde edilmiştir.

KOFAKTÖR VE KOENZİMLER

Bununla beraber, koenzimler vitaminler dışındaki kaynaklardan da elde edilebilirler :

- **ATP** (adenosine triphosphate); tüketilen karbonhidratlardan sağlanan NADH'den türetilmiştir.
- **CTP** (Cytidine triphosphate); glutamat ve carbamoylphosphate'dan türetilmiştir.
- **PAPS** (3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfat); adenozin 5'-fosfosülfat (APS) ve sülfat iyonlarından türetilmiştir

KOFAKTÖR VE KOENZİMLER

- Enzim aktivitesinin sonucu olarak koenzimler kimyasal olarak değişime uğradıkları için, koenzimleri substratların özel bir sınıfı olarak ya da pek çok farklı enzim için ortak olan ikinci bir substrat olarak düşünmek faydalı olacaktır. Örneğin yaklaşık 700 farklı enzimin koenzim NADH'ı kullandığı bilinmektedir
- Koenzimler genelde yeniden oluşturulurlar ve konsantrasyonları hücrenin içerisinde sabit bir şekilde muhafaza edilir: örneğin, NADPH pentoz fosfat yolu aracılığı ile yeniden oluşturulur

KOENZİMLER

- Koenzimler küçük organik moleküllerdir ve fonksiyonel kimyasal bir grubun bir enzimden diğerine transferine yardımcı olurlar (*bu kimyasal gruplar arasında NAD veya NADP+ tarafından transfer edilen hydride iyonları (H⁻) ya da koenzim A tarafından transfer edilen acetyl grup*)
 - Örneğin, koenzim A (CoA) mitokondride piruvat ve NAD⁺ kullanarak asetil-CoA 'ya dönüştürülür
 - Asetil CoA ise yağ asidi sentezinde asetil grubun (CH₃CO) transferinde kullanılır
 - NAD⁺ elektronları bir metabolik yoldan diğerine transfer eder

KOENZİMLER

- Pek çok koenzim vitaminlerden elde edilmişlerdir:
 - **NAD⁺** (nicotinamide adenine dinucleotide) niacin (B₃) den;
 - **Coenzyme A (CoA)** pantothenic acid (B₅) den;
 - **FAD** (flavin adenine dinucleotide) riboflavin (B₂) den elde edilmiştir.
- Bununla beraber, koenzimler vitaminler dışındaki kaynaklardan da elde edilebilirler :
 - **ATP** (adenosine triphosphate); tüketilen karbonhidratlardan sağlanan NADH' den türetilmiştir.
 - **CTP** (Cytidine triphosphate); glutamat ve carbamoylphosphate' dan türetilmiştir.
 - **PAPS** (3'-fosfoadenozin-5'-fosfosülfat); adenozin 5'-fosfosülfat (APS) ve sulfat iyonlarından türetilmiştir

KOENZİMLER

- Koenzimler, enzim aktivitesinin sonucu olarak kimyasal olarak değişime uğradıkları için, koenzimleri substratların özel bir sınıfı olarak ya da pek çok farklı enzim için ortak olan ikinci bir substrat olarak düşünmek faydalı olacaktır. Örneğin yaklaşık 700 farklı enzimin koenzim NADH'ı kullandığı bilinmektedir
- Koenzimler genelde yeniden oluşturulurlar ve konsantrasyonları hücrenin içerisinde sabit bir şekilde muhafaza edilir: örneğin, NADPH pentoz fosfat yolu aracılığı ile yeniden oluşturulur

ENZİM SPESİFİTESİ

- Enzimler: şekil, spesifite ve fonksiyon gibi eşsiz, benzersiz özelliklere sahiptirler
 - Enzimler fonksiyon gösterebilmek için spesifik şekillerini muhafaza etmek durumundadırlar.
 - Enzimin birincil, ikincil, üçüncül veya dördüncül yapılarındaki herhangi bir değişiklik olumsuz sonuç doğurur.
- Enzimler genelde *katalizledikleri reaksiyon tipine* ve *substratlarına* karşı oldukça spesifiklerdir
- Enzim ve substratın *birbirlerine tamamlayıcı komplementar geometrik şekilleri, yükü ve hidrofilik/hidrofobik özellikleri* bu spesifiteden sorumludur

ENZİM SPESİFİTESİ

ENZİM SPESİFİTESİ

- Enzimler *katalizledikleri reaksiyon tiplerinde* spesifiklerdir
 - **ABSOLUTE SPECIFICITY (MUTLAK ÖZGÜLLÜK):** sadece tek bir substrat üzerinde etki gösteren enzim karakteristiği
 - **RELATIVE SPECIFICITY (BAĞIL ÖZGÜLLÜK):** birbiri ile yakın ilişkide olan çeşitli substratlar üzerinde etki gösteren enzim karakteristiği
 - **STEREOCHEMICAL SPECIFICITY (STERİYOKİMYASAL ÖZGÜLLÜK):** enzimin steriyozomerleri ayırt edebilme yeteneği (*Arginase* L-arginine'ı L-ornithine'e dönüştürür ancak D-arginine'i dönüştürmez)

ENZİM SPESİFİTESİ

- Enzim ve substrat arasındaki interaksyonun nasıl gerçekleştiğine ait ya da aktif bölge üzerinde 2 teori bulunmaktadır:
 - Anahtar-kilit teorisi (The lock and key hypothesis)
 - İndüklenmiş uyum modeli (Induced fit model)

ENZİM-SUBSTRAT BAĞLANMASI

Enzim ve substrat arasındaki interaksyonun nasıl gerçekleştiğine ait 2 teori bulunmaktadır:

Anahtar-kilit teorisi (The Lock and Key hypothesis)

- 1894 yılında Emil Fischer tarafından önerilen bu teoriye göre enzim 'substratlarına yapısal olarak komplementerdir'
- Substrat ile enzimin aktif bölgesi arasında tam bir uyum vardır. Tıpkı kilite uyum sağlayan bir anahtar gibidir-şekiller sabittir, ne anahtar ne de kilit şeklini değiştirmez (Anahtar enzime benzer, substrat ise kilide). Bu durum enzim spesifitesine açıklık kazandırmaktadır

Anahtar-kilit teorisi (The Lock and Key hypothesis)

- Ürün (product) substrat'tan farklı bir şekle sahiptir
- Bir kere oluştu mu, aktif bölgeden ayrılır ve aktif bölgeyi diğer başka bir substrat için serbest bırakır

Anahtar-kilit teorisi (The Lock and Key hypothesis)

- Bu model enzim spesifitesine açıklık kazandırır
- Bu model enzim denatüre olduğunda aktivite kaybını açıklar
- Bu model enzim spesifitesine açıklık kazandırmış olsa da açıklayamadığı bazı durumlar vardır (enzim tarafından sağlanan transition state stabilizasyonunu açıklamada yetersiz kalırlar)

İndüklenmiş Uyum Modeli (Induced fit)

- Bu hipoteze göre substrat basitçe aktif bölge ile bağlantı yapmaz. Enzimi aktive etmek ve reaksiyonu gerçekleştirebilmek için aktif bölgenin şeklinde değişiklik yapmak durumundadır
- Hipoteze göre enzimin aktif bölgesi doğru substrat ile kontak haline geldiğinde aktif bölge substratın etrafında etkili bir bağlanma için biraz değişikliğe uğrar)

İndüklenmiş Uyum Modeli (Induced fit)

- Enzimin aktif bölgesi esnek bir cep gibidir ve substrate molekülünü yerleştirebilmek için konformasyonel değişime uğrar
- Aktif bölge daha sonra kesin bir yapı içine kalıplanır ve reaksiyon için uygun bir kimyasal ortam yaratır
- Substratın bağları reaksiyonu kolaylaştırmak için gerilir (aktivasyon enerjisini düşürür)

İndüklenmiş Uyum Modeli (Induced fit)

- Şekildeki bu değişim katalizi tetikler ve enzimlerin neden sadece spesifik reaksiyonları katalizlediğine ve benzer türde bir dizi substrat ile reaksiyona girebilen enzimlere açıklık kazandırır

İndüklenmiş Uyum Modeli (Induced fit)

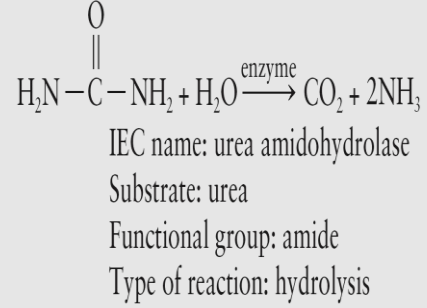
- Enzimler oldukça esnek yapıya sahip olduklarından, substrat enzim ile interaksiyona girdikçe, aktif bölge (substrat ile interaksiyona girerek) sürekli yeniden şekillendirilir.
- Neticede, substrat sadece rijid olan aktif bölgeye basitçe bağlanmaz

**ENZİMLERİN
İSİMLENDİRİLMESİ**

ENZİMLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

- İsimlendirilmesi yapılan ilk enzimlerde enzimin isminde protein kompozisyonunu belli eden *-in* ifadesi bulunmaktadır. Örneğin: Pepsin, Trypsin, Chymotrypsin gibi
- Bilinen birçok enzim, sistematik adlandırma sisteminin oluşturulması için ihtiyaç yarattı
- Dolayısıyla, Uluslararası Biyokimya ve Moleküler Biyoloji Birliği enzimlerin isimlendirilmesi için EC sayıları (**Enzyme Commission**) olarak adlandırılan bir terminoloji sistemi geliştirmiştir. Bu terminolojiye göre:
 - Katalizlenen reaksiyon tiplerine* bağlı olarak 6 temel sınıf yer almaktadır.
 - Sadece katalizlediği reaksiyon tipine göre değil aynı zamanda *üzerinde etki gösterdiği substrat ve fonksiyonel grup* ile de isimlendirilirler
 - İsimler *-ase* ile sonlanmaktadır

ENZİMLERİN İSİMLENDİRİLMESİ



ENZİMLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

- Enzimler genellikle katalizledikleri reaksiyon tiplerine göre isimlendirilir ve isminin sonuna *-ase* eki alırlar. Bu *-ase* eki genelde substratın isminin sonuna eklenir (*e.g.*, lactase, laktozu parçalayan enzim) ya da reaksiyon tipine bağlı olarak isimlendirilir (*e.g.*, DNA polimerase, DNA polimerleri oluşturur).

Table 20.1 The EC Classification of Enzymes

Group Name	Type of Reaction Catalyzed
Oxidoreductases	Oxidation-reduction reactions
Transferases	Transfer of functional groups
Hydrolases	Hydrolysis reactions
Lyases	Addition to double bonds or the reverse of that reaction
Isomerases	Isomerization reactions
Ligases	Formation of bonds with ATP cleavage ^a

^aATP is discussed in Chapter 22.

ENZİMLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

Enzimler genelde gerçekleştirdikleri reaksiyonlara göre isimlendirilirler ve substratın ismine *-az* eki eklenir:

1. Oksidoreduktaz
2. Transferaz
3. Hidrolaz
4. Liyaz
5. İzomeraz
6. Ligaz

Enzimler aynı zamanda yardımcı oldukları reaksiyonlara göre isimlendirilir

sucraz : sukrozu parçalar

Proteaz: proteinleri parçalar

Lipaz: lipidleri parçalar

DNA polimeraz :DNA sentezini gerçekleştirir

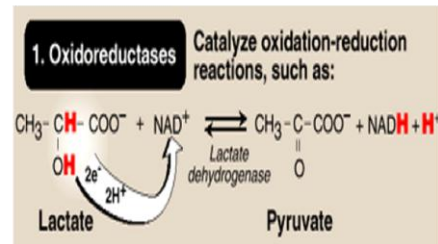
ENZİMLERİN İSİMLENDİRİLMESİ

CLASSIFICATION OF ENZYMES

Group of Enzyme	Reaction Catalysed	Examples
1. Oxidoreductases	Transfer of hydrogen and oxygen atoms or electrons from one substrate to another.	Dehydrogenases Oxidases
2. Transferases	Transfer of a specific group (a phosphate or methyl etc.) from one substrate to another.	Transaminase Kinases
3. Hydrolases	Hydrolysis of a substrate.	Estrases Digestive enzymes
4. Isomerases	Change of the molecular form of the substrate.	Phospho hexo isomerase, Fumarase
5. Lyases	Nonhydrolytic removal of a group or addition of a group to a substrate.	Decarboxylases Aldolases
6. Ligases (Synthetases)	Joining of two molecules by the formation of new bonds.	Citric acid synthetase

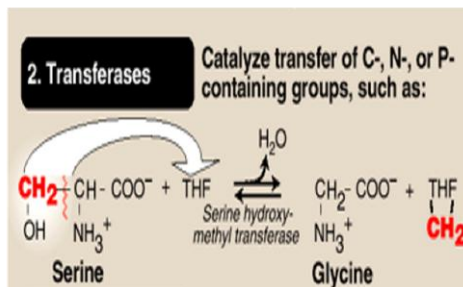
Oksidoredüktazlar

- Oksidoredüktaz enzimleri redox reaksiyonlarını katalizler (ör: LDH, G6PD)
- Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarında gereklidirler
 - Reductazlar
 - Oksidazlar



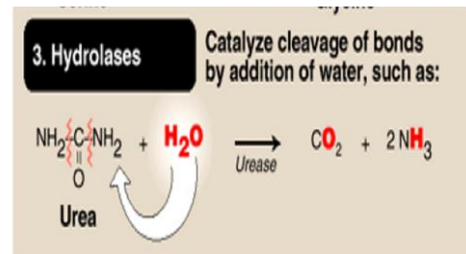
Transferazlar

- Transferaz enzimleri bir grubu bir molekülden diğere transfer eder (ör: AST, ALT)
 - Transaminaz** enzimleri amino grubunun transferini katalizler
 - Kinaz** enzimleri fosfat grubunun transferini katalizler



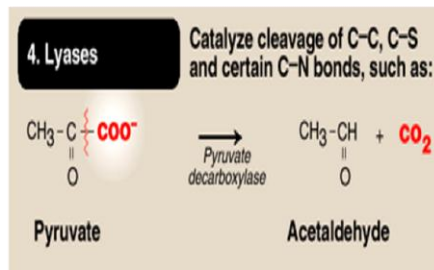
Hidrolazlar

- Hidrolaz enzimleri reaksiyona su ilave ederek bağları kırar (ör: acid phosphatase, lipase)
- Fosfotazlar
- Peptidazlar
- Lipazlar
- Üreazlar



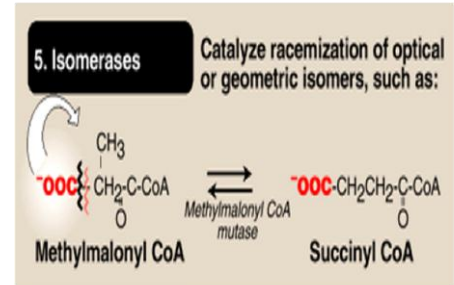
Liyazlar

- Liyazlar çift bağ oluşturmak için bir grubun açığa çıkmasını katalizlerler (ya da çift bağı kırmak için tam tersini yaparlar)
 - Dekarboksilazlar
 - Sintazlar
 - Aldolazlar



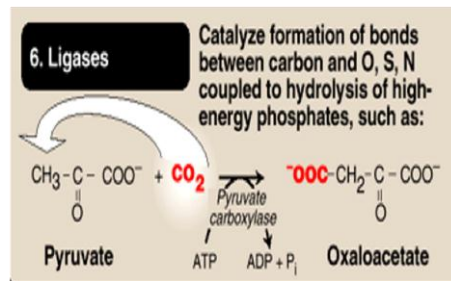
İzomerazlar

- İzomerazlar molekülün yeniden yapılanmasını katalizlerler
 - Epimerazlar
 - Mutazlar



Ligazlar

- Ligazlar C-C, C-S, C-O, ya da C-N bağının kırıldığı ya da yapıldığı reaksiyonu katalizlerler
- ATP nin yıkımını gerektiren komplike reaksiyonlardır
- İki substrat molekülünün bir araya gelmesini katalizler



ENZİMLERİN DENATÜRASYONU

- Enzimler, sadece uygun üç boyutlu yapıya sahip oldukları sürece fonksiyonellerdir
- Sıcaklık, pH, tuz konsantrasyonu, metal iyon içeriği ve çözücünün polaritesi enzimin konformasyon değiştirmesine ve neticede denatüre (yani üç boyutlu yapısını kaybedip inaktive olabilir) olmasına sebep verebilir
- Enzime bağlı olarak, bu denatürasyon geri dönüşümlü ya da geri-dönüşümsüz olabilir

ENZİMLERİN DENATÜRASYONU

- Sıcaklık ve pH enzim deaktivasyonuna sebep olan en temel etkenlerdir. Bununla beraber bu deaktivasyona etken olan başka mekanizmalarda mevcuttur
- Sulu ortamlarda proteinler **hydrophobic ortama** ve **hydrophilic dış ortama** sahip olduklarından, çözücünün polaritesinin değiştirilmesi ile ters yüz edilebilir
- SDS (sodium dodecyl sulfate), alkol, üre, guanidine-HCl, ve tuz gibi ajanlar çözücünün polaritesini değiştirmekte ve enzimleri denatüre etmektedir
- Civa, kadmiyum, nikel gibi ağır metaller enzimlere bağlanırlar, doymamış nitrojen atomu bularak enzimin konformasyon değiştirmesine ve inaktif olmasına sebep olurlar

ENZİM AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

ENZİM AKTİVİTESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

- Enzim aktivitesini etkileyen faktörler
 - Sıcaklık
 - pH
 - Substrat konsantrasyonu
 - Enzim konsantrasyonu
 - İnhibitörler

SICAKLIK VE ENZİM AKTİVİTESİ

Sıcaklıktaki artış şunlara sebep olmaktadır

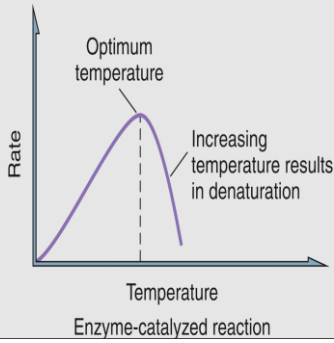
- 1) Daha enerjik çarpışmalar
- 2) Birim zamanda çarpışma sayısında artış
- 3) Sistemdeki moleküllerin ısısında artış

Bunların hepsi aktivasyon enerjisini azaltarak reaksiyonun hızını artıracaktır

Ancak...biz hücre içerisindeki reaksiyonlardan bahsettiğimiz için yaşayan bir organizmanın içinde bulunduğu çevrenin ve ısının enzimler üzerindeki etkisini göz önünde bulundurmalıyız. *Belirli bir noktada, sıcaklık çok yüksek olduğunda enzim şeklini kaybedecek ve artık aktivite gösteremeyecektir.* Bu durum **denatürasyon** olarak bilinmektedir

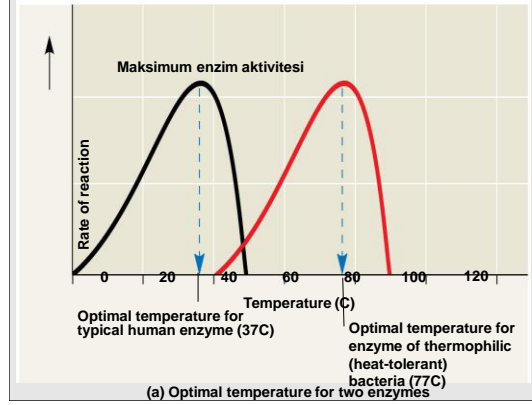
SICAKLIK VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Her bir enzim, maksimum reaksiyon hızına ulaştığı ve bu sıcaklığın üzerinde denatüre olmaya başlayacağı bir sıcaklık aralığına sahiptir. Bu maksimum değer enzimin **optimum sıcaklığı** (genellikle 25-40C) olarak ifade edilir. Bu sıcaklıktan daha düşük sıcaklıklarda daha az aktivite gösterirler, denatürasyon meydana geleceği için daha yüksek sıcaklıklarda aktivitelerini kaybederler.



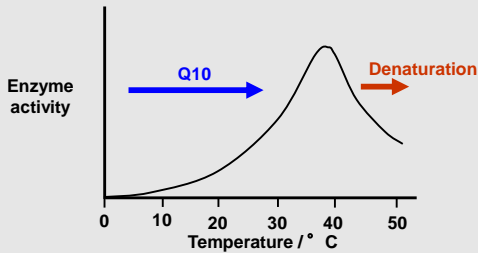
SICAKLIK VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Enzimlerin çoğu için optimum sıcaklık yaklaşık 30C dir. Birçoğu çok daha düşük sıcaklıklarda optimum değerlere sahiptir, *örneğin soğuk su balıkları enzimleri denatüre olacakları için 30C de ölürler*. Birkaç bakteri 100C kadar yüksek sıcaklıklara dayanabilen enzimlere sahiptir. Enzimlerin çoğu 70C de tamamen denatüre olurlar



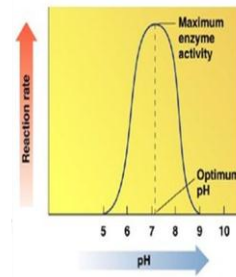
SICAKLIK VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Q10 (the temperature coefficient) 10C lik sıcaklık artışlarında reaksiyon hızında meydana gelen artıştır
- Kimyasal reaksiyonlar için $Q_{10} = 2 - 3$ (reaksiyonun hızı sıcaklıktaki her 10C lik artışta ikiye veya üçe katlanmaktadır)
- Enzim ile katalizlenen reaksiyonlar bu kuralı takip ederler çünkü kimyasal reaksiyonlardır ancak yüksek sıcaklıklarda proteinler denatüre olurlar
- Enzim ile katalizlenen reaksiyonlarda optimum sıcaklık Q10 ve denatürasyon arasındaki denge olacaktır

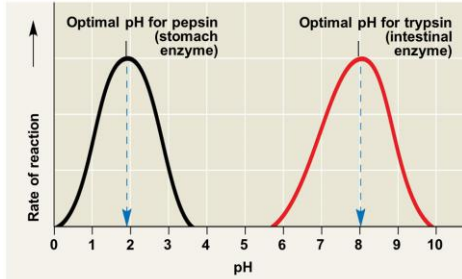


pH ve ENZİM AKTİVİTESİ

- Enzimler optimum pH değerlerinde en fazla aktiflerdir ve her bir enzimin maksimum aktivite gösterdiği optimum bir pH değeri vardır
- Optimum pH değerlerinde uygun yüklere sahip R gruplarından oluşan amino asitleri içerirler
- Üçüncül yapıları bozulacağı için düşük veya yüksek pH değerlerinde aktivite kaybederler



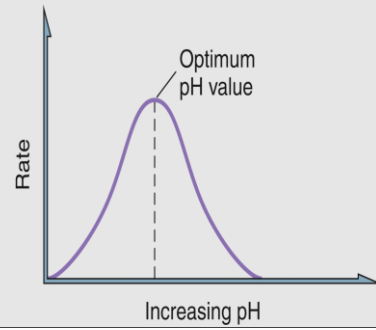
pH ve ENZİM AKTİVİTESİ



© 2011 Pearson Education, Inc.

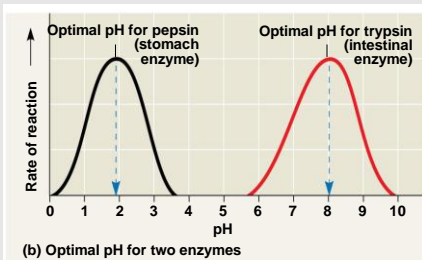
pH VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Her bir enzimin maksimum aktivite gösterdiği optimum bir pH değeri vardır ve enzimler optimum pH değerlerinde en fazla aktiflerdir



pH VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Her bir enzim kendi optimal pH değerine sahiptir, dolayısıyla pH'nın etkisi bahsi geçen enzime bağlıdır.
- Aşağıda vücudun farklı kısımlarında etki gösteren iki proteaz enzimine ait grafik yer almaktadır. **Pepsin** son derece asidik olan mide'de etki gösterir. **Trypsin** ise ortamın hafif alkali olduğu ince barsakta aktivite göstermektedir



© 2011 Pearson Education, Inc.

pH VE ENZİM AKTİVİTESİ

Table 20.4 Examples of Optimum pH for Enzyme Activity

Enzyme	Source	Optimum pH
pepsin	Gastric mucosa	1.5
β -glucosidase	Almond	4.5
sucrase	Intestine	6.2
urease	Soybean	6.8
catalase	Liver	7.3
succinate dehydrogenase	Beef heart	7.6
arginase	Beef liver	9.0
alkaline phosphatase	Bone	9.5

pH VE ENZİM AKTİVİTESİ

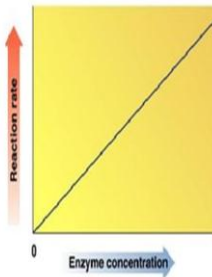
- Optimum pH değerlerinde enzimler uygun yüklerle sahip R gruplarından oluşan amino asitleri içerirler
- Amino asit yan grupları H^+ iyonlarını kolaylıkla kazanıp kaybedebilen - COOH and NH_2 gibi gruplar içermektedir
 - pH düştüğünde enzim H^+ iyonlarını kazanma eğiliminde olacaktır ve neticede enzimin şeklini bozabilecek yeterlilikte yan gruplar bu durumdan etkilenebilecektir
 - Benzer şekilde, pH yükseldiğinde enzimler H^+ iyonlarını ve neticede de aktif şekillerini kaybedeceklerdir.

pH VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Enzimlerin çoğu nötral pH aralığında düzgün fonksiyon gösterirler
- Enzimin optimum değerinden farklı olacak şekilde pH değerlerindeki ekstremeler,
 - enzimin ve substratının yüklerinde küçük değişiklikler yaratacaktır (enzimlerin üçüncül yapılarındaki bağlar değişecektir)
 - Dolayısıyla enzimin şekli değişecektir.
 - İyonizasyondan kaynaklanan enzim şeklindeki değişiklikten dolayı aktif bölge bozulacak ve substratın aktif bölge ile bağlanması etkilenecektir

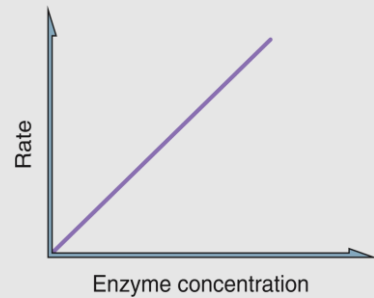
ENZİM KONSANTRASYONU ve ENZİM AKTİVİTESİ

- Enzim konsantrasyonu arttıkça reaksiyonun hızı artmaktadır (sabit substrat konsantrasyonunda)
- Yüksek enzim konsantrasyonunda, daha fazla substrat enzime bağlanır



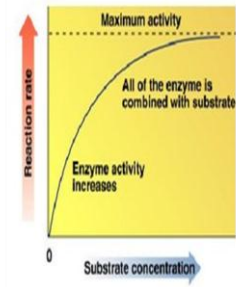
ENZİM KONSANTRASYONU VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Enzim konsantrasyonu arttıkça reaksiyonun hızı artmaktadır ancak bu durum substrat miktarı ile limitlendirilmiştir çünkü *enzim tekrar kullanılırken substrat kullanılmaz*
- Yüksek enzim konsantrasyonunda, daha fazla substrat enzime bağlanır



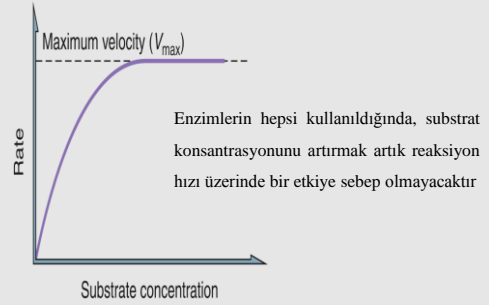
SUBSTRAT KONSANTRASYONU ve ENZİM AKTİVİTESİ

- Substrat konsantrasyonu arttıkça reaksiyonun hızı artmaktadır (sabit enzim konsantrasyonunda)
- Enzim saturasyona uğradığında maximum aktivite elde edilir



SUBSTRAT KONSANTRASYONU VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Substrat miktarı reaksiyonun hızını etkilemektedir, substrat konsantrasyonu arttıkça reaksiyonun hızı enzimlerin tamamı doyum noktasına ulaşana kadar orantılı olarak artmaktadır
- Substrat miktarını artırmak çarpışma sayısında artışa sebep olacaktır (yeterli miktarda enzim olduğu düşünülürse)
- Enzim saturasyona uğradığında maximum aktivite elde edilir



ENZİM İNHİBİTÖRLERİ

- **Kompetitif (rekabetçi) inhibitörler** substrat ile rekabete girerek aktif bölgeye bağlanmaya çalışır
- **Kompetitif olmayan (rekabetçi olmayan) inhibitörler** enzim üzerinde başka bir bölgeye bağlanarak enzimin şeklinin değişmesine ve böylece aktif bölgenin daha az etken olmasına sebep olurlar
- Bu tür inhibitörlere örnek olarak zehirler, toksinler, pestisitler ve antibiyotikleri verebiliriz

İNHİBİTÖRLER VE ENZİM AKTİVİTESİ

- Bazı kimyasal maddeler (inhibitörler) enzimin aktivitesini engelleyebilir, enzimatik reaksiyonun hızını düşürebilir.
- Genelde spesifiklerdir ve düşük konsantrasyonlarda etki gösterirler
- Enzimi bloke ederler ancak yok etmezler
- Pek çok ilaç ve zehir sinir sistemindeki enzimlerin inhibitörleridir
- **İnhibitörler** enzime bağlanmak suretiyle etki gösterirler

İNHİBİTÖRLER VE ENZİM AKTİVİTESİ

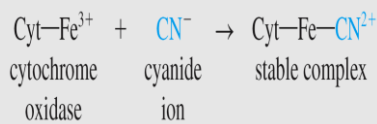
- **İnhibitörler** enzime bağlanmak suretiyle etki gösterirler
 - **İrreversible inhibitörler:** *Eğer inhibitör kimyasal bağ ile enzime bağlanmış ise* bu daimi bir inhibisyon olacaktır çünkü geri dönüşümü olmayan bir işlemdir
 - Amino asitlerin aktif bölgesindeki fonksiyonel gruplarla geri dönüşümü olmayan bir şekilde bağlanırlar
 - Ör: organofosfor içeren sinir gazları ve pestisitler acetylcholine esterase enzimidaki serine rezidüleri ile birleşirler
 - **Reversible inhibitörler:** Eğer *inhibitör zayıf bağ ile enzime bağlanmış ise*, geri dönüşümlü olabilir. Dializ işlemi ile enzimden uzaklaştırılabilir. İki kategorisi bulunmaktadır:
 - **Kompetitif** (rekabetçi) reversible inhibitörler
 - **Non-kompetitif** reversible inhibitörler

İRREVERSİBLE İNHİBİTÖRLER

- **İrreversible inhibitörler** kovalent bağlarla enzime bağlanarak enzimi inaktif yaparlar..
 - **Pek çok zehir** irreversible inhibitördür. örneğin: CN⁻ (siyanid), Hg²⁺ (civa) ve Pb²⁺ (kurşun)
 - **Bazı antibiyotikler** irreversible inhibitörlerdir.
 - Örneğin: Sulfu ilaçları ve penisillinler bakterilerin yaşam süreçlerinde gerekli olan spesifik enzimleri inhibe ederler
 - Penisillinler bakterilerin hücre duvarı yapımında önemli bir enzim olan *transpeptidase* enzimlerine engel olurlar. Bakteri hücre duvarını sağlamlaştıramayacağı için ölürler

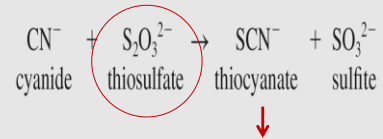
İRREVERSİBLE İNHİBİTÖRLER

- **Siyanür iyonu:**
 - irreversible bir enzim inhibitörüdür
 - Son derece toksiktir.
 - Çok hızlı etki gösterir.
 - Son derece stabil bir kompleks oluşturmak suretiyle demir içeren enzimin (cytochrome oxidase) işlevine engel olur ve enzimin uygun şekilde fonksiyon göstermesine izin vermez
 - Hücre sel solunum durur ve dakikalar içinde ölüm gerçekleşir



İRREVERSİBLE İNHİBİTÖRLER

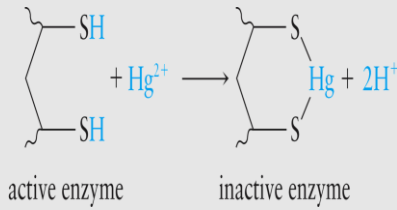
- Siyanür zehirlenmesine karşı **panzehir**
 - Çok hızlı bir şekilde uygulanmalıdır.
 - Panzehir siyanür iyonunu tiyosiyanat iyonuna dönüştüren sodium thiosulfate olabilir



↓
tiyosiyanat iyonu cytochrome oxidase enzimidaki demire bağlanmaz

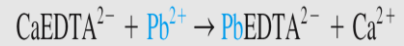
IRREVERSİBLE İNHİBİTÖRLER

- Ağır metal zehirlenmesi:
 - Enzimin protein kısmının etkisiz kılınmasından kaynaklanmaktadır
 - Pek çok enzimin yapısında bulunan –SH gruplara metaller bağlandığında gerçekleşir
 - Spesifik olmayan protein denatürasyonuna sebep olur
 - Cıva ve kurşun zehirlenmesi kalıcı nörolojik hasara neden olabilir.



IRREVERSİBLE İNHİBİTÖRLER

- Ağır-metal zehirlenmesine karşı: *kenetleyici madde* (metal iyonları ile birleşerek bunları sıkıca tutan maddeler) kullanılır
- Bu maddeye örnek olarak ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA verilebilir.
 - EDTA *cıva hariç tüm ağır metalleri kenetler.*
 - EDTA'nın kalsiyum tuzu intravenöz (damar içi) yolla verilir.
 - Kalsiyum iyonları daha sıkı bağlanabilen ağır metal iyonları ile yer değiştirir
 - Ağır metal-EDTA kompleksi vücut sıvılarında çözünürdür ve idrarla atılır



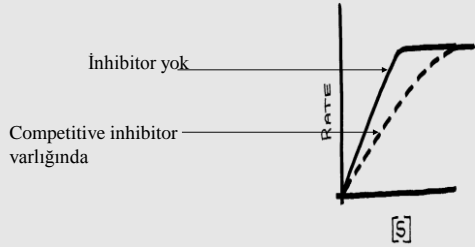
REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER

- **Reversible inhibitörler** enzimlere geri dönüşümlü olarak zayıf bağlarla bağlanırlar
 - Kompetitif reversible inhibitörler
 - Non-Kompetitif reversible inhibitörler

REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER (KOMPETİTİF REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER)

- substrat ile benzer yapıya sahiptir
- Dolayısıyla enzim üzerindeki aktif bölgeye bağlanabilmek için substrat ile rekabete girerler.
- Eylem substrat konsantrasyonunun artırılması ile tersine çevrilebilir (LeChâtelier's principle) (Eğer inhibitörden daha fazla substrat varsa, aktif bölgeye bağlanmak açısından substrat daha şanslı olacaktır)

REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER (KOMPETİTİF REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER)



- Grafik substrat miktarındaki artışın enzimatik reaksiyonun hızını nasıl etkilediğini göstermektedir.
- *Yeterli miktarda substrat olduğunda, kompetitif inhibitör varlığında reaksiyon maksimum hızına ulaşmaktadır*

REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER (KOMPETİTİF REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER)

- Bakteriler üzerinde etki gösteren **sulfa** ilacı kompetitif inhibisyonuna bir örnektir.
 - **Sulfanilamide** antibiyotiği folik asit biyosentetik yolunda ara bir molekül olan para-aminobenzoic acid'e (**PABA**) yapısal olarak benzerlik göstermektedir. bakteriyal enzimlerdeki aktif bölge için rekabete girer
 - Sulfanilamide, substratı PABA olan enzimi kompetitif inhibisyon ile, yani enzimin aktif bölgesine bağlanarak inhibe eder ve bakteriyal gelişime engel olur

REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER (KOMPETİTİF REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER)

- Malonate and Succinate Dehydrogenase
- **Malonate:**
 - succinate dehydrogenase enziminin kompetitif reversible inhibitörüdür.
 - Succinate molekülüne benzer bir yapıya sahiptir.
 - Reaksiyona succinate eklemek suretiyle inhibisyon geri döndürülebilir

Succinate Dehydrogenase

REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER (NON-KOMPETİTİF REVERSİBLE İNHİBİTÖRLER)

- **Non-Kompetitif reversible inhibitörler** enzim üzerinde aktif bölgeden ayrı başka bir bölgeye geridönüşümü olmayan bir şekilde bağlanırlar ve aktif bölgedeki grupların yerleşimini değiştirerek enzimin şeklinin değişmesine sebep olurlar
- İnhibitörün bağlanması substratın bağlanmasına engel olmamaktadır dolayısıyla substrat konsantrasyonunu artırmak inhibitörün etkisini azaltmamaktadır

İNHİBİTÖRLERİN BAZI MEDİKAL KULLANIM ALANLARI

Kanser kemoterapi

- Methotrexate (amethopterin) – timin sentezini engeller
- 5-Fluorouracil - DNA sentezini engeller

Antibiyotikler

- Sulfa ilaçları - folik asit sentezini inhibe eder
- Tetracyclines - protein sentezini inhibe eder
- Penicillin - bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder

- Spesifik bazı enzimlerin kan serum konsantrasyonlarındaki değişim hücre hasarı veya kanser oluşumunun tespit edilmesinde kullanılabilir.
- Dolayısıyla kan serumunda enzim konsantrasyonlarının ölçümü özellikle kalp, karaciğer, pankreas, prostat ve kemiklerde hastalıkların teşhisinde kullanılan önemli bir tanı aracıdır

ENZİM İNDÜKSİYONU

- **Enzim indüksiyonu hücrenin ihtiyacına karşı enzim sentezidir**
 - Genetik kontrole bir örnektir.
 - β -galactosidase enzim sentezi enzim indüksiyonuna örnek teşkil etmektedir

ZYMOGEN (PROENZİM)

- Bazı enzimler (Hormonlar, Sindirim enzimleri, kan pıhtılaştırıcı enzimler) **zymogen** veya **proenzyme** olarak isimlendirilen inaktif formda sentezlenirler, ör: trypsinogen and pepsinogen. **Zymogen** veya **proenzimler enzimin inaktif öncülleridir**
 1. Zymogen inaktiftir çünkü katalitik bölgesi bir polipeptit zinciri tarafından maskelenir. İhtiyaç duyulduğunda açığa çıkar ve reaksiyonun olduğu lokasyonda aktive edilir
 2. Aktive etmek için polipeptit zincirine ait küçük bir bölgenin kırılması ve uzaklaştırılması gerekmektedir



ENZİM AKTİVİTESİNİN REGÜLASYONU

ENZİM AKTİVİTESİNİN REGÜLASYONU

Enzimler hücre tarafından regüle edilebilir
(diğer katalizörlerin aksine)

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON
(noncovalent modifikasyonlar)
2. KOVALENT MODİFİKASYON
3. PROTEİN-PROTEİN İNTERAKSİYONU

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON (noncovalent modifikasyonlar)

- Hücre içindeki bir metabolik yolu gerekli olduğu durumlarda kapatmak için bir sistem olmalıdır, aksi halde hücre sadece yetersiz olmakla kalmayacak aynı zamanda kimyasal bir kaos oluşacaktır.
- **Metabolik yollar** *sadece ihtiyaç duyulan madde ihtiyaç duyulduğu ölçüde üretilsin diye oldukça sıkı bir şekilde kontrol edilmelidir.*
- Bu iki şekilde gerçekleşir:
 - gen regülasyonu
 - enzim regülasyonu

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON (noncovalent modifikasyonlar)

- Hücre metabolizmasında, metabolik bir işlemi gerçekleştirmek için bazı enzim grupları beraber çalışırlar
- Bu tür çoklu enzim sistemlerinde, birinci enzim aktivitesi neticesinde ortaya çıkan ürün ikinci reaksiyonda substrat görevi görmektedir ve bu tür enzim sistemlerinde görev yapan ve **regulatory enzim** olarak isimlendirilen ilk enzim reaksiyonun tamamının hızını belirlemektedir ve regülasyondan sorumlu olan bu enzim metabolik son ürün tarafından spesifik olarak engellenmektedir (eğer son ürün konsantrasyonu hücrenin ihtiyacından fazla ise)

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON (noncovalent modifikasyonlar)

- Bu tip regülasyona **NEGATİF FEEDBACK** denmektedir
- **Allosterik inhibisyon** negatif feedback için bir örnektir
 - Negatif Feedback ihtiyaç duyulandan daha fazla ürün sentezlemek suretiyle hücrenin kimyasal kaynaklarını tüketmesine engel olur
 - Feedback inhibisyonu organizma veya sistemi dinamik bir denge içinde tutan düzenleyici bir mekanizmadır (tıpkı su banyosunu sabit bir sıcaklıkta tutan termostat gibi)
 - Negatif feedback işlemi yavaşlatır veya durdurur, pozitif feedback ise işlemi hızlandırır (Organizmada pozitif feedback'e ait çok az örnek bulunmaktadır)

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON (noncovalent modifikasyonlar)

- Isoleucine sentezi 5-basamaklı bir işlemdir
 - *Threonine deaminase* (ilk basamağı katalize eden enzim) *isoleucine* (son ürün) tarafından inhibisyona maruz kalır.
 - Isoleucine ve threonine son derece farklı yapılara sahipler; dolayısıyla, bu durum *noncompetitive inhibütöre* bir örnektir.
 - Isoleucine *allosteric bağlanma bölgesine* bağlanır, aktif bölgeye değil!!!.

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON (noncovalent modifikasyonlar)

- Glikoliz işleminde son ürün olan ATP tarafından sağlanan bir inhibisyon mevcuttur:
- **Phosphofruktokinase (PFK)** enzimi glikoliz işlemindeki ilk basamağı katalize eden *allosterik bir enzimdir ve hücredeki glikoliz işleminin temel regülatörüdür.*
 - Hücrede yüksek miktarlarda ATP mevcut olduğunda PFK enzimi inhibe edilmekte ve yeterli miktarda ATP varsa solunum işlemi durmaktadır.
 - Hücrede ATP seviyesi azaldığında metabolik yol aktif konuma gelmektedir

1. KÜÇÜK MOLEKÜLLERLE REGÜLASYON (noncovalent modifikasyonlar)

- Hücresel proteinlerin pek çoğu *GTP veya GDP bağlanma proteinleri (GTPase)* ile regüle edilirler (ör ras oncogene proteinleri)
- Bu örnekte, GTP bağlanmış protein aktif formdayken, proteinin GDP bağlı hali inaktiftir.

2. KOVALENT MODİFİKASYON

- Enzim aktivitesini regüle etmenin bir diğer yolu **kovalent modifikasyondur**.
- Bu modifikasyon, çeşitli kimyasal grupların kovalent bağlarla enzime bağlanması ile sağlanır ki bu durum enzimin şeklini değiştirir
 - Bu tip regülasyona ait bir örnek ise inaktif öncü molekülün proteolitik kesim neticesinde aktivasyonudur. **PROTEOLİZİS** geri dönüşümü olmayan bir işlem olduğundan enzim aktivitesini kontrol etmektedir
 - Bununla beraber, diğer kovalent modifikasyonlar, **FOSFORİLASYON** gibi, hücrede geri dönüşümlüdür ve allosterik regülasyonda olduğu gibi, çevresel sinyallere mütakip hücresel proteinleri aktive veya inhibe eder

2. KOVALENT MODİFİKASYON (Proteolitik Kesim)

İnaktif enzimler proteolitik kesim olarak isimlendirilen bir işlem ile aktive edilebilirler

- Pankreas duodenum içine inaktif **trypsinogen** enzimi salgılar. Bu durum protein sindiriminin pankreasta başlamadığı anlamına gelmektedir.
- Duodenumda **enteropeptidase** enzimi salgılanır ve bu enzim trypsinogen'i aktif **trypsin** formuna dönüştürür (üzerinde kesim yaparak)
- Trypsin gıdalardaki proteini sindirebilir ve aynı zamanda daha fazla trypsinogen aktivasyonunu tetikler

2. KOVALENT MODİFİKASYON (Proteolitik Kesim)

- Başlangıç veya öncü molekül (**PREPROİNSÜLİN**), polipeptit zincirinin endoplazmik retikuluma gitmesini sağlayan ve N-terminusda yerleşik bir **signal sekans** içermektedir
- ER'ye transferi esnasında signal sekansın kesilmesi **PROİNSÜLİN** molekülünün oluşumunu sağlar
- Bu molekülde, arada kalan internal peptidin proteolitik kesimi neticesinde aktif **İNSÜLİN** formuna dönüşür (SH bağları ile birbirine bağlı iki zincir)

2. KOVALENT MODİFİKASYON (Fosforilasyon-defosforilasyon)

- Protein aktivitesini regüle eden, en yaygın olarak gözlemlenen ve üzerinde en fazla çalışma yapılan kovalent modifikasyon tipi **FOSFORİLASYON**'dur
- İki negatif yüke sahip fosfat grubunun eklenmesi veya açığa çıkarılması (Fosforilasyon-defosforilasyon)
- **Kinase** moleküle fosfat grubu (PO_4) eklerken **phosphatase** bu fosfat grubunu kaldırır. Geri dönüşümlüdür

Bazı enzimler fosforilasyon ile aktive edilirken diğer bazıları inaktive edilirler

2. KOVALENT MODİFİKASYON (Fosforilasyon-defosforilasyon)

- **PROTEİN KİNAZ** enzimi *ATP molekülünün terminal fosfatını proteinin yapısında bulunan amino asitin (ser, thr, tyr) hidroksil grubuna transfer eder*
- **PROTEİN FOSFATAZ** enzimi ise *hidroliz reaksiyonu ile fosfat grubunun açığa çıkarılmasını katalize eder*

2. KOVALENT MODİFİKASYON (Fosforilasyon-defosforilasyon)

- Kas dokularının enerji için glikoz'a (glucose-1-phosphate formunda) ihtiyacı vardır.
- Glikojen, *glycogen phosphorylase* enzimi ile yıkıma uğrar ve glucose-1-phosphate'a dönüşür. *Glycogen phosphorylase enzimin ilk olarak aktive edilmesi gerekmektedir* (kinaz enzimi kullanılarak serin grubuna fosfat eklemek suretiyle)

3. PROTEİN-PROTEİN İNTERAKSİYONU

cAMP-bağımlı protein kinaz

iki katalitik alt ünite, iki tane de regülasyondan sorumlu alt ünite içermektedir)