

# ENZİMLER

rhodopsin

alpha



Prof. Dr. Arif Altıntaş

beta

gamma



# Enzim

- Biyokimyasal reaksiyonların pek çoğu protein yapısındaki organik kimyasal maddeler tarafından katalizlenir. Bu çeşit biyolojik katalizörlere “**Enzim**” adı verilir.
- İlk defa 1833 yılında Payan ve Persöz, alkol kullanmak suretiyle malt ekstresinden nişastayı sindiren enzimi presipitasyon yolu ile ayırt ettiler ve buna “**Diastaz**” adını verdiler.
- Daha sonra, 1836 yılında Schwan mide suyundan “**Pepsin**”i elde etti.
- 1926’da Sumner ilk kristal enzim olan “**Üreaz**” ı izole etti.
- Pepsin, tripsin ve kimotropsin’in Notrhrop tarafından kristal halde elde edilmeleri ise 1930-1936 yılları arasına rastlar.
- Halen 2000 kadar enzimin identifikasyonu yapılmış, bunlardan 250 kadarı da kristal elde edilmiştir.
- Enzimler ve bunlarla uğraşan Biyokimya dalı “**Enzimoloji**” halen biyokimyanın ilgilendiği başlıca konulardan en önemlisini teşkil eder.

**Enzimler**

**biyolojik reaksiyonları katalizleyen proteinlerdir**

**Özellikler ?**

**yüksek derecede substrat spesifiktirler**

Lipazlar

Lipidler

Sükrazlar

Sükroz

Üreazlar

Üre

Proteazlar

Proteinler

DNazlar

DNA

**reaksiyondan sonra değişmez**

**reaksiyonların hızını  $>10^6$  kez artırır**

**turnover**

**reaksiyon dengesini bozmaz**

**Substratı ürünlere dönüştürür:**



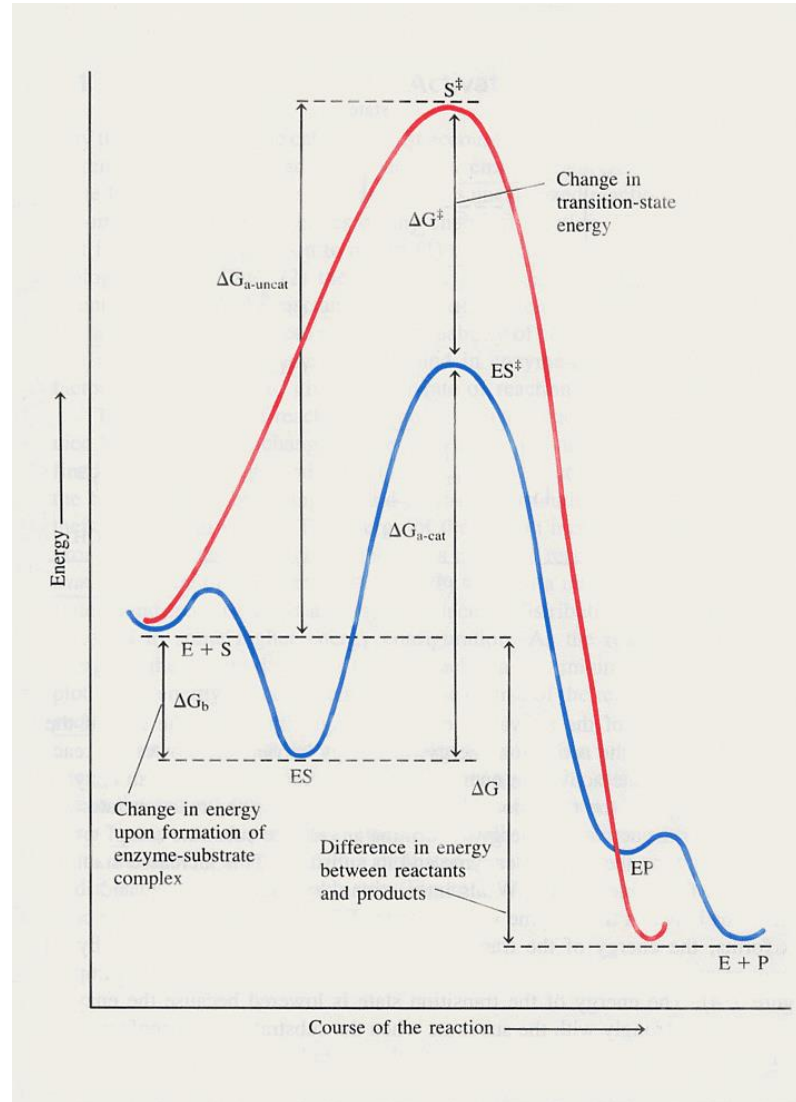
**ürün oluşumunu 2 faktör belirler:**

- **Termodinamik**
- **Kinetik**

# Enzimlerin Katalitik Etkinliđi

- Enzimler biyokatalizörlerdir,
- Temel 3 karakteristiđe sahip biyolojik maddelerdir:
  - a) Biyokimyasal reaksiyonları hızlandıracak güçtedir
  - b) Reaksiyonun sonunda değişmemiş olarak çıkarlar
  - c) Substrat derişimine göre çok az miktarda etkiler.
- Enzimler reaksiyonları başlatır veya hızlandırırılar, oysa yokluklarında bunlar olmaz.

# Enzimle katalizlenen bir reaksiyon için reaksiyon görünümü

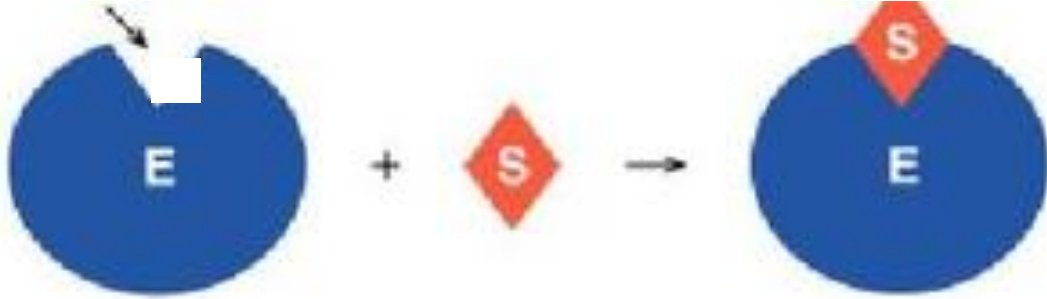


**katalizlenmeyen**  
**Enzimle katalizlenen**

# Uygun hale getirilmiş model

- Enzim etkisinin uygun hale getirilmiş şeklinde:
- aktif bölge esnektir, kırılğan değildir
- enzimin şekli katalitik aktivite için aktif bölge ve substrata maksimum uygunluktadır.
- Substrat spesifitesinin büyük deęişebilirlięi söz konusudur.

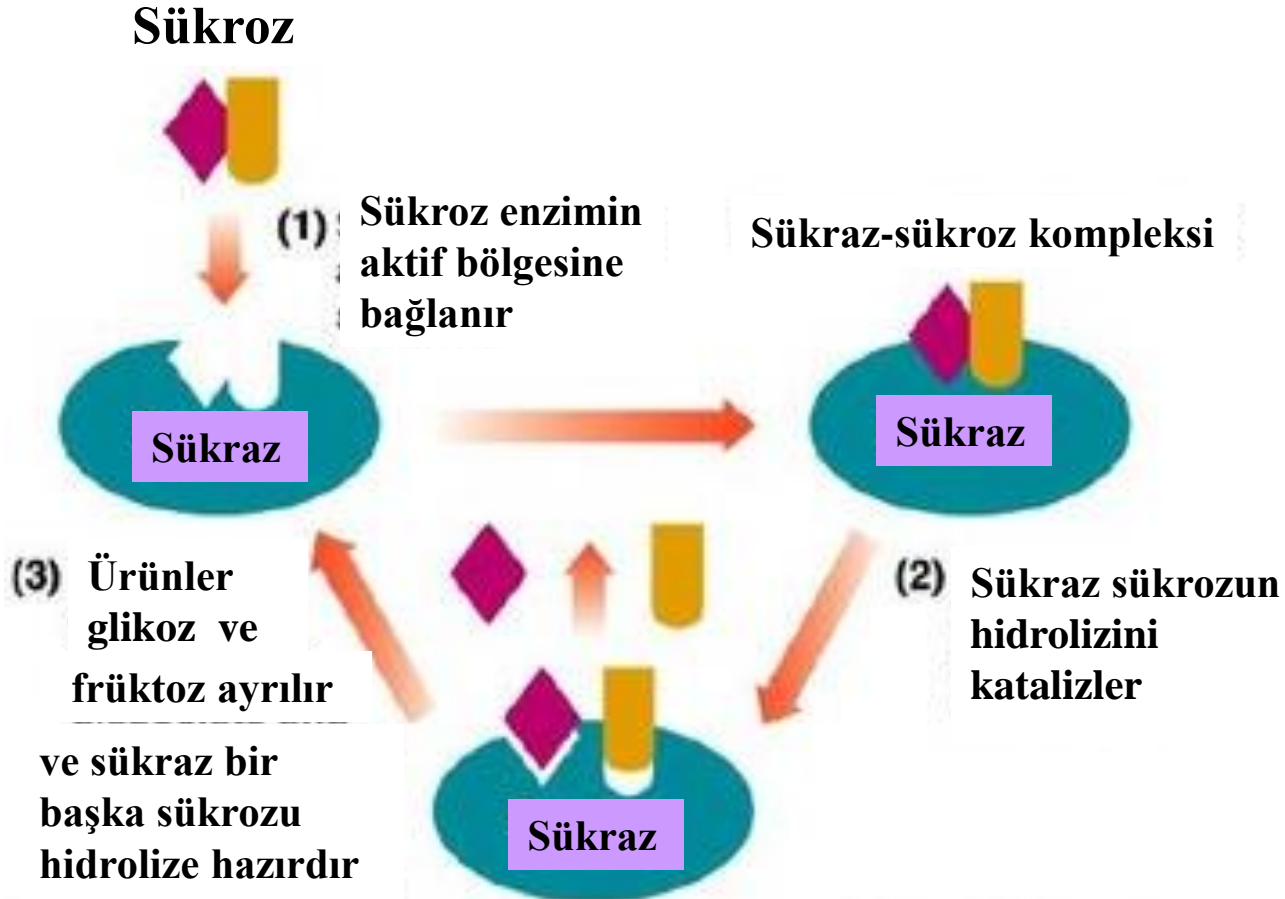
Aktif bölge



Anahtar-kilit model

Enzim-substrat kompleksi

# Enzimle katalizlenen bir reaksiyona örnek



# Enzim etkisinin Yerleşimi ve Düzenlenmesi

- Enzimler aktivite bölgelerine uyumlu olarak sınıflandırılır...
- Ekzoenzimler hücre dışı olarak fonksiyon görürler ve sadece büyük besin moleküllerini ya da zararlı kimyasalları parçalarlar (hidroliz)
- Endoenzimler hücre içi fonksiyon görürler, bunlar olağanüstü etkili moleküllerdir.



- Enzimler çok sayıda hücreesel kontrol maddeleridir
- Enzimler hücrede aktif ve inaktif şekillerde mevcuttur. Bu enzimlerde hız; bu iki şekil arasındaki denge ve hücreesel çevre ile belirlenir.

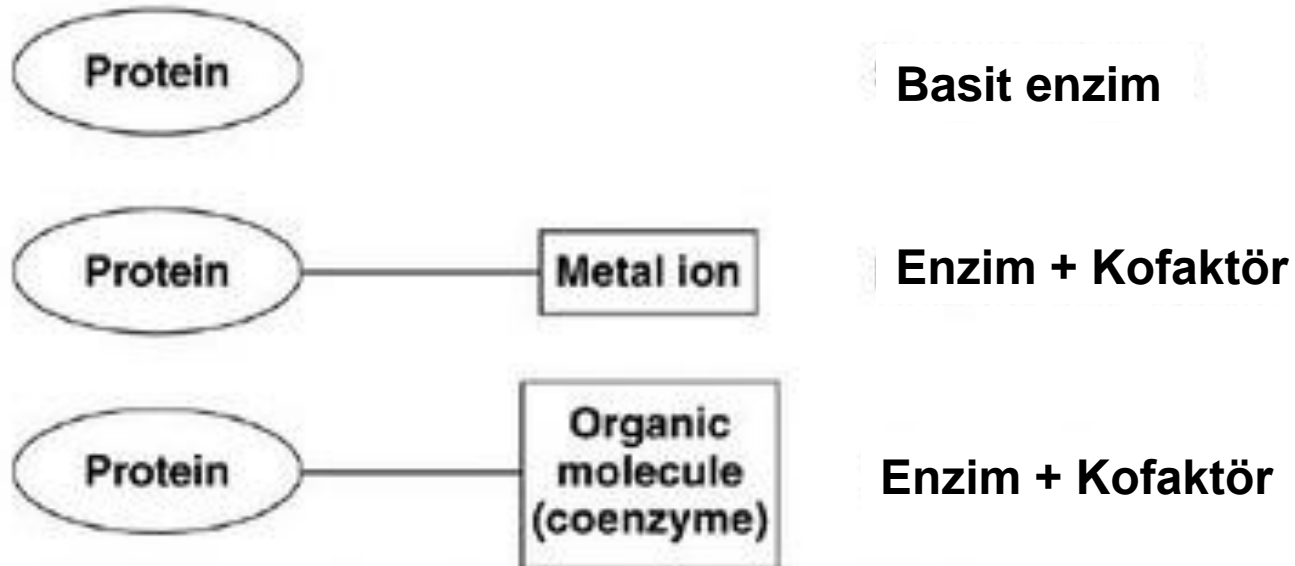
# Enzimin Yapısı

- Enzimler canlı hücreler tarafından sentez edilen protein yapısında maddelerdir. Enzimlerin etki yaptığı maddeler genellikle tek ve belirli maddelerdir.
- Pek az enzim mevcut protein yapıları ile etkili olabilirler, çoğunlukla enzimlerin etkili hale geçebilmeleri için aktive edici bir ek maddeye ihtiyaçları vardır.

# Enzim yapısı

Enzimler iki şekilde olabilir:

- **Basit** - enzim sadece proteinden oluşur
- **Konjuge** - enzim protein dışında, protein-olmayan moleküller de içerir.

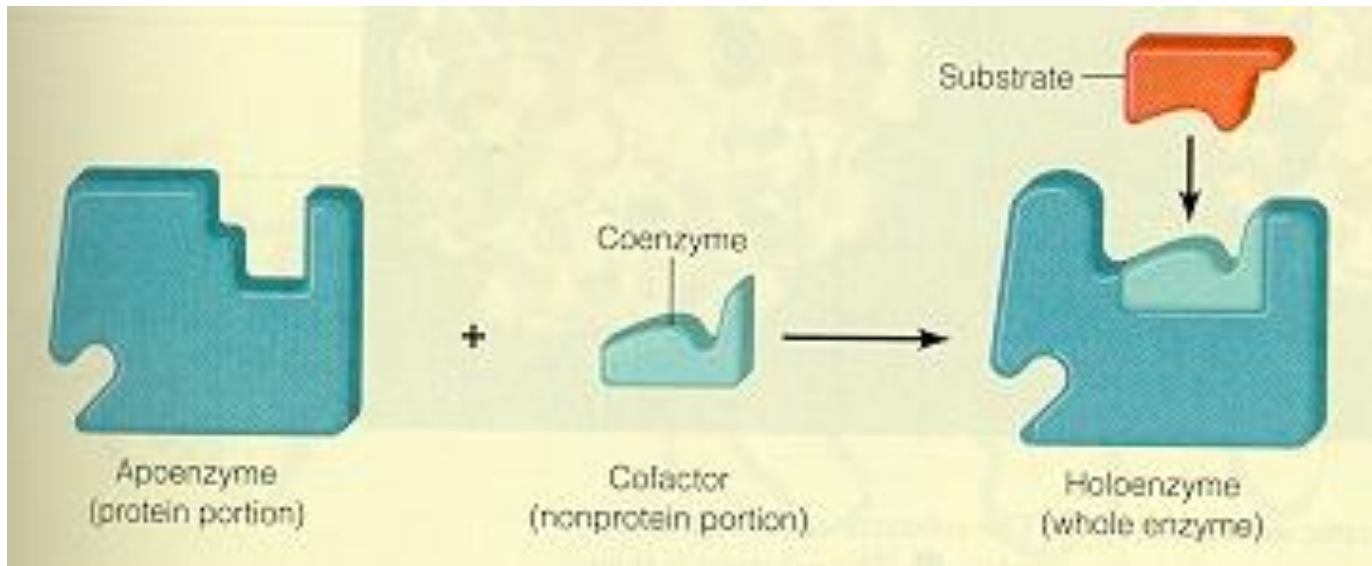


- Yapıları sadece proteinden ibaret olup koenzim veya prostetik grup gibi ayrı bir kısım ihtiva etmeyen enzimlere örnek olarak; Pepsin, tripsin, Üreaz ve bazı hidrolazlar verilebilir.
- Katalitik etki gösterebilmek için metal iyonuna ihtiyacı olan karbonik anhidraz çinko-protein, trozinaz ise bakır-protein kompleksidirler.
- Organik fakat protein olmayan bir prostetik grup ihtiva eden enzimlere flavin nukleotidli enzimler, sitokramlar, katalaz ve peroksidaz; koenzim ihtiva eden enzimlere nikotinamid nükleotidli enzimler örnek verilebilir.

# Enzim iki kısımdan oluşur

1. Apoenzim - protein kısmı
2. Koenzim (kofaktör) - protein olmayan kısım

## Holoenzim - enzimin tamamı



# Konjuge Enzim...

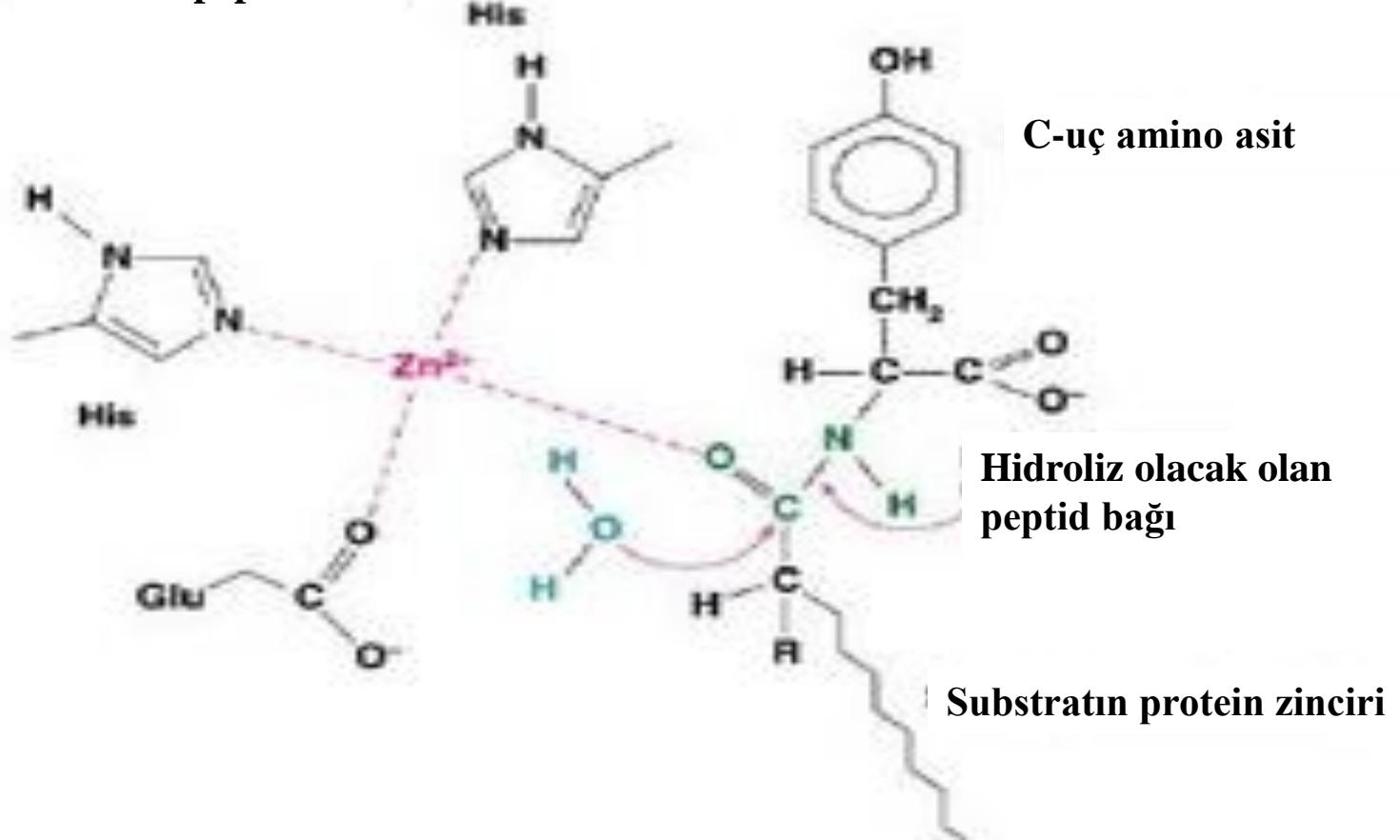
- Holoenzim olarak tanınır (tümü) bir enzim bir protein ile birleşiktir, apoenzim ve koenzim diye bilinir
- Kofaktor – bir enzimin katalitik aktivitesi için gerekli protein olmayan kısım...kofaktör kaldırıldığında apoenzim fonksiyon göremez.

- Kofaktör bir metal iyonu yada koenzim denen bir organik molekül kompleksi olabilir.
- Kofaktör enzimin işini taşır. metalik kofaktörler, demir, bakır.. substratın aktif bölgeye bağlanmasına yardımcı olurlar.

Örnek. Ni; üreazın üreyi amonyum iyonuna parçalamasına yardım eder

- Bazı aktif enzimler metal iyonu gerektirir.
- Çinko karboksipeptidaz için bir kofaktördür

### Karboksipeptidaz A



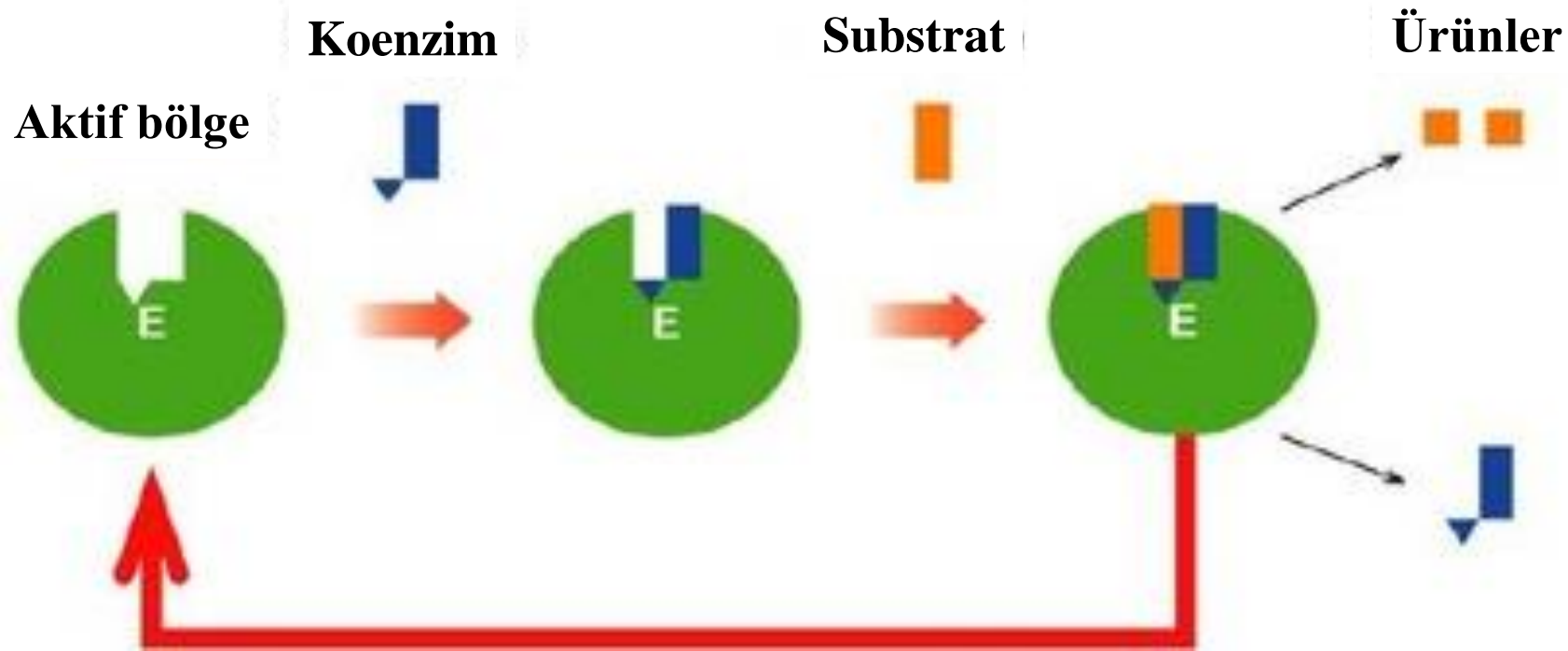


# Koenzimler

- Bazıları vitaminlerden köken alır
- 1. Niacin
  - NAD (Nicotinamide adenine dinucleotide)
- 2. Riboflavin
  - FAD (Flavin adenine dinucleotide)
- 3. Pantothenic Acid
  - CoEnzyme A

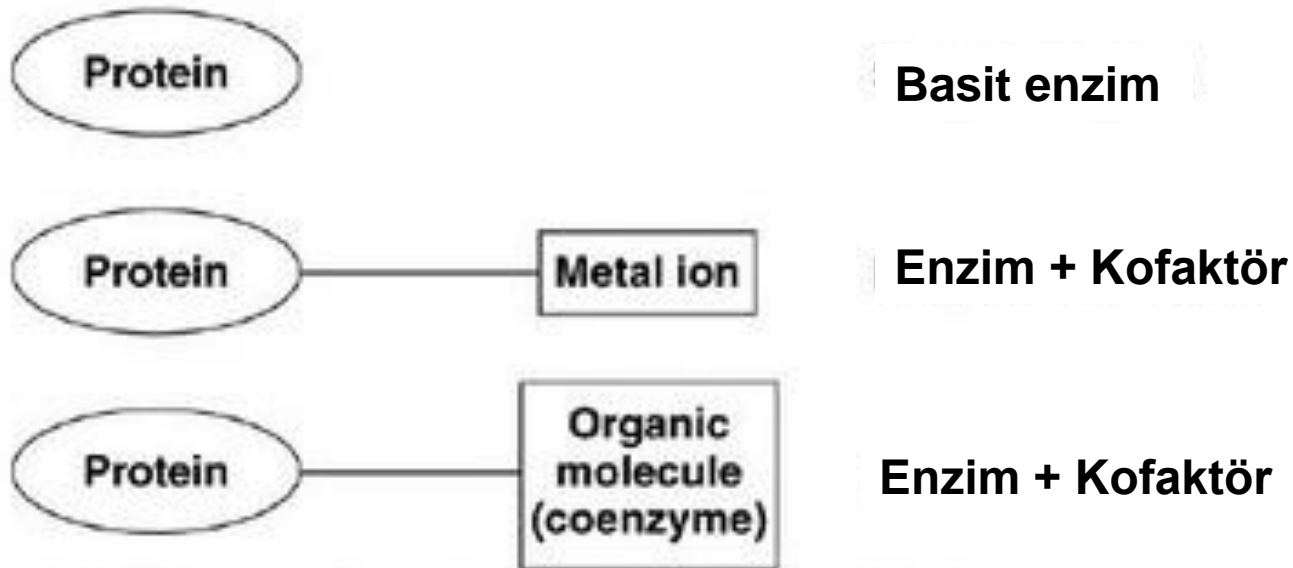
# Koenzimlerin fonksiyonu

- Bir koenzim enzimin aktif bölgesini katalitik aktiviteye hazır hale getirir.



# Enzim kofaktörleri

## Aktif enzim şekilleri



# Metalik Kofaktörler

- Katalaz  $\text{H}_2\text{O}_2$  parçalar (Fe)
- Oksidaz  $\text{O}_2$  elektronlar ekler (Cu)
- Üreaz Üreyi  $\text{NH}_3$ 'a parçalar (Ni)
- Heksokinaz Glikoza fosfat transferi yapar (Mg)
- Nitrat redüktaz Nitratı Nitrite redükler (Mo)

- Koenzim bir substrat molekülünden fonksiyonel grupları kaldırır ve bir başka substrat molekülüne ekler.
- Bazı koenzimler elektron taşıyıcı olarak etkir ve elektronları bir substrattan alır ve takibeden reaksiyonda bir başka moleküle ekler.  
Örnek.  $\text{NAD}^+$  bir koenzimdir ve hücre içinde elektron taşır

- Enzimlerden bazıları basit proteinlerdir, bunların katalitik etki gösteren kısmı doğrudan doğruya proteinin polipeptid zinciridir.
- Bazı enzimlerin katalitik etki gösterebilmeleri için proteinden başka metal iyonuna, bazılarının protein olmayan organik bir bileşiğe, bazılarının ise her ikisine de ihtiyacı vardır.
- Bu iyon veya bileşiğe genel olarak kofaktör adı verilir.
- Organik bileşik enzimin protein kısmı ile oldukça sıkı birleşmiş ve iyonlaşmıyorsa prostetik grup, pek sıkı birleşmemiş ve iyonlaşabiliyorsa koenzim denir.
- Prostetik grup ve koenzim terimi bazen birbirinin yerine de kullanılabilir.
- Enzimlerin protein kısmına **apoenzim** denir. Koenzimler veya organik kofaktörler memelilerin beslenmesinde önem taşırlar, çünkü çoğu vitaminlerden meydana gelir veya vitaminlerle beraberdir. Koenzim ve vitamin ilişkileri tabloda verilmiştir.

# Koenzim ve vitamin ilişkileri

<b>Koenzim</b>	<b>Vitamin</b>
NAD	Niasin
NADP	Niasin
FAD	Riboflavin
FMN	Riboflavin
Koenzim A	Pantotenat
Tiamin-pp	Tiamin
Biotin	Biotin
Kobamid	B <sub>12</sub>
Pridoksal-p	Pridoksal
THF	Folat

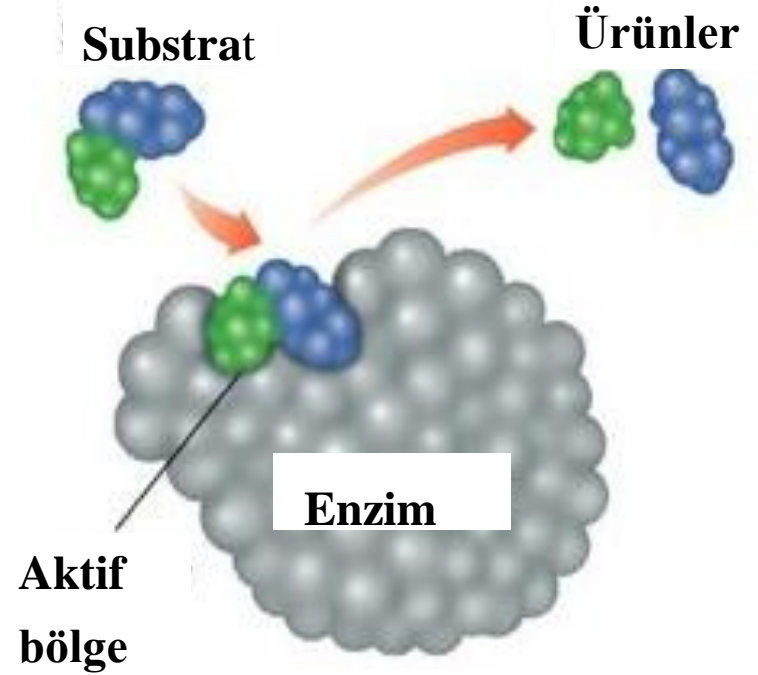
# Enzim Aktivitesi

## Aktif bölge

- Reaksiyonların görüldüğü enzim bölgesi
- Genelde enzimin sadece küçük bir bölümüdür
- Bir mikroçevre oluşturur  
örneğin sıkça sudan mahrum bırakır
- Substratı bağlayan R gruplarına sahip amino asitleri içerir
- Reaksiyon tamamlandığında ürünleri serbest bırakır

## Spesifisite

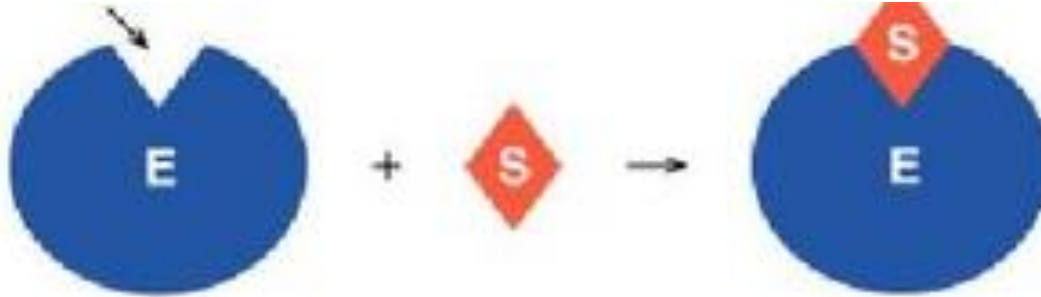
- Enzim ve substrat arasında bütünleştirici





# Enzim Spesifitesi anahtar ve kilit modeli ile açıklanabilir

Aktif bölge



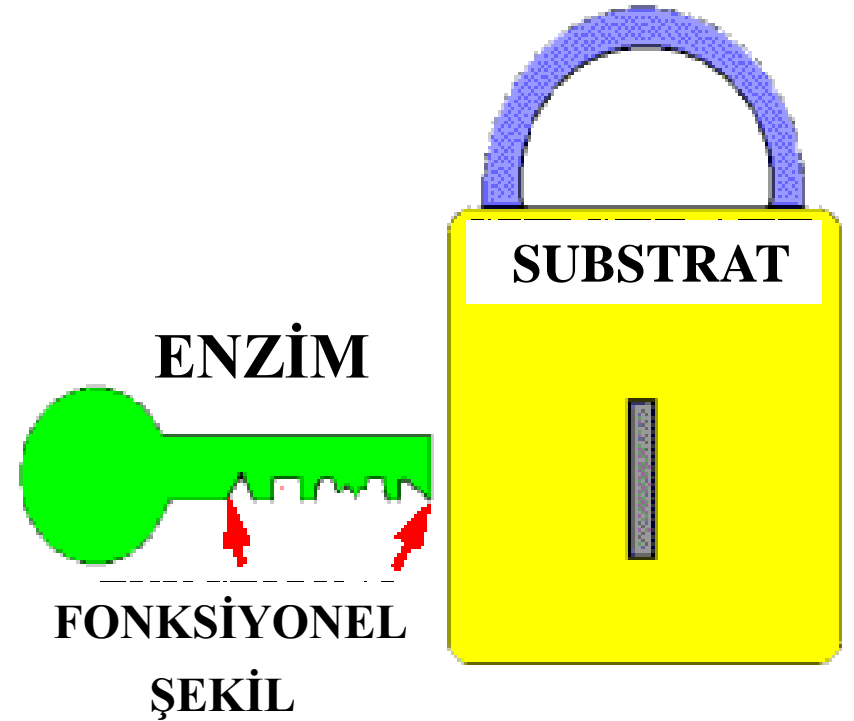
Anahtar-kilit model

Enzim-substrat kompleksi

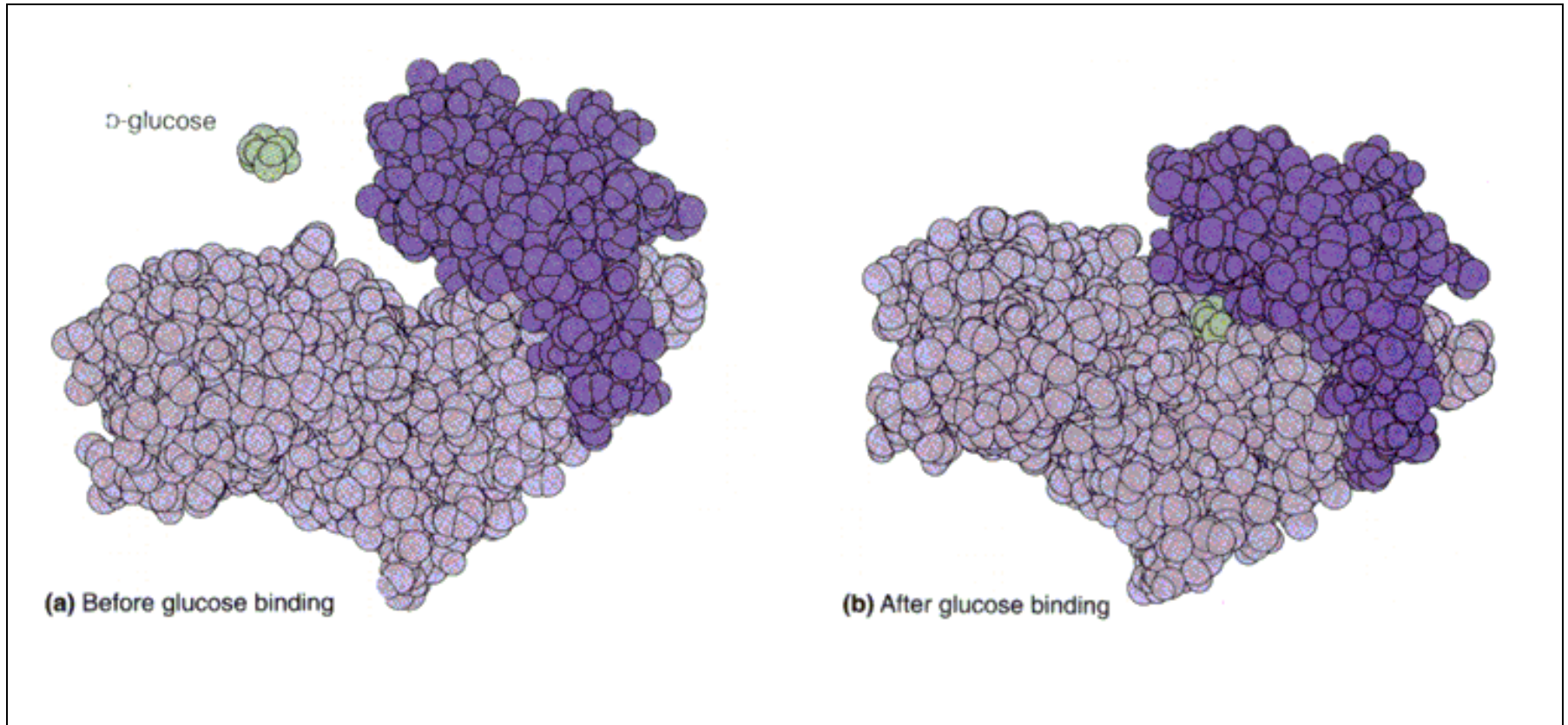


# Anahtar-kilit modeli

- Kilit substrat molekülüdür (s)
- Anahtar enzimdir



## Hekzokinaz da oluşan konformasyonal deęiřiklik

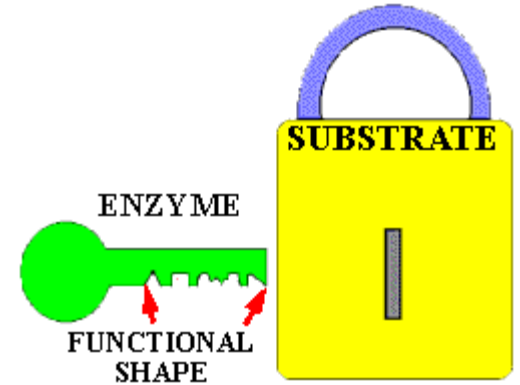


# Enzim fonksiyonlarının sınıflandırılması

- Enzimler şu özelliklerine göre adlandırılır ve sınıflandırılır:
  - etki bölgesi
  - etki tipi
  - substrat

# Enzimlerde adlandırma ve sınıflandırma

- Bir enzimin etkisi altında biçim değiştiren maddeye **substrat** elde edilen maddeye ürün denir.
- Substrata göre enzimde az veya çok bir spesifite gözlenir. Bu spesifiklik üç şekilde olabilir:
  1. Kimyasal grup veya fonksiyonlar; lipaz gliserol esterlerini hidroliz eder.
  2. Kimyasal maddeler; Arjinaz arjinini hidroliz eder.
  3. Enantiomerler; Maltaz sadece alfa-glikozidleri hidroliz eder.
- Enzimlerin bütün bu yukarıda bildirilmeye çalışılan spesifisitelerinden (özelleşme) dolayı (FISCHER), bir anahtar kilidine nasıl uyarsa enzimlerin de substrata o şekilde uyması gerektiği tarzında düşünülmesini ortaya atmıştır.



# Enzimlerin adlandırılması

**Çoğu substrat sonuna “az” eklenerek adlandırılır:**

- |                        |              |
|------------------------|--------------|
| • Sükroz               | Sükraz       |
| • Lipidler             | Lipaz        |
| • DNA                  | DNaz         |
| • Proteinler           | Proteaz      |
| • Hidrojen koparılması | Dehidrogenaz |
| • Fosfat koparılması   | Fosfataz     |

# Adlandırma

- Enzimlerin isimlendirilmeleri özelleşmeleri hesaba katılarak düzenlenmiştir. Örneğin;
  - Ksantin oksidaz*: Hipoksantini ksantine ve ksantini ürik asite oksitler.
  - Lesitin-Hidrolaz: Lesitin'in hidrolizini katalizler.
  - Amino-transferaz: Transaminasyonu katalizler.
- Bu isimlendirme, çoğunlukla isim kökünün (sonundaki) bir kısmını kaldırılarak basitleştirilir. Örneğin;
  - Lesitin hidrolaz yerine -----> Lesitinaz.
  - Amino transferaz yerine -----> Transaminaz
  - Invertaz : Sakkaroz-hidrolaz.
  - Kinaz : Fosforil-transferaz (=fosforilazlar)
  - Katepsin: Lizozomların proteazları.
- Ayrıca kısaltmalar da kullanılabilir; G6PD = Glikoz-6-fosfat-dehidrojenaz gibi.

# Sınıflandırma

- Uluslararası Biyokimya Birliği'nin enzim komisyonunca 1961'de yayımlanan karara göre enzimler 6 gruba ayrılır:
  1. Oksido-redüktazlar
  2. Transferazlar.
  3. Hidrolazlar.
  4. Liyazlar
  5. İzomerazlar
  6. Ligazlar.

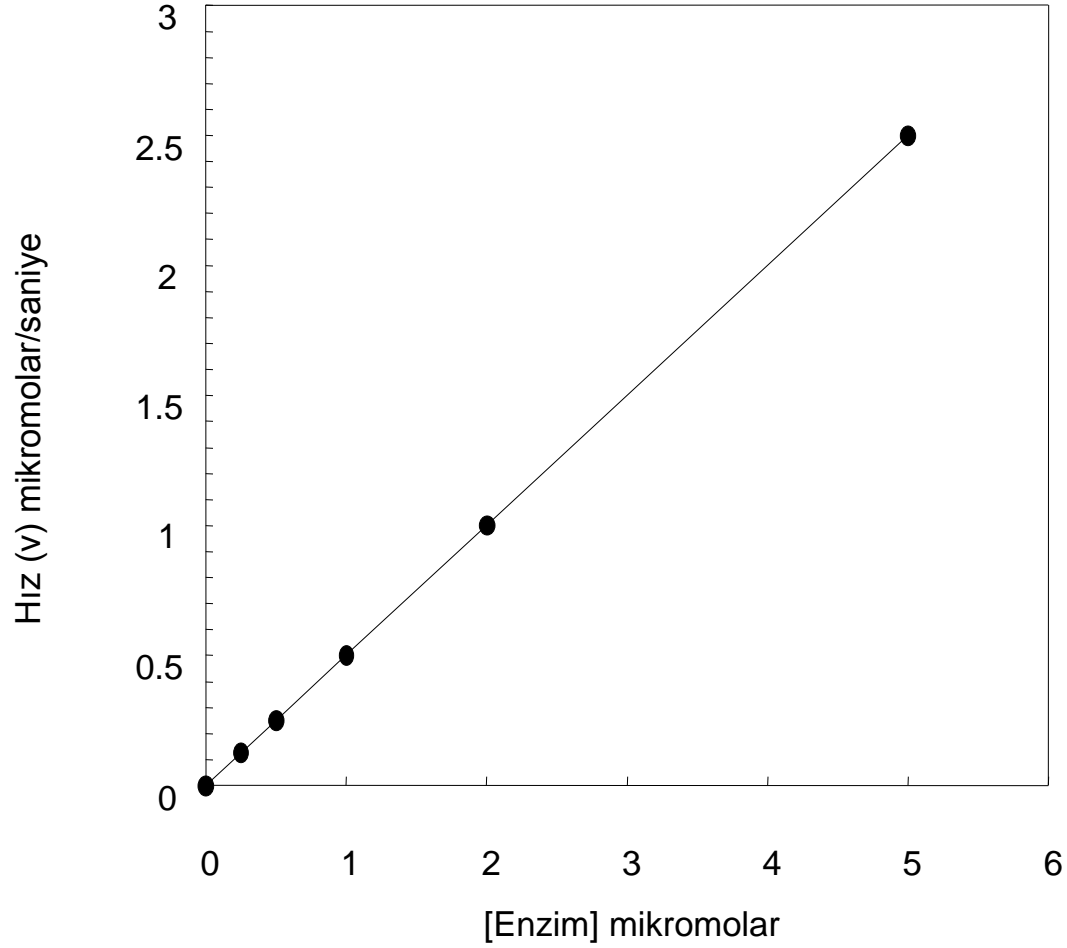


1. **Oksidoredüktazlar:** Oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarını katalizleyen enzimler
  2. **Transferazlar.** Grup transferi reaksiyonlarını katalizleyen enzimler.
  3. **Hidrolazlar.** Hidrolitik reaksiyonları katalizleyen enzimler.
  4. **Liyazlar:** Çifte bağlara grup ekleyen veya bunlardan grup ayıran enzimlerdir.
  5. **İzomerazlar:** İzomerizasyon reaksiyonları katalizleyen enzimler.
  6. **Ligazlar:** ATP'nin parçalanması ile bağ yapan enzimlerdir: ATP veya diğer fosfatlardan yararlanarak, bunlardaki pirofosfat bağının parçalanması sonucu iki molekül arasındaki yeni bağların meydana gelmesini sağlayan enzimler.
    - Enzim komisyonunca, her enzim için kullanışlı ve kısa bir isim, enzimin katalize ettiği reaksiyonu belirleyen bir sistemik isim ve enzimin durumunu kesinlikle ortaya koyan sınıflandırma numarası verilmiştir.
    - Enzimlerin sınıflandırılmalarında 4 diziden oluşan sayılar kullanılmaktadır. Dizide yer alan birinci sayı, enzimin hangi sınıfa mensup olduğunu gösterir. İkinci ve üçüncü sayılar, alt ve daha alt sınıfları açıklar. Dördüncü sayı 3. sayı ile ifade edilen alt sınıftaki seri numarasını belirtir.
- Örneğin:** Sınıflandırma numarası; EC 1.1.1 1 Alkol dehidrojenaz  
İlk 1 sayısı: enzimin oksido-redüktaz sınıfına dahil olduğunu gösterir. İkinci 1 sayısı: Verici döner maddenin CH-OH grubu üzerine etki yaptığını Üçüncü 1 sayısı: Akseptör olarak NAD ve NADP'den yararlandığını. Dördüncü 1 sayısı: Doğrudan enzimin sistemik adı olan Alkol-NAD Oksidoredüktazı açıklar.

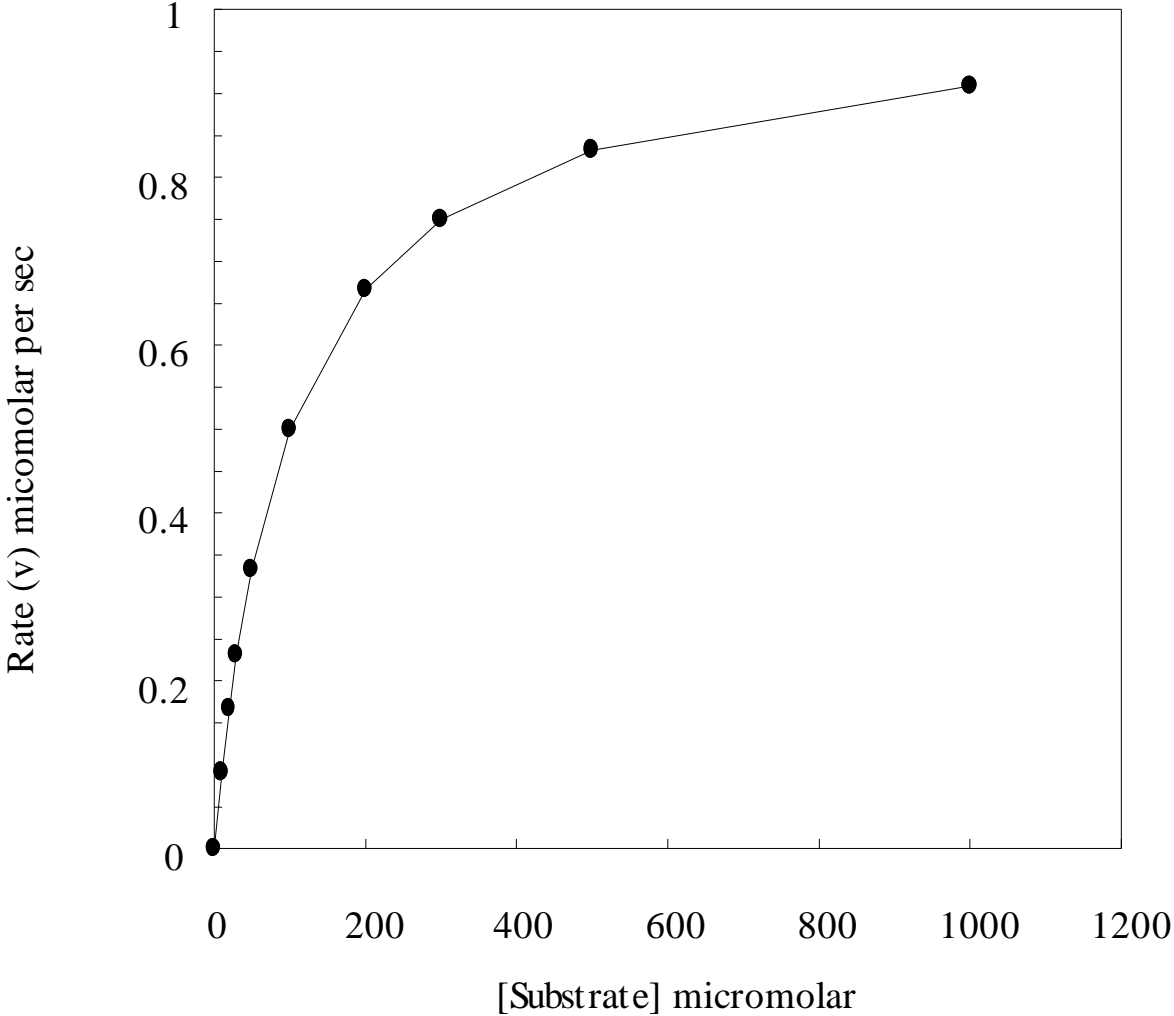
# Enzimlerin adlandırılması

- Katalizlediği reaksiyon tipini esas alabilir
- 1. **Oksidoredüktazlar** oksidasyon-redüksiyon (EC 1. . . )
  - Dehidrogenaz'lar (redüktazlar; gliseraldehid dehidrogenaz)
  - Oksidaz'lar (aldehid oksidaz)
- 2. **Transferazlar** grup transferi (EC 2. . . ) transketolaz, metil transferaz....
- 3. **Hidrolazlar** hidroliz (EC 3. . . ) (lipazlar, esterazlar, fosfatazlar, üreaz.....)
- 4. **Liyazlar** grup eklenmesi yada çıkarılması (EC 4. . . ) karbonik anhidraz, dekarboksilaz, aspartat amonyak liyaz.....
- 5. **İzomerazlar** izomerizasyon (EC 5. . . ) rasemazlar, epimerazlar, izomerazlar,
- 6. **Ligazlar (sentetazlar)** sentez, C-O; C-S; C-N veya C-C bağları kurarlar (ATP kullanır) (EC 6. . . ) piruvat karboksilaz..

# Enzim derişimi değişiminin yansıması



# Substrat değişiminin yansıması



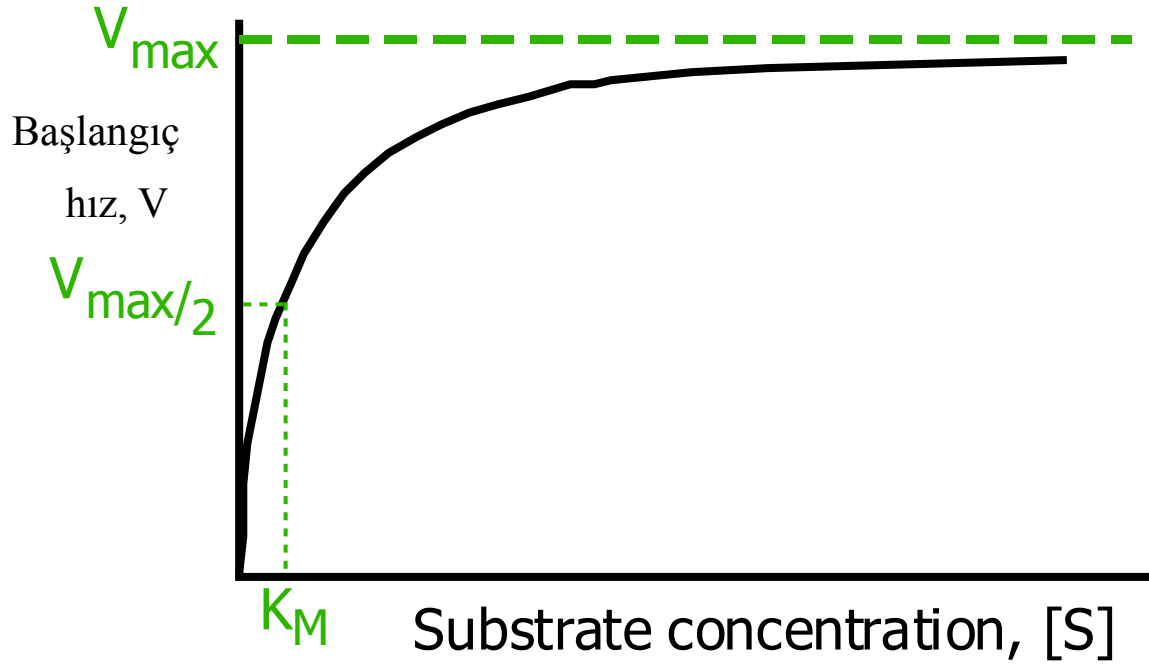
## Michaelis-Menten eşitliği

$$v = \frac{V_{\max} [S]}{K_M + [S]}$$

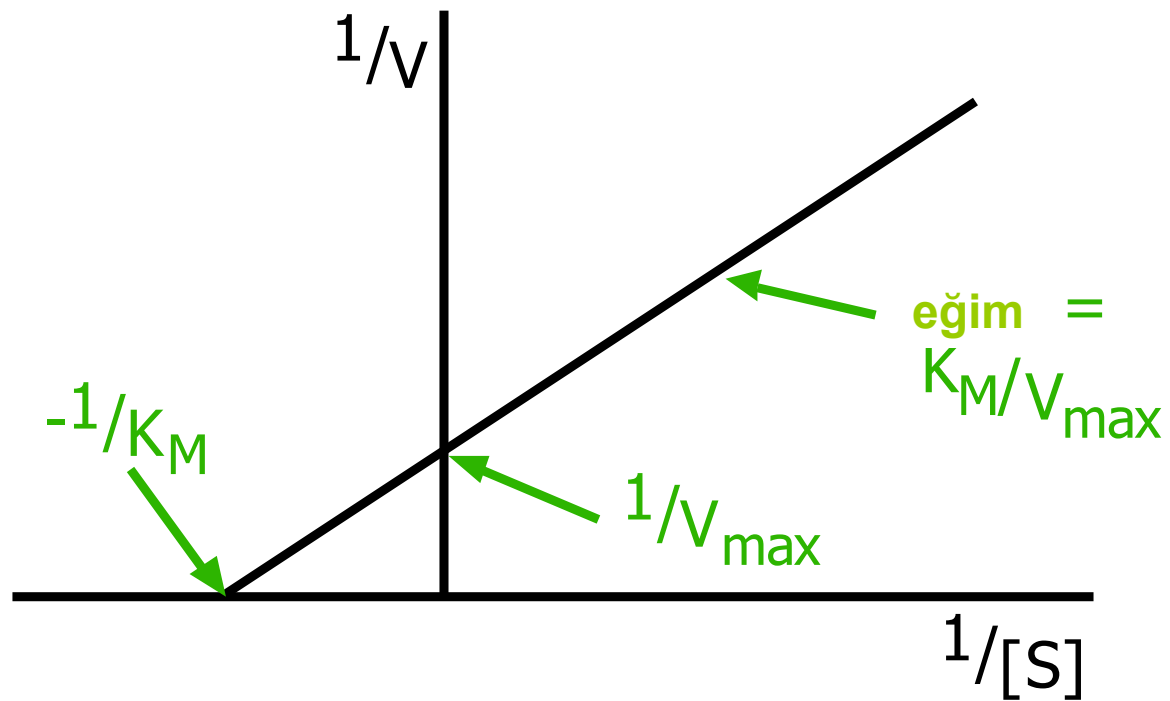
**$K_M$  maksimum hızın yarısı ( $V_{\max}$ ) hızda bir reaksiyondaki substrat derişimidir**

**$K_M$  bir enzimin substrata affinitesinin bir göstergesidir  
Düşük  $K_M$  li bir enzim substrata yüksek affiniteye sahiptir**

## Substrat derişimine ([S]) karşı hız (V) grafiği



## Lineweaver-Burk grafiği



# Enzim Aktivitesini Etkileyen Faktörler

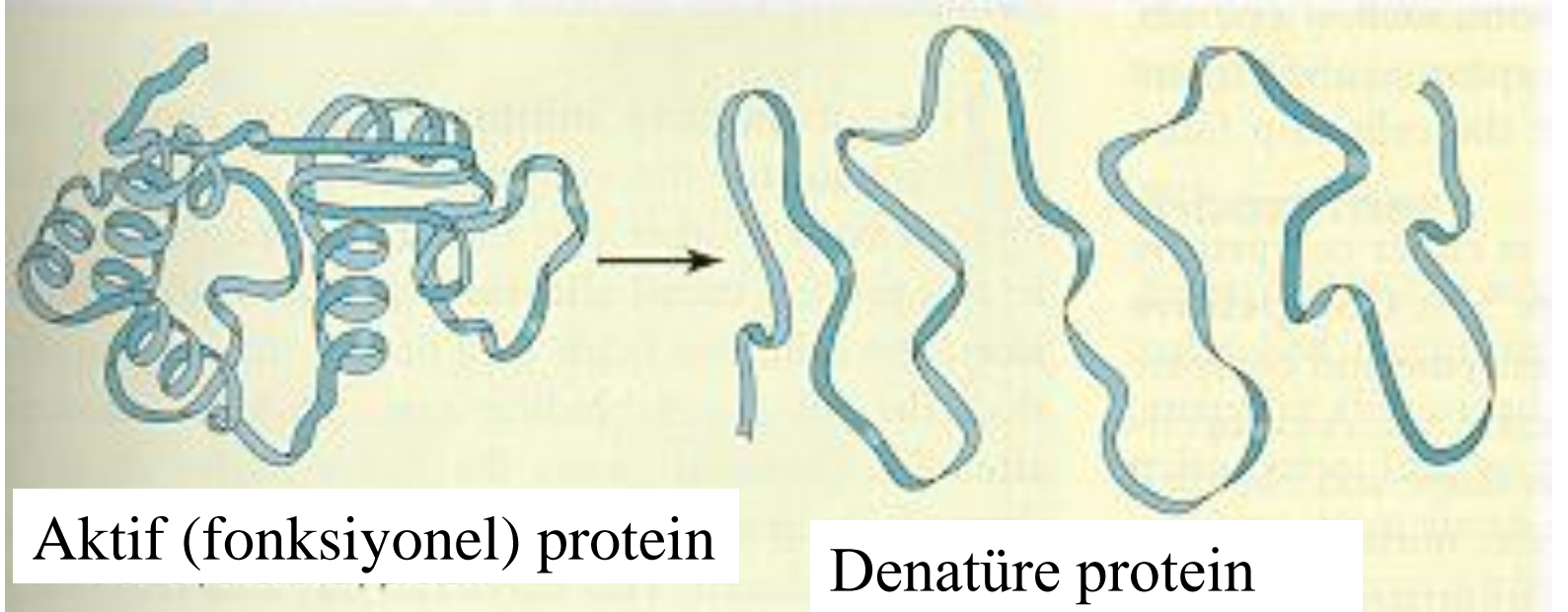
1. Isı
2. pH
3. Zaman
4. Enzim konsantrasyonu
5. Substrat
6. Çeşitli maddelerin varlığı



# Enzim aktivitesini etkileyen faktörler

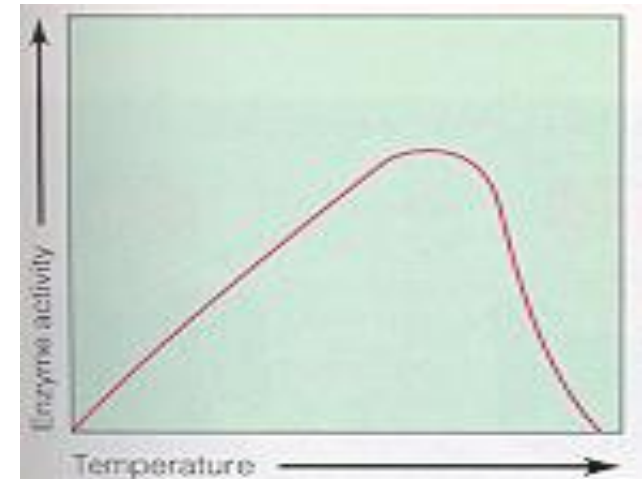
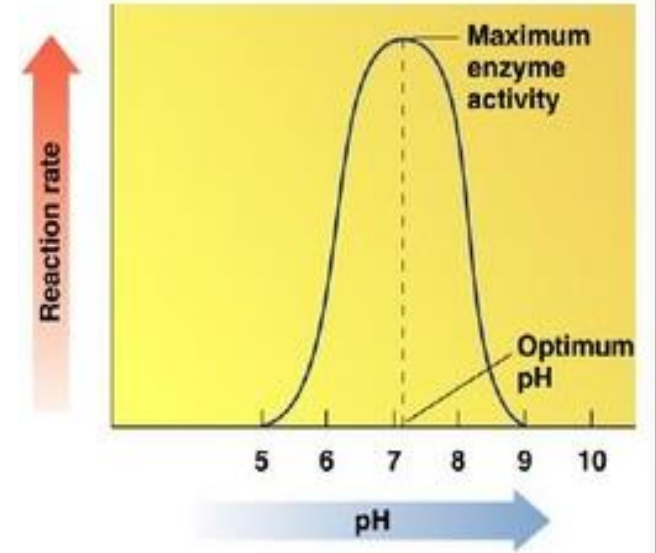
(Isı, pH, zaman, enzim derişimi, substrat derişimi, çeşitli maddelerin varlığı)

bir aktif proteinin denatürasyonu



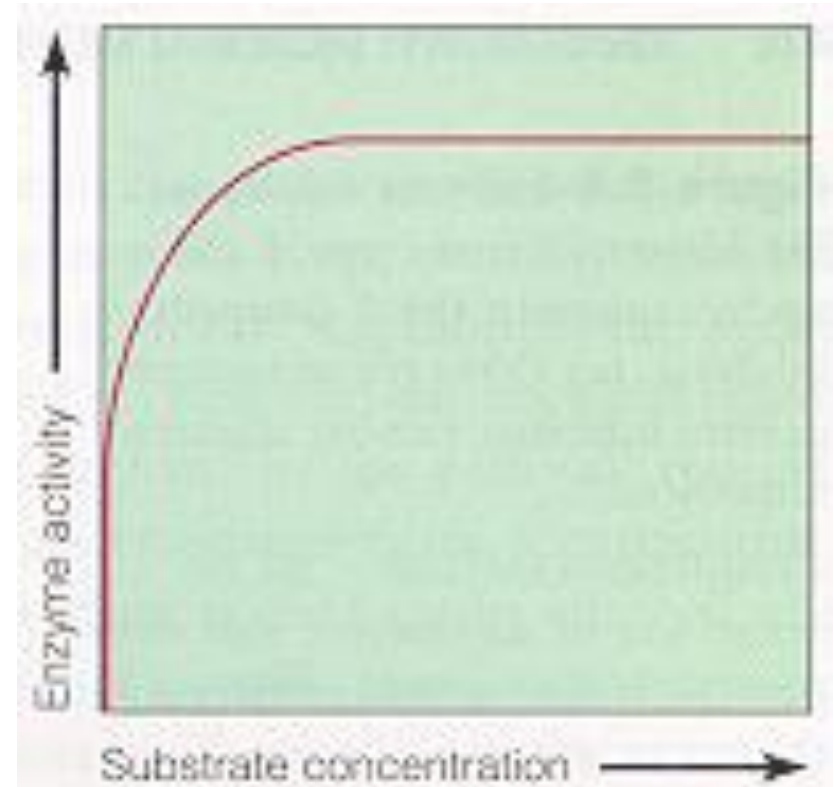
# Enzim aktivitesine pH ve ısıнын etkisi

- Enzimler optimum pH'da en aktiftirler
- Optimum pH'da yüklü R gruplara sahip amino asitleri içerir.
- Düşük yada yüksek pH'da enzim aktivitesi bozular



# Enzim ve substrat derişimleri

- Substrat derişimi arttikça reaksiyonun hızı da artar (sabit enzim derişiminde).
- Enzim doyduđunda maksimum aktivite gözlenir.

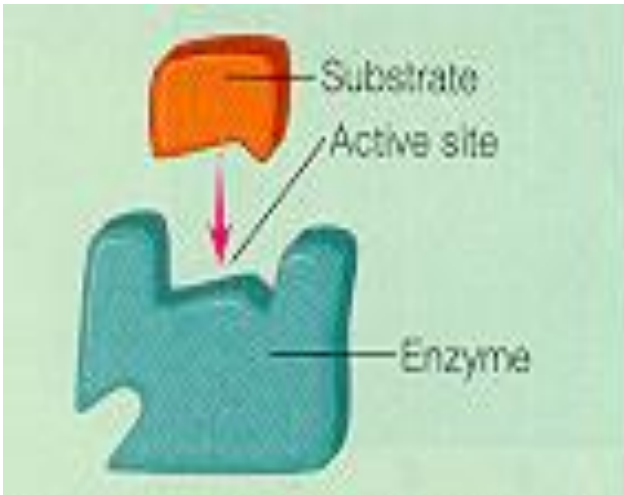


# Enzim inhibitörleri

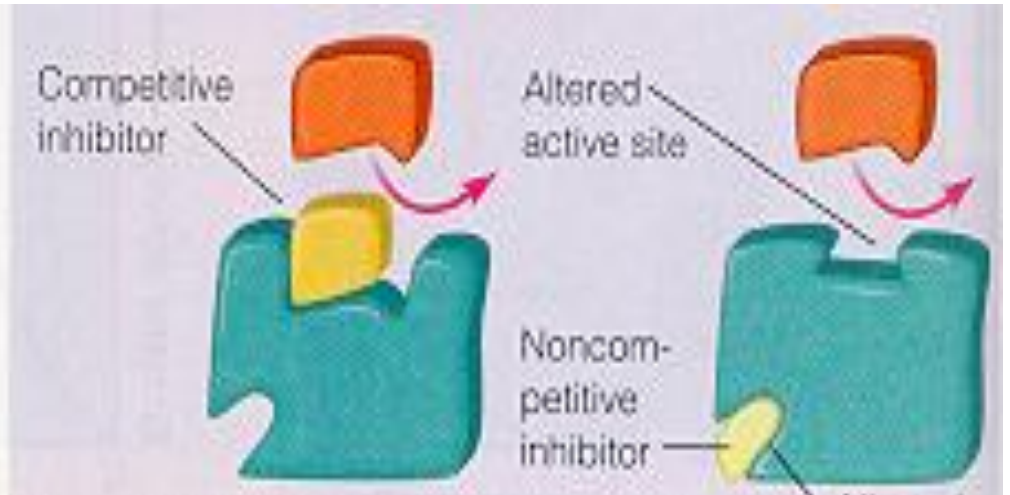
**Bir enzimatik reaksiyonu önleyen yada durduran moleküllerdir**

1. **Tersinir olmayan** çok sıkı bağlanır  
genellikle kovalan bağlar oluşturur
2. **Tersinir** kovalan olmayan bağ oluşturur
  - i. **Kompetitif** aktif bölgeye bağlanır
  - ii. **Non-kompetitif** enzim üzerinde bir başka bölgeye bağlanır
  - iii. **Unkompetitif** doğrudan enzime değilde enzim+substrat kompleksine bağlanır

Substratın bağlanması



Enzim inhibitörlerinin etkisi

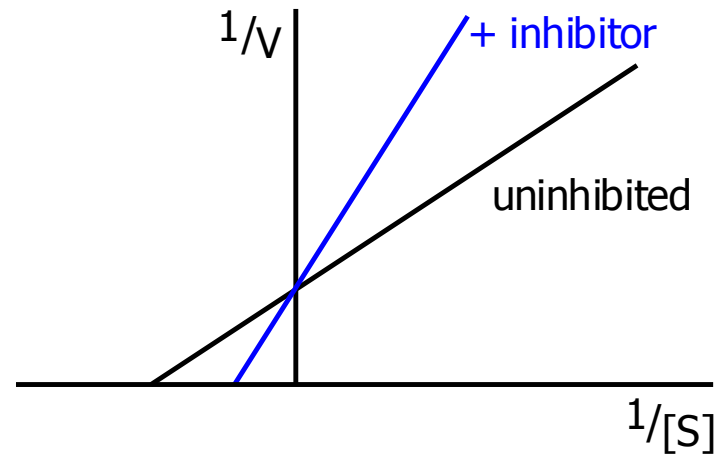
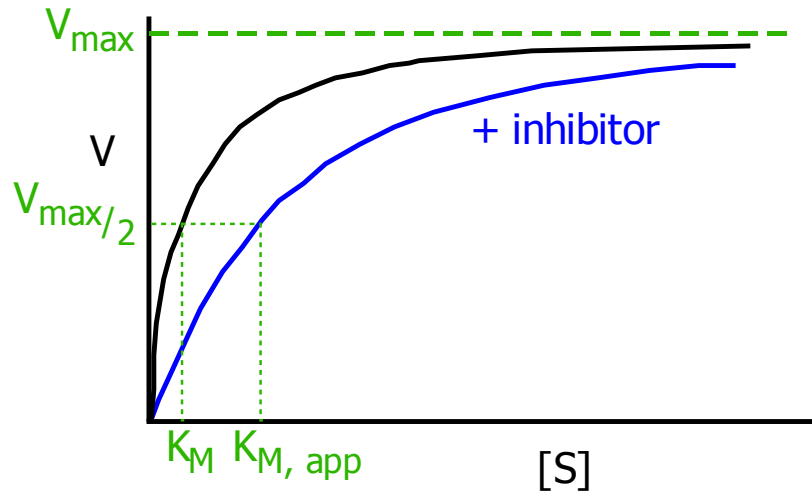


Allosterik  
bölge

# Kompetitif İnhibitörler - aktif bölge için yarış

- 1. Penisilin
  - pentaglisin çapraz köprülerin sentezinde görevli enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır
- 2. Sulfanilamide
  - PABA in folik aside dönüşümünü katalizleyen enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır
    - Folik Asit - DNA ve RNA sentezi için gerekli

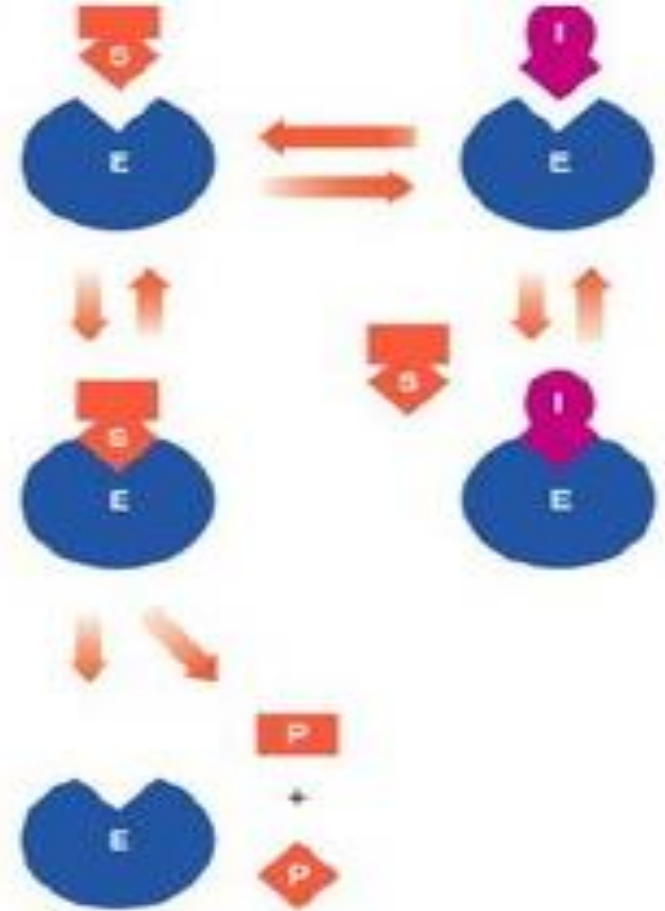
## Competitive inhibition



$V_{max}$  is unaffected  
 $K_M$  is increased

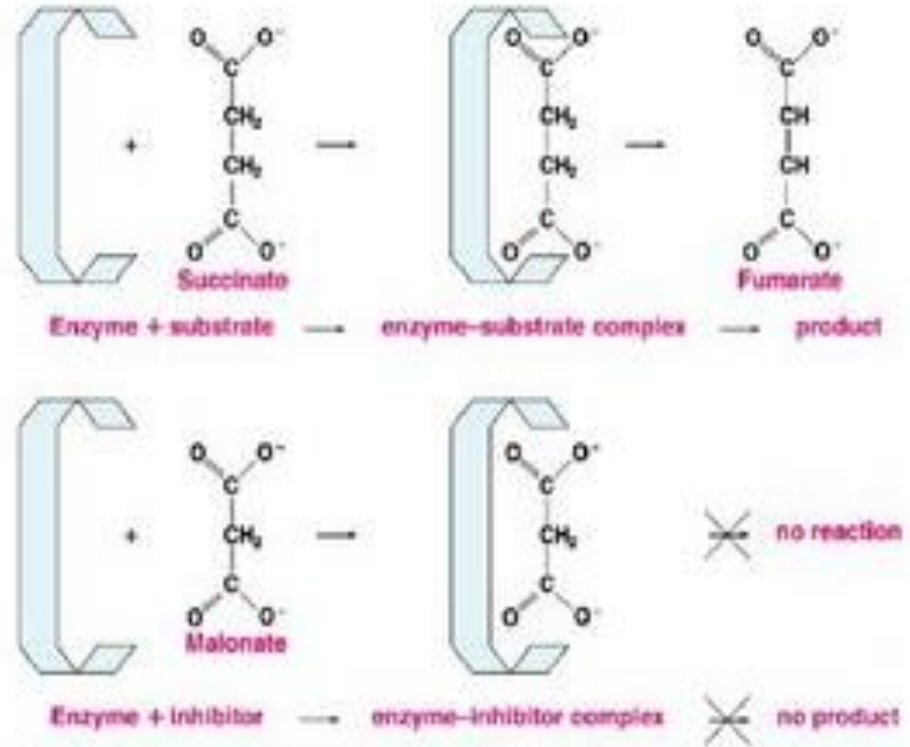
# Tersinir kompetitif inhibisyon

- Bir kompetitif inhibitör;
- substratınyapısına benzer bir yapıdadır
- Aktif bölge için substrat ile yarışır
- substrat derişimi artışıyla zıt etkilere sahiptir



# Malonat ve Süksinat Dehidrogenaz

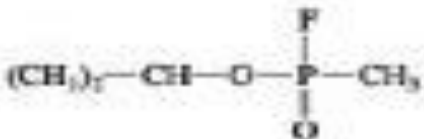
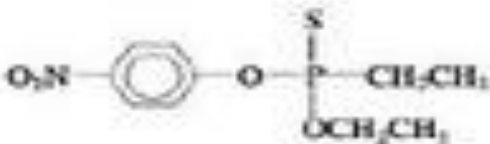
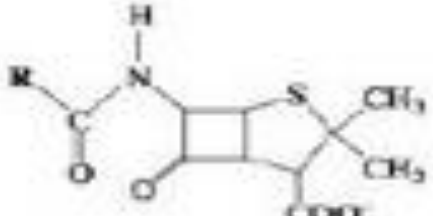
- Malonat; süksinat DH'azın kompetitif bir inhibitörüdür.
- Süksinata benzer yapıdadır.
- İnhibisyon süksinat ilavesiyle tersinirdir





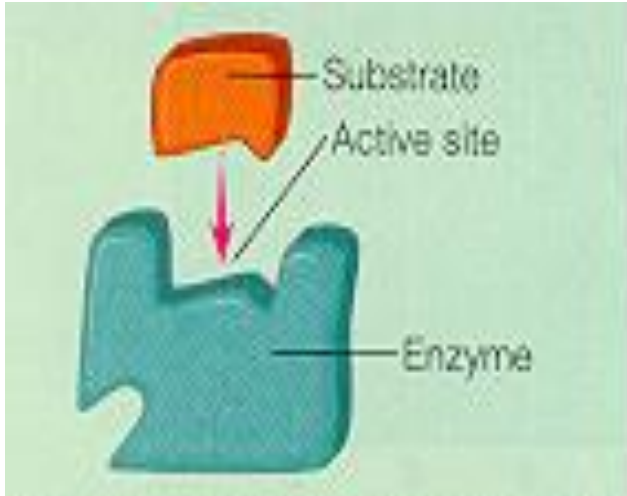
# Tersinir olmayan inhibisyon

- Bir madde enzimin aktif bölgesindeki R grupları ile kovalan olarak bağlanır ve enzim aktivitesini bozar.

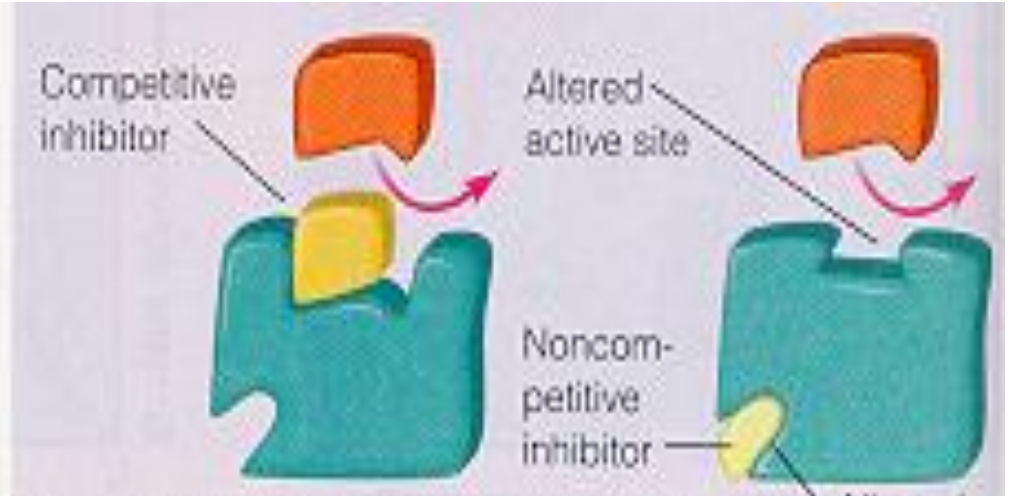
Name	Structure	Natural/Synthetic Source	Inhibitory Action
Cyanide	$CN^-$	Bitter almonds	Binds to metal ions in enzymes in the electron transport chain
Sarin		Nerve gas	Similar to DFP
Parathion		Insecticide	Similar to DFP
Penicillin		<i>Penicillium</i> fungus	Inhibits enzymes that build cell walls in bacteria

# Non-kompetitif Inhibitörler – enzim üzerinde allosterik bölgeye bağlanırlar

Substratın bağlanması

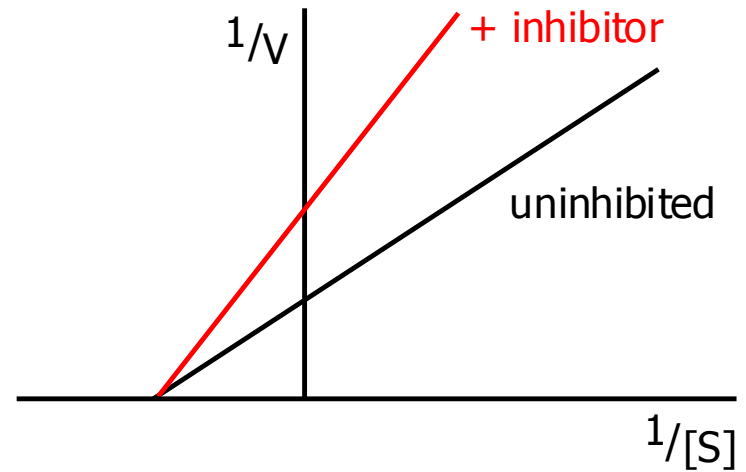
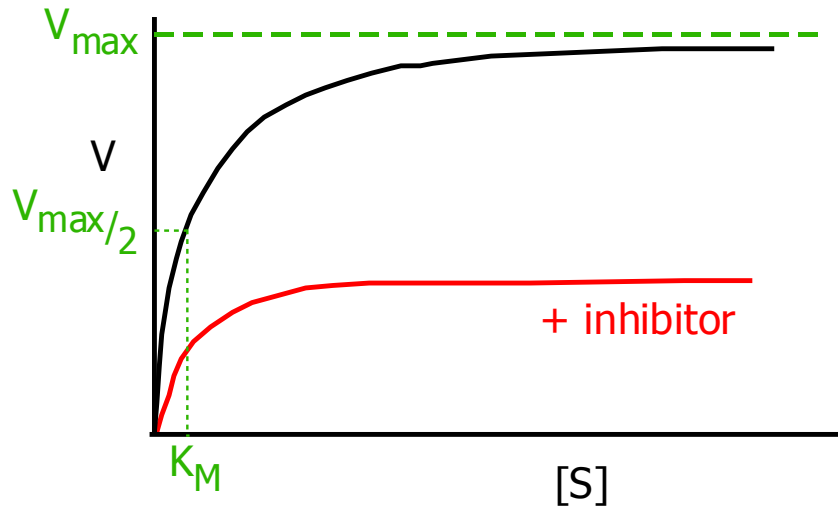


Enzim inhibitörlerinin etkisi



Allosterik bölge

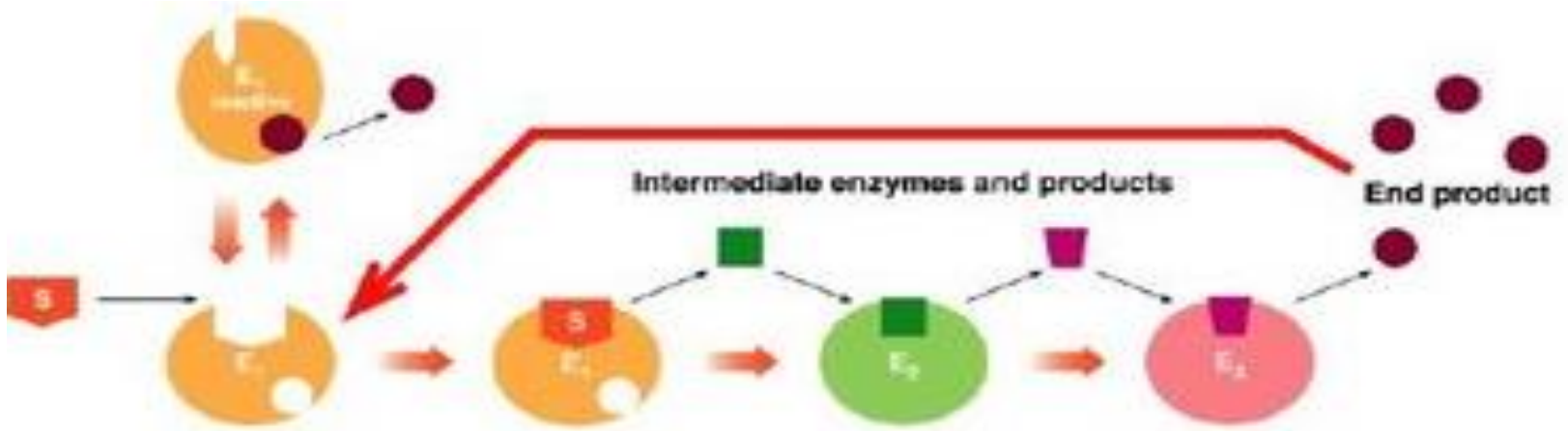
## Non-competitive inhibition



$V_{\max}$  is decreased  
 $K_M$  is unaffected

# Feed-back inhibisyon

- Bir feed-back kontrolde;  
ürün negatif regülatör olarak rol oynar.
- Sonunda; ortamda yeterli ürün varsa bu son ürün ilk enzime bağlanır,



## **Mutasyonlar proteinleri sapkın yapabilir**

**Kalıtsal hastalıklarda bazı genler mutasyona uğramıştır yada anormal hal almıştır.**

**Bu bir sorun oluşturur, fakat proteinin gen tarafından kodlanması sorundur.**

**Hatalı gen proteinin amino asit dizisinde değişikliklere neden olur, ve proteinin özelliklerini değiştirir.**

### **Örnek Gaucher hastalığı**

**derin zihinsel gerilik, < 2 yaş içinde ölüm  
glikoserebrosidaz aktivitesinde kayıp**

**Amino asit substitüsyonu: Löysin<sub>444</sub> Proline dönüşür**

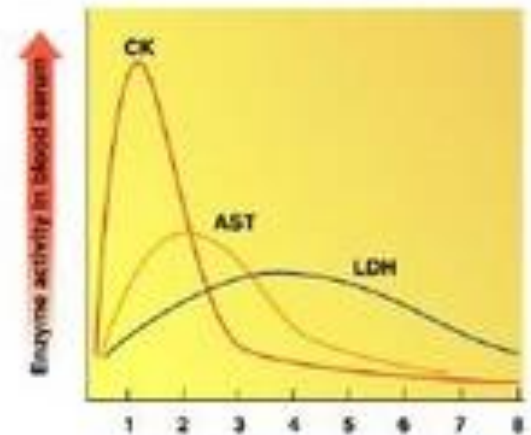
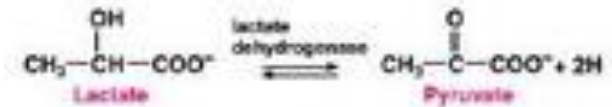
# Enzimlerden Hastalık Tanısında Yararlanma

- Enzimlerin bazı hastalıkların tedavisinde yararlanıldığı gibi, enzimlerin kalitatif ve kantitatif tayinlerinden hastalıkların tanısında da yararlanılır.
- Enzimler hücre içinde sentez edilirler. Bazı patolojik hallerde hücreler arası sıvıdaki veya kan plazmasındaki enzim düzeyi artar. Bunun sebebi enzim sentezinin artması hücre sayısının artması olacağı gibi hücre zarının geçirgenliğinin artması veya hücrenin parçalanması da olabilir.
- Kan plazmasında enzim düzeyinin tayini ile hastalıklar tanınabilir. pankreas iltihaplarında serum pankreas amilazı, prostat kanserlerinde serum asit fosfataz (optimum pH 5) ve kemik hastalıklarında alkali fosfataz (yaklaşık olarak optimum pH 8-10) miktarları normal düzeyin üstüne çıkar.
- Kalp ve karaciğer bozuklukları vb'de LDH'ın, karaciğer bozukluklarında ALT, AST enzimlerinin, karaciğer hücrelerinin mitokondri bozukluklarında GluDH'ın ve karaciğer hastalıklarında AST'ın kas distrofisinde ve kalp kası infarktüsünde kreatin kinazın kan plazmasındaki miktarları artar.
- Kalıtsal enzim eksikliği veya yokluğu KHO, lipid ve protein metabolizmalarında bozukluğa sebep olur. Fakat eksik olan böyle enzimlerin yerine konmasıyla tedavi şekli henüz bilinmemekte, ancak sindirim bozukluklarının tedavisinde amilaz, pepsin, tripsin, lipaz vb. enzimlerden yararlanılmaktadır.

# Tanısal enzimler

- Tanısal enzim düzeyleri doku yıkımını belirlemede kullanılır

Condition	Diagnostic Enzymes Elevated
Heart attack, or liver disease (cirrhosis, hepatitis)	Lactate dehydrogenase (LDH) Aspartate transaminase (AST)
Heart attack	Creatine kinase (CK)
Hepatitis	Alanine transaminase (ALT)
Liver (carcinoma) or bone disease (rickets)	Alkaline phosphatase (ALP)
Pancreatic disease	Amylase, cholinesterase lipase (LPS)
Prostate carcinoma	Acid phosphatase (ACP)



Sabrınız için.....

