



# **Medicinska**

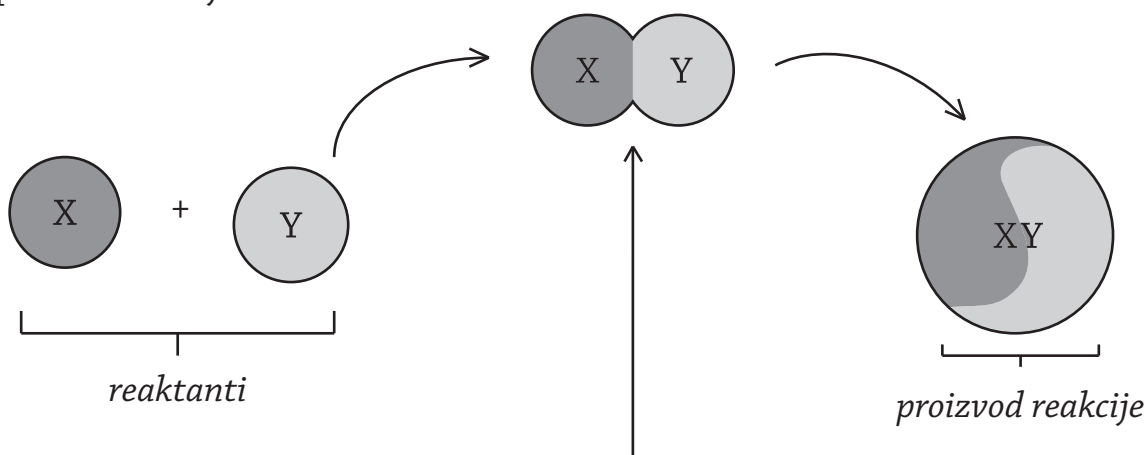
---

# **biohemija:**

**Lekcija 2:**  
**Opste osobine**  
**enzima**

# Uopšteno o katalizatorima

Da bi se neka hemijska reakcija izvršila reaktanti moraju preći iz svog osnovnog stanja u prelazno stanje.



**Prelazno stanje** - predstavlja tacku u toku hemijske reakcije u kojoj je ista verovatnoca da ce doći do stvaranja proizvoda reakcije ili da ce doći do razlaganja na reaktante.

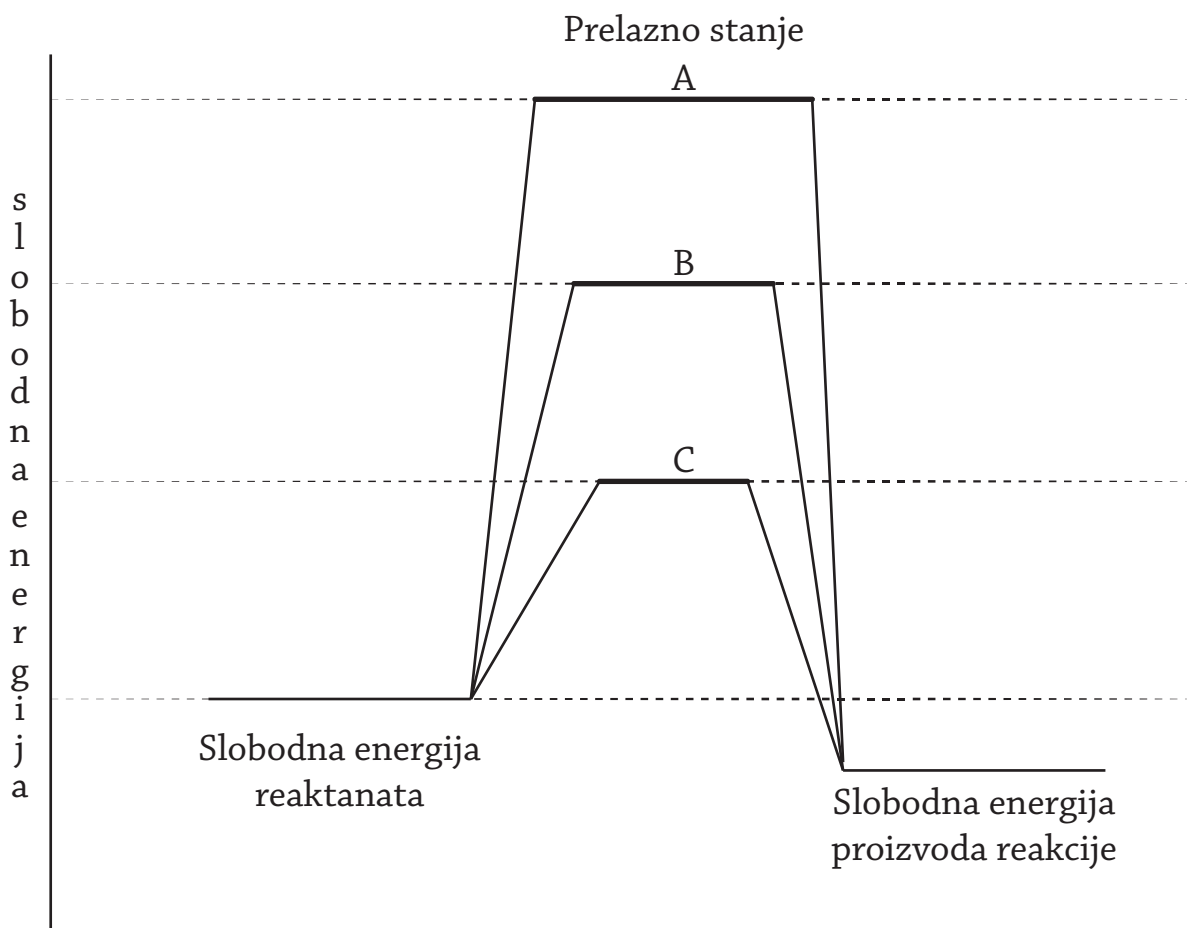
Da bi reaktanti dospeli do prelaznog stanja medju reaktante je potrebno uneti dodatnu kolicinu energije tkzv. *slobodna energija*.

**Energija aktivacije** je najmanja kolicina energije koju je potrebno dodati reaktantima da bi doslo do hemijske reakcije.

**Energija aktivacije** = Energija prelaznog stanja - Energija reaktanata

Sto je veca energija aktivacije za odredjene reaktante, samim tim je potrebno i vecu energiju uneti u sistem kako bi reaktanti dostigli prelazno stanje i kako bi reakcija upste bila izvršena.

**Katalizatori** - predstavljaju supstance koje imaju sposobnost da smanje energiju aktivacije. Smanjenjem energije aktivacije, smanjuju kolicinu energije koja je potrebna da bi se izvršila reakcija a samim tim ubrzavaju hemijsku reakciju.



A) **Nekatalizovana reakcija** - termodinamski je moguća ali će se odigravati veoma sporo. Zato što je u ovoj reakciji energija aktivacije velika, što znači da je potrebno uneti veliku količinu slobodne energije kako bi reaktanti dostigli prelazno stanje. (energiju dobijaju spontanim sudarima, povišenjem temperature itd.)

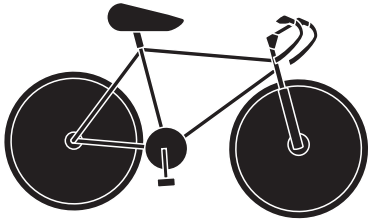
B) **Neorganski katalizatori** - znatno će smanjivati energiju aktivacije, čime će količina energije koja je potrebna za postizanje prelaznog stanja biti mnogo niža i time će reaktanti dostizati prelazno stanje mnogo brže. Samim tim i reakcija će se vršiti mnogo brže.

C) **Enzimi (organski katalizatori)** - zbog toga što posедуju specifičnost prema supstratu, dok to neorganski katalizatori ne posедуju, mnogo će više smanjiti energiju aktivacije i znatno ubrzati reakciju.

Osoba treba da stigne od tacke A do tacke B:



1) **Nekatalizovana reakcija** - osoba trci, da bi stigla do tacke B (*energija aktivacije*) potrebna mu je velika kolicina energije (*slobodna energija*), i dosta vremena kako bi stigao do zeljenog mesta (*dugo trajanje reakcije*).



2) **Neorganski katalizator** - osoba na biciklu, do tacke B (*energija aktivacije*) joj je potrebna manja kolicina energije (*slobodna energija*), isto tako mnogo brze stize do zeljenog mesta (*krace trajanje reakcije*).



3) **Enzim (organski katalizator)** - osoba u kolima, do tacke B (*energija aktivacije*) potrebna joj je jos manja kolicina energije (*slobodna energija*) tek toliko energije da drzi gas i povremeno stiska kocnicu i takodje za jos brze vreme stize do zeljenog mesta (*krace trajanje reakcije*).

# Enzimi

**Enzimi** = *Biološki katalizatori hemijskih reakcija*

→ **Ubrzavaju hemijske reakcije** - tako što smanjuju energiju aktivacije.



→ Enzimi ne mogu da katalizu reakcije koje su nemoguće, već samo mogu da ubrzavaju reakcije koje bi se inače odvijale sporo.

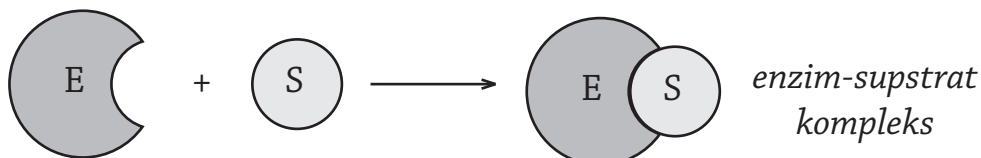
→ Da nema enzima reakcije kao što su *provodjenje nervnih impulsa, kontrakcije srca* itd. bi se odvijale veoma sporo. Ta brzina ne bi bila dovoljna za održavanje života.

→ **Specifičnost** - zbog specifičnog rasporeda aminokiselina, svaki enzim je specijalizovan da katalizuje samo određenu reakciju sa određenim supstratom. To ga čini veoma efektivnim.

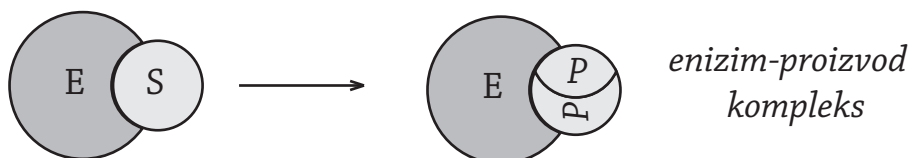
→ **Kontrola hemijskih reakcija** - enzimi su ključni u kontroli svih hemijskih reakcija i metaboličkih puteva u živom organizmu.

Enzimski katalizovane reakcije imaju tri faze:

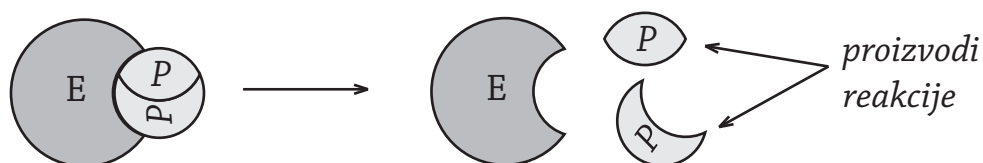
→ *Vezivanje supstrata za enzim*



→ *Konverzija vezanog supstrata u vezani proizvod*



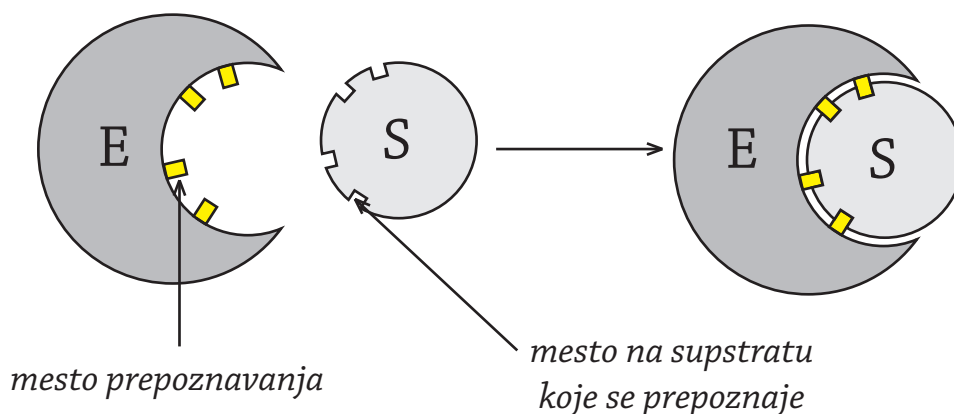
→ *Oslobađanje proizvoda reakcije*



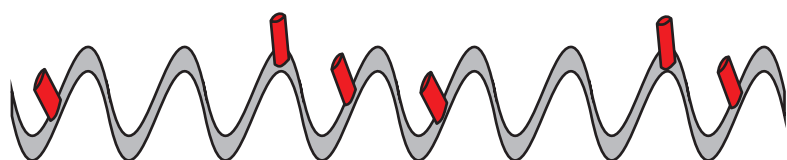
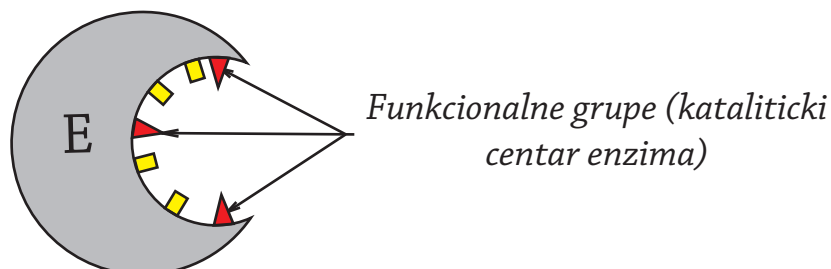
# Aktivno mesto

**Aktivno mesto** - predstavlja pukotinu ili rascep u enzimu formiran od jednog ili vise polipeptidnih lanaca.

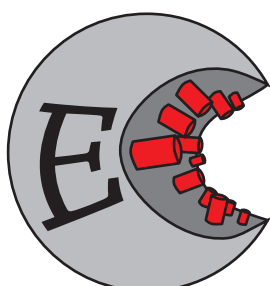
→ **Mesto prepoznavanja (vezno mesto)** - sadrzi *bocne grupe* *određenih aminokiselina* koje sluze za "prepoznavanje" supstrata. Takodje sluzi za pricvrscivanje supstrata za aktivno mesto. Vezno mesto je obicno *vece* od katalitickog centra.



→ **Kataliticki centar** - predstavlja deo aktivnog mesta enzima koji utice u reakciji. To su funkcionalne grupe aminokiselina a one mogu biti poreklom od *polipeptidnog lanca* ili --.



\*Aminokiseline koje ulaze u sastav aktivnog mesta, u *primarnoj strukturi* datog enzima mogu biti udaljene jedna od druge.



\*Medjutim tokom formiranja *tercijarne strukture*, polipeptidni lanac se uvija, i formira se *trodimenzionalna struktura*. Samim tim se i aminokiseline priblijavaju jedna drugoj i formira se aktivno mesto na enzimu.

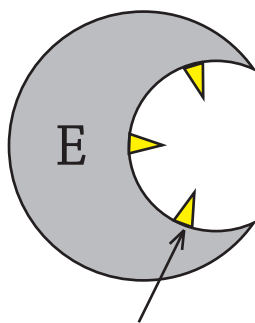
# Modeli vezivanja supstrata

I) **Model kljuc-brava** - enzim i supstrat ulezu jedan u drugi kao kljuc u bravu.



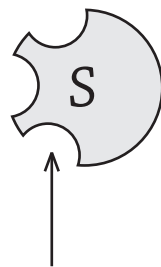
Po ovom modelu aminokiseline, koje ulaze u sastav mesta za prepoznavanje, su *specifčno raspoređene* i samo supstrat koji je *komplementaran* tom rasporedu može da se veže za enzim. Drugi, nekomplementarni supstrati, neće moći da se vežu zbog sternih smetnji koje postoje između veznog mesta enzima i supstrata.

II) **Model indukovanog prilagodjavanja** (Koslandova teorija indukovanog prilagodjavanja) - po ovom modelu enzim i supstrat *nisu potpuno komplementarni*, već nakon vezivanja *medjusobno indukuju konformacione promene* koje postavljaju funkcionalne grupe enzima na pravo mesto a isto tako supstrat približavaju prelaznom stanju.

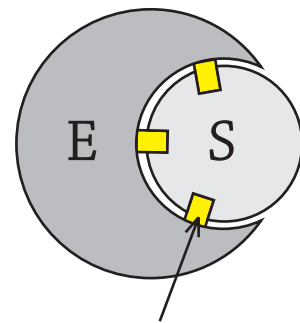


vezno mesto na enzimu

+

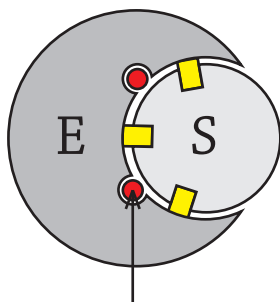


delovi na supstratu koje "prepoznaje" vezno mesto



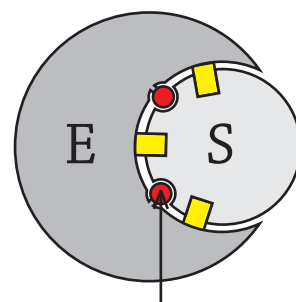
kada se prepoznaju indukuju medjusobno konformacione promene koje dodatno ojacavaju kompleks enzim-supstrat

\* Nakon stvaranja enzim-supstrat kompleksa, konformacione promene na enzimu takodje indukuju rotiranje i postavljanje funkcionalnih grupa na specifčna mesta. Tako se kataliticki centar postavlja u pravilan položaj.



funkcionalne grupe katalitickog centra

konformaciona promena

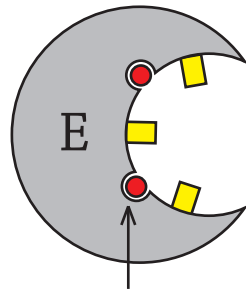


Funkcionalne grupe se postavljaju u pravilan položaj na supstratu i tad zapocinje kataliza

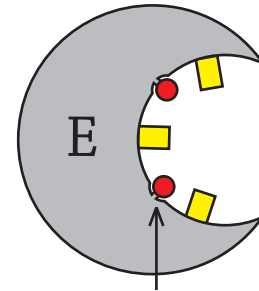
# Kataliticka moc enzima

Faktori koji uticu na kataliticku moc enzima:

→ **Konformaciona promena enzima** - vezivanje supstrata za enzim indukuje *konformacione promene* u nivou *aktivnog mesta enzima*. Na taj nacin sve komponente koje aktivnog mesta bivaju postavljene na pravo mesto sa kog deluju na supstrat.



*funkcionalne grupe pre vezivanja supstrata*



*funkcionalne grupe nakon vezivanja supstrata*

→ **Konformaciona promena supstrata** - konformaciona promena enzima takodje indukuje konformacionu promenu na nivou supstrata, to postavlja supstrat u energetski nestabilnije stanje i priblizava ga prelaznom stanju.

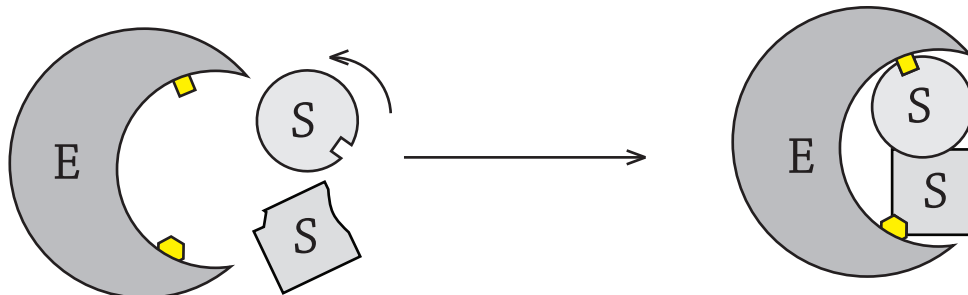


*supstrat pre vezivanja za enzim*



*supstrat nakon vezivanja za enzim*

**Orientacija** - narocito je bitna kod enzimski katalisanih reakcija u kojima ucestvuju dva ili vise supstrata. Supstrati se tokom vezivanja za aktivno mesto rotiraju i postavljaju blisko jedan u odnosu na drugi.



*pre vezivanja supstrata i enzima*

*Delovi oba supstrata koji ucestvuju u reakciji su okrenuti jedan ka drugom,sto ubrzava reakciju u odnosu na nakatalizovanu reakciju gde supstrati slucajnim sudarima bivaju tako orjentisani.*



→ **Acido-bazna kataliza** - predstavlja katalizu u kojoj slabe organske kiseline predstavljaju donore protona (glutaminska, asparaginska kiselina), a slabe organske baze predstavljaju akceptore protona

- U acido-baznoj katalizi najcesce se javlja:

→ **Protonisani histidin** - kao slaba kiselina

→ **Deprotonisani histidin** - kao slaba baza

→ **Kovalentna kataliza** - podrazumeva stvaranje kovalentne veze izmedju enzima i supstrata. Tako nastaje izrazito nestabilan intermedijer koji se veoma brzo raspadne.

# Lizozim

Klasa: **hidrolaza**

Uloga: **razgradjuje 1-4 glikozidne veze oligosaharida**

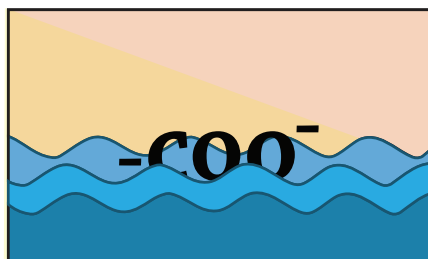
Kataliticki centar lizozima:

→ **Mesto 35** - *Glutaminska kiselina*



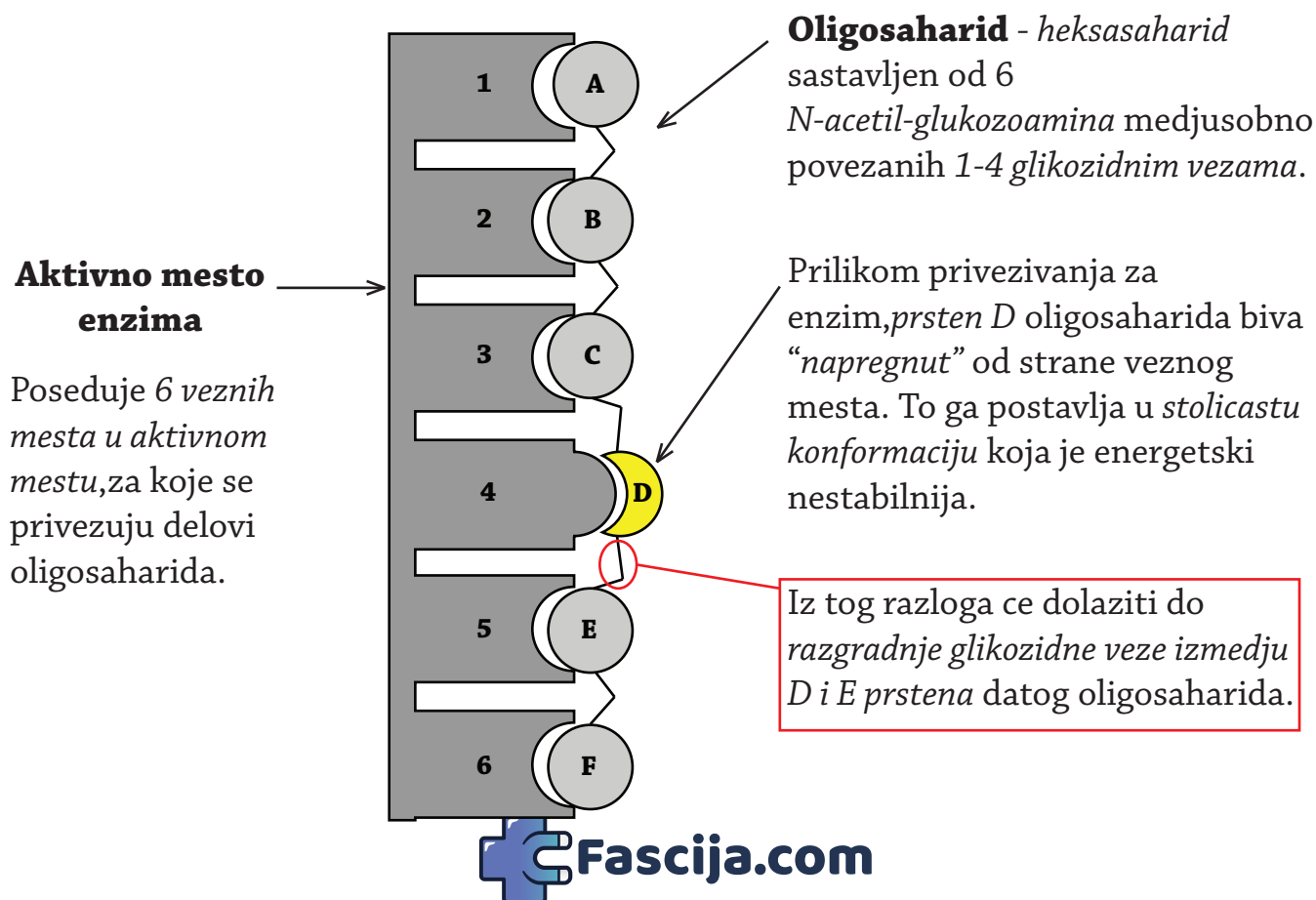
Karboksilna grupa glutaminske kiseline se nalazi u *hidrofobnom okruzenju*, iz tog razloga pri  $\text{pH}=5$ , *sto je optimalan pH za lizozim*, se javlja u *nedisosovanom obliku (-COOH)*. Zato moze da bude *donor protona* (vodonikovih jona).

→ **Mesto 52** - *Asparaginska kiselina*



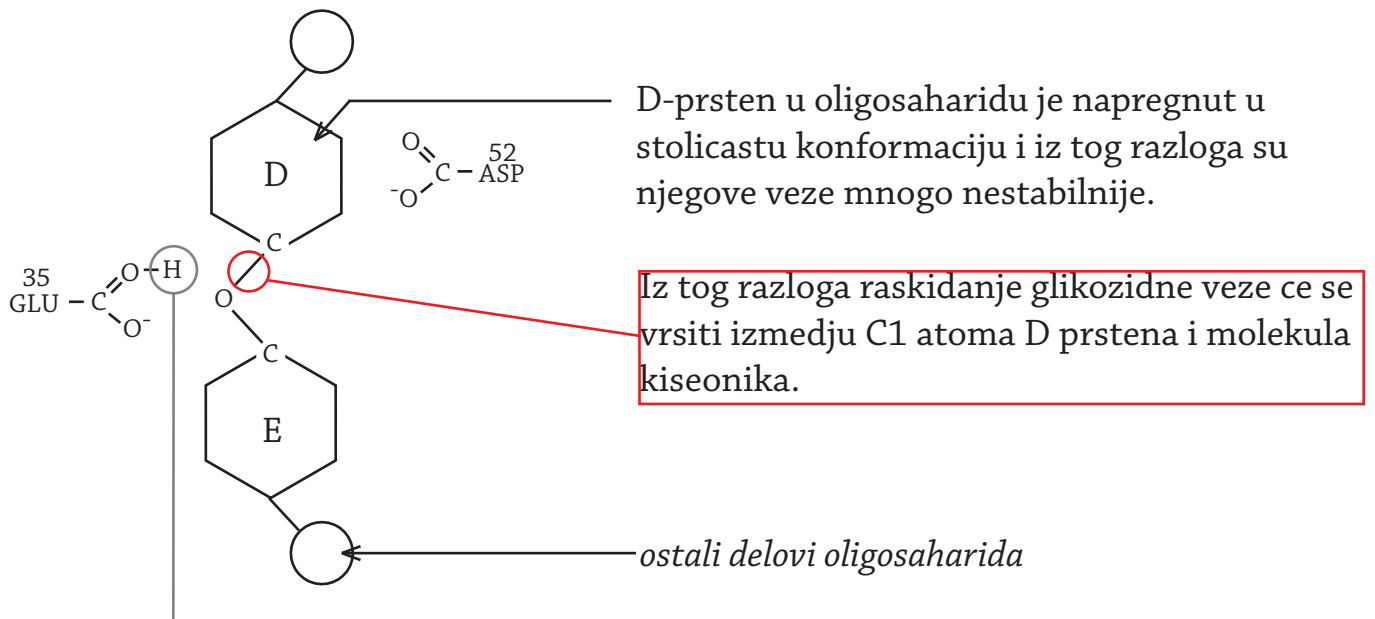
Karboksilna grupa asparaginske kiseline se nalazi u *hidrofilnom okruzenju*, iz tog razloga, pri  $\text{pH}=5$ , *disosuje i javlja se u obliku -COO<sup>-</sup>*

Princip dejstva lizozima:



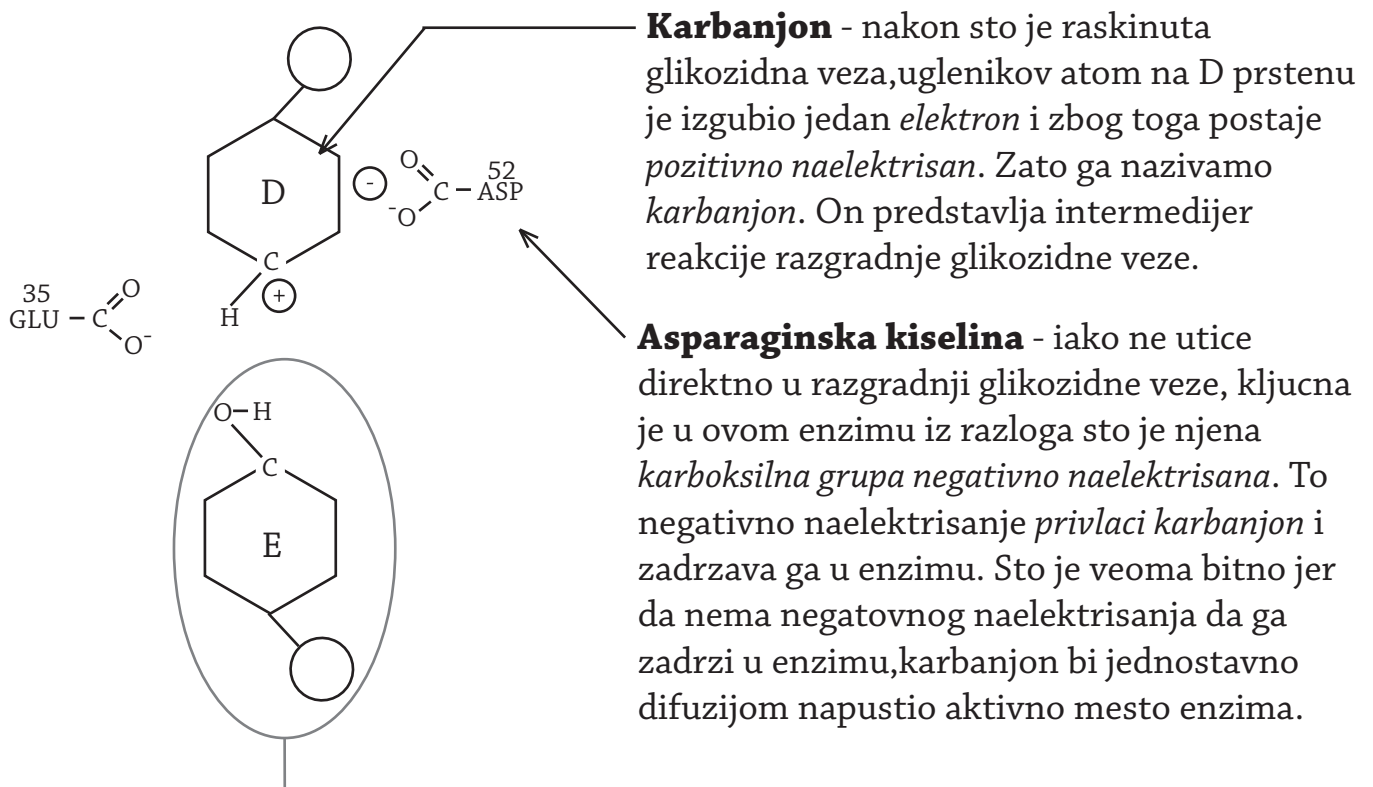
# Proces hidrolize:

A)



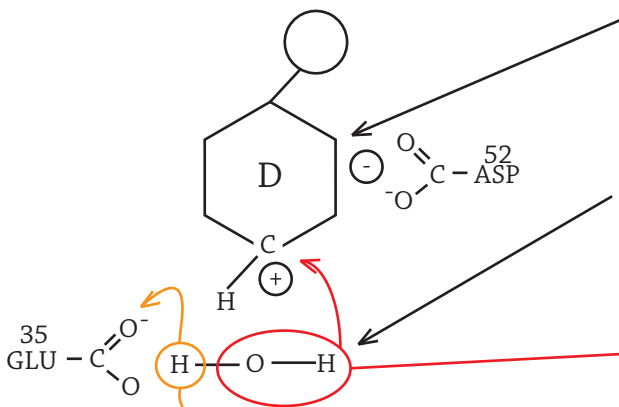
Primarno se vodonikov jon (proton) iz -OH grupe glutaminske kiseline prenosi na glikozidnu vezu i to dovodi do raskidanja iste.

B)



**Proizvod 1** - kada se proton sa glutaminske kiseline privezao za kiseonik, prsten E ima ispunjenu svoju energetska normu i stabilan je. Zbog toga prsten E i drugi delovi oligosaharida vezanog za njega (prsten F i G) difuzijom napustaju aktivno mesto enzima.

C)



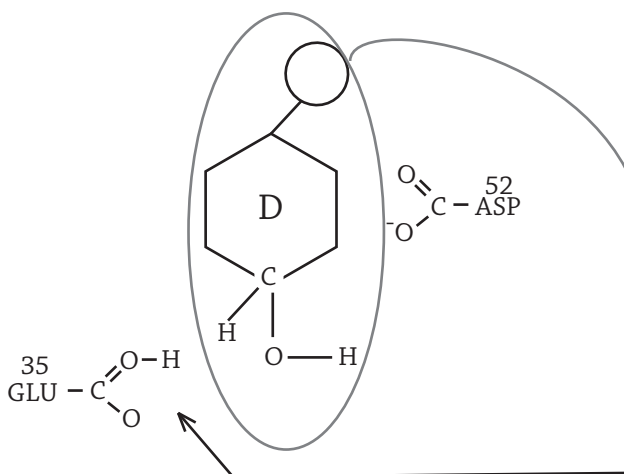
**Karbanjon** - ostaje u enzimu zbog medjusobnog privlacenja sa karboksilnom grupom asparaginske kiseline.

**Voda** - ulazi u aktivno mesto enzima i to na mesto proizvoda koji je napustio enzim

**Hidroksilna grupa (-OH) vode** - reaguje direktno sa C1 atomom D prstena.

**Vodonikov jon** - ostaje reakcijom hidrosilne grupe vode. Njega privlaci karboksilna grupa glutaminske kiseline.

D)



**Proizvod 2** - nastaje u reakciji hidrosilne grupe vode i C1 ugljenikovog atoma D prstena. Takodje nakon ove reakcije D prsten prelazi u energetski stabilnije stanje, *postaje neutralan i napusta aktivnomesto enzima.* Naravno i deo oligosaharida vezan za D prsten (prsten A,B,C) takodje sa njim napustaju enzim.

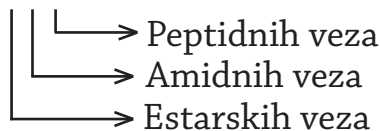
**Glutaminska kiselina** - prihvata *vodonikov jon (proton)* koji nastaje nakon reakcije -OH grupe. Tako se njena *karboksilna grupa vraca na pocetno stanje.* Cim proizvod 2 napusti aktivno mesto enzima na njegovo mesto moze doci sledeci oligosaharid i opet sve u krug.

# Himotripsin

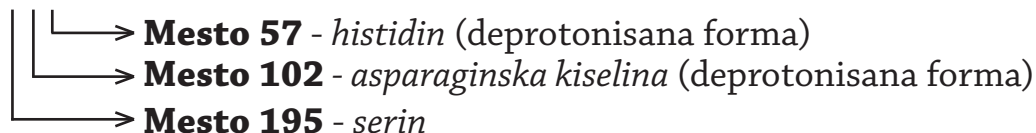
Familija: **Serin-Proteaza**

Klasa: **Hidrolaza**

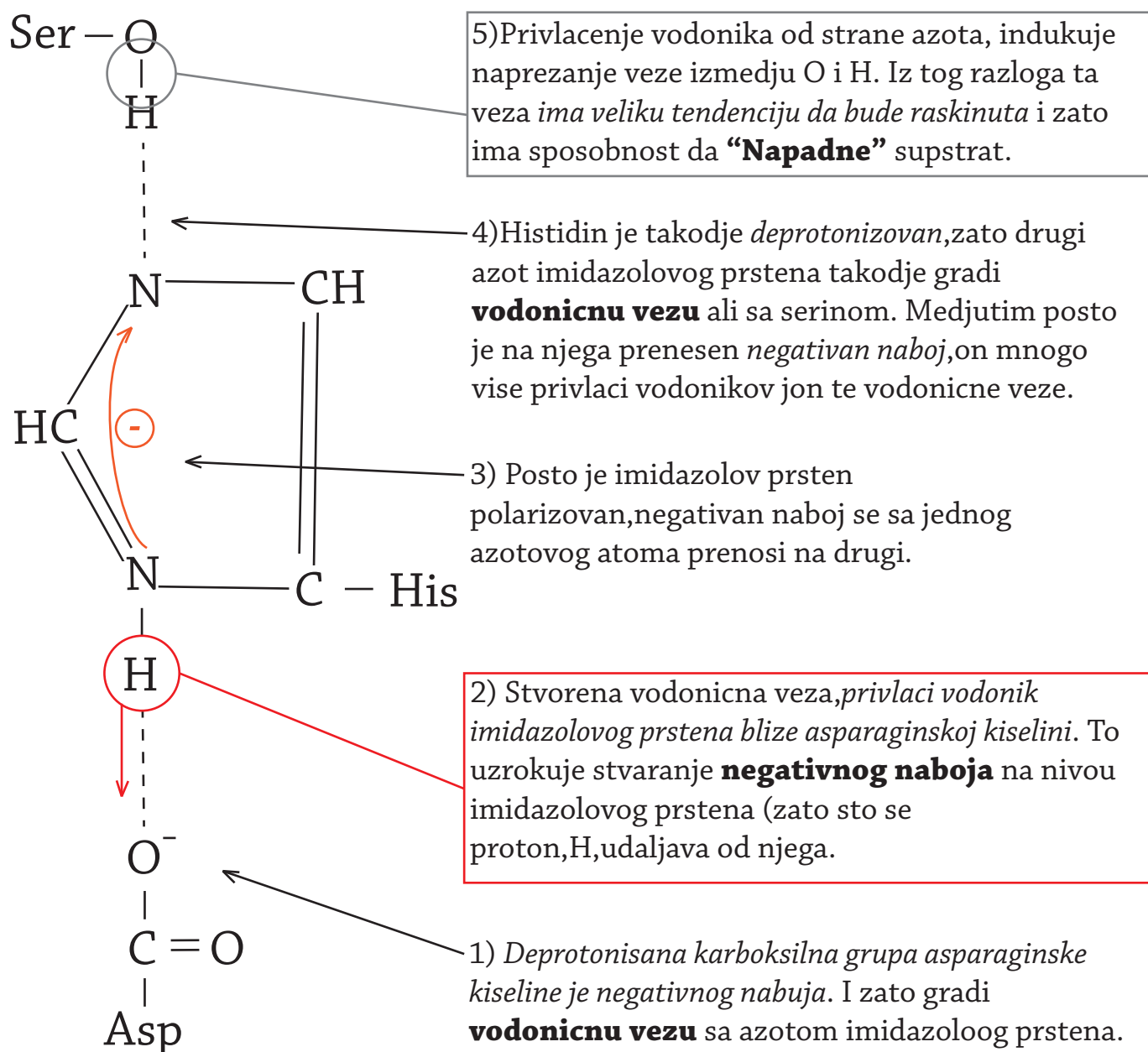
Uloga: **Hidroliza**



Kataliticki centar:



Sistem za prenos elektrona u katalitickom centru himotripsina:



Himotripsin je *selektivan proteoliticki enzim*. Sto znaci da hidrolizuje samo specificne peptidne veze. I to:

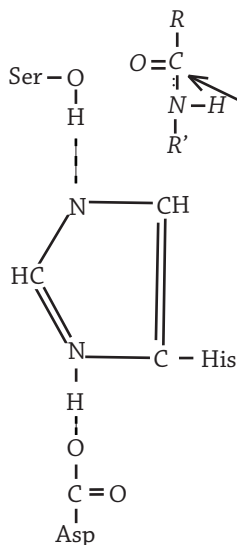
- Peptidne veze sa **karboksilnim grupama aromaticnih aminokiselina**. (*tirozin, triptofan, fenilalanin*)
- Peptidne veze u blizini *leucina i metionina* (u mnogo manjoj meri)

Selektivnost himotripsina je uslovljena postojanjem *dubokog dzepa* za vezivanje supstrata u blizini *serina*. Supstrat se za dzep vezuje *vodonocnim vezama*.

# Proteoliza Himotripsinom

U katalitickom djestvu himotripsina postoje dve faze:

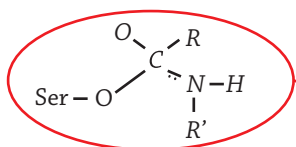
Prva faza: **Acilacija**



**Supstrat** - postavlja se u nivo reaktivnog serina

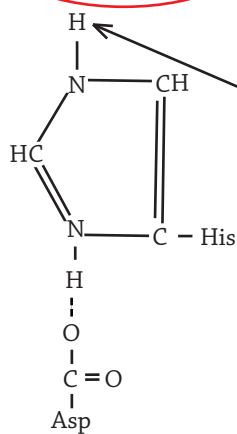
**Kiseonik hidroksilne grupe serina**, zbog svoje napregnusti je veoma reaktivan i "napada" ugljenikov atom peptidne veze.

**Vodonik** iz hidroksilne grupe serina biva pripojen imidazolovom prstenu histidina.

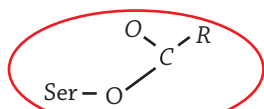
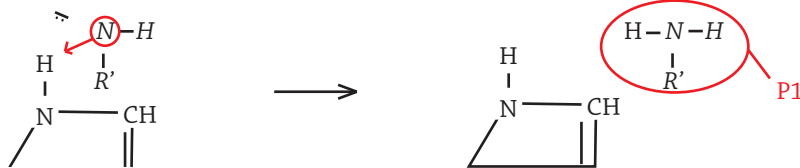


Kiseonik serina reaguje sa ugljenikvim atomom i to dovodi do raskidanja dvostruke veze C=O u nivou peptidne veze. Tako nastaje **tetraedarsko prelazno stanje** koje je veoma je nestabilno, a naziva se tako zato sto su atomi vezani za centralni ugljenik postavljeni tetraedarski.

Vodonik "prisvojen" od strane histidina.

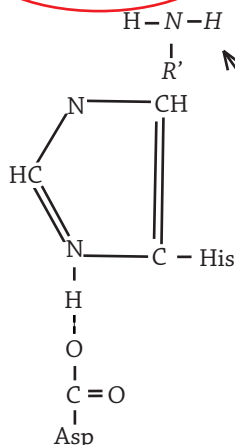


Zbog nestabilnosti tetraedarskog prelaznog stanja **amidna grupa** peptidne veze ce reagovati sa vodonikom aspartata.

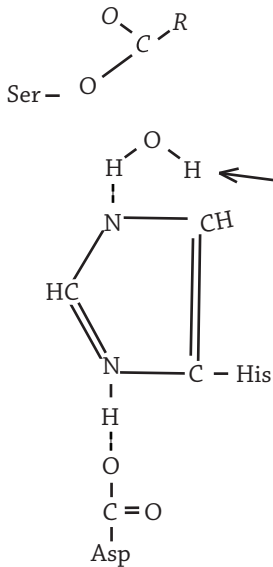


**Acil-enzim intermedijer** - nastaje nakon pucanja peptidne veze, ovim se završava faza acilacije.

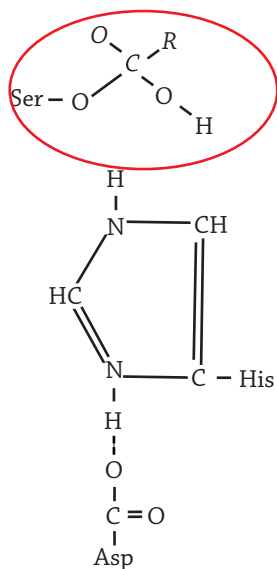
**Proizvod 1** - nastaje u reakciji amidne grupe sa vodonikom. Nakon toga on difuzijom napusta aktivno mesto enzima.



## Druga faza: **Deacilacija**

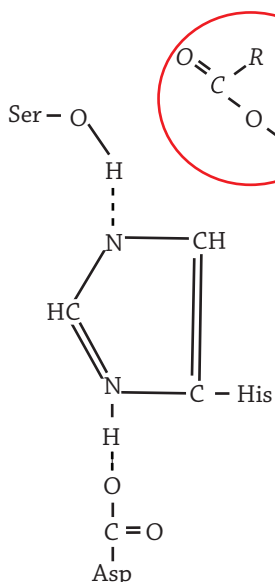


**Molekul vode** - dolazi na mesto proizvoda 1 u enzim. Vodoničnom vezom se privezuje za imidazolov prsten histidina. Elektricni naboj histidina privlaci vodonikov atom i opet indukuje vecu reaktivnost -OH grupe vode.



Hidroksilna grupa vode "napada" ugljenikov atom *Acil-enzim intermedijera*, nastaje **tetraedarsko prelazno stanje** koje je izrazito nestabilno. Zbog te nestabilnosti doci ce do pucanja veze izmedju serinovog kiseonika i ugljenika tetraedarskog prelaznog stanja.

*Vodonik je pripojen sistemu za prenos naelektrisanja*



**Proizvod 2** - nastaje raskidanjem veze izmedju atoma kiseonika serina i ugljenikovog atoma. Ponovo nastaje dvostruka veza i proizvod napusta aktivno mesto enzima.

Enzim se vraca u prvobitno stanje i spreman je za ponovnu katalizu.