



Medicinska

biohemija:

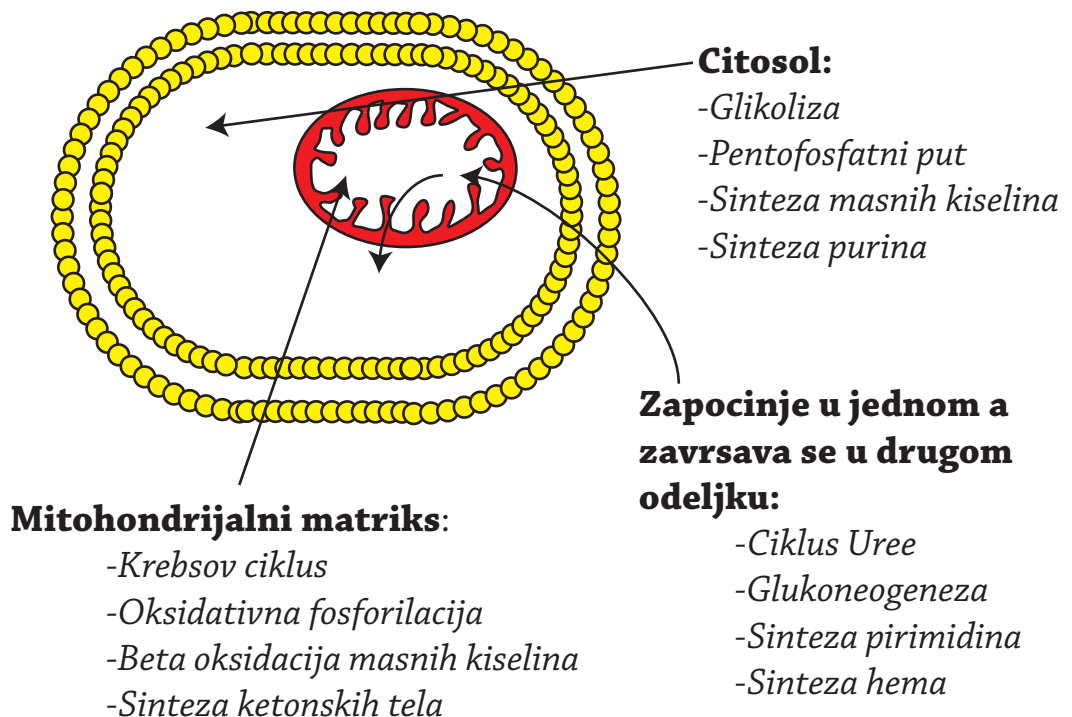
Lekcija 6:
Koenzimi

Grupisanje enzima

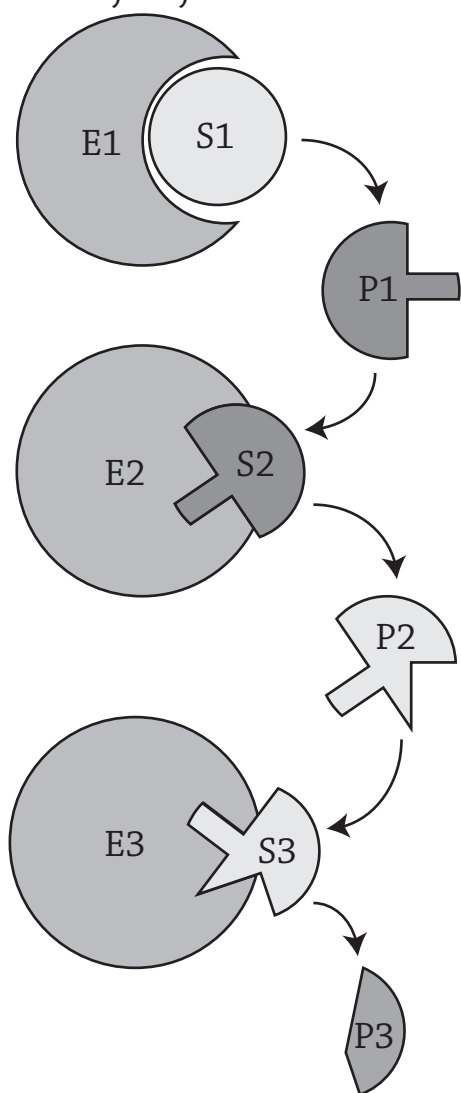
Grupisanje enzima predstavlja još jedan vid regulacije njihove aktivnosti, zato što odgovarajući odeljak pruža specifične uslove za aktivnost enzima ili usmerava pristup supstrata.

Enzimi se grupisu u:

- **Celijskim odeljcima** - ovakvo grupisanje omogućava specifične uslove kao i brzi tok metaboličkog puta.
 - **Enzimi krepsovog ciklusa** - grupisani u mitohondrijama, samim tim je koncentracija međuproizvoda ovog ciklusa najveća u ovom celijskom odeljku.
 - **Enzimi glikolize** - grupisani u citosolu pa je i koncentracija međuproizvoda najveća u ovom odeljku.
 - **Enzimi ciklusa uree** - nalaze se i u mitohondrijama i u citosolu, zato što ciklus uree započinje u mitohondrijama a završava se u citosolu.



↳ **Multienzimске комплексе** - predstavljaju grupu, kompleks enzima, koji učestvuju u jednom metaboličkom putu.



Supstrat koji ulazi u multienzimski kompleks (S_1) biva vezan za enzim specifičan po njega (E_1). Nakon enzimski katalisane reakcije nastaje proizvod reakcije (P_1).

Proizvod reakcije (P_1) je u isto vreme i supstrat (S_2) za sledeći enzim (E_2) u multienzimskom kompleksu. Tako da se vezuje za taj enzim i ponovo se vrši enzimski katalisana reakcija.

Proizvodi reakcija koji odmah bivaju vezani za sledeći enzim u multienzimskom kompleksu se nazivaju **medjuproizvodi**.

Nastali proizvod reakcije (P_2) će predstavljati supstrat za sledeći enzim, ovo se ponavlja sve do krajnjeg enzima.

Katalitičkim dejstvom poslednjeg enzima nastaje proizvod koji napušta multienzimski kompleks.

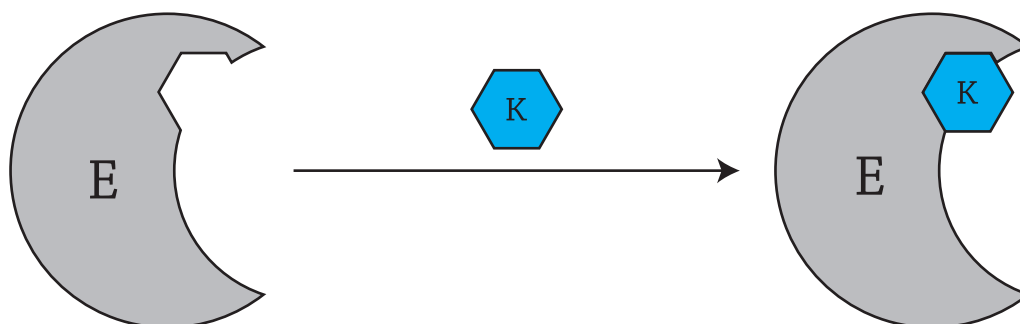
Grupisanje u multienzimске komplekse je povoljno iz nekoliko razloga:

- ↳ **Ubrzava se tok reakcije** - samim tim što su svi enzimi koji su potrebni za obradu datog supstrata blizu jedan drugom, brzina obrade ovog supstrata je mnogo brza. Da nisu grupisani, nakon svake reakcije proizvod bi morao da "traži"
- ↳ **Sprecava se da neki drugi enzim koristi medjuproizvode.**
- ↳ **Sprecava se gubitak energije.**

***Piruvat Dehidrogenazni kompleks (PDH)** - predstavlja jedan multienzimski kompleks. Sastavljen je od tri katalitičke subjedinice i dve regulatorne subjedinice. Ima ulogu da oksiduje *piruvat do acetil-CoA* i tako povezuje *glikolizu i Krebsov ciklus*.

Kofaktori

Vecini enzima, da bi bili kataliticki aktivni, potrebni su kofaktori. To su strukture neproteinske prirode koji se na razlicite nacine vezuju za aktivno mesto enzima i ucestvuju u katalizi.



Proteinski deo enzima se zove **apoenzim**. Enzim je *inaktivan* kada za njega nije vezan kofaktor.

Kada se kofaktor veze za aktivno mesto enzima enzim postaje aktivan. Tada se naziva **holoenzim**.

Veze izmedju apoenzima i kofaktora mogu biti razlicite i u zavisnosti od toga kako se vezuju za enzim kofaktore mozemo podeliti na:

- **Prostetske grupe** - vezuju se za enzim cvrstim *kovalentnim* ili *nekovalentnim* vezama.
- **Kosupstrati** - prolazno se vezuju za enzim i u toku katalize se i oni menjaju, zato su dobili takvo ime.

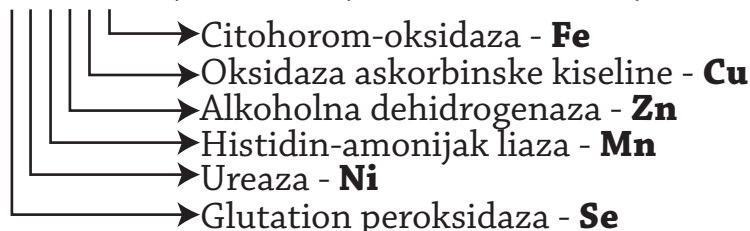
Hidrosolubilni vitamini kao i njihovi **derivati** predstavljaju najcesce koenzime. Zato za hipovitaminoze kazemo da su bolesti koenzima. Neki od vitamina su: *Tiamin (vitamin B1), Riboflavin (vitamin B2), Nikotinat (vitamin B3), Pirodoksin (vitamin B6), Folna kiselina, Kobalamin (vitamin B12), Biotin, Pantotenska kiselina, Liponska kiselina.*

Joni metala

Odredjeni enzimi su aktivni samo ukoliko su joni metala vezani za njih tj. joni metala su kofaktori nekim enzimima.

- Ucestvuju u *vezivanju supstrata za aktivno mesto*
- Doprinosu *katalitickoj efikasnosti enzima*
- Menjaju *distribuciju naelektrisanja supstrata ili medjuproizvoda reakcije.*

Razliciti enzimi vezuju razlicite jone metala za svoje aktivno mesto:



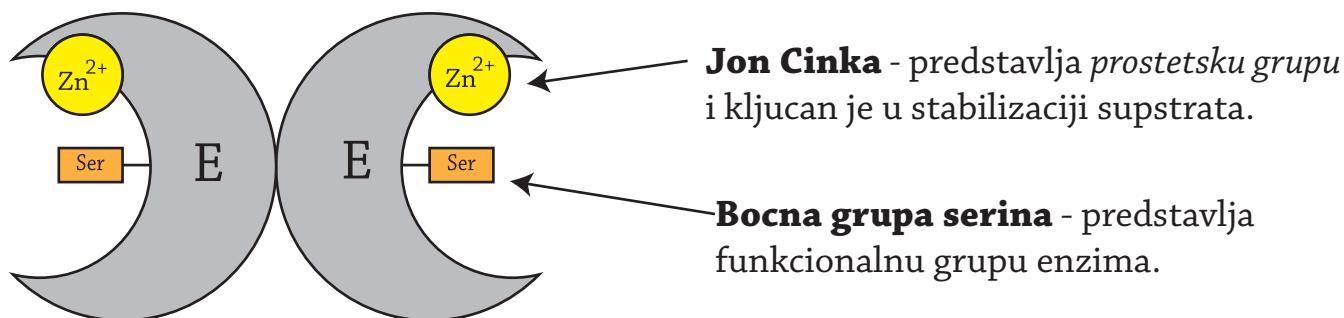
Alkoholna Dehidrogenaza (ADH)

klasa: **oksido-reduktaze**

podgrupa: **dehidrogenaze**

uloga: **oksidacija etanola u acetaldehid uz redukciju NAD⁺**

Aktivno mesto enzima:



Aktivna ADH je u obliku dimera, što znači da ima dve katalitičke subjedinice.

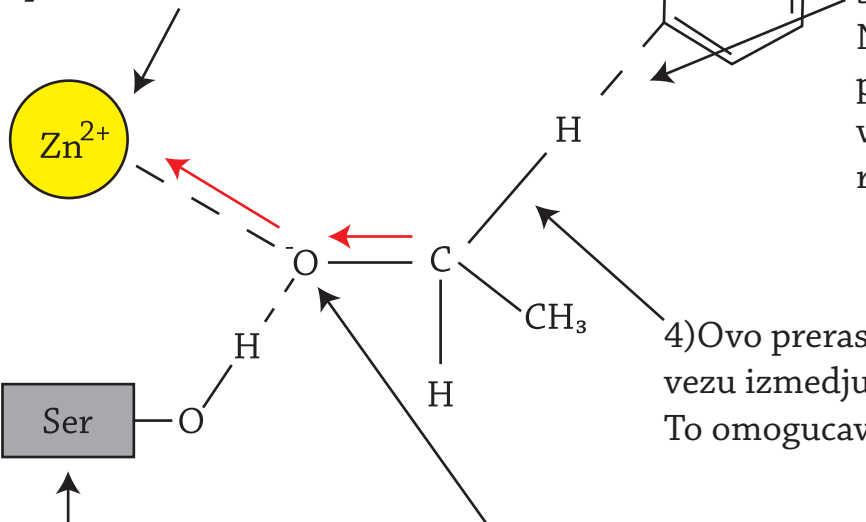
Pronadjeno je **7 gena** koji kodiraju alkoholnu dehidrogenazu. Te ADH se medjusobno razlikuju po *specifnosti za supstrat* a vrse isti tip reakcije (izoenzimi).

Dejstvo enzima:



Mehanizam dejstva enzima:

3) Postoji negativan, jon cinka koji je 2+ privlači ovaj kiseonik i stabilizuje. To dovodi do preraspodele elektrona.



5) Vodonik se povezuje sa NAD+ sa kojim je prethodno izgradjena vodonicna veza. Nastaje redukovani oblik NADH.

4) Ovo preraspodela elektrona slabi vezu izmedju ugljenika i vodonika. To omogucava pucanje C-H veze.

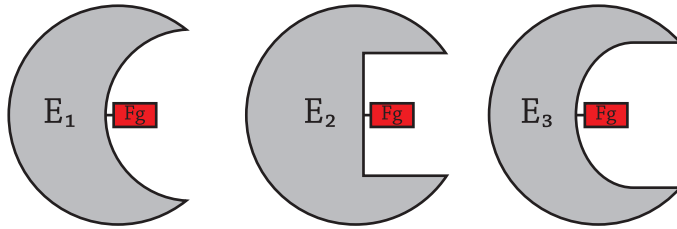
1) Funkcionalna grupa serina (deprotonisana) privlači proton hidroksilne grupe etanola.

2) Zbog toga kiseonik hidroksilne grupe etanola postaje

Familija enzima

Enzimi koji pripadaju jednoj familiji:

→ U aktivnom mestu posediju **istu kataliticki aktivnu grupu** (funkcionalnu grupu).

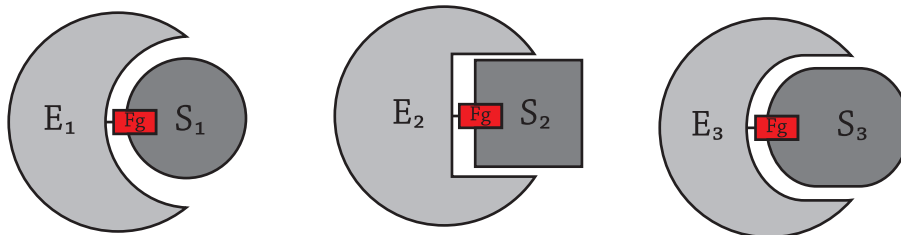


Mogu se razlikovati po gradnji aktivnog mesta, ali su im funkcionalne grupe svima iste.

→ **Katalisu isti tip hemijske reakcije**

Enzimi koji pripadaju jednoj familiji se razlikuju po:

→ **Vrsti supstrata ciju reakciju katalizuju** - imaju afinitet ka razlicitim supstratima.



Svaki od enzima vrsi isti tip reakcije i poseduje iste funkcionalne grupe, medjutim njihova vezna mesta u aktivnom centru se razlikuju i zbog toga svaki od njih ima afinitet ka razlicitim supstratima.

→ **Fizicko-hemijskim osobinama**

→ **Kinetskim osobinama** (K_m i V_i)

Familija serin proteaza:

Pankreasni enzimi

→ **Himotripsin**
→ **Tripsin**
→ **Elastaza**

40% aminokiselina
identicno

poreklom su od
zajednickog
ancestralnog enzima

Razlika u
specificnosti ka
supstratima

- **Himotripsin** - zbog specificnog rasporeda veznog dela aktivnog mesta enzima, ovaj enzim moze hidrolizovati samo peptidne veze u cijoj izgradnji ucestvuju **Aromaticne aminokiseline**.
- **Tripsin** - takodje zbog specificnog rasporeda veznih mesta, ima afinitet ka peptidnim vezama koje grade aminokiseline **Lizin i Arginin**.
- **Elastaze** - zbog svoje specificnosti mogu da hidrolizuju samo peptidne veze izgradjene od aminokiselina koje poseduju **manje nepolarne ostatke**.

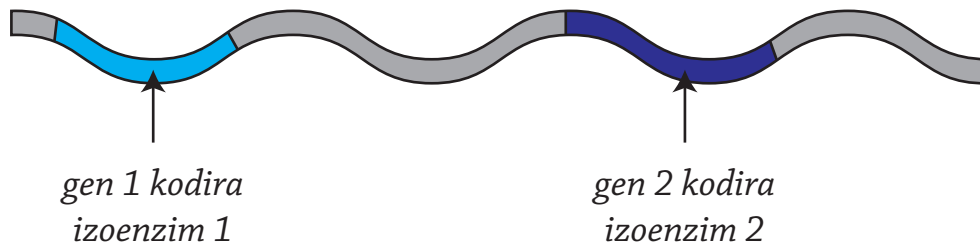
*U familiju serin proteaza takodje se ubraja enzim **Trombin**.

Izoenzimi

Izoenzimi su *razliciti oblici* enzima koji katalisu istu hemijsku reakciju a razlikuju se po **strukturi, fizicko-hemijskim osobinama i kinetskim osobinama**.

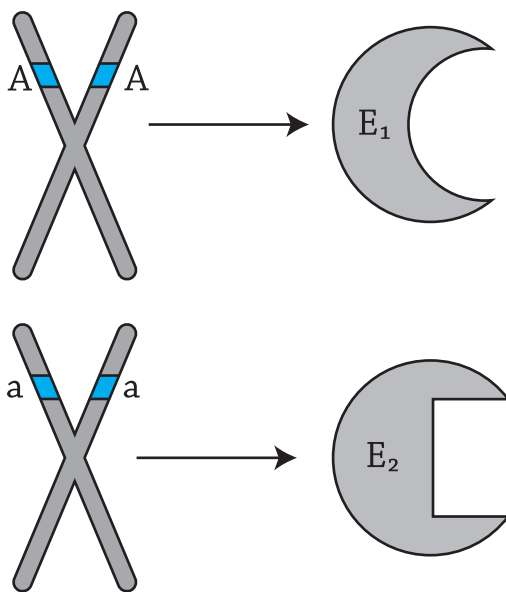
Poreklo izoenzima:

→ **Kodiraju ih razliciti geni**



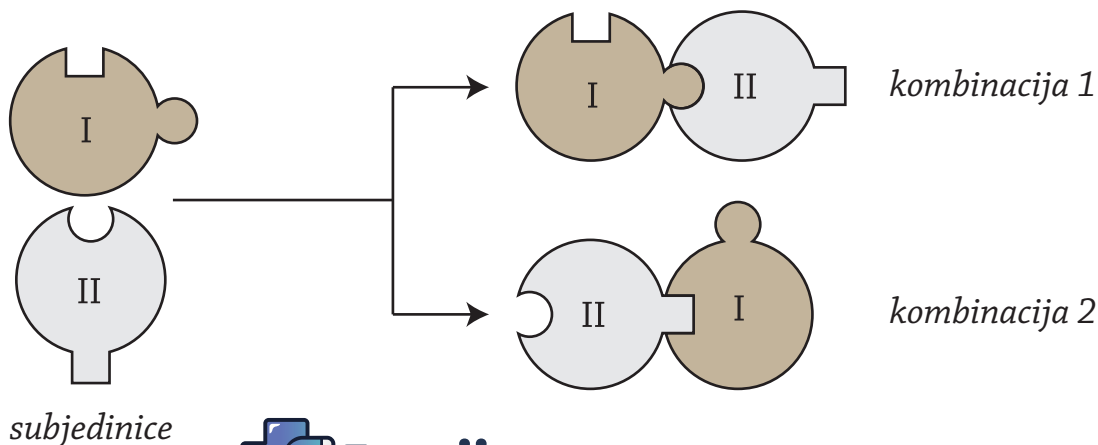
→ **Genetski polimorfizam** - enzimi su poreklom od istog gena, ali je taj gen polimorfan, postoji vise razlicitih *alela* (verzija) istog gena. Takvi enzimi se nazivaju **Aloenzimi**.

primer:



Dominantni alel gena kodira jedan tip izoenzima (aloenzima) dok recesivni alel istog gena kodira drugi tip izoenzima (aloenzima).

→ **Kombinovanje subjednica** - ukoliko su u pitanju heteropolimerni proteini povezivanje subjednica na razlicite nacine dovodi do formiranja razlicitih izoenzima.



**Vecina izoenzima je specifično za određene ćelije, tj. gen koji ih kodira je aktivan samo u ćelijama pojedinih organa. Samim tim ukoliko se može odrediti njihova aktivnost može se i pratiti stanje različitih organa. Za uzorak se najčešće uzima plazma ili serum a specifični izoenzimi se određuju na osnovu:*

- Fizicko-hemijskih osobina (elektroforeza)*
- Imuno-hemijskih osobina (elisa)*
- Hemijskih osobina*