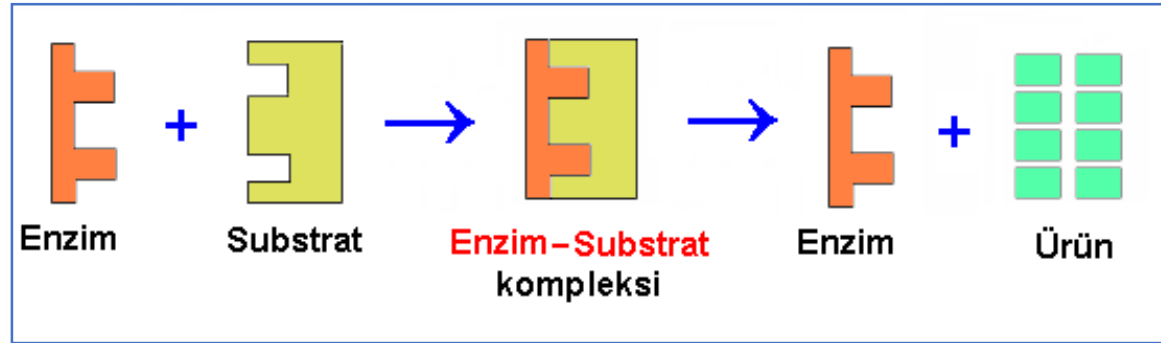


Enzimler



Olgu 44

Hasta. Kedi, erkek, 4 aylık.

Anamnez. İki gün önce komşu köpeğin saldırısına uğramış, ondan sonra gergin yürüyemiyor.

Fiziksel Muayene Bulguları. Sırtta yara, yürümede zorluk, generalize gerginlik var.

İdrar Analiz Bulguları. Normal.

Problem Listesi. (1) Kontüzyon (2) Musküler gerginlik.

Hematoloji		Serum Biyokimyası	
RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	5.86	★ ↑ AST (IU/L)	562
Hb (g/dL)	8.9	★ ↑ ALT (IU/L)	129
Ht (%)	27	★ ALP (IU/L)	41
MCV (fL)	46	GGT (IU/L)	3
MCHC (g/dL)	30.5	Total bilirubin (mg/dL)	0.1
NRBC/100 WBC	0	Konjuge bilirubin (mg/dL)	0
RBC morfolojisi	Normal	Ankonjuge bilirubin (mg/dL)	0.1
WBC ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	11.6	Total protein (g/dL)	6.0
Myelosit / μL	0	Albumin (g/dL)	3.2
Metamyelosit / μL	0	Globulin (g/dL)	2.8
Bazil nötrofil / μL	0	Kolesterol (mg/dL)	127
Segmentli nötrofil / μL	10.324	Üre nitrojen (mg/dL)	32
↓ Lenfosit / μL	928	Creatinine (mg/dL)	1.9
Monosit / μL	348	Glukoz (mg/dL)	120
↓ Eozinofil / μL	0	★ ↑ Kreatin kinaz (IU/L)	5000
Bazofil / μL	0	Sodyum (mEq/l)	151
Tökük nötrofil	Yok	Potasyum (mEq/l)	4.4
Trombosit	Yeterli	Na: K oranı	34.3
Plazma Protein (g/dL)	6.3	Klor (mEq/l)	116
Fibrinojen (mg/dL)	300	Karbondioksit (mEq/l)	16
		Kalsiyum (mg/dL)	10.4
		Fosfor (mg/dL)	5.6
		↑ LDH (IU/L)	1789

Hemogram. Lenfopeni ve eozinopeni artmış glikokortikosteroid aktivitesini göstermektedir.

Case 10.1

A 10-year old part-thoroughbred mare was in a one-day event. What diagnosis is suggested by these blood results?

	Total protein	71 g/l	
	Albumin	32 g/l	
	Globulin	39 g/l	
	Sodium	144 mmol/l	
	Potassium	4.2 mmol/l	
	Calcium	3.24 mmol/l	
	Urea	4.4 mmol/l	
★	CK	84 600 iu/l	high
★	AST	9640 iu/l	high

Comment	Total protein	91 g/l	raised
The muscle enzymes (CK and AST) are much higher than might be caused by an ordinary muscle injury and are consistent with rhabdomyolysis. Other results are normal,	Albumin	39 g/l	raised
	Globulin	52 g/l	raised
	Sodium	158 mmol/l	
	Potassium	5.6 mmol/l	raised
	Calcium	1.85 mmol/l	low
	Urea	9.2 mmol/l	raised
	Creatinine	88 µmol/l	
	★ ALT	157 iu/l	raised
	★ ALP	422 iu/l	raised
	★ Amylase	13 400 iu/l	high
	★ Lipase	1183 iu/l	high

Enzimler

Biyokimyasal olayların vücutta yaşam ile uyumlu bir şekilde gerçekleşmesini sağlayan biyolojik katalizörlerdir.

Vücuttaki hemen hemen tüm reaksiyonlar, kendileri bir değişikliğe uğramadan (harcanmadan) reaksiyon hızını arttıran enzimler tarafından yönlendirilir.

- Enzimlerle katalize edilen tepkimelere katılan kimyasal moleküllere **substrat** adı verilmektedir.

Enzimler reaktanları (yani substratları) gerekli ara yollara kanalize ederek tüm metabolik olayları idare ederler.

Katalitik RNA moleküllerinin küçük bir grubu hariç bütün enzimler proteindirler

I.TANIM

Enzimler,

- Protein yapısında
- Hücrenin gereksinimine uygun kataliz yaparlar.
- Hücre içindeki yerleşimleri metabolik olayların özelliğine göre düzenlenmiştir.

Basit Enzimler:

- Sadece proteinden meydana gelmiş enzimlerdir. Bunlara en iyi örnek sindirim enzimleri ve üreyi parçalayan üreaz enzimleridir. Reaksiyon direk olarak protein kısmı tarafından yürütülür.

Bileşik Enzimler:

- Bileşik enzimler iki kısımdan meydana gelir;
- Protein + Vitaminler
Protein + Mineral maddeler veya metal iyonlarıdır.
- Bu enzimlerin protein kısmına apoenzim, vitamin kısmına koenzim veya prostetik grup denir. Metal iyonları ve mineral maddeler gibi kısımlarına

Enzimlerin Genel Özellikleri :

1) Enzimler reaksiyon sonunda , ürün ayrıldıktan sonra enzimler orijinal formlarına kavuşurlar. Dolayısıyla enzimlerin 2 önemli özelliğın hatırlatalım: **Enzimler kataliz sonucunda değışmezler ve enzimler reaksiyonun denge sabitini değıştirmmezler, ancak dengeye yaklaşırken reaksiyon hızını artırırılar.**

2) Protein yapısındadırlar. Ancak bazı RNA sistemleri de enzim gibi hareket ederek, **fosfo diester bağlarının** yıkımını ve sentezini katalizler. Katalitik aktivitesi olan bu RNA'lara **ribozimler** denir.

3) **Reaksiyonları başlatmazlar, ancak hızlandırırılar.** Her saniyede 100-1000 substratı ürüne çevirirler. 1 sn.de bir enzim molekülü başına ürüne çevrilen substrat molekülü sayısına **turnover sayısı** denir. Diğer bir deyişle katalizledikleri reaksiyonun denge sabitlerini değıştirmmezler.

4) **Oldukça spesifiktirler**, bir veya birkaç spesifik substratla etkileşime girer ve sadece bir tip kimyasal reaksiyonu katalizler.

5) Enzim molekülleri **aktif bölge** denilen özel bir cep ya da girintiye sahiptir. Bu bölge substrata komplementer olan a.asit yan zincirlerini içerir. Aktif bölge substratı bağlar ve enzim-substrat kompleksi oluşur.

6) Enzim basit bir protein ise aktivite için kendi doğal konformasyonu yeterlidir. Eğer konjuge bir protein ise, aktivite hem protein konformasyonuna hem de **kofaktörlerin varlığına** dayanır.

Enzim Birimi

- **Internasyonal Ünite (IU):** Optimum koşullarda (sıcaklık, pH için tanımlanmış koşullar) **1 dakikada 1 mikromol** substratın ürüne dönüşümünü katalize eden enzim düzeyidir.
- **Saniyede 1 mol substratın** dönüşümü **katal** dir. Pratikte **nanokatal** daha çok kullanılır

tanımlar

- **Apoenzim**: enzimin **protein kısmıdır**, kataliz için gerekli olan kofaktör veya prostetik grupları içermez. Apoenzim katalitik olarak inaktiftir.
- Tüm enzimler, kofaktör veya prostetik gruplara gereksinim duymazlar.
- **Kofaktör**: apoenzimin aktivite gösterebilmesi için gerekli olan küçük organik veya inorganik moleküllerdir. Ör lizin oksidaz da bakır, enzime gevşek bağlanır, ancak aktivite için gereklidir.

• KOFAKTÖR

Bazı enzimlerin aktiviteleri için protein olmayan **kofaktörlere** gereksinim duyarlar.

Bir **metal iyonu** (Zn^{+2} , Mg^{+2} , Mn^{+2}) veya koenzim olarak bilinen bir organik molekül kofaktör olabilir. Kofaktörler enzimin protein yapısını uygun yapıda tutarak etkili olmasını sağlar. Kofaktör olarak görev yapan metal iyonu moleküller şunlardır.

İnorganik element	enzimler
Cu^{+2}	Sitokrom oksidaz
Fe^{+2} , ve Fe^{+3}	Sitokrom oksidaz, katalaz, peroksidaz
Mg^{+2}	Heksokinaz, piruvat kinaz
Se	Glutatyon peroksidaz
Zn^{+2}	Karbonik anhidraz, alkol dehidrojenaz
Ni^{+2}	üreaz

Koenzimler,

genellikle suda çözünen vitamin türevleridir.

**** yağda çözünen A,D,E, K vitaminleri koenzim şekline dönüşmez.**

****Organizmada koenzim olarak görev yapan vitaminler genelde B grubu vitaminlerdir.**

koenzim	İlgili vitamin
NAD ⁺ (NADH), NADP ⁺ (NADPH)	Niasin (Nikotinik asit) B ₃ vitamini
FMN (FMNH ₂) FAD (FADH ₂)	Riboflavin, B ₂ vitamini
Tiamin pirofosfat	Tiamin (B ₁ vitamini)
Koenzim A	Pantotenik asit (B ₅ vitamini)
Pridoksal fosfat	B ₆ vitamini

- **Prostetik grup:** kofaktöre benzerdir, ancak apoenzime sıkıca bağlanma özelliği var. Örneğin sitokromlarda **heme** prostetik grubu apositokroma çok sıkı bağlanır ve ayrılması için kuvvetli asitlere gereksinim var.
- **Holoenzim:** kofaktör veya prostetik grubun apoproteine eklenmesi ile meydana gelir, bu da **aktif enzimdir**.
- **Substrat:** enzimin üzerine etki ettiği ve ürüne dönüştürdüğü maddedir. Bir çok reaksiyon reverzibl olduğundan, ileriye doğru olan bir reaksiyon ürünü ters yöndeki reaksiyonun substratıdır.

Enzimlerin adlandırılmaları

maddelerin (substratlarının) sonuna **-az-** takısı eklenerek isimlendirilir.

Madde

Nişasta (Amilon)

Yağ (Lipos)

Protein

Üre



Hidroliz Enzimi

Amilaz

Lipaz

Proteaz

Üreaz

Bu kurala uymayanlar: Pepsin, tripsin, pityalin

Katalizledikleri reaksiyon tipine göre: oksidaz, dekarboksilaz

Uluslararası Biyokimya Birliğinin (IUB) Enzim Komisyonu tarafından **Sistematik isimlendirme**,ilmiştir. Bu sistemde her enzim;
katalizlediği reaksiyon tipine ve
mekanizmasına göre isimlendirilmektedir.

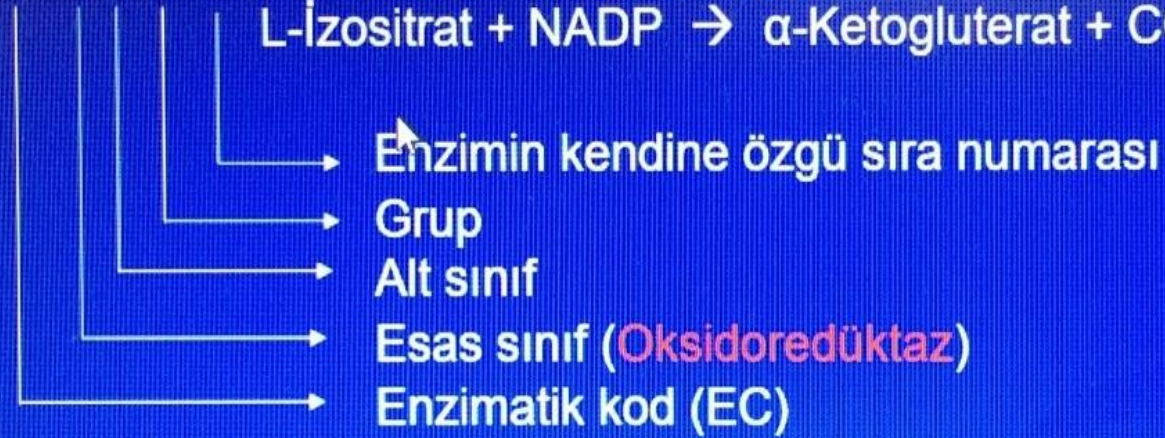
SİSTEMATİK İSİMLENDİRMENİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

1. mekanizmalarına göre 6 sınıfa bölünürler. Bu sınıflarında alt sınıfları vardır.
2. Her enzimin bir kod numarası vardır (EC). Bu kod, dörtlü sayı grubu ile gösterilir.

Enzimlerin sınıflandırılmaları

- 1. Oksidoredüktazlar
- 2. Transferazlar
- 3. Hidrolazlar
- 4. Liyazlar
- 5. İzomerazlar
- 6. Ligazlar

EC 1.1.1.42. İzositrat dehidrogenaz (L-İzositrat NADP oksidoredüktaz)



ENZİM ÇEŞİTLERİ

1. Oksidoredüktazlar
2. Transferazlar
3. Hidrolazlar
4. Liyazlar
5. İzomerazlar
6. Ligazlar

1.1.1.1	Alcohol dehydrogenase [Zn^{2+}]
1.1.1.3	Homoserine dehydrogenase
1.1.1.8	Glycerol-3-phosphate dehydrogenase (NAD^+)
1.1.1.21	Aldehyde reductase
1.1.1.27	Lactate dehydrogenase
1.1.1.30	3-Hydroxybutyrate dehydrogenase
1.1.1.31	3-Hydroxyisobutyrate dehydrogenase
1.1.1.34	Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (NADPH)
1.1.1.35	3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase
1.1.1.37	Malate dehydrogenase
1.1.1.40	Malate dehydrogenase (oxalacetate-decarboxylating) (NADP^+), "malic enzyme"
1.1.1.41	Isocitrate dehydrogenase (NAD^+)
1.1.1.42	Isocitrate dehydrogenase (NADP^+)
1.1.1.44	Phosphogluconate dehydrogenase (decarboxylating)
1.1.1.49	Glucose-6-phosphate 1-dehydrogenase
1.1.1.51	3(or 17) β -Hydroxysteroid dehydrogenase
1.1.1.95	Phosphoglycerate dehydrogenase
1.1.1.100	3-Oxoacyl-[ACP] reductase
1.1.1.101	Acylglycerone-phosphate reductase
1.1.1.105	Retinol dehydrogenase
1.1.1.145	3 β -Hydroxy- Δ^5 -steroid dehydrogenase
1.1.1.205	IMP dehydrogenase

1. Oksidoredüktazlar

Oksidasyon (yüksetgenme) redüksiyon (indirgenme) reaksiyonlarını katalize ederler. **Dehidrogenaz** ve **oksidazlar**, substrat olarak, **hidrojen** ve **elektron vericileri** kullanırlar.



Örnek; Laktat dehidrojenaz, Katalaz

2. Transferazlar

H⁺ dışında, başka grupları (**C, N ve fosfor taşıyan gruplar**) benzeri **fonksiyonel grupları**; bir molekülden diğerine transferini katalize ederler



Örnek: Aspartat transaminaz, Alanin transaminaz

Heksokinaz, Kreatin kinaz

3. Hidrolazlar

Bağlara su ekleyerek koparılmalarını katalizlerler.



Örneğin; fosfataz, α -Amilaz, Tripsin

4. Liyazlar

oksidasyon veya hidrolizden başka yollarla

C-C, **C-S**, ve bazı **C-N** bağları yıkar veya oluştururlar



Örneğin; Pirüvat dekarboksilaz, Sitrat sentaz, Adenilat siklaz

5. İzomerazlar

bir molekül içindeki değişiklikleri katalize ederler.



Molekül-İçi düzenleme yaparlar.

Örnek; Triozfosfat izomeraz; Glukoz-6-fosfat izomeraz

6. Ligazlar

Yüksek enerjili fosfatların enerjisini kullanarak, **karbon** ile **C,O,S,N** arasında bağ oluşumunu katalizleyen enzimlerdir.



Örnek; DNA ligaz

Aktif bölge: Enzim moleküllerinde aktif bölge denilen özel bir cep veya yuva bulunur. Substrat enzimin aktif bölgesine bağlanır. Enzimlerin aktif bölgesinde yer alan : genellikle **lizin-histidin-sistein-serin-tirozin**'dir. Aktif bölgedeki elektrofilik (elektron alıcısı) gruplar ise **Mg⁺²-Mn⁺²-Fe⁺³** gibi **metaller** ve **NH₃⁺** gruplarıdır.



■ Aktif bölgenin substratı bağlamasıyla oluşan **enzim-substrat**

kompleksi (ES), önce **enzim-ürün kompleksine**, daha sonra ise

serbest **enzim** ve **ürüne** dönüşmektedir.

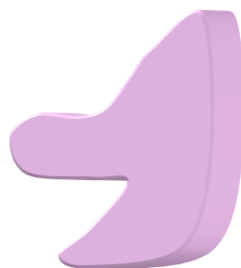


Enzimin substrata bağlanması 2 şekilde olur

1. Anahtar kilit modeli: Bu modelde enzimin aktif merkezi substrata birebir benzer.

2. Uyum oluşturma modeli: Bu modele göre enzimin aktif merkezi,enzim substrattan uzakta olduğu dönemde substrata benzerlik göstermez. Enzim substrata yaklaştıkça enzimin aktif merkezi substratın şeklini alır.

Substrat ile enzim arasında kovalent bağlar bulunmaz. **H bağları, hidrofobik bağlar, iyonik ve Van der Waals bağları** enzimle substrat arasındaki nonkovalent bağlardır.



Enzimle katalizlenen reaksiyonlar, katalizlenmeyenlere göre 10^3 - 10^{11} kez daha hızlıdır.

ENZİMLER 1 VEYA BİR KAÇ SUBSTRAT İLE ETKİLEŞİR FAKAT SADECE TEK TİP KİMYASAL REAKSİYONU KATALİZLERLER .

Enzimler optik özgüllük gösterirler: enzimler en azından substrat molekülünün bir bölümüne karşı optik özgüllük gösterirler. Örneğin glikolitik yoldaki enzimler sadece D-şekerlere etki ederken L-şekerlere etki etmezler

1 μ mol enzimin 1 dakikada ürüne çevirdiği substratın molekül sayısına, enzim turnover sayısı denilir.

V_{MAX} : Katalizin ulaşabileceği en yüksek hız değeridir.

Enzim bölgeleri substrat ile tam doygunluğa geçince V_{MAX} 'a ulaşılır.

K_m : (Michaelis-Menten Sabiti)

En yüksek hız (V_{MAX}) değerinin yarısına ulaşmak için gerekli substrat miktarıdır.

Ortamda bulunan tüm enzim moleküllerinin aktif bölgelerinin yarısını dolduran substrat miktarıdır.

K_m , bir enzime ve substratına özgüdür.

Enzimin substratına **ilgisini (affinitesi)** ni yansıtır.

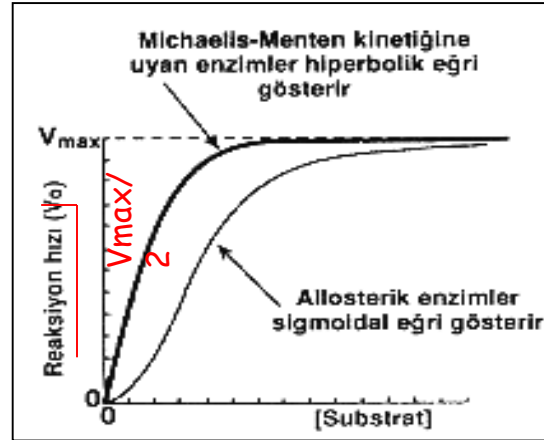
K_m 'i düşük olan bir enzim, substratına **yüksek ilgi (affinite)** gösterir.

Enzimlerin çoğu Michealis-Menten kinetiđi gösterir.

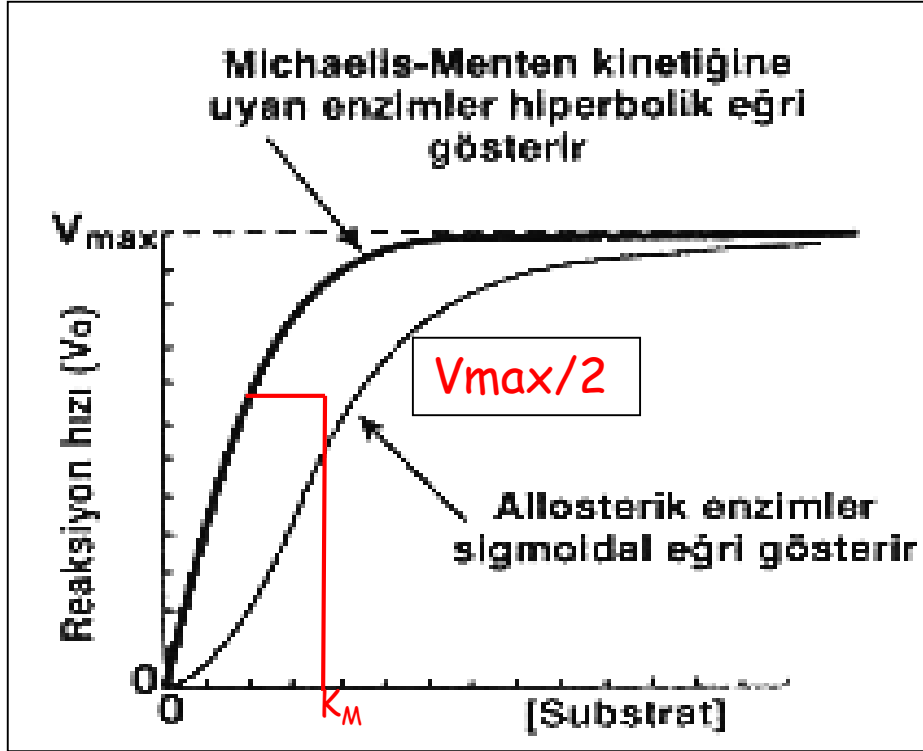
****Michealis Menten Teoremi****

Enzimatik bir tepkimede substratın değişikliğe uğramasından önce, enzim ve substratın birleşmesinden oluşan bir ara maddenin meydana geldiğinin kabul edilmesidir.

Reaksiyon hızının (V_o) substrat konsantrasyonuna $[S]$ karşı grafiğe çizilince **hiperbolik** bir şekil elde edilir.



V_{max} : enzimin katalitik gücü



K_m : Michaelis Sabiti

V_o : Michaelis Menten Eşitliği

K_m : sayısal olarak, reaksiyon hızının $\frac{1}{2}$ V_{max} 'a eşit olduğu noktadaki substrat konsantrasyonudur.

$$V_o = \frac{V_{max} [S]}{K_m + [S]}$$

K_m'İN ÖZELLİKLERİ:

Michealis Menten sabiti bir enzime ve belirli bir substrata özeldir ve o enzimin substrata olan ilgisini yansıtır.

K_m sayısal olarak, reaksiyon hızının $\frac{1}{2}$ V_{max}'a eşit olduğu noktadaki substrat konsantrasyonudur.

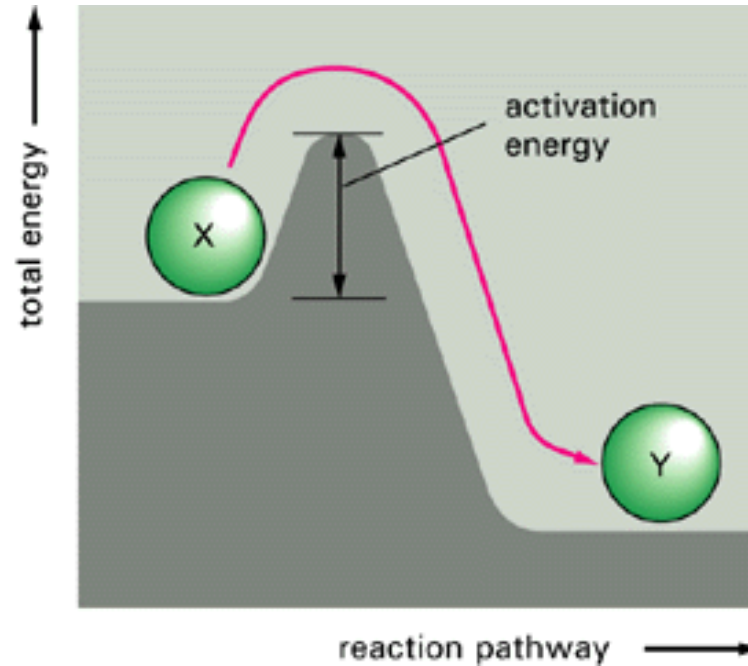
K_m enzim konsantrasyonu ile değişmez ve enzimin substratına karşı gösterdiği afiniteyi gösterir.

*****Küçük K_m:** Sayısal olarak küçük K_m enzimin substratına karşı ilgisinin yüksek olduğunu gösterir..

*****Büyük K_m:** Sayısal olarak yüksek K_m, enzimin substratına karşı olan ilginin düşük olduğunu gösterir..

Enzim katalizi 1

Katalizör olarak bir enzimin fonksiyonu, aktivasyon enerjisini düşürmek suretiyle bir reaksiyonun hızını artırmaktır

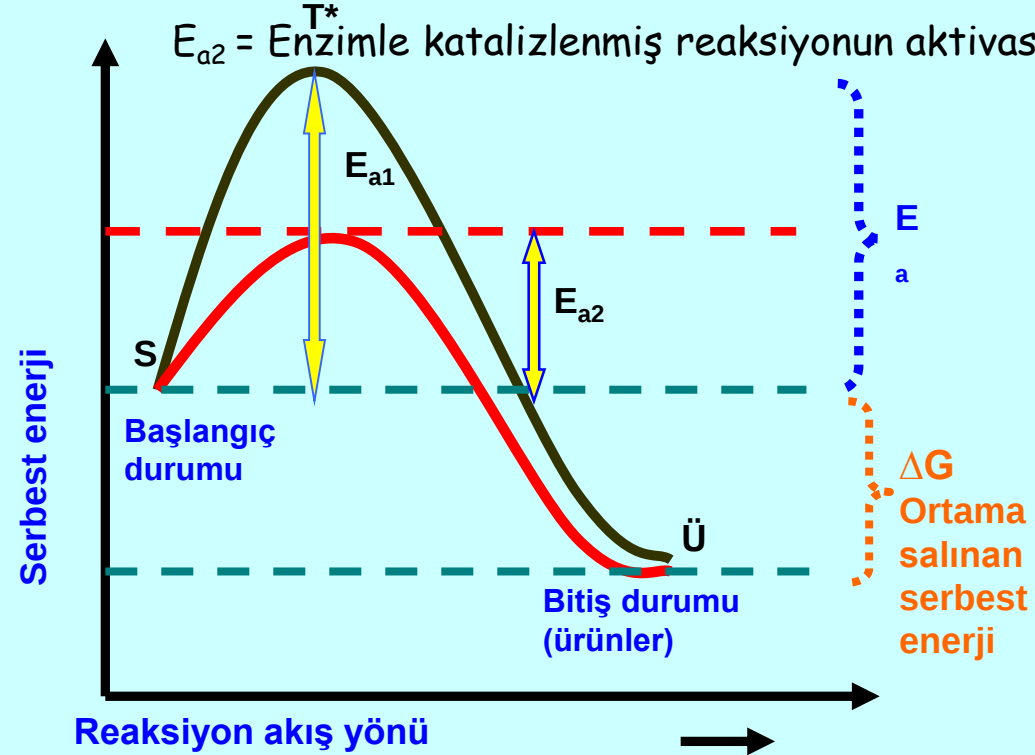


E_a = Aktivasyon enerjisi

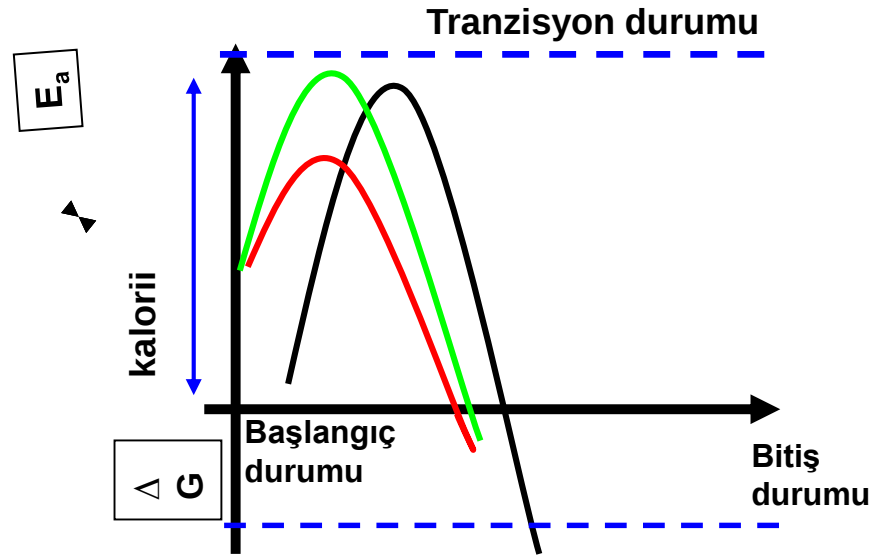
E_{a1} = Enzimle katalizlenmemiş reaksiyonun aktivasyon

enerjisi

E_{a2} = Enzimle katalizlenmiş reaksiyonun aktivasyon enerjisi



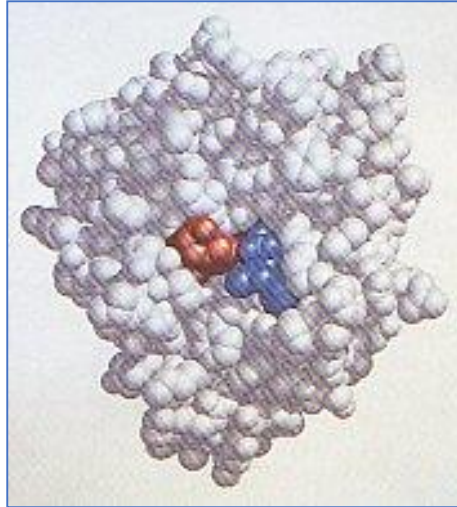
“ Enzimle katalizlenen reaksiyonlarda, enzimler aktivasyon enerjisini azaltarak reaksiyonları hızlandırırlar. Böylece enzim ve substratı, tranzisyon enerjisi daha düşük olan yeni bir reaksiyon yolu oluşturur.”



- ☐ Spontan reaksiyon
- ☐ Kimyasal katalizör varlığındaki reaksiyon
- ☐ Spesifik enzim

Enzim katalizi 2

Enzimle katalizlenen bir reaksiyonun ayırt edici özelliği, enzim üzerinde **aktif merkez** denen bir cep sınırları içinde meydana gelmesidir.

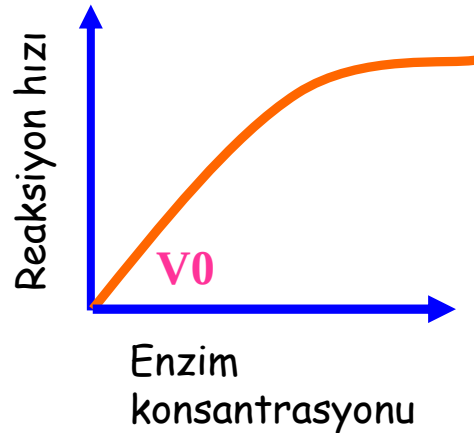


Enzimatik bir reaksiyonun hızını etkileyen faktörler

- Enzim konsantrasyonu,
- substrat konsantrasyonu,
- pH,
- ısı veya sıcaklık,
- zaman,
- ışık ve diğer fiziksel faktörler,
- iyonların doğası ve konsantrasyonu,
- hormonlar ve diğer biyokimyasal faktörler,
- reaksiyon ürünleri.

Enzim konsantrasyonunun enzimatik reaksiyonların hızına etkisi

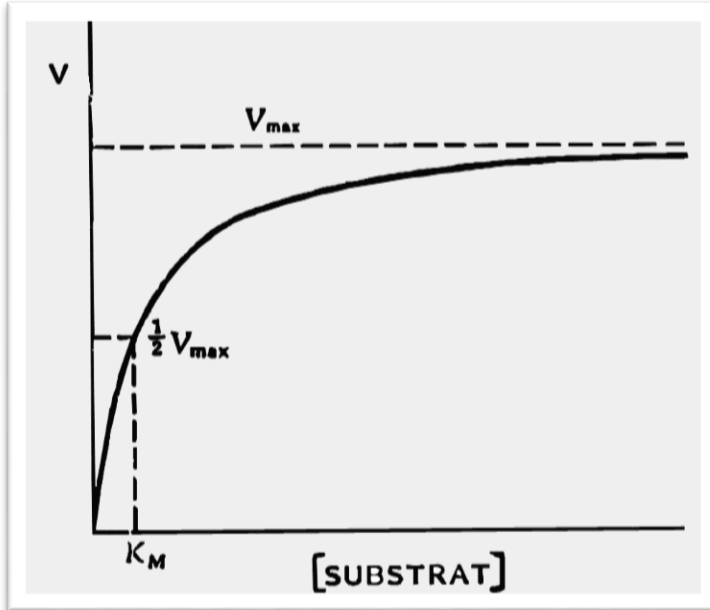
Substratın çok bol olduğu bir ortamda optimal şartlarda enzimatik bir reaksiyonun ölçülen ilk hızı (V_0), enzim konsantrasyonu $[E]$ ile doğru orantılıdır



Enzim reaksiyonunun hızı enzim konsantrasyonuna bağılı olarak doğrusal olarak artmaktadır. Ortamda ne kadar çok enzim molekülü varsa ve çalışıyorsa, yeterli substrat olduğu sürece reaksiyon da hızla sürecektir

Substrat konsantrasyonunun enzimatik reaksiyonların hızına etkisi

Enzim konsantrasyonu ve diğer bütün şartların sabit olduğu bir ortamda enzimatik tepkimenin hızı, substrat konsantrasyonunun artırılmasıyla başlangıçta doğrusal bir artış gösterir; fakat substrat ilave edildikçe hız giderek daha az artar ve belirli bir V_{max} düzeyinde sabit kalır.

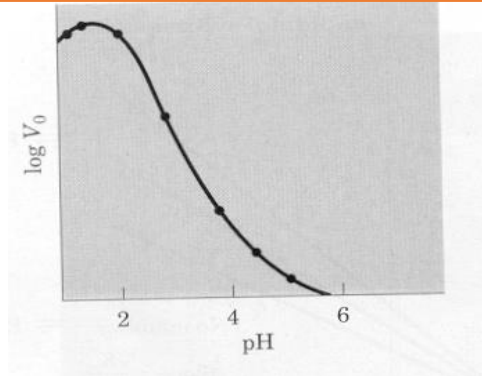


- Ancak V_{max} 'ta substrat konsantrasyonu ne kadar artarsa artsın, kataliz hızı artmaz.
- Yüksek substrat konsantrasyonlarında reaksiyon hızının yavaşlaması, enzim üzerindeki substrat bağlama bölgelerinin doymuşluğa ulaşmasını göstermektedir.

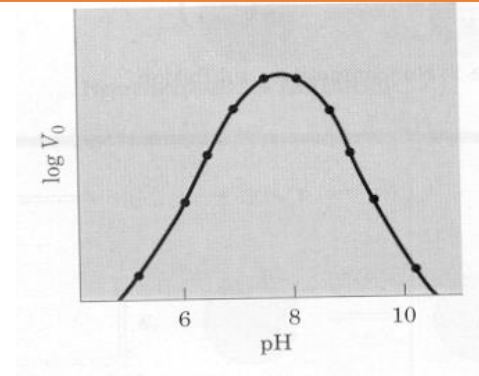
pH'in enzimatik reaksiyonların hızı üzerine etkisi

Her enzimin maksimum aktivite gösterdiği bir pH değeri vardır ki bu pH değerine enzimin **optimal pH değeri** denir.

Örneğin pH 1-2 arasında en kuvvetli etki gösteren pepsin enzimi, nötral ve alkali ortamda hiç etkili değildir. Optimum pH'sı 8 olan tripsin ise asidik pH da etkili değildir. Sert pH değişiklikleri enzimlerin denatüre olmasına yol açabilir



Pepsinin pH-aktivite grafiği

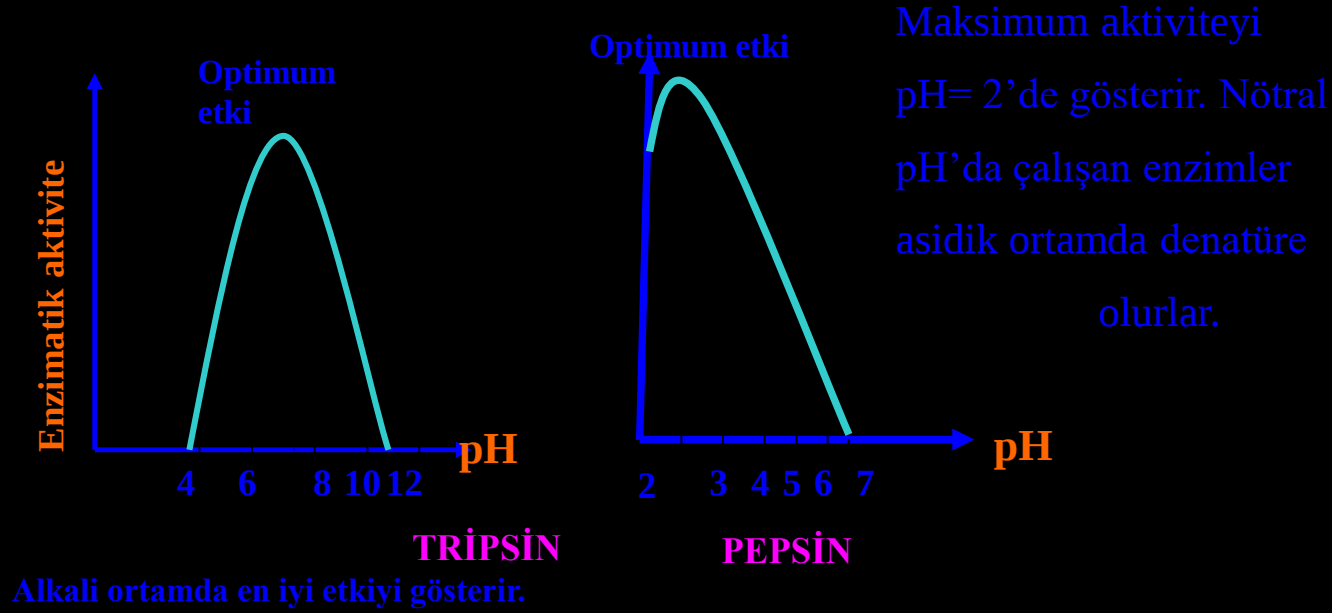


Glukoz-6-fosfatazın pH-aktivite grafiği

Enzimler pH değışikliklerine bağlı olarak başlıca 2 tip aktivite eğrisi gösterirler:

- a) Dar sınırlar içinde etkiyi gösteren çan eğri
- b) Geniş sınırlar içinde etkiyi gösteren plato eğri

Çoęunlukla enzimlerin optimum pH'ı 5-8 arasında değışmektedir.



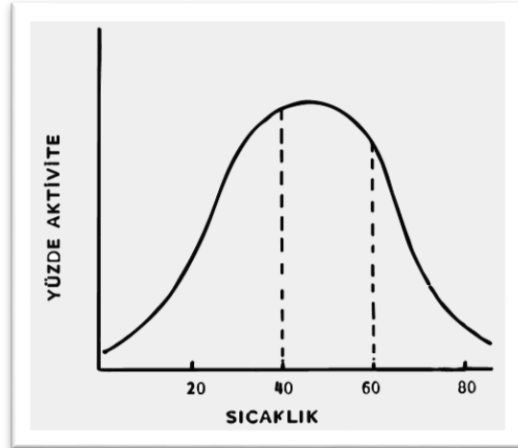
pH değışikliklerinin enzimatik aktivite üzerindeki etkileri aşağıdaki faktörler tarafından belirlenmektedir.

- 1.** Ortamın çok yüksek ve çok düşük pH düzeyleri, enzimin denatürasyonuna yol açarak, yapısında geri dönüşümsüz değışiklikler yapar.
- 2.** Apoenzim ile koenzim arasındaki bağlar etkilenir.
- 3.** Bir protein olan enzimin yapısındaki amino ve karboksil gruplarının iyonizasyon durumu, ortamın pH değerine bağı olarak değışir. Aktif bölgedeki iyonizasyon değışikleri, enzim-substrat reaksiyonunu ve buna bağı olarak katalizi bozar.

Isı veya sıcaklığın enzimatik reaksiyonların hızı üzerine etkisi

"Enzimle katalizlenen bir reaksiyonda sıcaklığın yükselmesi reaksiyon hızını arttırmaktadır."

Ancak enzimler protein yapısında maddeler olduklarından, belirli bir ısı derecesinden itibaren (genelde 45°C) enzimin denatürasyonu söz konusu olacağından, reaksiyon hızında da bir azalma meydana gelecektir.



Enzimatik reaksiyonun hızının maksimum olduğu sıcaklık derecesine **optimal sıcaklık** denir

Zamanın enzimatik reaksiyonların hızı üzerine etkisi

Bir enzim tarafından katalizlenen bir reaksiyonun hızı, zamanla azalır. Bunun sebebi,

reaksiyon ürünlerinin kendi aralarında birleşerek aksi yönde bir reaksiyon meydana getirmeleri,

- ☀ *enzimin zamanla inaktif olması,*
- ☀ *reaksiyonu önleyen maddelerin oluşması*
- ☀ *ortamda substratın tükenmesidir.*

Enzim aktivitesinin inhibisyonu

- Enzimle katalizlenen bir reaksiyonun hızını azaltan ya da engelleyen maddeye **inhibitör** adı verilir.
İnhibitör, bir molekül yada iyon olabilir.
- Enzim katalizinin engellenmesi olayına ise **inhibisyon** denir.

• 1.Reversibl enzim inhibisyonları

- A) Kompetitif (yarışmalı) enzim inhibisyonu
- B) Nonkompetitif (yarışmasız) enzim inhibisyonu
- C) Unkompetitif enzim inhibisyonu

• 2. İrreversibl enzim inhibisyonları

1-Geriye dönüşümlü (reversibl) inhibisyonlar:

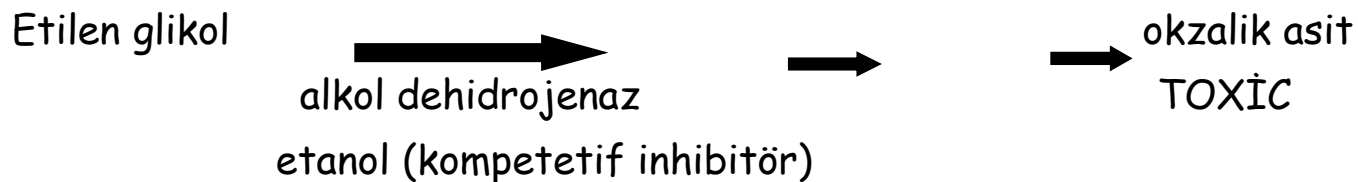
Bu tip inhibisyonlarda substrat konsantrasyonunun ya da inhibitöre oranla enzim konsantrasyonunun arttırılması ile enzim inhibitör ilişkisi tersine çevrilebilmektedir.

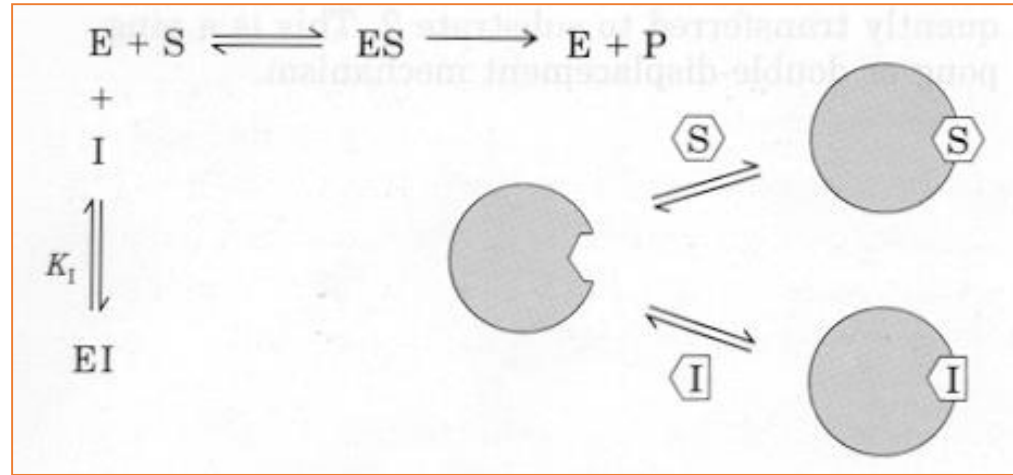
• A- Kompetitif inhibisyon (geriye dönüşümlü)

- inhibitör enzim üzerinde substrat ile aynı yere (aktif bölgeye) reversibl olarak bağlanır ve o bölge için substratla yarışır.
- Bu nedenle kompetitif inhibisyon, hız, substrat ve inhibitör konsantrasyonuna büyük ölçüde bağlıdır.
- $E + I \leftrightarrow EI$
- ****(S) arttırılarak kompetitif inhibisyon geri çevrilebilir. Yeterince arttırılırsa V_{max} 'a ulaşılabilir.
- **** Kompetitif inhibitör varken, Michaelis Menten Eğrileri
 V_{max} değişmez, K_m artar (İnhibitör varlığında K_m değeri büyür, enzimin substrata olan ilgisi azalmıştır)

Örnek

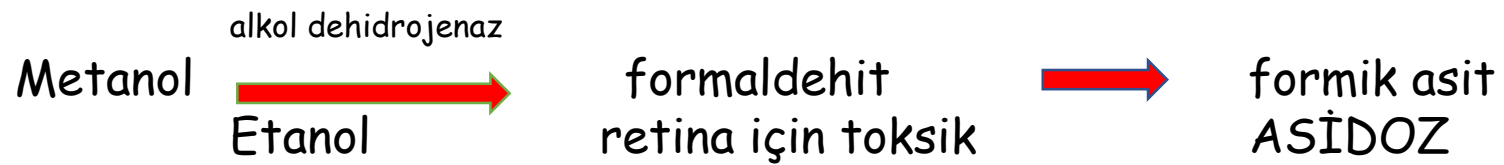
Etanol; alkol dehidrojenaz enziminin kompetitif inhibitörüdür. Etilen Glikol zehirlenmesinde etanol tedavi için kullanılır.



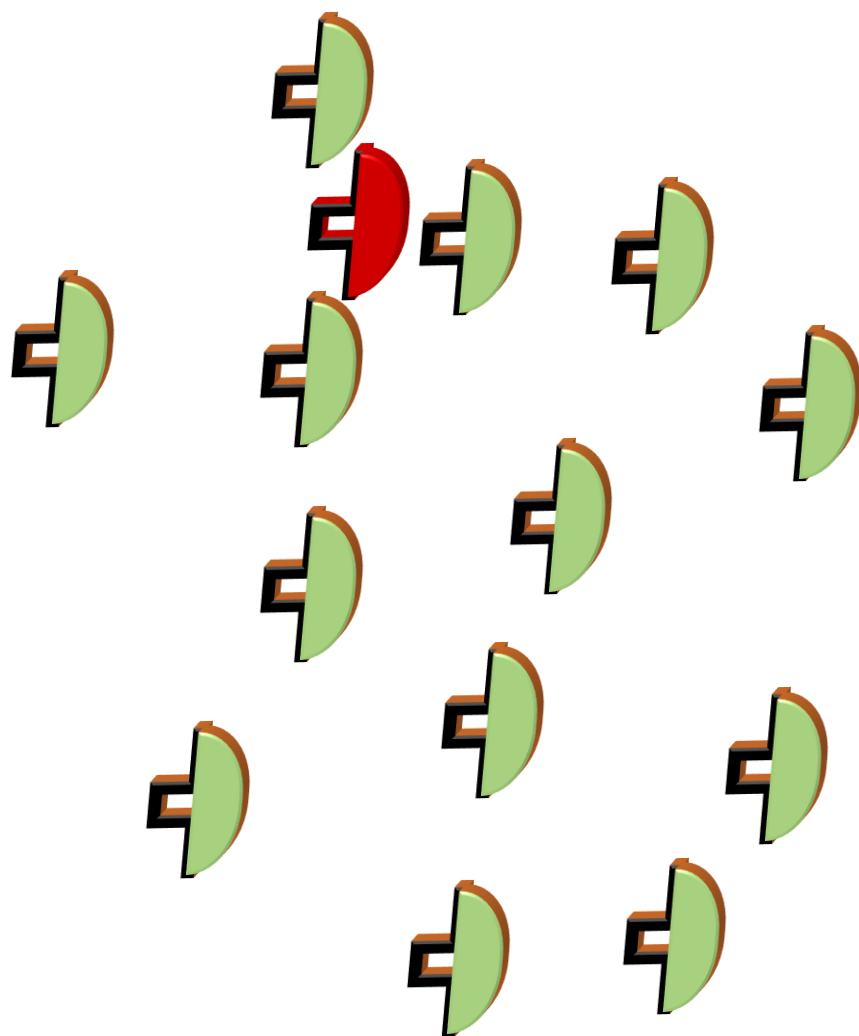


Örnek 2

Metanol zehirlenmesinde etanol tedavi amacıyla kullanılır







• B) Yarışmasız (nonkompetitif) inhibisyon

Substrat ve inhibitör madde kimyasal yapı yönünden birbirine benzemez.

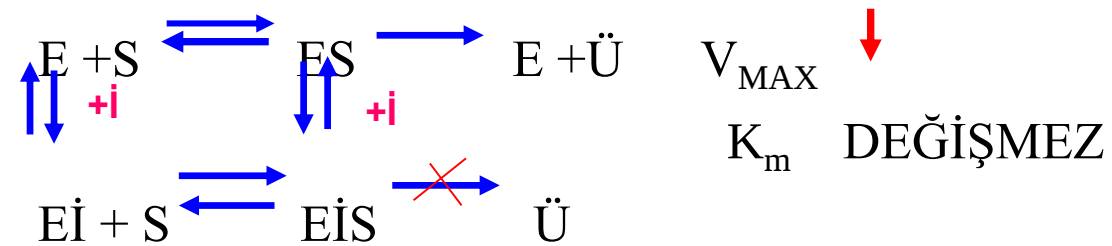
** enzime bağlanmada aralarında bir yarış yoktur.

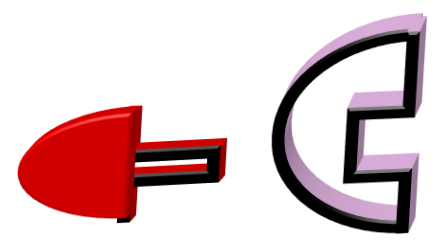
** inhibitör madde substratın bağlandığı bölge dışında başka yere bağlanır.

EIS kompleksi ürün vermek üzere ES kompleksinden daha yavaş parçalandığı için tepkimenin hızı yavaşlamaktadır.

***** Bu tür inhibisyon ile tepkimenin V_{max} değeri azalmakta, K_m değeri sabittir.

- Substratla yapısal benzerliği olmayan inhibitör, substratla aynı bölgeye bağlanmaz.
- Yarışmasız inhibitör, ya serbest enzime ya da ES kompleksine bağlanarak reaksiyonu yavaşlatır.
- Substrat konsantrasyonu arttırılarak inhibisyon ortadan kaldırılamaz.





C. Unkompetetif inhibisyon:

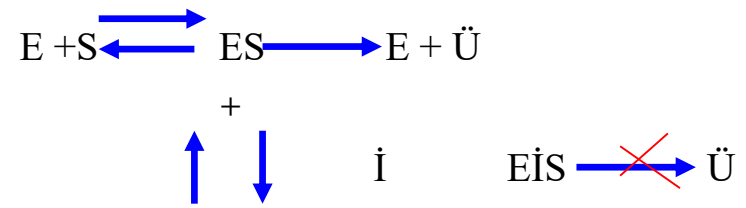
Inhibitör serbest enzim yerine,

Daima ES kompleksine bağlanır

Enzim-inhibitör-substrat kompleksi hiç bir zaman ürün veremez.

*******Vmax ve Km azalır*******

- İnhibitör, ES kompleksine bağlanır.
- İnhibitör bağlandığında ürün oluşumu sonlanır.



V_{MAX}
 K_m

2. İrreversible inhibisyon:

İnhibitörle enzim arasında **kovalent bağlar** oluşur. İnhibitör enzim aktivitesi için gerekli olan fonksiyonel grupları bağlar veya bunların yapısını bozar. İnhibitörün yapısı substrata benzemez ve substrat konsantrasyonu artışı ile geri dönmez. **Kinetik olarak nonkompetitif inhibisyonla aynı özellikleri taşır.**

- Bu tip inhibisyonlarda aktif bölgeye kovalent olarak bağlanan inhibitör, enzim yapısını bozduğu için geriye dönüş olmamaktadır.

Örnek: Sinir gazlarından **DIPF (diizopropil fosfofluoridat)** asetilkolin isimli nörotransmittörü parçalayan **asetilkolin esteraz'** ın tersinmez inhibitörüdür.

Asetilkolin bir sinir hücreesindeki uyarıyı diğer bir hücreye aktaran maddedir.

- Asetilkolin esteraz'ın aktif bölgesinin DIPF tarafından tersinmez inhibe edilmesi hidroliz olayını engeller ve bunun sonucunda felç meydana gelir

- Tarımda kullanılan **insektisidler** (böcek öldürücüler) de asetilkolin esterazın tersinmez engelleyicisidir.
- Birçok insektisidin bileşiminde bulunan **fosforlu organik yapı** aktif bölgesinde **serin** amino asidini içeren enzimlerle geriye dönüşümsüz inhibisyon yapar.

Kurşun zehirlenmesi

- **Kurşun**, proteinlerin yapısında yer alan **sistein** isimli aminoasidin **sülfhidril grubuyla (-SH)** kovalent bağlar oluşurur.
- Hemoglobin sentezinde, görevli enzimlerden bazıları kurşunun geri dönüşümsüz inhibisyonuna duyarlı enzimlerdir.

Bazı ilaçlar da enzim inhibitörü olarak etki ederler.

- **Penisilin ve amoksisilin** gibi yaygın olarak kullanılan antibiyotikler, bakteri duvarı sentezine ait enzimleri inhibe ederek etki gösterirler.

ENZİM AKTİVİTESİNİ DÜZENLENMESİ

Bir metabolik yolun belli bir hızda ve yönde ilerleyebilmesi için kontrol altında tutulması gerekir, bu da enzimlerin sayesinde olur.

Enzim aktivitesi 2 şekilde kontrol edilebilir:

1-Enzimin mutlak (absolü) miktarının değişimi

2-Enzimin katalitik etkinliğinin değişimi

- Organizma varolan enzim miktarını, enzim sentez hızlarını değiştirerek düzenleyebilir.
- Enzim proteinin sentezi ihtiyaca göre artabilir (**indüklenme**) ya da azalabilir (**represyon, baskılanma**).
- İndüksiyon ile enzim sentezi artar, represyon ile enzim sentezi azalır.

Kan enzimlerinin aktivite tayinlerinde dikkat edilecekler

- Kan, antikoagulansız tüpe (düz tüp) alınmalıdır
- Kan genellikle venden alınır
- Kan alırken hemolizden kaçınmalıdır
- Kan, pıhtılaşmasından hemen sonra santrifüj edilerek serum ayrılmalıdır
- günlük taze kan kullanılması en iyisidir

Klinik tanıda önemli olan serum enzimleri

1

- transaminazlar (AST ve ALT)
- laktat dehidrojenaz (LDH, LD)
- kreatin kinaz (CK, CPK)
- fosfatazlar (ALP ve ACP)
- amilaz (AMS)
- lipaz (LPS)

Enzimatik tanı alanları

- kalp ve akciğer hastalıkları
- karaciğer hastalıkları
- kas hastalıkları
- kemik hastalıkları
- pankreas hastalıkları
- maligniteler
- genetik hastalıklar
- hematolojik hastalıklar
- zehirlenmeler

Kalp ve akciğer hastalıklarının tanısında yararlı enzimler

- total kreatin kinaz (CK, CPK)
- CK-MB
- aspartat transaminaz (AST)
- laktat dehidrojenaz (LD, LDH)

Karaciğer hastalıklarının tanısında yararlı enzimler

- transaminazlar (ALT, AST)
- LDH
- GGT (γ -GT)
- ALP
- 5'-nükleotidaz (5'-NT)
- lösin aminopeptidaz (LAP)

Kas hastalıklarının tanısında yararlı enzimler

- CK
- LDH
- aldolaz
- AST

Kemik hastalıklarının tanısında yararlı enzimler

- alkalen fosfataz (ALP)
- asit fosfataz (ACP)

Osteoblastik aktivite artışı ile karakterize kemik hastalıklarında ALP yükselir

Osteoklastik kemik hastalıklarında ALP yanında ACP da yükselir.

Pankreas hastalıklarının tanısında yararlı enzimler

- α -amilaz
- lipaz

Genetik hastalıkların tanısında yararlı enzimler

- fenilalanin hidroksilaz (fenilalanin  tirozine)
- galaktoz-1-fosfat üridiltransferaz, (galaktozemi)
- glukoz-6-fosfat -dehidrojenaz gibi birçok enzim
- Eritrositlerin normal yaşamlarını devam ettirebilmek için enerjiye gereksinimleri vardır. Eritrositlerde mitokondri bulunmadığından, gerekli enerjiyi Embden Meyerhof yolu denilen anaerobik glikolizden elde ederler. Eritrositlerin yaşamlarını sürdürmeleri için enerji gereksinimlerini karşılamalarına ek olarak, hemoglobin ve hücredeki proteinleri oksidan etkilere korumaları gerekir. Eritrositlerde pentozmonofosfat yolunda bulunan glukoz-6- fosfat dehidrojenaz (G6PD) enzimi hücreyi oksidan hasardan korumak amacıyla görev yapar.

Zehirlenmelerin tanısında yararlı enzimler

- Organik fosfor bileşikleri ile zehirlenme durumlarında *serum kolinesteraz (ChE) düzeyi düşük bulunur*