

Regulace enzymové aktivity

MUDr. Martin Vejražka, PhD.

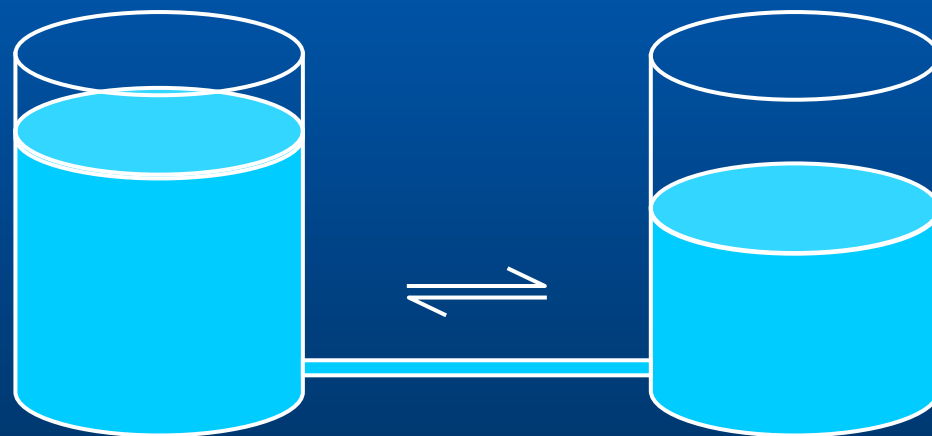
Tato prezentace je přístupná on-line
CHE1.LF1.CUNI.CZ
„Prezentace“



Regulace enzymové aktivity

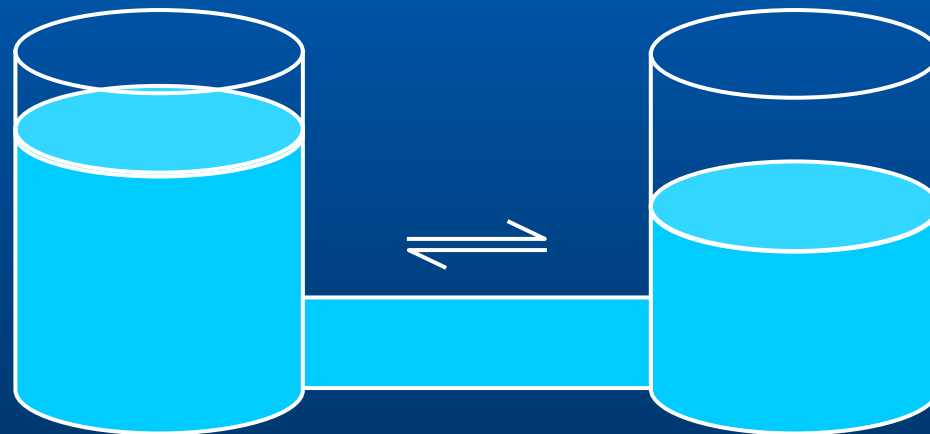
- Organismus **NENÍ** rovnovážná soustava
- Rovnováha = smrt
- Život: homeostáza, ustálený stav...

Katalýza v uzavřené soustavě



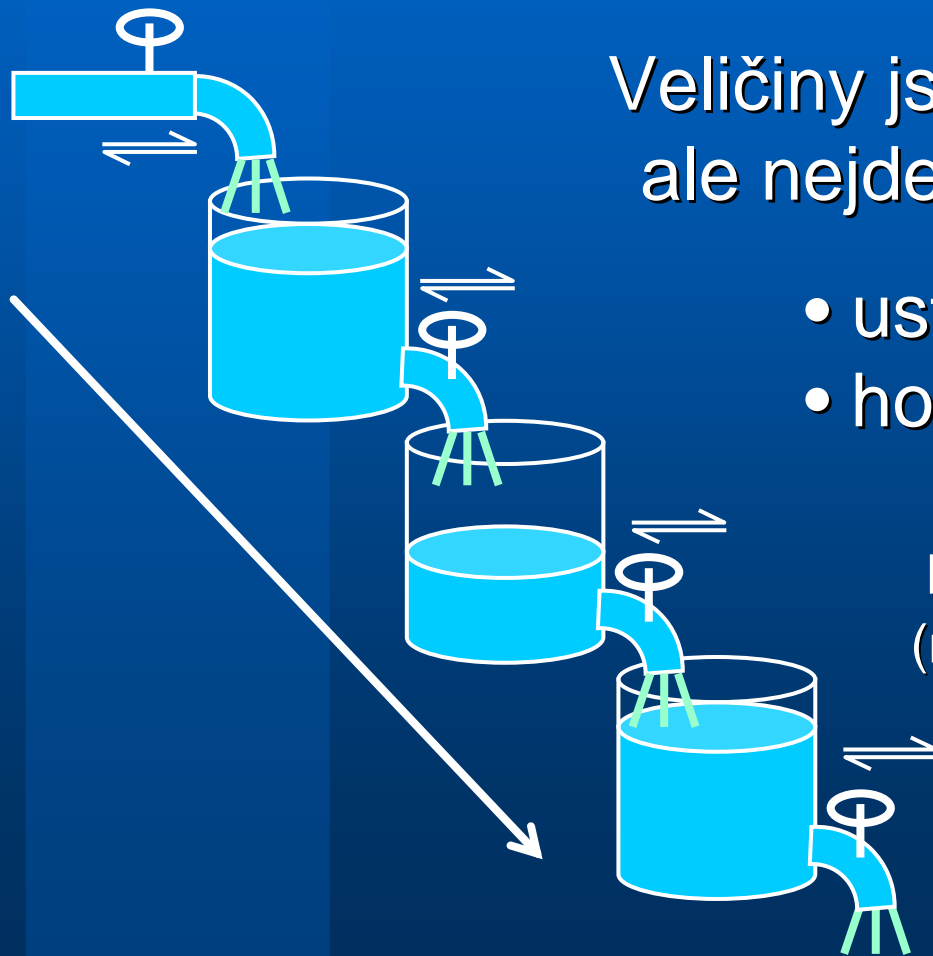
bez katalyzátoru
rovnováha se ustavuje pomalu (ale ustaví se)

Katalýza v uzavřené soustavě



s katalyzátorem
ustaví se stejná rovnováha jako bez katalyzátoru,
ale mnohem rychleji

Otevřená soustava



Veličiny jsou konstantní,
ale nejde o rovnováhu

- ustálený stav (steady-state)
- homeostáza

regulace mění hodnotu
(nejen čas, za nějž se jí dosáhne)

Regulace enzymů

- **Mění koncentraci látek**
- **Reaguje**
 - na spotřebu
 - na dodávku

Regulace enzymů

- **Porucha regulace je příčinou onemocnění**
 - **kinázy a fosfatázy: nádorová onemocnění**
 - **nadbytek nějaké látky (cholesterol – ateroskleróza, kys. močová – dna...)**

Parametry používané v klinice

- **↑ či ↓ konc. nějaké látky způsobeno
↑/↓ tvorby / odstraňování**

nebo

- **měří se aktivita nějakého enzymu**

Léky

- **Velká část léků působí prostřednictvím změny aktivity (většinou inhibice) nějakého enzymu**

kys. acetylosalicylová

simvastatin

allopurinol

omeprazol

sildenafil

vinkristin

tetracyklin

sulbaktam

atorvastatin

enalapril

kotrimoxazol

Enzymy a léky

- **Aktivita některých enzymů dramaticky mění účinnost léků**
 - **cytochrom P450**
 - **konjugace**
 - **acetylace**
 - ...

Člověk a bakterie

Jednobuněčné organismy

- regulace na buněčné úrovni



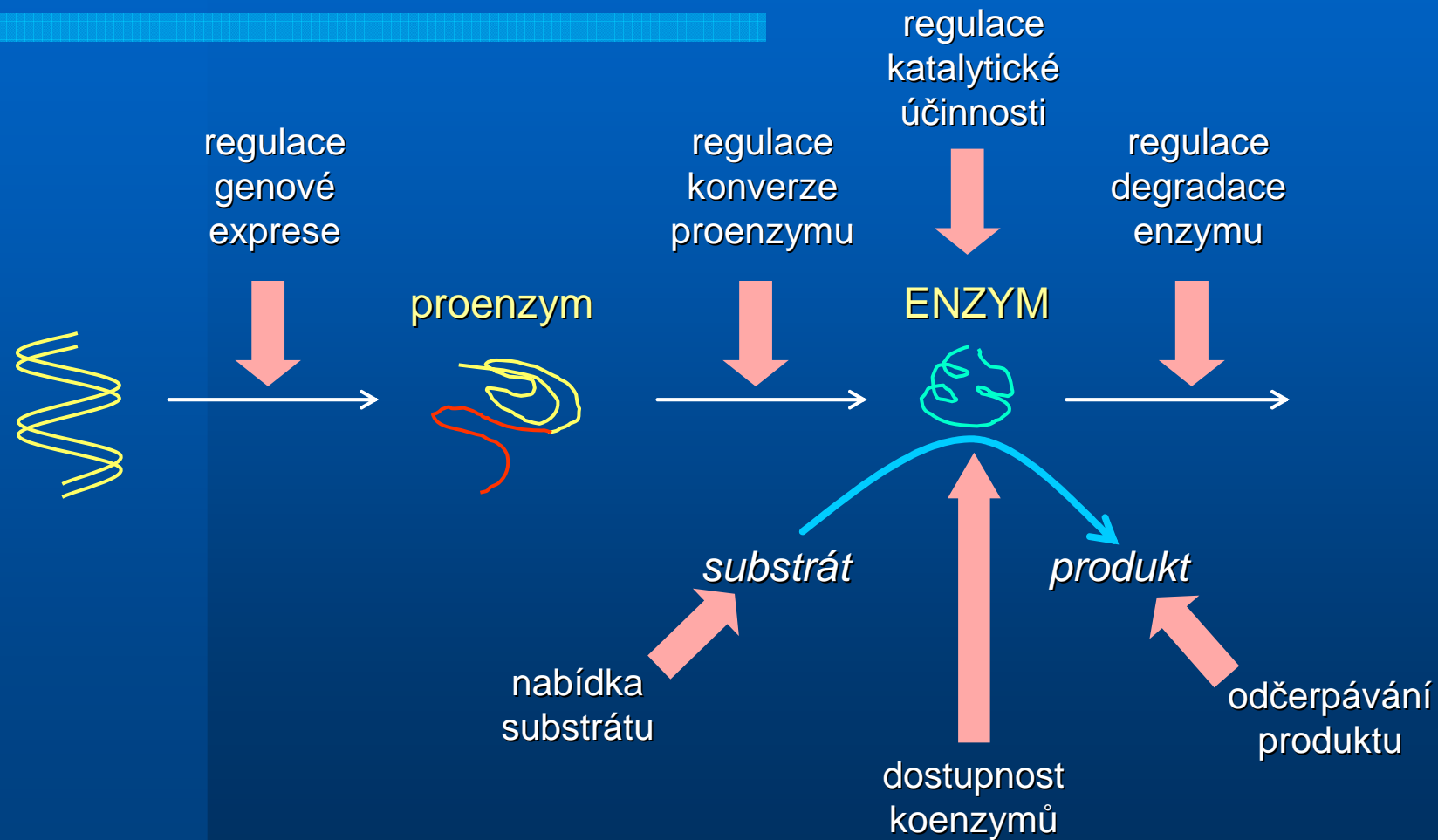
Mnohobuněčné organismy

- regulace na buněčné úrovni
- hormonální regulace
- nervová regulace

Ovlivnění aktivity enzymu

- **Koncentrace enzymu**
- **Nabídka substrátu, dostupnost koenzymů, množství produktu**
- **Katalytická účinnost**

Regulace enzymu



Koncentrace enzymu

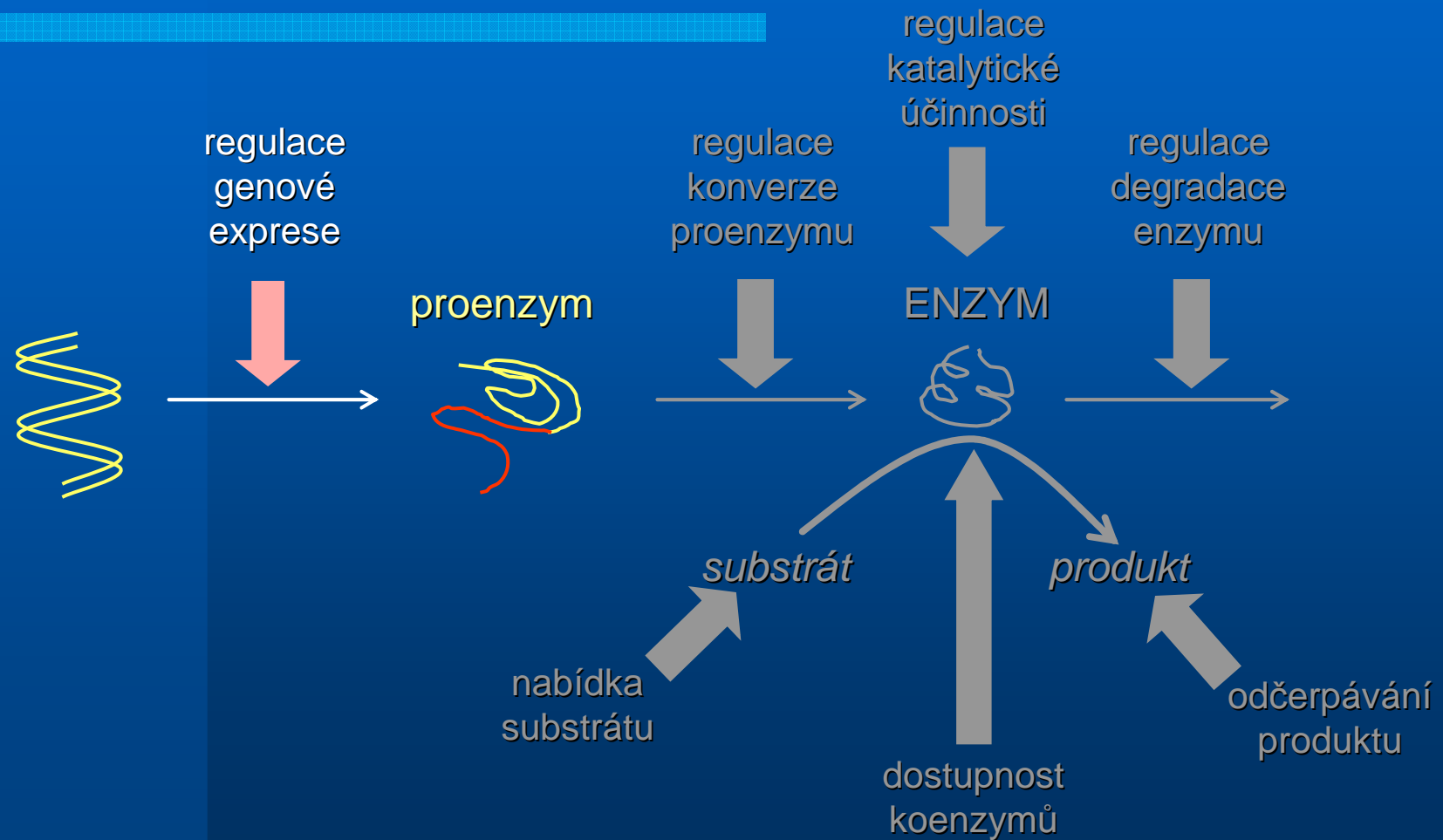
Koncentrace enzymu

- **Tvorba**

- exprese genu
- konverze proenzym → enzym
- sestavení podjednotek

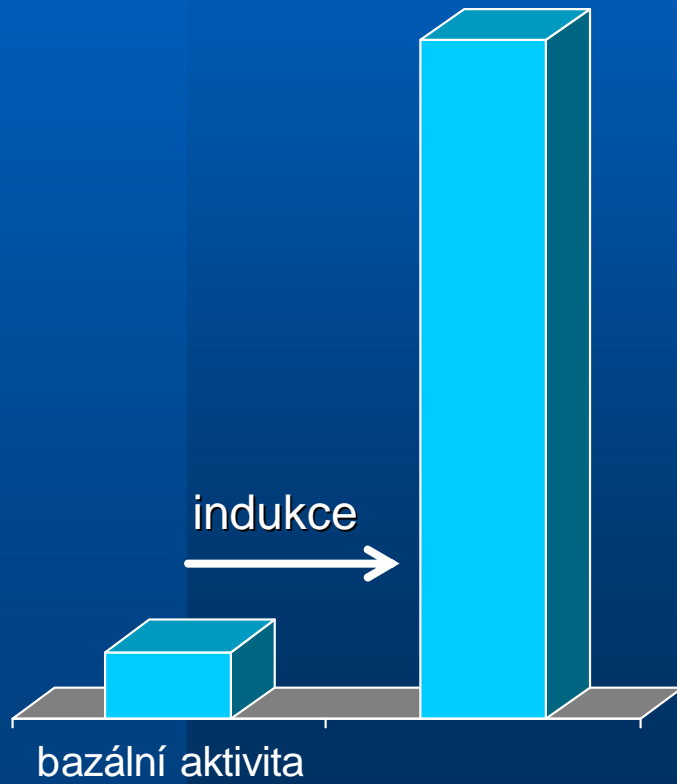
- **Degradace**

Indukce a represe



Indukce

indukovatelný enzym

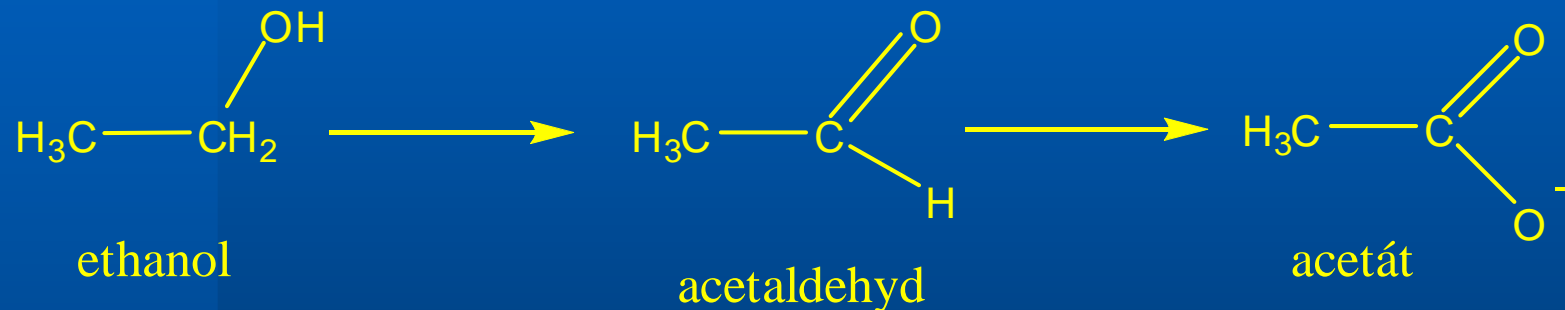


konstitutivní enzym



Indukce enzymu

● Odbourávání ethanolu

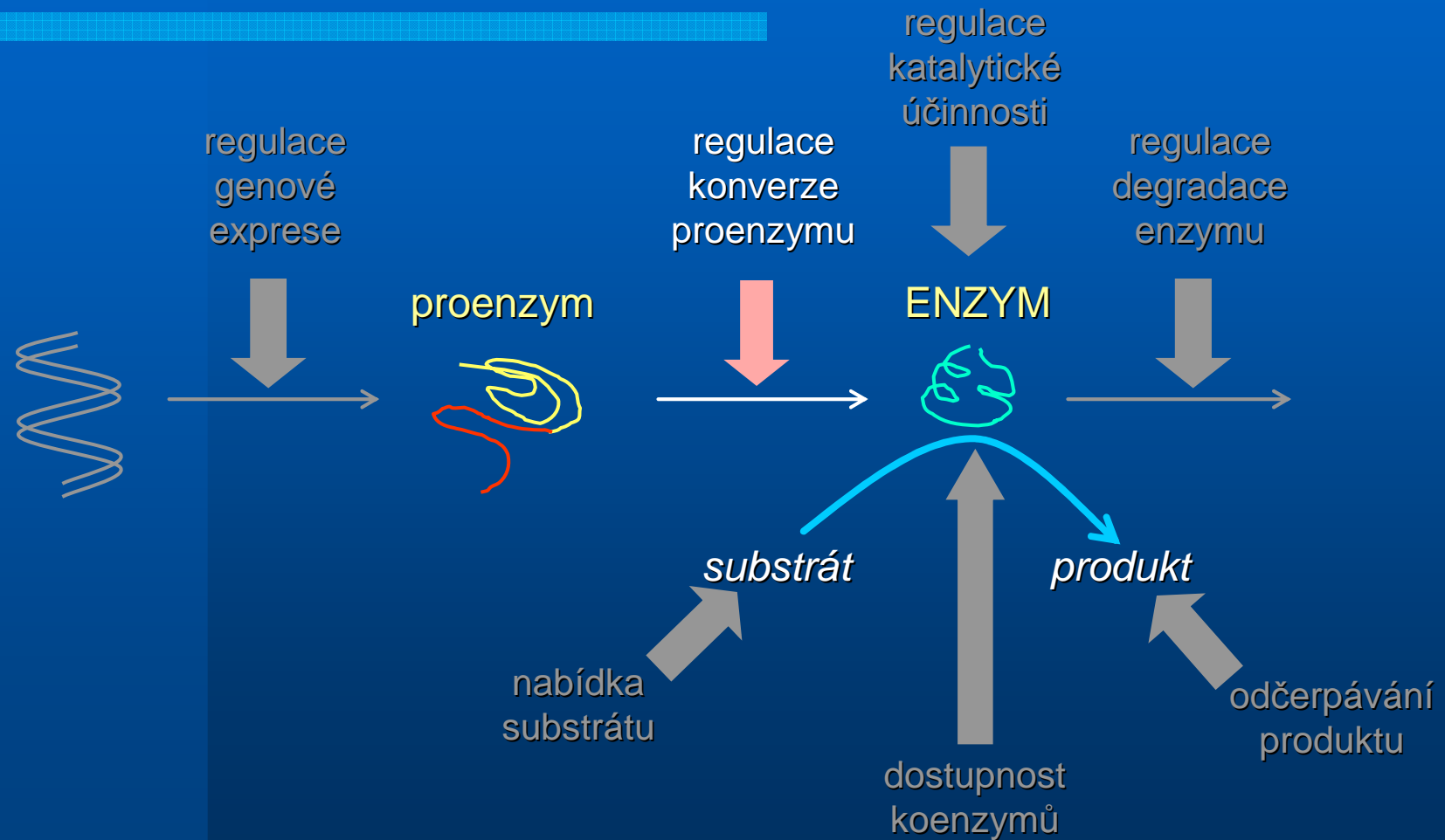


1. alkoholdehydrogenáza a aldehyddehydrogenáza
- konstitutivní enzymy
2. MEOS
- inducibilní systém

Represe



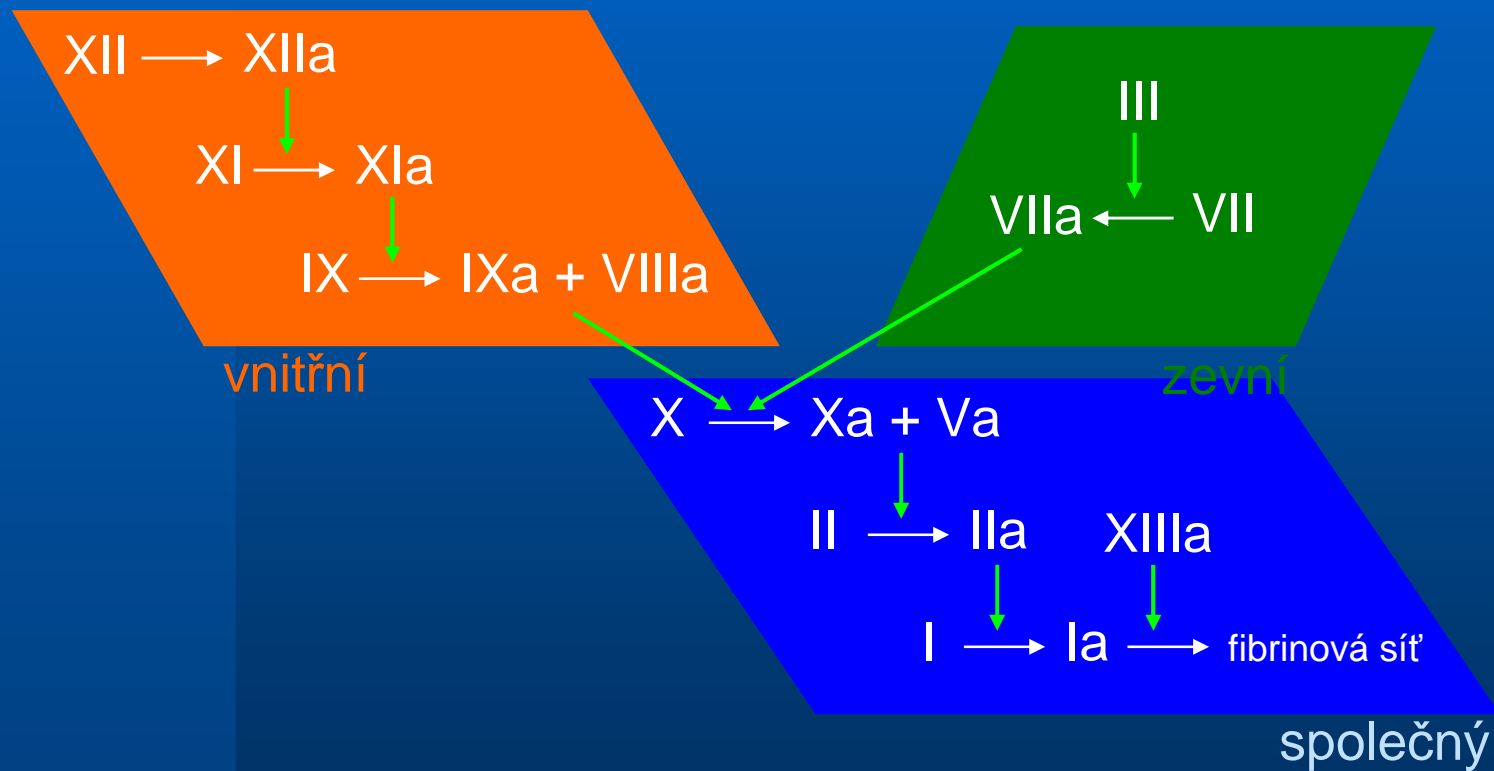
Konverze proenzymu



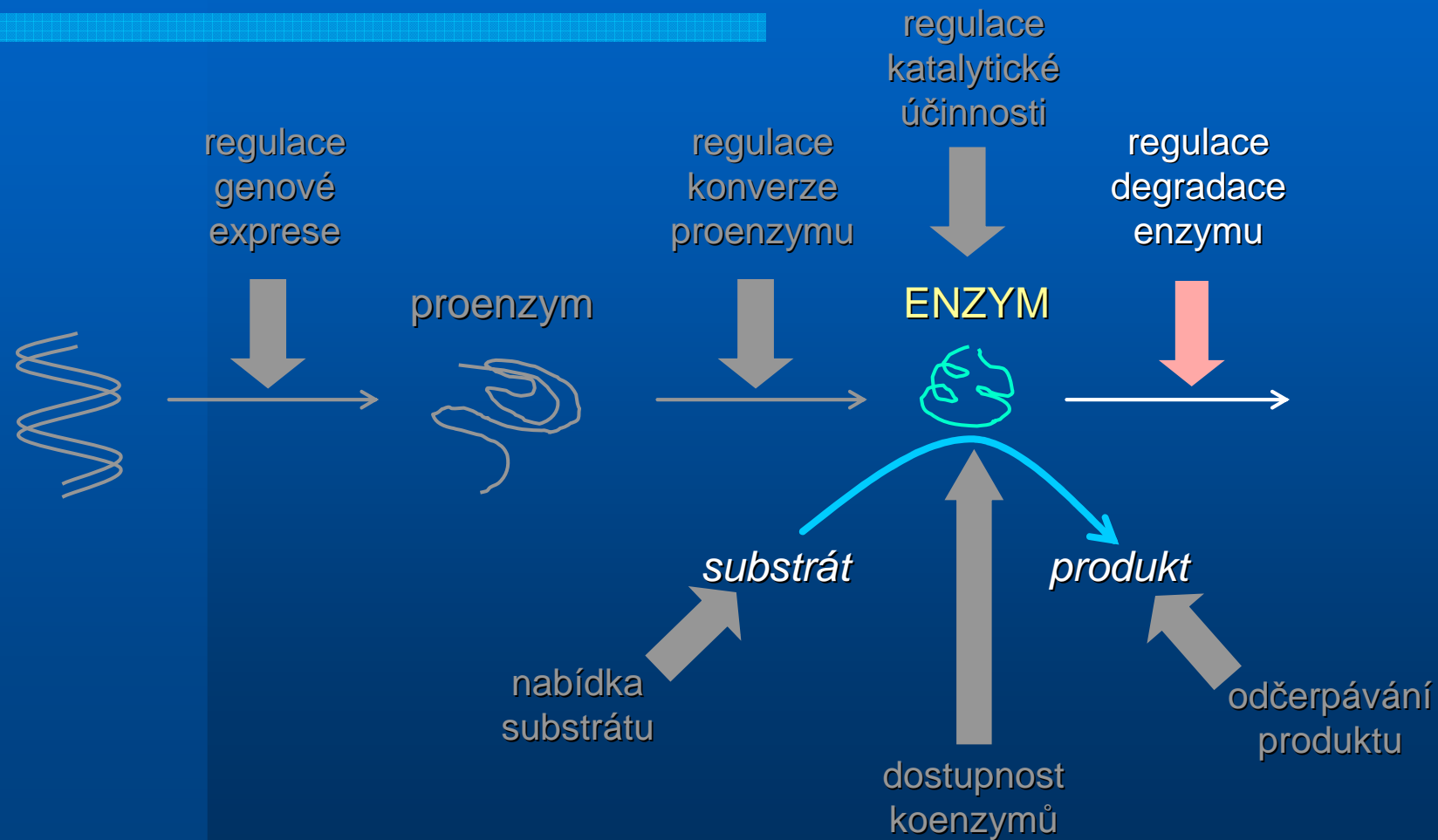
Konverze proenzymu

- např. cílená proteolýza
- koagulační kaskáda
- aktivace trávicích enzymů

Koagulační kaskáda



Degradace enzymu



Degradace enzymu

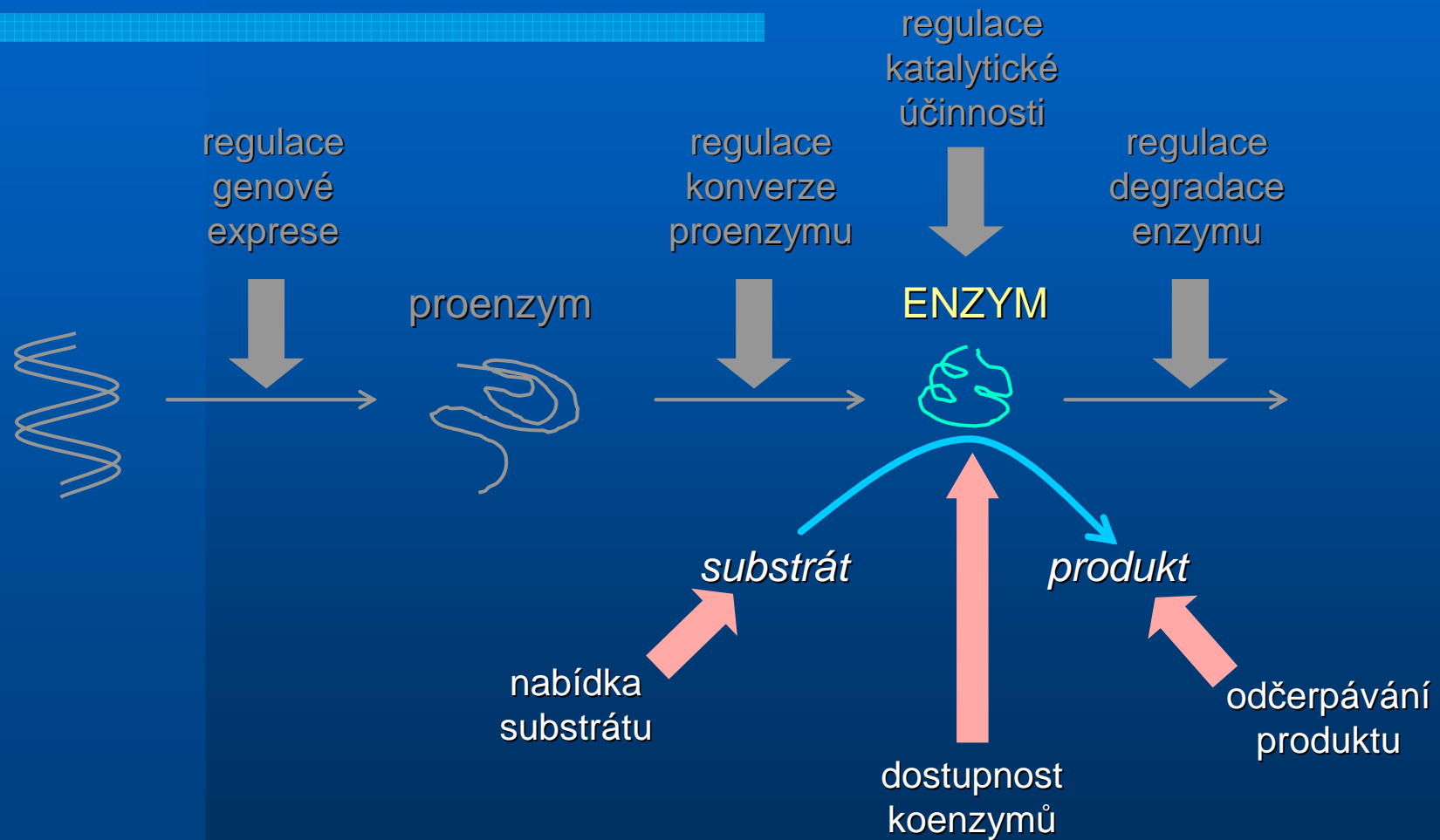
- Často záleží na konformaci bílkoviny
- Molekuly enzymu s navázaným substrátem bývají chráněny

Degradace enzymu

- **Grapefruitová šťáva významně zvyšuje degradaci střevního cytochromu P450**
 - aktivita enzymu se sníží o polovinu během několika hodin
 - zvýší se dostupnost a účinek mnoha léků

Nabídka substrátů

Koncentrace složek reakce



Kompartimentace

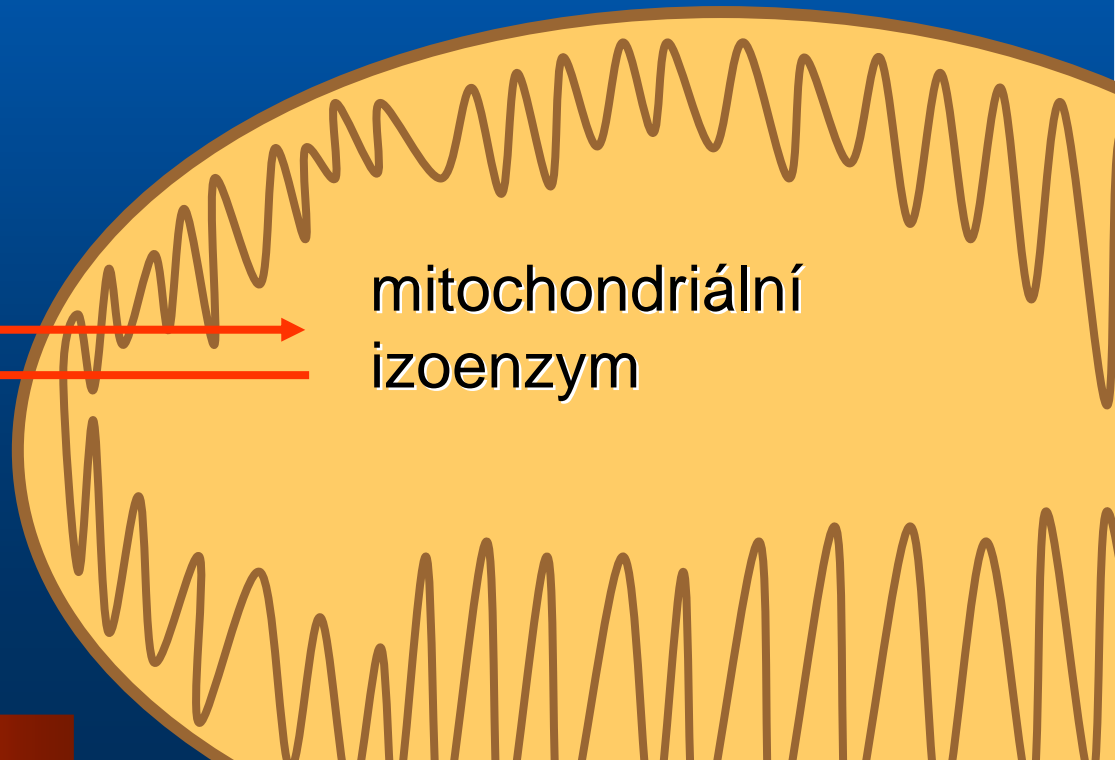
- různá koncentrace substrátů
- různá regulace isoenzymů

cytozolový
izoenzym



člunky
pro
substrát

mitochondriální
izoenzym



Kompartimentace

- **Tvorba makromolekulárních komplexů enzymů**
 - předávání produktů → substrátů, vysoké lokální koncentrace
 - přenos konformačních změn

Koncentrace substrátu

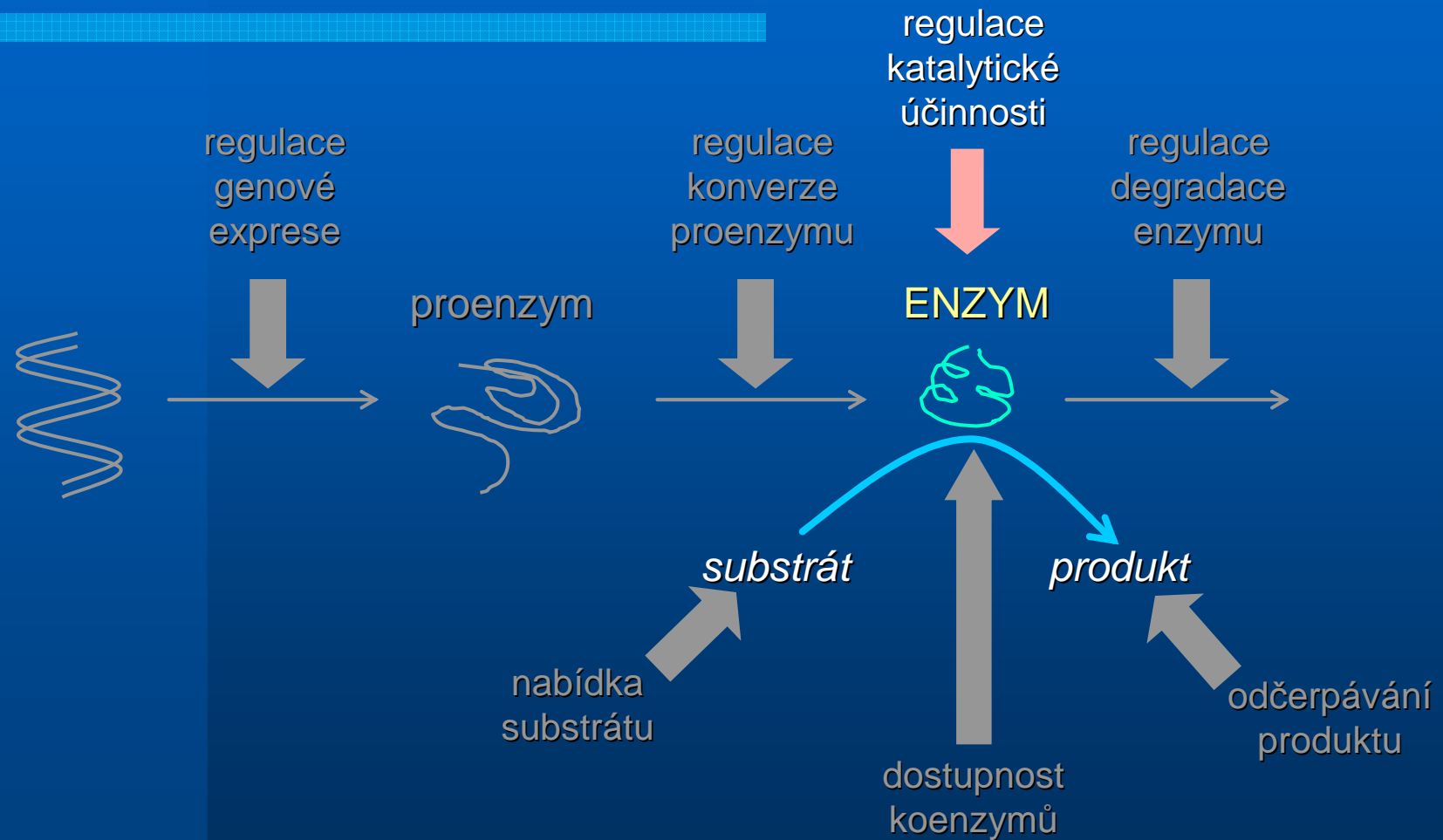
koncentrace substrátu

≠

koncentrace volného substrátu

Katalytická účinnost

Regulace katalytické účinnosti



Katalytická účinnost

- **Inhibitory**

- v regulaci metabolismu nebývají, ale:
léky, jedy

- **Alosterická modifikace**

- **Kovalentní modifikace**

- **Interakce mezi podjednotkami**

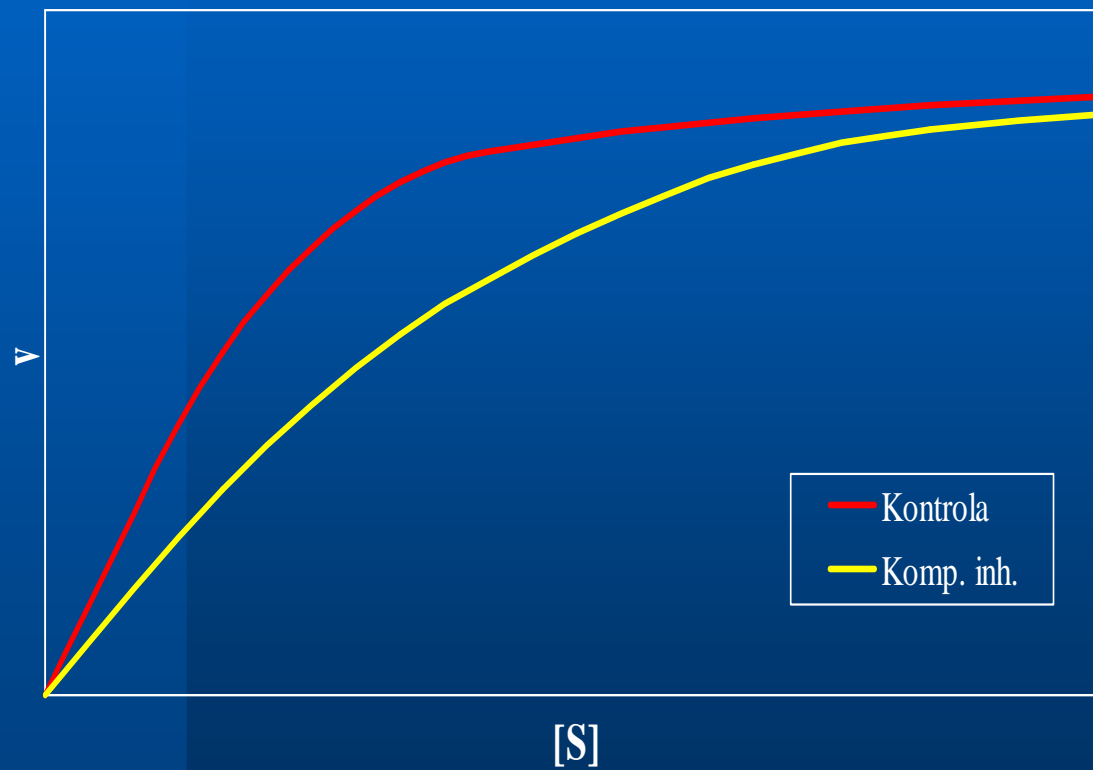
Inhibitory

- **lat. *in + habeo***
= držím v rukou, na uzdě
- **Kompetitivní**
 - soutěží se substrátem
- **Ostatní**
 - nekompetitivní, akompetitivní, smíšené
(nebudeme rozlišovat)

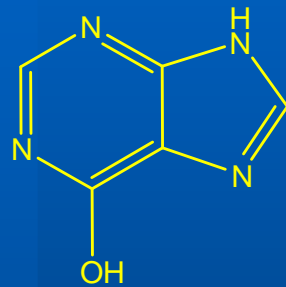
Kompetitivní inhibice

- Inhibitor často strukturně podobný substrátu
- Účinek záleží na
 - poměru koncentrací
 - poměru afinit
- Reverzibilní

Kompetitivní inhibitory



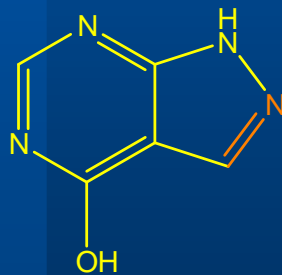
Kompetitivní inhibice



hypoxantin



kyselina močová



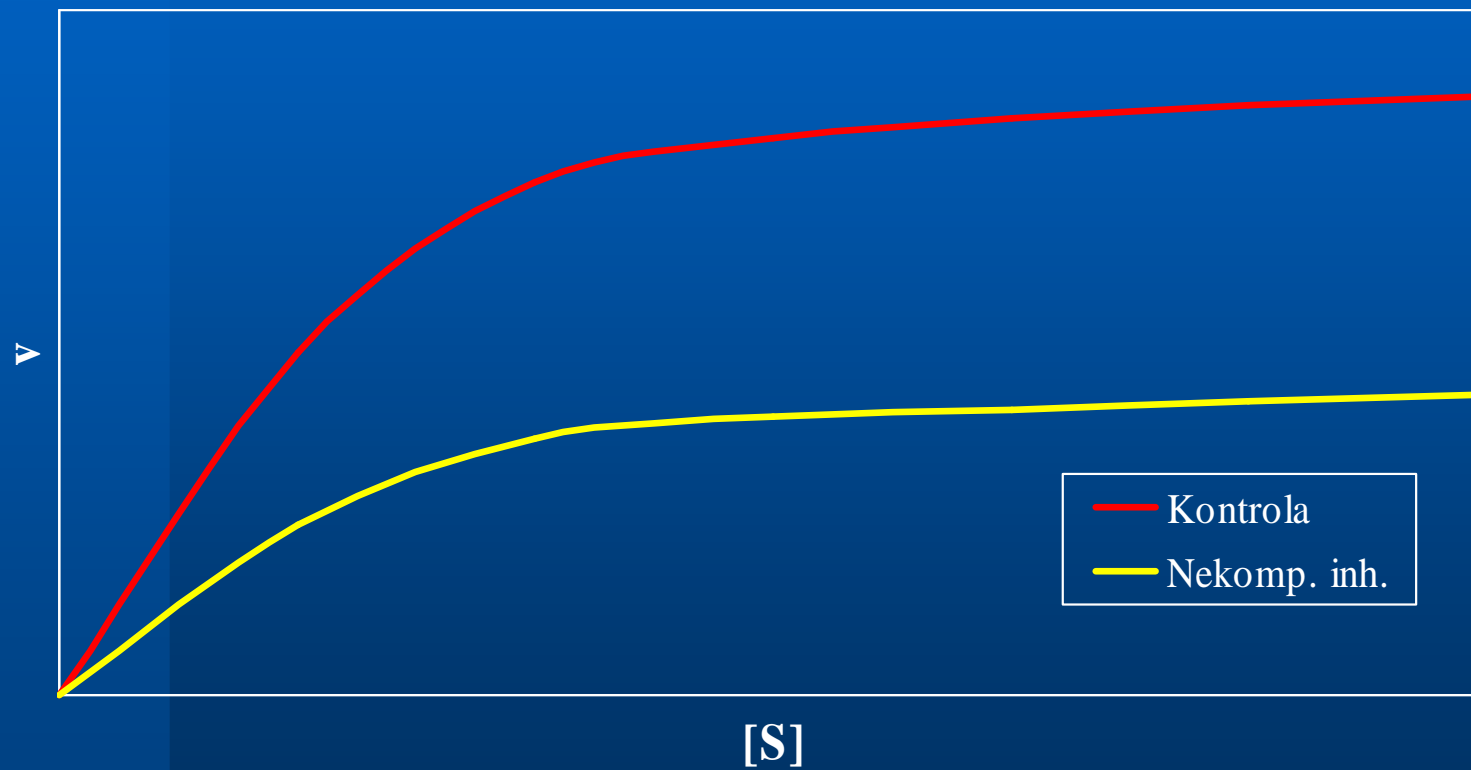
alopurinol



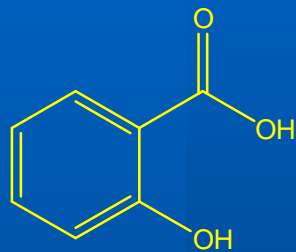
Nekompetitivní inhibice

- Inhibitor se substrátem nesoutěží
- Snížení koncentrace funkčního enzymu
- Reverzibilní
- Ireverzibilní

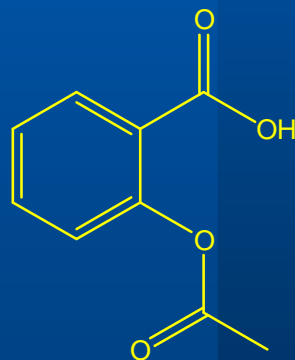
Nekompetitivní inhibitory



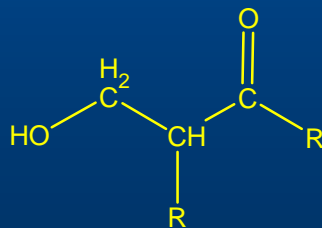
Nekompetitivní inhibice



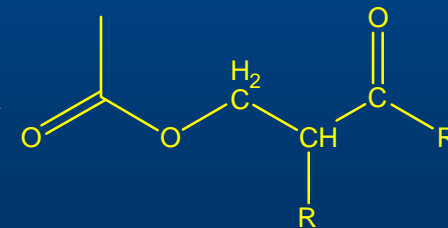
kys. salicylová



kys. acetylosalicylová



Ser

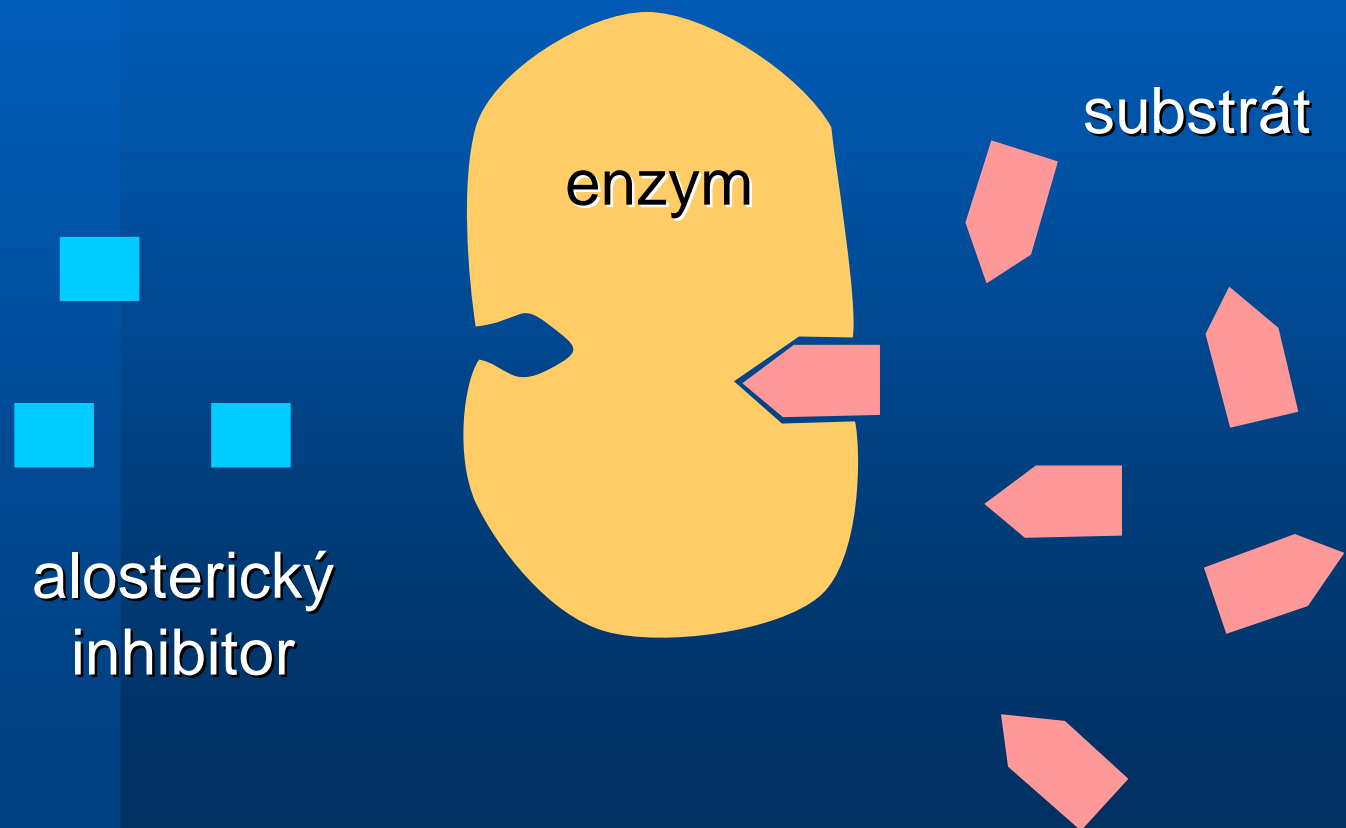


Obrázky z webu firmy Bayer Health Care:
<http://www.aspirin.cz/aspirin/world/history/1/index.asp>
(11/2007)

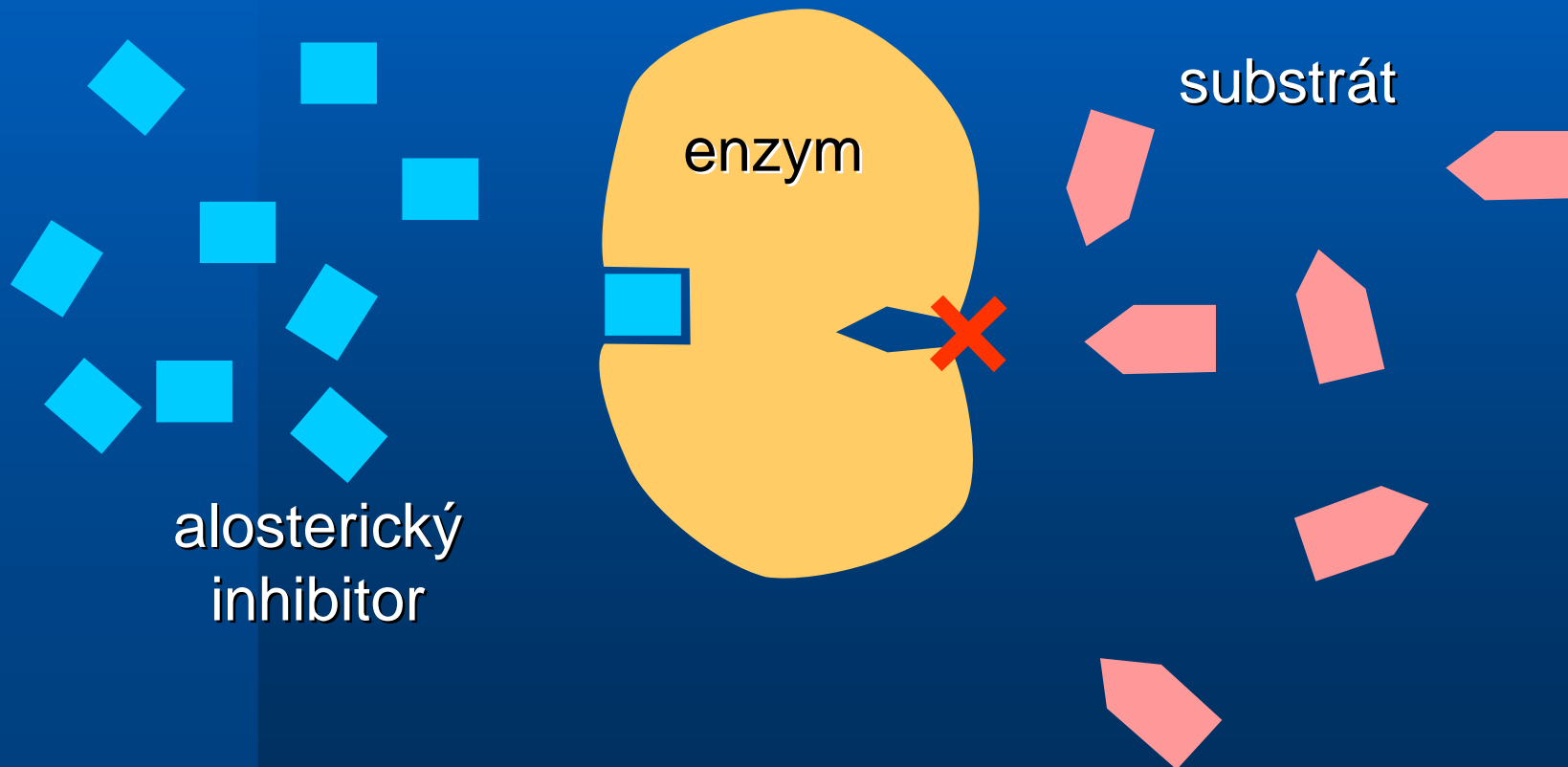
Alosterické modifikátory

- **Nejsou strukturně podobné substrátům / koenzymům**
- **Váží se na místě vzdáleném aktivnímu centru**
- **Mění konformaci enzymové molekuly**

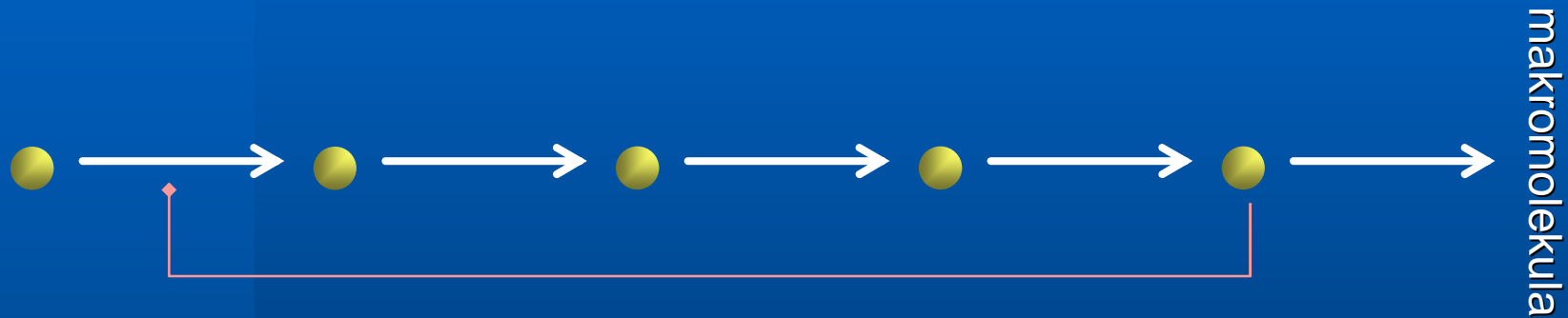
Alosterické inhibitory



Alosterické inhibitory

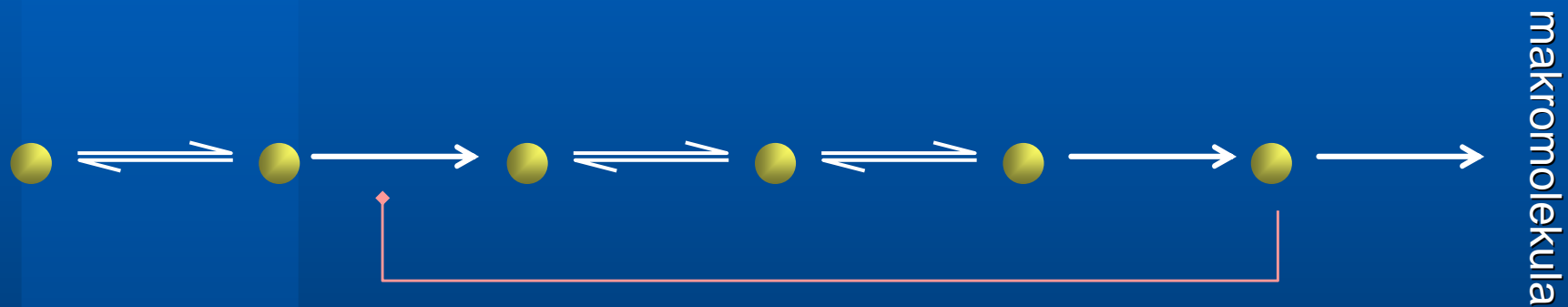


Alosterická regulace



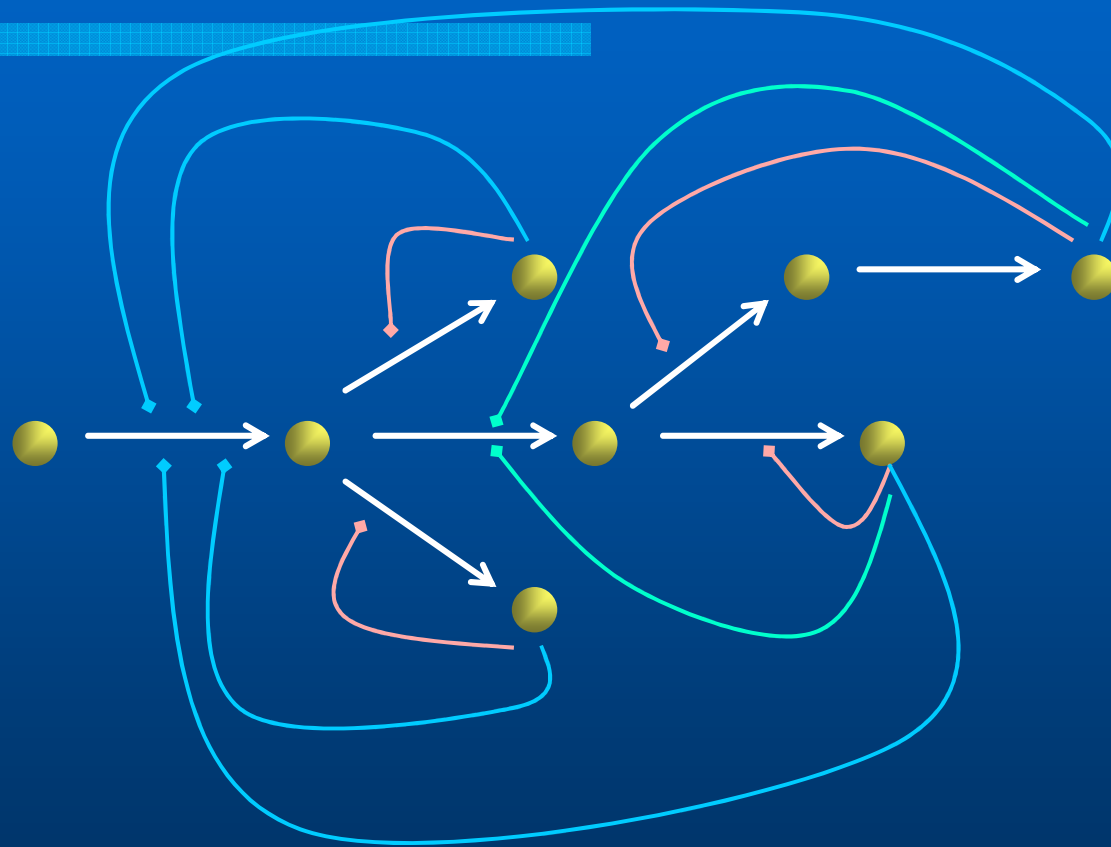
Zpětnovazebný inhibitor je často poslední nízkomolekulární látka před makromolekulou

Alosterická regulace



Obvykle se reguluje první prakticky nevratná reakce

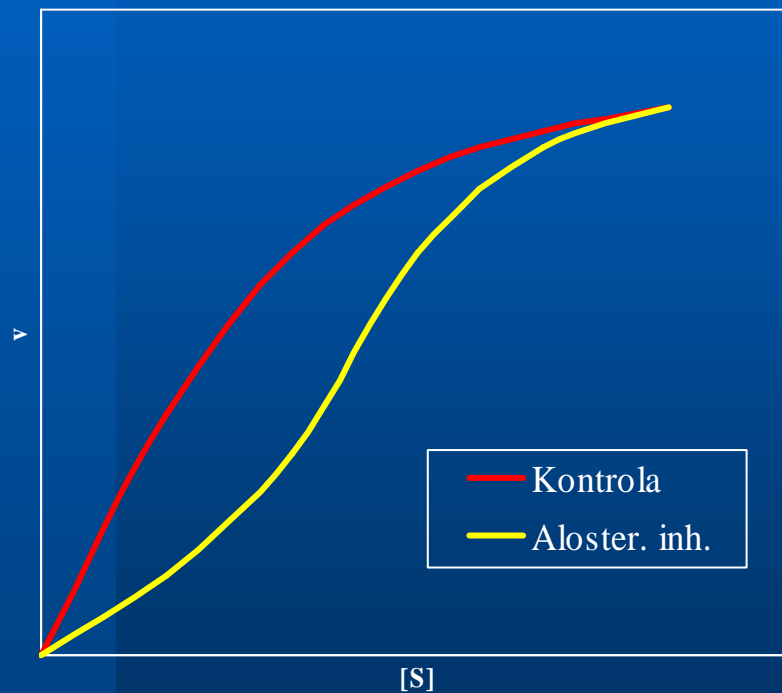
Alosterická regulace



Vícenásobná zpětná vazba

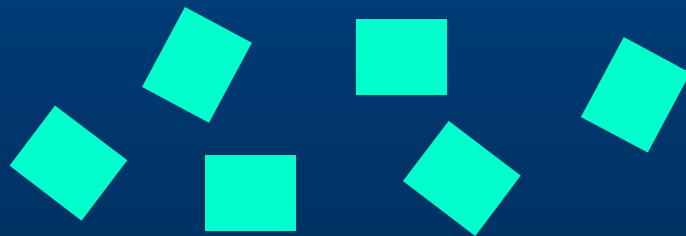
- **Kumulativní**
 - účinek modifikátorů se sčítá
- **Multivalentní**
 - jeden zpomalí, dva zastaví
- **Kooperativní**
 - mezi tím

Saturace alosterického enzymu

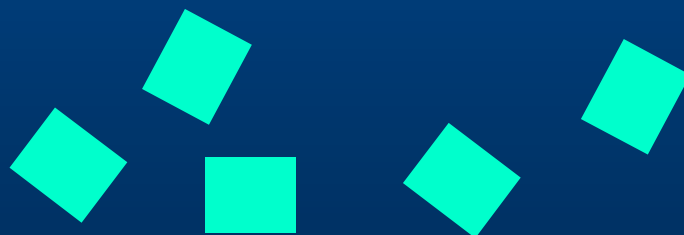


Kooperativita

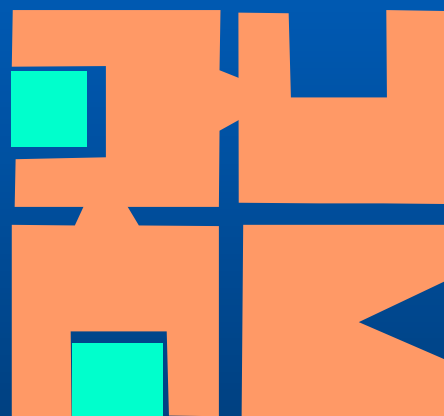
Kooperace substrátů



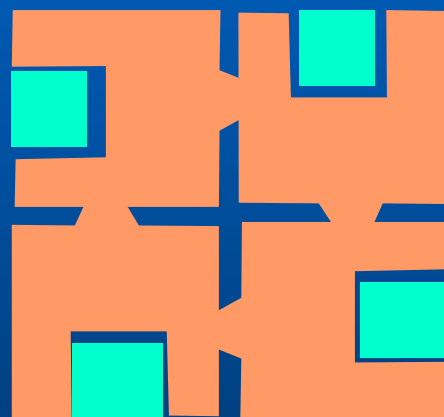
Kooperace substrátů



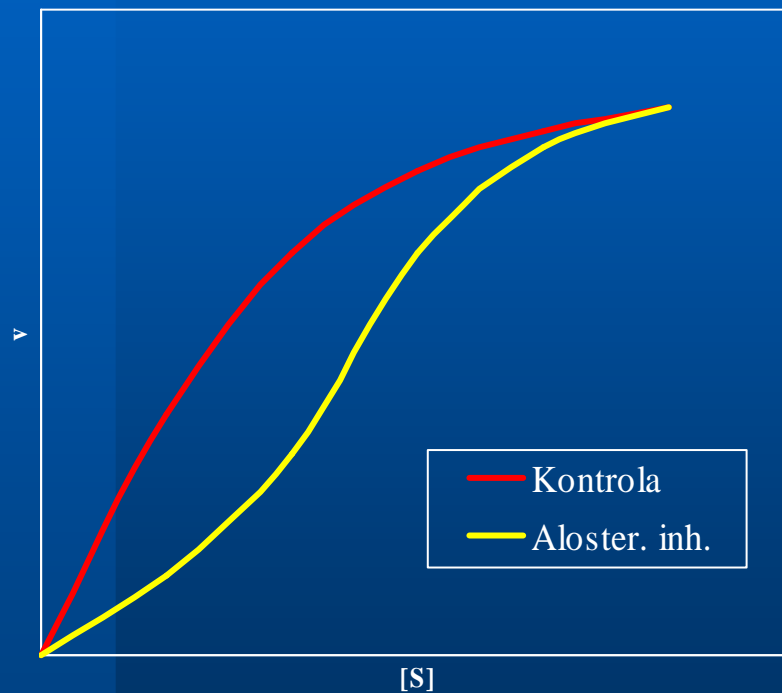
Kooperace substrátů



Kooperace substrátů



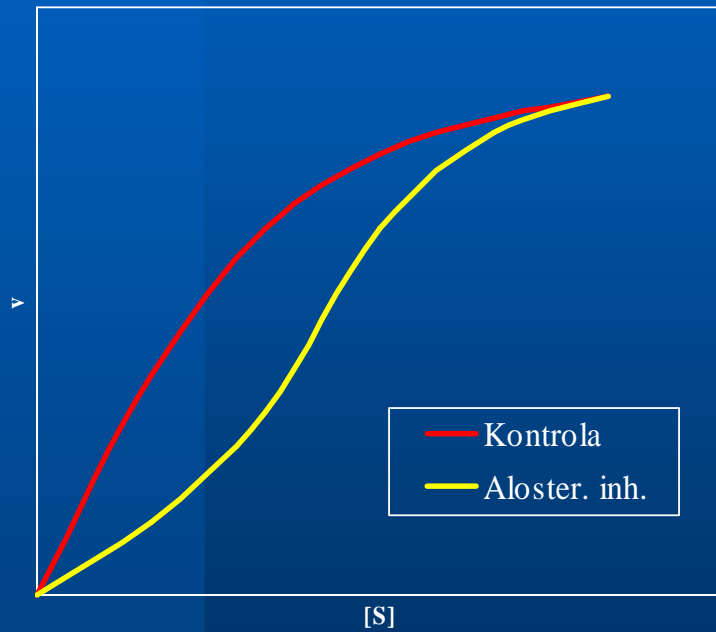
Kooperativita



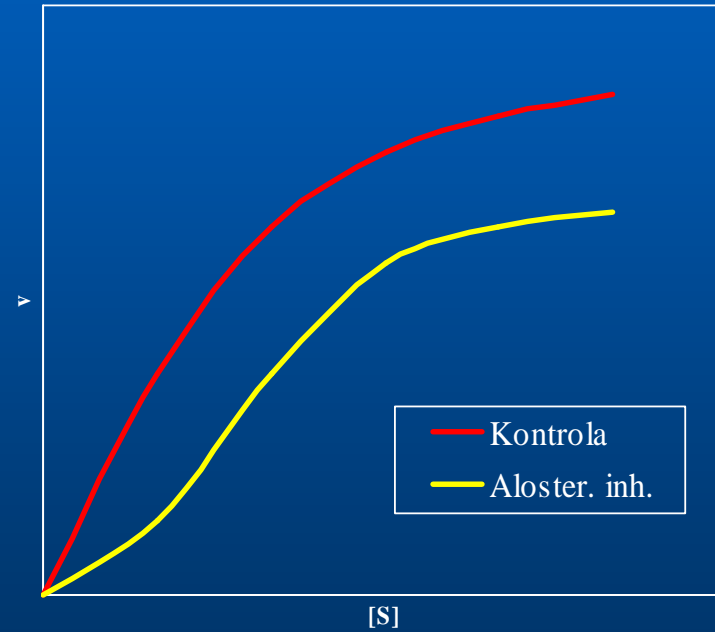
Málo substrátu:
šetří se

Hodně substrátu:
uklízí se

Alosterická inhibice



K-typ



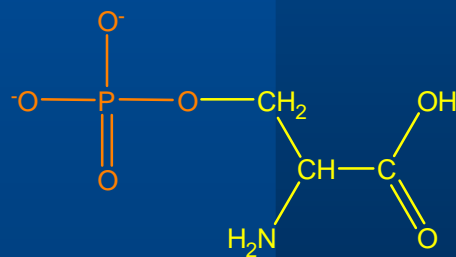
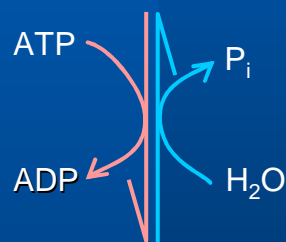
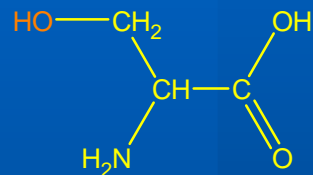
V-typ

Kovalentní modifikace enzymů

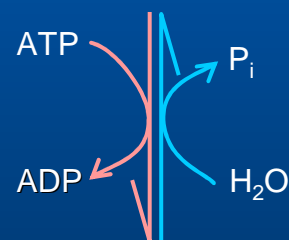
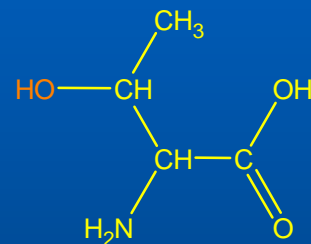
- **Reverzibilní fosforylace –OH skupin**
 - Mimo aktivní centrum
- **Kinázy (vnášejí fosfát z ATP)**
 - Ser, Thr
 - Tyr
- **Fosfataázy (defosforylace –
hydrolýza esterové vazby)**

Fosforilace a defosforilace

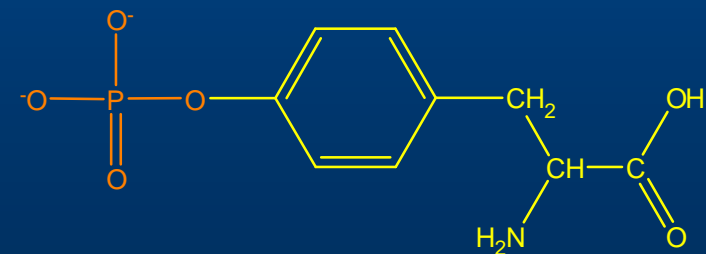
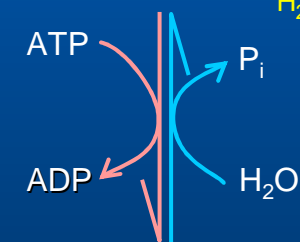
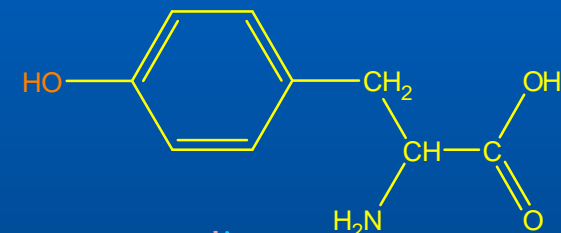
Ser



Thr

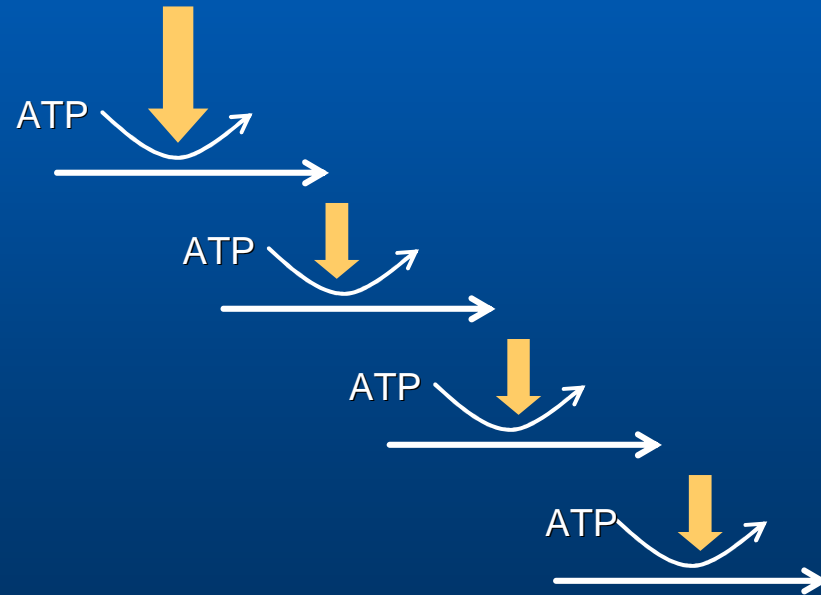


Tyr



Fosforylace

nervová a hormonální regulace



Jiné kovalentní modifikace

- **acetylace**
- **ribosylace**
- **sulfatace**
- **isoprenylace**
- ...

Sestavování podjednotek

(interakce protein-protein)

- **Katalytická podjednotka**
- **Regulační podjednotka**
 - vazba cAMP
 - kalmodulin – váže Ca^{2+}
 - G-proteiny – vazba GTP/GDP
 - ...