

Struktura enzymu

Enzymy jsou z biochemického hlediska proteiny s katalytickými vlastnostmi. Podle struktury rozlišujeme monomery, enzymy pozůstávající z jednoho řetězce a enzymy s oligomerní strukturou, které jsou složeny z více podjednotek. Některé enzymy se můžou spojovat do multienzymových komplexů.

Funkce enzymu a jeho struktura

Enzym

- je globulární bílkovina (výjimka – katalyticky působící molekuly RNA = ribozymy)
- zrychluje reakci aspoň o 6 řádů
- během reakce – není spotřebován ani trvale změněn

Struktura a interakce

- ES-komplex – nevazebné interakce (H můstky, Van der Waalsovy síly, hydrofobní interakce, elektrostatické síly)
- aktivní místo (6–12 zbytků aminokyselin (AMK)) – prohlubeň, hydrofobní charakter; multimerní enzym – na rozhraní podjednotek
 1. vazebné skupiny – aromatické jádra (Phe, Tyr), spojené se substrátem ← hydrofobní skupiny
 2. katalytické skupiny – karboxyly dikarboxylových (kyselých) AMK, OH serinu, karbonylové kyslíky, His, Arg, katal. reakce ← polární struktury
- teorie zámku a klíče
- teorie indukovaného přizpůsobení – dynamičnost během rozpoznávání

7 tříd enzymů

1. Oxidoreduktázy
2. Transferázy
3. Hydrolázy
4. Lyázy
5. Isomerázy
6. Ligázy
7. Translokázy

Soubor:Řetězec, enzym.jpg

- * 1 řetězec
- * 1 řetězec – několik domén se stejnou enz. specifičností
- * 1 řetězec – několik domén s rozdílnou specifičností
- * multienzymový komplex – kvartérní struktura, podjednotky NESpojeny koval. vazbami, různá specifičnost, 1 vstupní substrát – každá ho jinak zpracovává, př. syntasa mastných kyselin, vysoce ekonomické

Oxidoreduktázy

- Katalyzují redoxní reakce
- Přenášejí H^+ nebo O, nebo jen e^- z jedné látky na druhou
- Dehydrogenasa, oxidáza, oxygenáza, hydroxylasa

Transferasy

- Přenášejí funkční skupiny
- Obvykle mají v názvu jméno přenášené skupiny – aminotransferasy, transglykosylasy, transmethylasy
- Hexokinázám se v názvu nezrcadlí jméno funkční skupiny

Hydrolasy

- Katalyzují hydrolytické reakce
- Štěpí substrát za vstupu H_2O ; kovalentní vazby C-O, C-C, C-N,...
- Se rozlišují podle štěpeného substrátu na peptidasy (proteasy), lipasy, esterasy, glykosidasy a jiné

Lyasy

- Štěpí C-C, C-O nebo C-N; bez vstupu H_2O = nehydrolytický
- Aldolasa, dekarboxylace -R
- Zúčastňující se syntéz se nazývají SYNTHASY – nepotřebují ATP !!

Isomerasy

- Katalyzují izomerační reakce; katalyzují geometrické nebo strukturní změny uvnitř jedné molekuly
- Podtřídy – cis-trans izomerasy, epimerasy, mutasy, racemasy

Ligasy

- Spojují 2 sloučeniny za vytvoření vazeb C-O; C-N; C-C; C-S
- Spotřeba energie ze současného štěpení ATP
- SYNTHETASY – alternativní název, spotřebují ATP !!

Translokasy

- membránové enzymy, které zajišťují aktivní transport látek s využitím energie, uvolněné jimi katalyzovanou chemickou reakcí

Nejčastější jsou 1), 2) a 3).

Kofaktory

- jsou nízkomolekulární organické sloučeniny nezbytné pro aktivitu enzymů (nebo ionty – př. Zn v karboxypeptidase)
- vazba na enzym/substrát je krátkodobá, snadno disociuje a je reverzibilní
- př. ATP, ionty kovů – enzymy aktivované kovovými ionty (jiné než metalloenzymy)

Koenzymy

- jsou „recyklovatelné člunky – přenašeče skupin“
- přenos substrátů z místa syntézy do místa využití, substrát je stabilizován při navázání (př. H)
- některé koenzymy obsahují adenin, ribosu, fosfátovou skupinu AMP/ADP
- dále přenášejí:
 - methylové skupiny (foláty)
 - acylové skupiny (koenzym A)
 - oligosacharidy (dolichol)

Prostetické skupiny

- jsou vázány kovalentně i nekovalentně
- př. pyridoxalfosfát, FMN, FAD, thiamindifosfát (thiaminpyrofosfát, FPP), biotin, ionty některých kovů – Co, Cu, Mg, Mn, Zn
- metalloenzymy – 1/3 všech enzymů
 - mají pevně vázané kovové ionty
 - jsou pevně vázány na enzym
 - účastní se redoxních reakcí za tvorby komplexních sloučenin (př. hem, Fe-S klastry)
 - usnadňují navázání a orientaci S
 - jsou pro vytvoření kovalentní vazby v reakčním intermediátu (Co^{2+} ionty v koenzymu B12)
 - interagují se substrátem s úmyslem jeho přeměny na více elektrofilní (chudší na e^- /méně nukleofilní (bohatší na e^-))

Deriváty vit. B

Mnohé koenzymy, kofaktory a prostetické skupiny jsou deriváty vit. B.
Jedná se o:

- nikotinamid (vit. PP, B₃, niacin) – koenzym NAD, NADP (redoxní reakce)
- riboflavin (B₂) - FMN, FAD (redoxní reakce)
- pantothenová kyselina (B₅) – prekurzor koenzymu A (přenašeč acylových skupin)
- thiamin (B₁) – ve formě pyrofosfátu (difosfátu) (dekarboxylace α -oxokyselin)
- kys. listová (B₉, folát) a kobamidové koenzymy (B₁₂) – (přenos jednouhlíkových zbytků)

Povrch enzymu

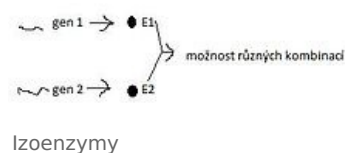
- obsahují alosterické místo ← alosterické enzymy (enzymy snadno měnící konformaci pod vlivem efektorů),
- také determinantní skupiny = epitopy → imunitní charakteristika,
- ale i místa vázající jedy a farmaka.

Proenzym (=zymogen)

- proteáza odštěpí část → demaskování aktiv. místa

Mnohotné formy enzymů = izoformy enzymů

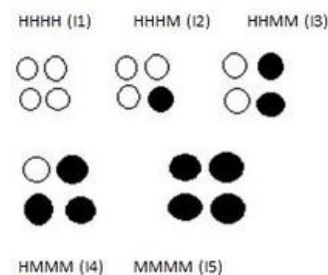
- mají totožné názvy, ale různé formy
- také stejnou specifičnost
- mají různou velikost, strukturu, rozdílný počet el. nábojů (→ separace v ELFO), odolnost vůči teplotám, imunitní vlastnosti



- a následně vznik mnohotných forem enzymů – proteolytické štěpení různé hloubky

Izoenzymy

- rozdíly mají dané geneticky (determinovány rozdílnými, ale blízkce příbuznými geny)
- podjednotky můžou hybridizovat
- př. laktátdehydrogenáza = LDH – tetramer, vytváří 5 izoenzymů (podjednotky H-heart a M-muscle)



5 izoenzymů LDH

Praktická medicína

Diagnostická a prognostická pomůcka

Enzymy jsou součástí všech bb. a tělních tekutin:

- **kompartmentace:** mitochondrie – cytochromoxidázy, lyzozom – kyselá fosfatáza, cytosol – enzymy glykolýzy → nestejně rozdělení enzymů v b.
- **tkáňové rozdíly:** prostata – kyselá fosfatáza, játra – glutamátdehydrogenáza, sval – izoenzym kreatinkinázy
- **sekreční enzymy** (míň)
- **Intracelulární enzymy** (metabolické funkce jen v b.) – poškozením bb. se enzymy dostávají do tělních tekutin ← jejich aktivitu stanovujeme (svalové enzymy – uvolněny i po namáhavé zátěži)
- **izoenzymy** – tkáňová lokalizace

Využití v praxi:

- enzymové stanovení glukózy v krvi za použití glukózaoxidázy (na rozdíl od chemických postupů se nezachytí strukturně podobné látky redukující se v krvi – př. glukuronát)
- amylasa v krvi poukazuje na akutní pankreatitidu (cave parotitida – slinná amyláza v krvi); alkalická fosfatasa se dostává do krvi při různých nemocech kostí, obstrukčních jaterních chorobách; laktátdehydrogenáza izoenzym 5 svědčí o jaterních onemocněních; kyselá fosfatasa poukazuje na metastázy karcinomu prostaty
- „diagnostické okno“ = doba, která uplyne, než se marker dostane v dostatečné koncentraci do krve – nález může být falešně negativní (infarkt myokardu až dvě hodiny)
- diagnóza infarktu myokardu (IM), kde sledujeme:
 - aspartátaminotransferasa (AST), alaninaminotransferasa (ALT) – pomalý nástup, nejsou specifické pro IM
 - laktátdehydrogenáza (LDH) – izoenzymy ← elektroforeticky stanovovány; nevýhoda! – uvolňuje se pomalu
 - kreatinkináza (CK) – 3 izoenzymy: CK-MM (kosterní svalstvo), CK-BB (mozek), CK-MB (srdeční a kosterní sval)
- CK-MB – objevení během 4–6 hodin, vrchol 24. hodinu, normál do 48–72 hodin
 - troponin – komplex 3 proteinů
 - stanovení koncentrace srdečních troponinů I a T
 - zvedá se po 2–6 hodinách, zůstává zvýšená 4–10 dnů
 - i jiné poškození než IM zvyšuje jeho koncentraci
- restriční endonukleasy – RFLP
- termostabilní DNA polymeráza – PCR

Léčba, příklady

- je možno substituovat chybějící produkty trávicích enzymů
- proteolytické enzymy – pro nekrvavé odstraňování ložisek mrtvých tkání/fibrinu
- Liposom – inkorporace enzymu do uměle připravených lipoproteinových částic a tím usnadněný přestup do buňky
- enzymoterapie – acidorezistentní tablety (proteolytické enzymy) – podáno ústy
- mnohé léky – inhibitory enzymů
 - statinové léky → inhibice 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA-reduktázy (snížení produkce cholesterolu)
 - inhibice enzymu konvergujícího angiotensin → snížená koncentrace angiotensinu II (vazokonstriktor) → léčba hypertenze
 - β-laktamová rezistence = bakterie produkují β-laktamasy → hydrolyzace funkčního β-laktamového kruhu v penicilinu a příbuzných lécích → současné podání inhibitoru β-laktamasy a β-laktamových antibiotik
 - transformace profarmak (neaktivní léky) → biol. aktivní léky

Odkazy

Související články

- Enzymy
- Koenzymy

Použitá literatura

- MURRAY, Robert K. *Harperova biochemie*. 2. vydání. Jinočany : H&H, 2002. 871 s. ISBN 80-7319-013-3.
- LEDVINA, Miroslav, et al. *Biochemie pro studující medicíny. I. díl*. 2. vydání. Praha : Karolinum, 2009. 269 s. ISBN 978-80-246-1416-8.