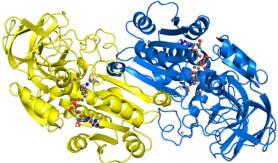


UPPSALA  
UNIVERSITET

# Enzymer

Farmaceutisk biokemi




---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET



Enzymet **pepsin** klyver proteiner i magsäcken till mindre peptider

---

---

---

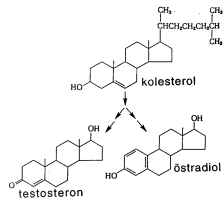
---

---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET



Enzymet **CYP11A1**, i t ex binjurar, testiklar och äggstockar, omvandlar kolesterol till könshormoner

---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET

Enzymet **lysozym**, i tårvätska, bryter ner ämnen i bakteriers cellväggar



---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET

Vad är enzymer?

- Proteiner som utför kemiska reaktioner
- Biologiska katalysatorer (försnabbar kemiska reaktioner utan att själv förbrukas)
- Påverkar hastigheten för reaktioner genom att sänka aktiveringsenergin

---

---

---

---

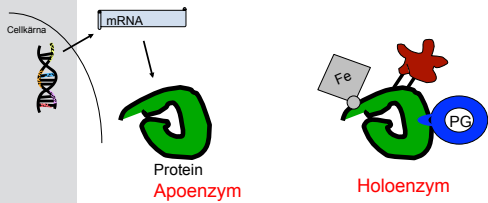
---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET

Definitioner



---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA UNIVERSITET

## Definitioner

Cofaktor  
Fe  
Prostetisk grupp  
PG  
Coenzym  
Dissocierat coenzym

---

---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA UNIVERSITET

## Aktiveringsenergi

- \*Aktiveringsenergi: skillnad i fri energi mellan substratet och övergångstillståndet (transition state)
- \*Ju högre aktiveringsenergi desto långsammare reaktion
- \*Enzymer sänker aktiveringsenergin

---

---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA UNIVERSITET

## Enzymer sänker aktiveringsenergin

Enzymer sänker reaktionens aktiverings-energi  
→ reaktionens hastighet ökar

(A) uncatalyzed reaction pathway  
(B) enzyme-catalyzed reaction pathway

Figure 3-12 Essential Cell Biology (© Garland Science 2010)

---

---

---

---

---

---

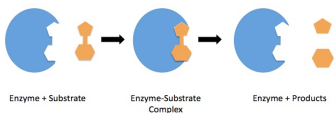
---

---

 UPPSALA  
UNIVERSITET

## Hur fungerar enzymer?

- Ämnet som skall omvandlas till produkt kallas substrat
- Den katalyserade reaktionen äger rum i enzymets aktiva centrum (ett slags ficka), som passar substratet



Enzyme + Substrate      Enzyme-Substrate Complex      Enzyme + Products

*Ett enzym kan ha **bred** substratspecificitet = binder och katalyserar omvandlingar av många olika substrat eller **smal** substratspecificitet = endast ett fåtal eller ett enda substrat kan omvandlas av enzymet*

---

---

---

---

---

---

---

---

 UPPSALA  
UNIVERSITET

## Enzymer indelas i olika klasser

Enzymer indelas i olika klasser utifrån de reaktioner de utför:

oxidoreduktaser  
transferaser  
hydrolaser  
lyaser  
isomeraser  
ligaser

---

---

---

---

---

---

---

---

 UPPSALA  
UNIVERSITET

## Olika klasser av enzymer

1. **Oxidoreduktaser:** katalyserar oxidations och reduktionsreaktioner
2. **Transferaser:** katalyserar förflyttning av kemiska grupper, t ex fosfatgrupp, aminogrupp, mellan molekyler
3. **Hydrolaser:** klyver bindning genom addition av vatten
4. **Lyaser:** Klyver C-C, C-S, C-N bindningar
5. **Isomeraser:** katalyserar racemisering av optiska och geometriska isomerer (förflyttning av grupper inom en molekyler)
6. **Ligaser:** formar bindningar mellan C- och O,S,N  
→ större molekyler

---

---

---

---

---

---

---

---



UPPSALA  
UNIVERSITET

## Enzymkinetik

- Studerar hastigheter hos enzymatiska reaktioner
- Studerar hur pass bra enzym och substrat passar för varandra (affinitet)

---

---

---

---

---

---

---

---



UPPSALA  
UNIVERSITET

## Vad påverkar hastigheten hos en enzymatisk reaktion?

- Temperatur - enzymer har temperatur-optima
- pH- enzymer har pH-optima
- Substratkonzentrationen - ju mer substrat (S) desto snabbare reaktion (till en viss gräns; substratmättnad)
- Enzymkonzentrationen - ju mer enzym (E) desto snabbare reaktion

---

---

---

---

---

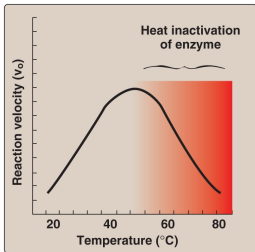
---

---

---



UPPSALA  
UNIVERSITET



Copyright © 2011 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins

---

---

---

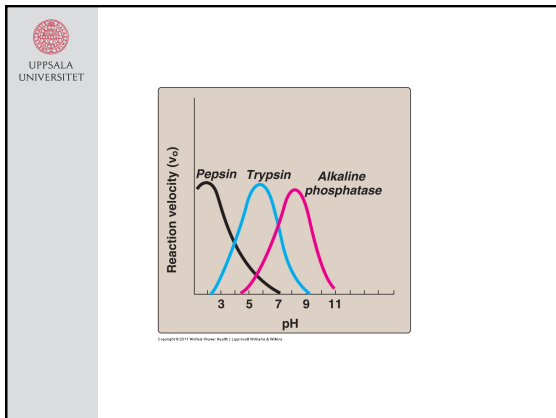
---

---

---

---

---




---

---

---

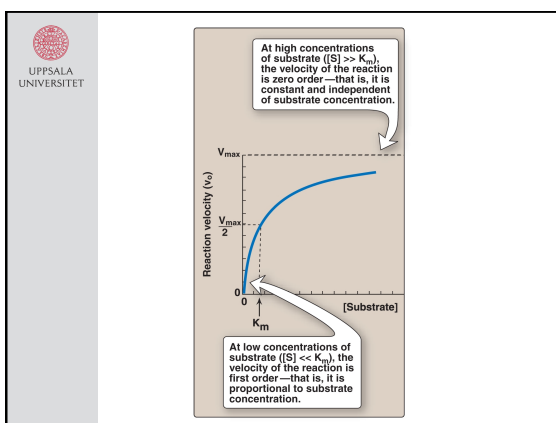
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA UNIVERSITET

Centrala begrepp inom enzymkinetiken är konstanterna:

**$K_m$**  - Michaelis konstant

**$V_{max}$**  - den maximala reaktionshastigheten

---

---

---

---

---

---

---

---



UPPSALA  
UNIVERSITET

## K<sub>m</sub> och V<sub>max</sub>

- Varierar med varje enzym och varje substrat
- K<sub>m</sub> ger information om vilket substrat enzymet föredrar (affinitet)
- V<sub>max</sub>: mått på effektiviteten av en enzymreaktion – hur fort en enzymreaktion maximalt kan gå

---

---

---

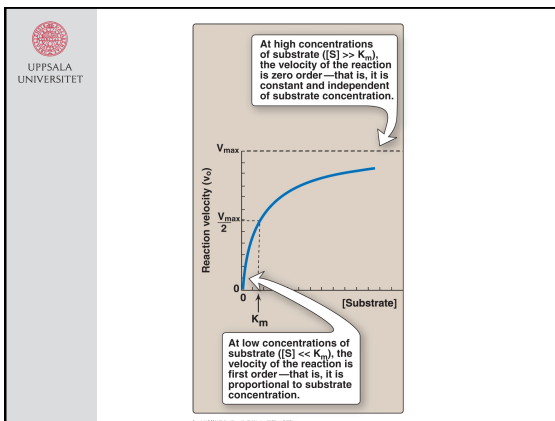
---

---

---

---

---




---

---

---

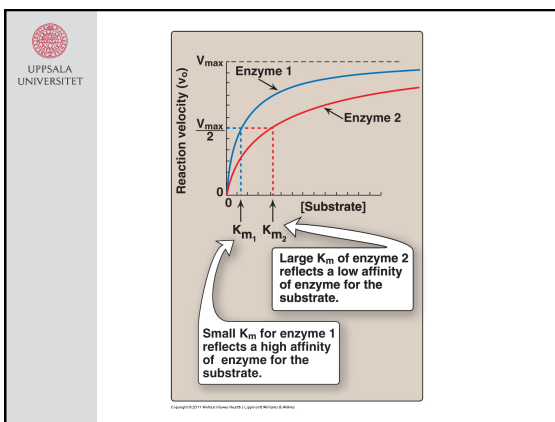
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

---



### K<sub>m</sub> – Michaelis konstant

- Substratkonsentrationen [S] vid 1/2 V<sub>max</sub>
- Omvänt proportionell mot affiniteten (ju högre K<sub>m</sub> desto lägre affinitet)
- Obs! K<sub>m</sub> är en koncentration

---

---

---

---

---

---

---



### K<sub>m</sub> och V<sub>max</sub> för olika enzym och substrat

| Enzyme             | Substrate                     | K <sub>m</sub> (mM) |
|--------------------|-------------------------------|---------------------|
| Catalase           | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 1 100               |
| Carbonic anhydrase | HCO <sub>3</sub>              | 26                  |
| Hexokinase         | Glucose                       | 0.05                |
| Hexokinase         | Fructose                      | 1.5                 |

Maximala reaktionshastigheten kan även uttryckas som k<sub>cat</sub> (turnover number)

| Enzyme                   | Substrate                     | k <sub>cat</sub> (sec <sup>-1</sup> ) |
|--------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| Catalase                 | H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 40 000 000                            |
| Carbonic anhydrase       | HCO <sub>3</sub>              | 26                                    |
| RecA protein (an ATPase) | ATP                           | 0.4                                   |

---

---

---

---

---

---

---



### Michaelis-Menten diagram

- Den initiala reaktionshastigheten (V<sub>0</sub>) bestäms vid ett antal olika substratkonsentrationer [S]
- I diagrammet anges V på y-axeln och [S] på x-axeln
- Där kurvan bildar en plåtå finns V<sub>max</sub>
- K<sub>m</sub> är den [S] som ger 1/2 V<sub>max</sub>

---

---

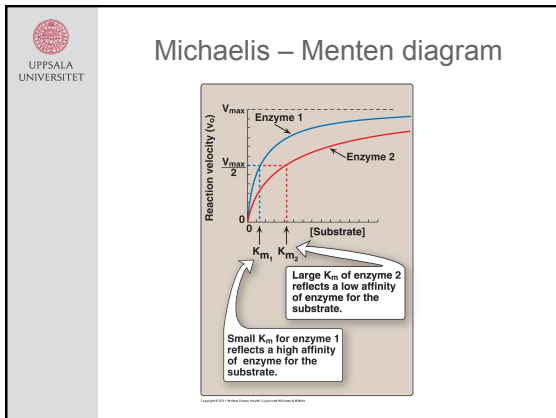
---

---

---

---

---




---

---

---

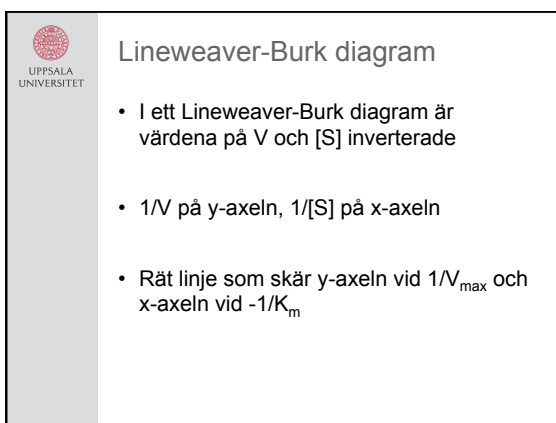
---

---

---

---

---




---

---

---

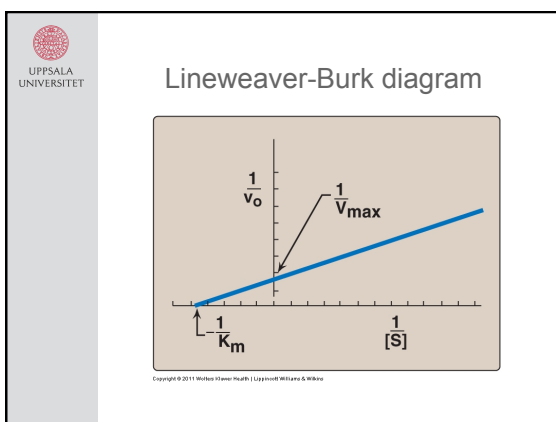
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

---

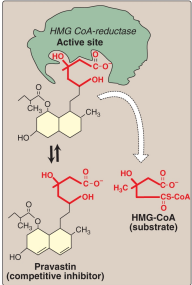
---

UPPSALA  
UNIVERSITET

### Läkemedel som enzym-hämmare

Pravastatin är ett kolesterol-sänkande läkemedel

Pravastatin hämmar det hastighets-reglerande enzymet i kolesterolbiosyntesen



HMG CoA-reductase  
Active site

HMG-CoA (substrate)

Pravastatin (competitive inhibitor)

---

---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET

### Typer av enzymhämmning

1. Irreversibel hämning
2. Reversibel hämning
  - kompetitiv
    - $K_m$  ökar
    - $V_{max}$  oförändrad
  - icke-kompetitiv
    - $K_m$  minskar eller oförändrad
    - $V_{max}$  minskar

---

---

---

---

---

---

---

---

UPPSALA  
UNIVERSITET

### Irreversibel vs reversibel hämning

|                                 | Irreversibel                                                                               | Reversibel                                  |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|
| Hämmarens bindning till enzymet | Permanent<br>Kovalenta bindningar                                                          | Tillfällig<br>Hämmaren lossnar från enzymet |
| Enzymmolekylens funktion        | Förstörd, fungerar ej<br>Enzymsystemet når normal funktion först sedan nya enzymer bildats | Försämrad, men fungerar                     |

---

---

---

---

---

---

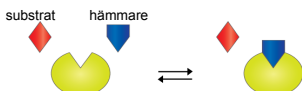
---

---

 UPPSALA UNIVERSITET

### Olika typer av reversibel enzymhämmning: kompetitiv

- Hämmaren och substratet är strukturellt lika
- Hämmaren och substratet binder båda till det aktiva centrumet. Hämmaren hindrar fysiskt substratet från att nå det aktiva centrumet → produktbildning förhindras.



- $V_{max}$  oförändrad,  $K_m$  ökar (det behövs mer substrat än vanligt för att nå  $V_{max}$ )
- Hämmarens effekt kan upphävas genom att tillsätta mer substrat

---

---

---

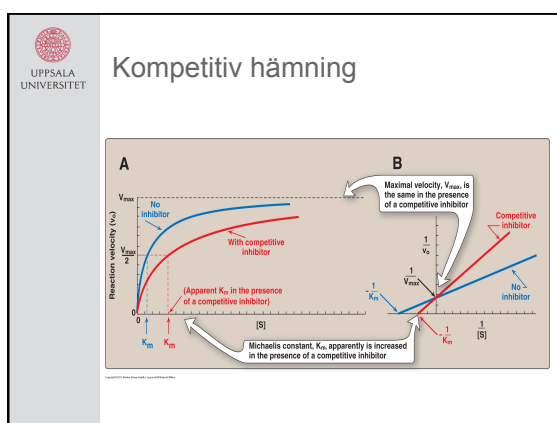
---

---

---

---

---




---

---

---

---

---

---

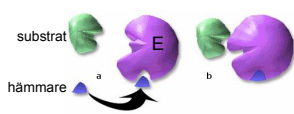
---

---

 UPPSALA UNIVERSITET

### Olika typer av reversibel enzymhämmning: icke-kompetitiv

- Hämmaren fäster sig vid annan plats än det aktiva centrumet → konformationsförändring i enzymet → sämre funktion ( $V_{max}$  minskar)
- Enzymets normala arbetsfunktion kan **inte** återställas genom att öka substratkonzentrationen




---

---

---

---

---

---

---

---

 UPPSALA  
UNIVERSITET

### Läkemedel som enzymhämmare

|                                                        |                                                                 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Finasterid (Proscar®)</b><br>mot prostatahyperplasi | Kompetitiv hämmare,<br>testosteron 5 $\alpha$ -reduktas         |
| <b>Enalapril</b><br>mot hypertoni                      | Kompetitiv hämmare,<br>angiotensin I converting<br>enzyme (ACE) |

---

---

---

---

---

---

---

---

 UPPSALA  
UNIVERSITET

### Fler läkemedel som enzymhämmare

|                                                                     |                                                              |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| <b>Aurorix®</b><br>MAO-hämmare<br>Antidepressivt mot social<br>fobi | <b>Donezepil</b><br>Acetylcholinesterashämmare<br>Alzheimers |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|

---

---

---

---

---

---

---

---

 UPPSALA  
UNIVERSITET

### Reglering av enzymer

- Enzymers aktivitet måste kunna regleras för att säkerställa att cellen kan anpassa sin metabolism efter de behov som för tillfället finns (t ex slutar tillverka ämnen som inte behövs för tillfället)
- Redan existerande enzymmolekyler kan regleras allosteriskt eller via kovalent modifiering
- Genreglering påverkar mängden enzym som skall bildas

---

---

---

---

---

---

---

---

 UPPSALA UNIVERSITET

## Hur regleras enzyms aktivitet?

- 1. Reglering på enzym-nivå**  
aktiviteten hos enskilda enzymmolekyler ökar eller minskar
  - **allosterisk reglering**
  - **kovalent modifiering**
- 2. Reglering på gen-nivå**  
antalet enzymmolekyler i cellen (enzymkoncentrationen) ökar eller minskar

---

---

---

---

---

---

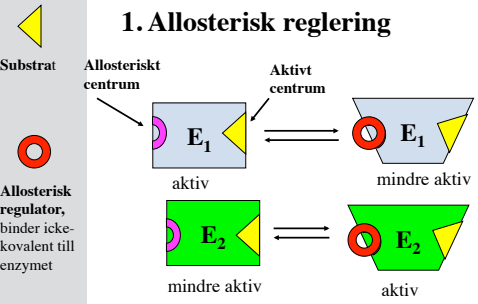
---

---

 UPPSALA UNIVERSITET

## Reglering av aktiviteten hos enskilda enzymmolekyler

### 1. Allosterisk reglering



**Substrat**

**Allosteriskt centrum**

**Aktivt centrum**

**Allosterisk regulator, binder icke-kovalent till enzymet**

**E<sub>1</sub>** aktiv ↔ **E<sub>1</sub>** mindre aktiv

**E<sub>2</sub>** mindre aktiv ↔ **E<sub>2</sub>** aktiv

---

---

---

---

---

---

---

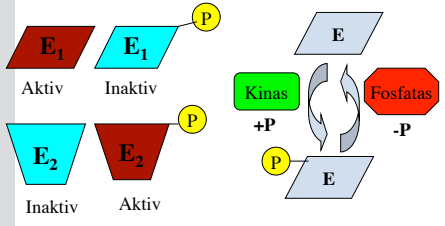
---

 UPPSALA UNIVERSITET

## Reglering av aktiviteten hos enskilda enzymmolekyler

### 2. Kovalent modifiering, t ex fosforylering

– kan leda till både inaktivering och aktivering av enzymet



**E<sub>1</sub>** Aktiv ↔ **E<sub>1</sub>-P** Inaktiv

**E<sub>2</sub>** Inaktiv ↔ **E<sub>2</sub>-P** Aktiv

**Kinas** (+P) ↔ **Fosfatas** (-P)

---

---

---

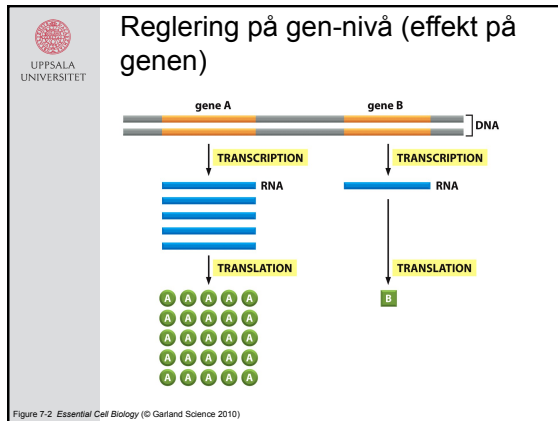
---

---

---

---

---



---

---

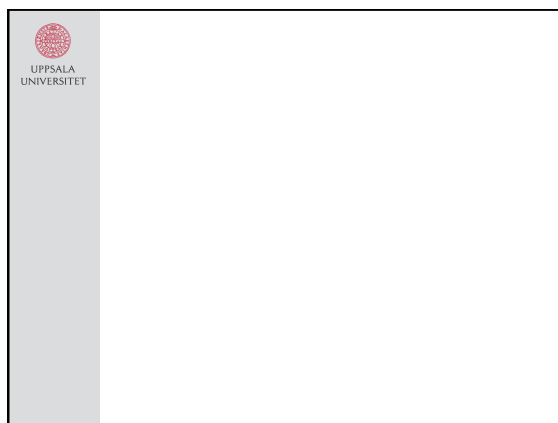
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---