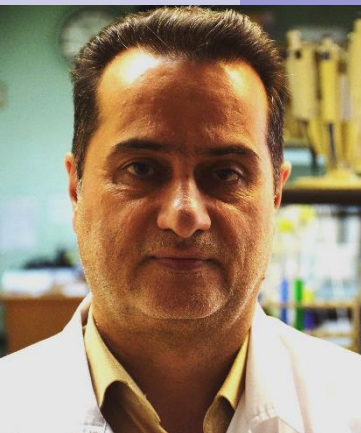




آنزیم‌ها



مدرس : مجید سیرتی ثابت

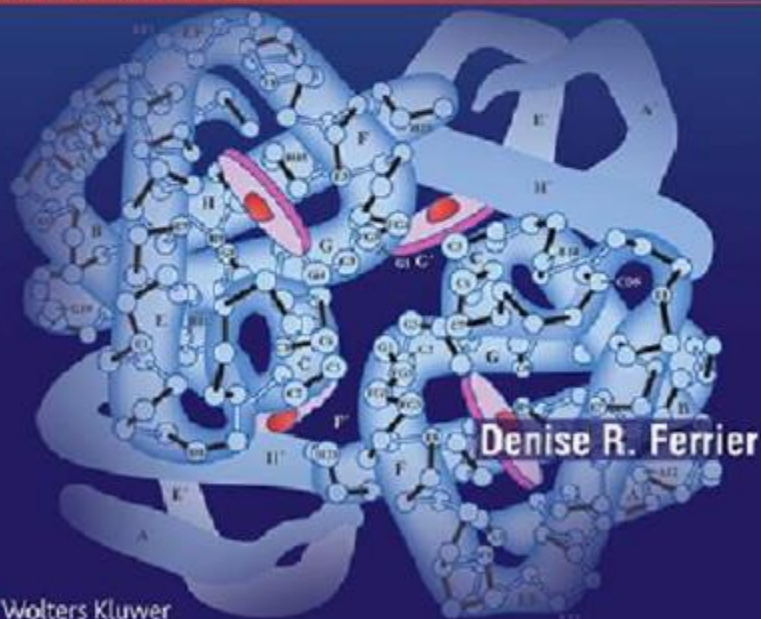
دانشیار گروه بیوشیمی بالینی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی



Lippincott
Illustrated
Reviews

Biochemistry

SEVENTH EDITION



Wolters Kluwer

CHAPTER 5

Enzymes



مطالب مورد بررسی

❖ سازوکار (مکانیسم) عمل آنزیم‌ها

❖ کینتیک آنزیمی

❖ تنظیم فعالیت آنزیم‌ها



اهمیت آنزیم‌ها

❖ نقش آنزیم‌ها در واکنش‌های زیستی

❖ استفاده از آنزیم‌ها در بیوشیمی بالینی (بیومارکرهای آنزیمی)

❖ اهداف دارویی و درمانی



آنزیم‌ها کاتالیزورهای

بیوشیمیایی با ویژگی

عمل زیاد هستند



چند ویژگی مهم آنزیم‌ها

❖ استفاده از ماده اولیه (سوبسترا) خاص

❖ انجام واکنش مشخص

❖ انجام واکنش در دما و pH ملایم

❖ عدم ایجاد محصولات فرعی



انواع آنزیم‌ها

➤ آنزیم‌های پروتئینی

➤ آنزیم‌های دارای ساختار RNA (ریبوزیم)



کوفاکتور

برخی از آنزیم‌ها برای فعالیت خود به مواد

دیگری احتیاج دارند که **کوفاکتور** نامیده

می‌شوند



کوفاکتور

❖ یون فلزی



برخی از کوفاکتورهای فلزی

کوفاکتور	آنزیم
Zn^{2+}	کربنیک انهیدراز
Cu^{2+}	سیتوکروم اکسیداز
Fe^{2+}	کاتالاز و پراکسیدازها
Mg^{2+}	آنزیمهای فسفوترانسفراز از جمله کینازها

نقش‌های کوافاکتورهای فلزی

- ❖ تسهیل در اتصال و جهت‌گیری مناسب ماده اولیه برای شرکت در واکنش
- ❖ تعامل با ماده اولیه جهت ایجاد نوکلئوفیل یا الکتروفیل
- ❖ مشارکت در انتقال الکترون
- ❖ تشکیل پیوند با ترکیبات واسط واکنش

کوفاکتور

❖ یون فلزی

❖ کوآنزیم: کوفاکتورهای منشا گرفته از ترکیبات آلی

(از جمله مشتقات برخی از ویتامین‌ها، برخی از مواد متابولیکی از جمله برخی از نوکلئوتیدها، مشتقات نوکلئوتیدی (نوکلئوتیدی‌های متصل شده به قند یا لیپید)، s-آدنوزیل متیونین (SAM) و تراهایدروبیوپترین نقش کوآنزیمی دارند. برخی از پروتئین‌ها از جمله سیتوکروم‌ها و تیوردوکسین نیز نقش کوآنزیمی دارند.)



کوفاکتور

❖ یون فلزی

❖ کوآنزیم: کوفاکتورهای منشا گرفته از ترکیبات آلی

$$\text{کوآنزیم} + \text{آپوآنزیم} = \text{هالوآنزیم}$$



کوسوبسترا

کوآنزیم‌هایی که در واکنش آنزیمی **تغییر** می‌کنند و به

صورت **موقت** به آنزیم متصل می‌شوند



گروه الحاقی (پروستتیک)

کوفاکتوری که محکم به آنزیم متصل می شود

برخی از خصوصیات کوآنزیم‌ها

کوآنزیم	مخفف	ویتامین	فعالیت
تیامین پیروفسفات	TPP	B ₁ (تیامین)	مشارکت در انتقال قطعات چندکربنه حاوی گروه کربنیل (تبدیل پیروات به استیل کوآ و تبدیل آلفاکتوگلوئارات به سوکسینیل کوآ)
فلاوین منونوکلئوتید	FMN	B ₂ (ریبوفلاوین)	کوآنزیم واکنش‌های اکسایش - کاهش (اکسیداسیون و احیا)
فلاوین آدنین دی نوکلئوتید	FAD		کوآنزیم واکنش‌های اکسایش - کاهش (اکسیداسیون و احیا)
نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید	NAD ⁺	B ₃ (نیاسین)	کوآنزیم واکنش‌های اکسایش - کاهش (اکسیداسیون و احیا)
نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات	NADP ⁺		کوآنزیم واکنش‌های اکسایش - کاهش (اکسیداسیون و احیا)
کوآنزیم آ	CoA	B ₅ (پانتوتنات)	مشارکت در انتقال گروه آسیل از جمله گروه استیل
پیریدوکسال فسفات	PLP	B ₆ (پیریدوکسین)	مشارکت در انتقال گروه آمین (ترانس آمیناسیون)، برداشت گروه کربوکسیل (دکربوکسیلاسیون) و بیوسنتز حلقه هم
بیوتین	-	H	مشارکت در انتقال گروه کربوکسیل در واکنش کربوکسیلاسیون
تتراهیدروفولات	THF	B ₉ (اسید فولیک)	مشارکت در انتقال گروه‌های یک کربنه از جمله گروه متیل
آدنوزیل کوبالامین	Adenosyl-B ₁₂	B ₁₂ (کوبالامین)	نوآرایی درون مولکولی (تبدیل متیل مالونیل کوآنزیم آ به سوکسینیل کوآنزیم آ)
متیل کوبالامین	Methyl-B ₁₂		انتقال گروه متیل (تبدیل هموسیستین به میتونین)
اسکوربات (اسید آسکوربیک)	-	C (اسکوربات)	انتقال الکترون از جمله در برخی از واکنش‌های هیدروکسیلاسیون
اسید لیپوئیک (لیپوات)	-	-	مشارکت در انتقال گروه آسیل

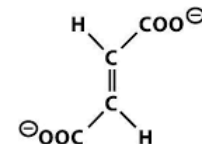
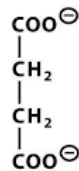
کوآنزیم‌های فلاوینی

❖ آنزیم‌های فلاوپروتئینی دارای کوآنزیم‌های فلاوینی هستند.

❖ کوآنزیم FMN و FAD کوآنزیم‌های فلاوینی هستند که در ساختارشان ویتامین B_۲ (ریبوفلاوین) وجود دارد.

❖ این کوآنزیم‌ها در برخی از واکنش‌های اکسایش - کاهش مشارکت دارند.

❖ FAD کوآنزیم سوکسینات دهیدروژناز است که در تبدیل برگشت پذیر سوکسینات به فومارات در چرخه کربس نقش دارد.





کوآنزیم

■ کوآنزیم می تواند به عنوان **حامل موقت** در واکنش های بیوشیمیایی عمل کند.

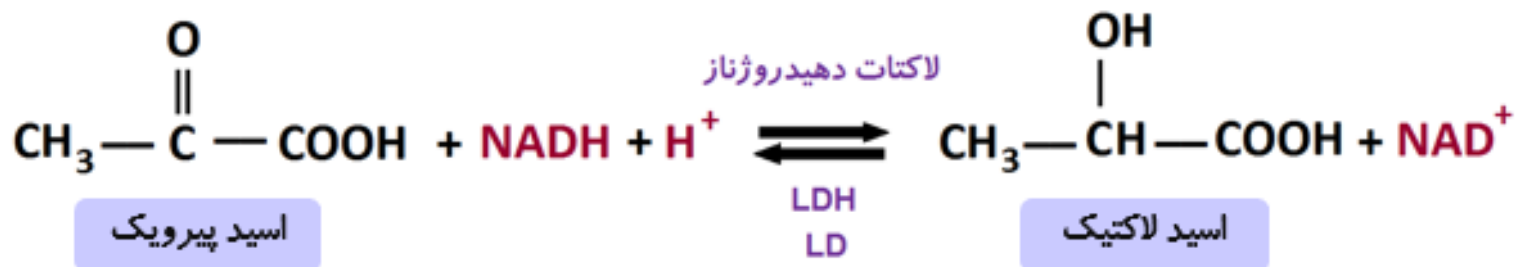
کوآنزیم

■ کوآنزیم می‌تواند به عنوان حامل موقت در واکنش‌های بیوشیمیایی عمل کند.

■ کوآنزیم NAD^+ (نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید) که فرم فعال و کوآنزیمی ویتامین B_3

(نیاسین) است به عنوان حامل موقت هیدروژن و الکترون (یون هیدرید) در برخی از

واکنش‌های اکسیداسیون و احیا شرکت می‌کند.



طبقه بندی آنزیم ها



طبقه‌بندی آنزیم‌ها

آنزیم‌ها را بر اساس خصوصیات واکنشی که کاتالیز می‌کنند به شش طبقه مختلف تقسیم می‌کنند:

طبقه‌بندی آنزیم‌ها

آنزیم‌ها را بر اساس خصوصیات واکنشی که کاتالیز می‌کنند به شش طبقه مختلف تقسیم می‌کنند:

❖ اکسیدوردکتازها

❖ ترانسفرازها

❖ هیدرولازها

❖ لیازها

❖ ایزومرازها

❖ لیگازها

مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
		اکسید و احیا (اکسیدوردکتاز)	۱
		ترانسفراز	۲
		هیدرولاز	۳
		لیاز	۴
		ایزومراز	۵
		لیگاز	۶

مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
سیتوکروم اکسیداز لاکتات دهیدروژناز دی هیدرو فولات ردکتاز گلوتاتیون پراکسیداز کاتالاز فنیل آلانین هیدروکسیلاز تریپتوفان اکسیژناز	کاتالیز واکنش های اکسایش و کاهش در این طبقه، آنزیم های اکسیداز، دهیدروژناز، پراکسیداز و اکسیژناز قرار دارند. اکسیژنازها به دو گروه منواکسیژناز (هیدروکسیلاز) و دی اکسیژناز تقسیم می شوند.	اکسید و احیا (اکسیدوردکتاز)	۱

مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
آلانین ترانس آمیناز هگزوکیناز گلیکوژن فسفریلاز ترانس آلدولاز ترانس کتولاز	انتقال یک گروه شیمیایی (به جز اتم هیدروژن) از یک سوبسترا به سوبسترای دیگر	ترانسفراز	۲

مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
آمیلاز اسید فسفاتاز الکالین فسفاتاز کلسترول استراز	هیدرولیز (آبکافت) سوبسترا	هیدرولاز	۳

مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
فوماراز هیستیدین دکربوکسیلاز دوپادکربوکسیلاز سرین دهیدراتاز آلدولاز	جدا کردن مولکول‌های کوچک از سوبسترا و ایجاد پیوند جدید یا ایجاد پیوند چندگانه	لیاز	۴

مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
فسفو هگزوز ایزومراز ریبولوز-۵-فسفات اپیمراز فسفو گلو کو موتاز	تبدیل ایزومرها به یک دیگر	ایزومراز	۵



مثال	ویژگی	طبقه آنزیم	کد طبقه
پیروات کربو کسילاز استیل کوآ کربو کسيلاز گلو تامين سنتتاز	ايجاد پيوند بين دو مولكول با استفاده از انرژي حاصل از هيدرو ليز (آبكافت) ATP	ليگاز	۶

کد طبقه	طبقه آنزیم	ویژگی	مثال
۱	اکسید و احیا (اکسیدوردکتاز)	کاتالیز واکنش‌های اکسایش و کاهش در این طبقه، آنزیم‌های اکسیداز، دهیدروژناز، پراکسیداز و اکسیژناز قرار دارند. اکسیژنازها به دو گروه منواکسیژناز (هیدروکسیلاز) و دی‌اکسیژناز تقسیم می‌شوند.	سیتوکروم اکسیداز لاکتات دهیدروژناز دی‌هیدروفولات ردکتاز گلوتاتیون پراکسیداز کاتالاز فنیل آلانین هیدروکسیلاز تریپتوفان اکسیژناز
۲	ترانسفراز	انتقال یک گروه شیمیایی (به جز اتم هیدروژن) از یک سوبسترا به سوبسترای دیگر	آلانین ترانس آمیناز هگزوکیناز گلیکوژن فسفریلاز ترانس آلدولاز ترانس کتولاز
۳	هیدرولاز	هیدرولیز (آبکافت) سوبسترا	آمیلاز اسید فسفاتاز الکالین فسفاتاز کلسترول استراز
۴	لیاز	جدا کردن مولکول‌های کوچک از سوبسترا و ایجاد پیوند جدید یا ایجاد پیوند چندگانه	فوماراز هیستیدین دکربوکسیلاز دوپاد کربوکسیلاز سرین دهیدراتاز آلدولاز
۵	ایزومراز	تبدیل ایزومرها به یکدیگر	فسفو هگزوز ایزومراز ریبولوز-۵-فسفات اپیمراز فسفو گلوکوموتاز
۶	لیگاز	ایجاد پیوند بین دو مولکول با استفاده از انرژی حاصل از هیدرولیز (آبکافت) ATP	پیروات کربوکسیلاز استیل کوآ کربوکسیلاز گلوتامین سنتتاز



طبقه‌بندی آنزیم‌ها

طبقه گروه دسته ردیف



مشخصات کد چهار رقمی آنزیم‌ها

EC * . * . * . *

First digit represents the **class**.

Second digit stands for **subclass** or **group**.

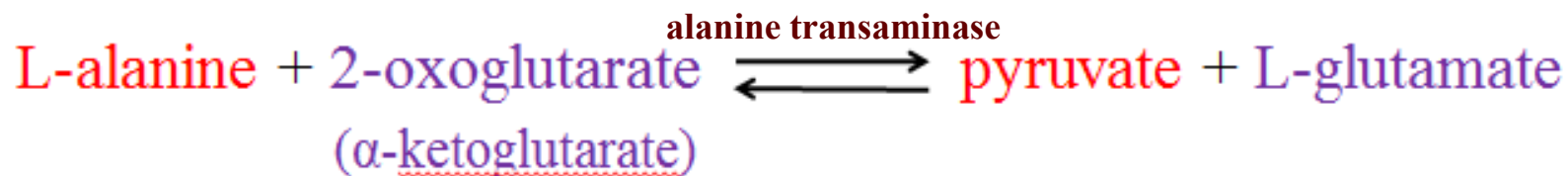
Third digit stands for the **sub-subclass** or **subgroup**.

Fourth digit gives the **serial number** of the particular enzyme in the list.



کد آنزیم

طبقه گروه دسته ردیف





طبقه گروه دسته ردیف

<https://www.qmul.ac.uk/sbcs/iubmb/enzyme/>



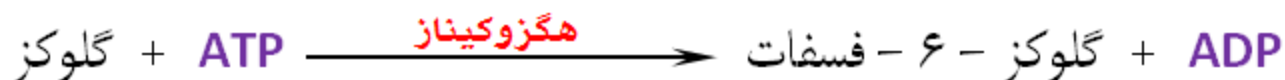
کیناز

❖ آنزیم‌های کیناز در انتقال گروه فسفات از یک نوکلئوزیدتری فسفات به عنوان دهنده

فسفات به مولکولی دیگر (پذیرنده فسفات) نقش دارند.

❖ آنزیم هگزوکیناز (EC 2.7.1.1) در مسیر گلیکولیز، گروه فسفات را از مولکول ATP

(دهنده فسفات) به یک هگزوز مانند گلوکز (پذیرنده فسفات) انتقال می‌دهد.





فسفاتاز و فسفریلاز

❖ آنزیم‌های فسفاتاز از آب برای حذف یک گروه فسفات استفاده می‌کنند.

❖ آنزیم‌های فسفریلاز از فسفات معدنی برای شکستن یک پیوند و تولید یک محصول

فسفریله شده استفاده می‌کنند.



موتاز

❖ آنزیم‌های موتاز در انتقال یک گروه فسفات از یک کربن روی کربن دیگر در همان

مولکول نقش دارند.

❖ آنزیم فسفوگلیسرات موتاز (EC 5.4.2.12) در مسیر گلیکولیز، در تبدیل برگشت پذیر

۳ - فسفوگلیسرات به ۲ - فسفوگلیسرات نقش دارد.

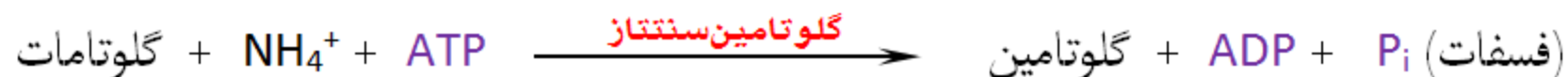
سنتاز و سنتاز

- ❖ آنزیم‌های **سنتاز** در ایجاد پیوند جدید به هنگام اتصال دو ترکیب نقش دارند و انرژی حاصل برای انجام واکنش از هیدرولیز نوکلئوزیدتری فسفات تامین می‌شود.
- ❖ آنزیم‌های **سنتاز** جزو طبقه **لیگاز** هستند.
- ❖ اگر نوکلئوزیدتری فسفات در چنین واکنشی لازم نباشد آنزیم **سنتاز** نامیده می‌شود.
- ❖ برخی از آنزیم‌های **سنتاز** جزو طبقه **ترانسفراز** و برخی جزو طبقه **لیاز** هستند.



سنتتاز

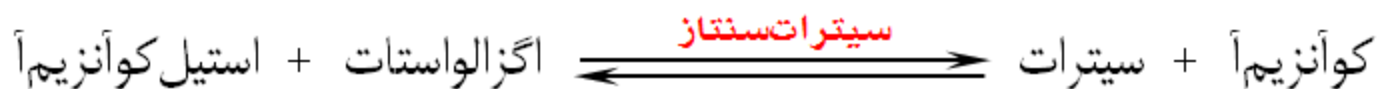
آنزیم **گلوتامین سنتتاز** (EC 6.3.1.2) در کاتالیز واکنش بین گلوتامات و یون آمونیم نقش دارد.



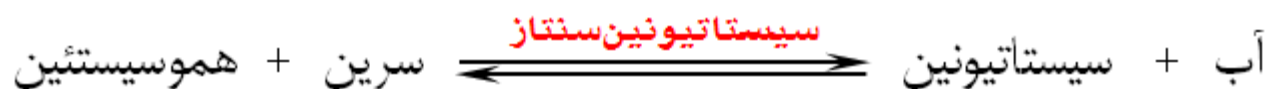


سنتاز

آنزیم **سیترات سنتاز** (EC 2.3.3.1) در چرخه کربس واکنش بین استیل کوآنزیم آ و اگزالواستات را کatalیز می کند و جزو طبقه **ترانسفراز** است.

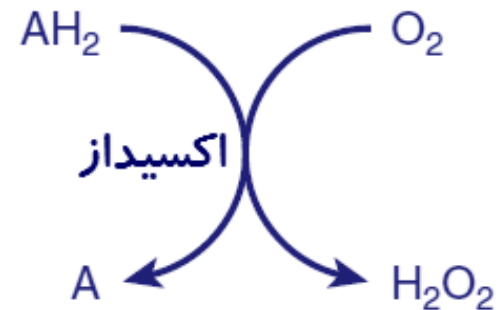
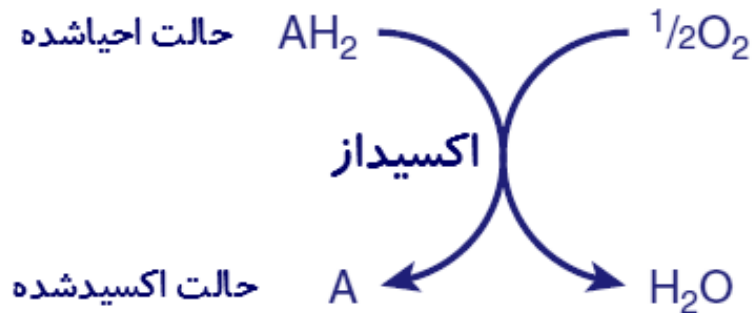


آنزیم **سیستاتیونین سنتاز** (EC 4.2.1.22) در مسیر تبدیل متیونین به سیستئین واکنش بین هموسیستئین و سرین را کatalیز می کند و جزو طبقه **لیاز** است.



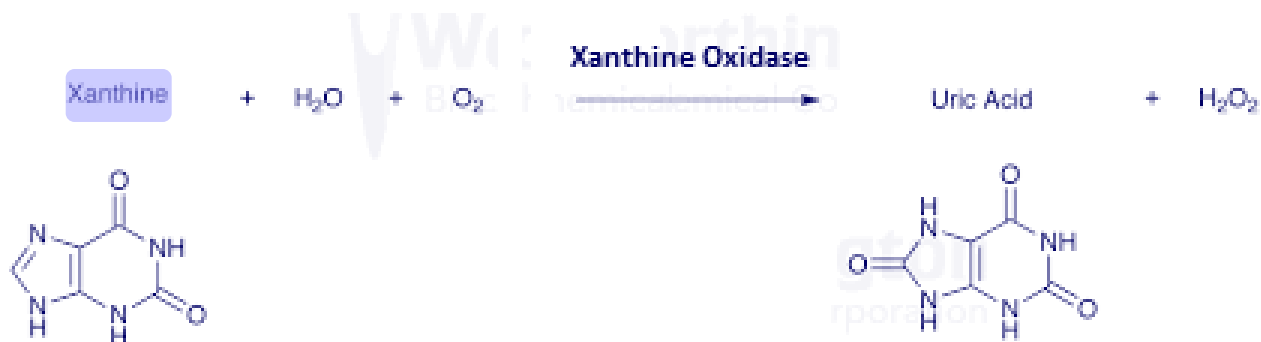
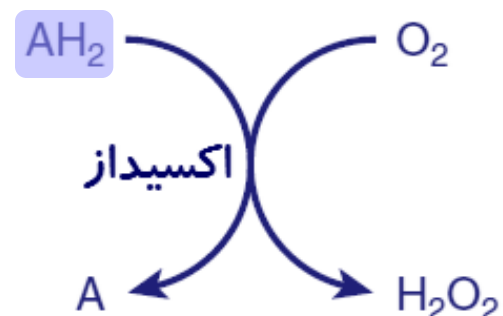
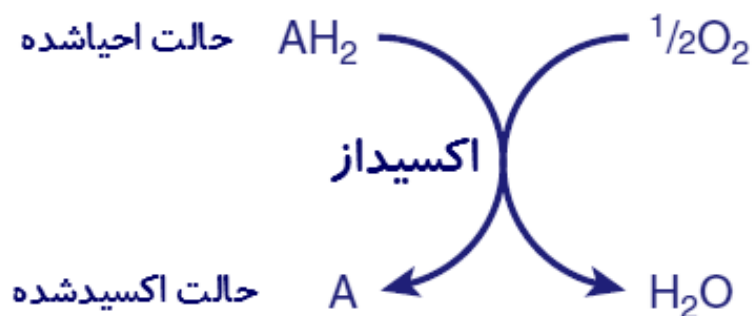
اکسیدازها

- ❖ آنزیم‌های اکسیداز به فرآیند برداشت هیدروژن از یک سوبسترا کمک می‌کنند و در این فرآیند از اکسیژن به عنوان پذیرنده هیدروژن استفاده می‌شود.
- ❖ اکسایش یک متابولیت توسط آنزیم اکسیداز تولید آب (H_2O) یا آب اکسیژنه (H_2O_2) را می‌کند.





اکسیدازها





پراکسیدازها

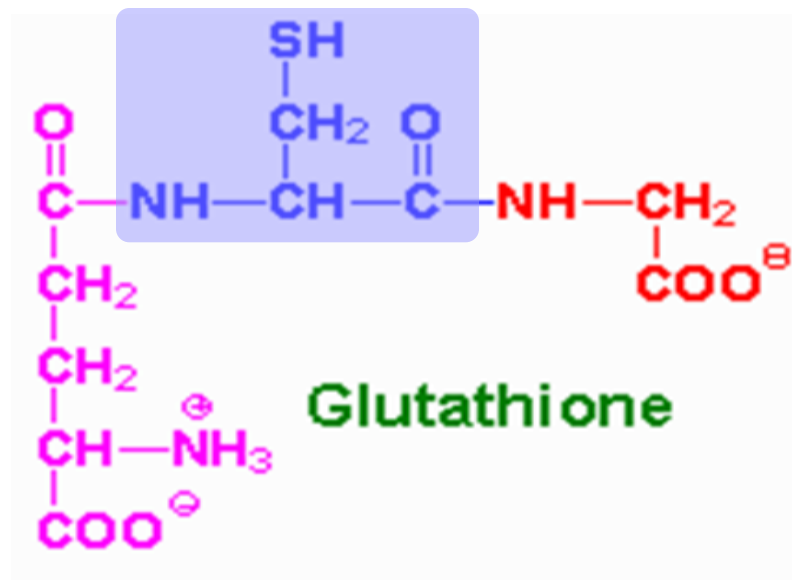


➤ گلوتاتیون پراکسیداز





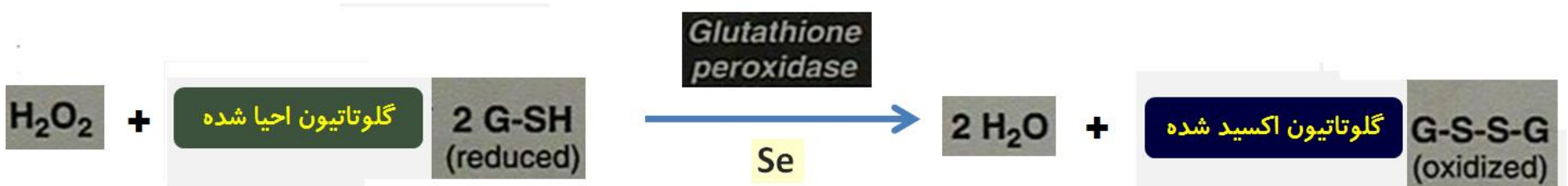
ساختار گلوتاتیون احیاشده



γ - گلو تامیل سیستئینیل گلا یسین



نقش گلوتاتیون در کاهش پراکسیدها



اکسیژنازها



❖ دی اکسیژنازها

➤ هموژانتیزات اکسیداز (دی اکسیژناز)

➤ تریپتوفان پیرولاز

❖ منواکسیژنازها (هیدروکسیلازها یا اکسیدازهای با عمل مرکب)



نام گذاری آنزیم ها



نام‌گذاری آنزیم‌ها

- برای نام‌گذاری آنزیم‌ها در اکثر موارد لفظ «آز» (ase) را به آخر نام سوبسترا و یا نوع واکنش کاتالیز شده اضافه می‌کردند.



نام‌گذاری آنزیم‌ها

- برای نام‌گذاری آنزیم‌ها در اکثر موارد لفظ «آز» (ase) را به آخر نام سوبسترا و یا نوع واکنش کاتالیز شده اضافه می‌کردند.
- آنزیمی که بر روی نشاسته (آمیلون) اثر می‌کند **آمیلاز** نامیده شد.

نام‌گذاری آنزیم‌ها

- برای نام‌گذاری آنزیم‌ها در اکثر موارد لفظ «آز» (ase) را به آخر نام سوبسترا و یا نوع واکنش کاتالیز شده اضافه می‌کردند.
- آنزیمی که بر روی نشاسته (آمیلون) اثر می‌کند آمیلاز نامیده شد.
- آنزیمی که بر روی اوره اثر دارد **اوره‌آز** نامیده شد.

نام‌گذاری آنزیم‌ها

- برای نام‌گذاری آنزیم‌ها در اکثر موارد لفظ «آز» (ase) را به آخر نام سوبسترا و یا نوع واکنش کاتالیز شده اضافه می‌کردند.
- آنزیمی که بر روی نشاسته (آمیلون) اثر می‌کند آمیلاز نامیده شد.
- آنزیمی که بر روی اوره اثر دارد اوره‌آز نامیده شد.
- آنزیمی که پیوندهای استری فسفات را هیدرولیز (آبکافت) می‌کند **فسفاتاز** نامیده شد.

نام‌گذاری آنزیم‌ها

- برای نام‌گذاری آنزیم‌ها در اکثر موارد لفظ «آز» (ase) را به آخر نام سوبسترا و یا نوع واکنش کاتالیز شده اضافه می‌کردند.
- آنزیمی که بر روی نشاسته (آمیلون) اثر می‌کند آمیلاز نامیده شد.
- آنزیمی که بر روی اوره اثر دارد اوره‌آز نامیده شد.
- آنزیمی که پیوندهای استری فسفات را هیدرولیز (آبکافت) می‌کند فسفاتاز نامیده شد.
- آنزیمی که واکنش برداشت آب از اسید کربنیک را کاتالیز می‌کند **کربنیک‌انیدراز** نامیده شد.

نام‌گذاری آنزیم‌ها

- در نام‌گذاری علمی آنزیم‌ها که توسط انجمن بین‌المللی بیوشیمی ارائه شده‌است آنزیم‌ها را بر حسب نوع واکنشی که کاتالیز می‌کنند به شش طبقه اصلی که عبارتند از اکسیدواحیاء (اکسیدوردکتاز)، ترانسفراز، هیدرولاز، لیاز، ایزومراز و لیگاز تقسیم می‌کنند.

نام‌گذاری آنزیم‌ها

■ در نام‌گذاری علمی آنزیم‌ها که توسط انجمن بین‌المللی بیوشیمی ارائه شده است آنزیم‌ها را بر حسب نوع واکنشی که کاتالیز می‌کنند به شش طبقه اصلی که عبارتند از اکسیدوآحیاء (اکسیدوردکتاز)، ترانسفراز، هیدرولاز، لیاز، ایزومراز و لیگاز تقسیم می‌کنند.

■ هر طبقه خود به چند گروه و هر گروه به چند دسته و هر دسته به چند ردیف تقسیم می‌شوند که هر کدام دارای یک کد عددی هستند.

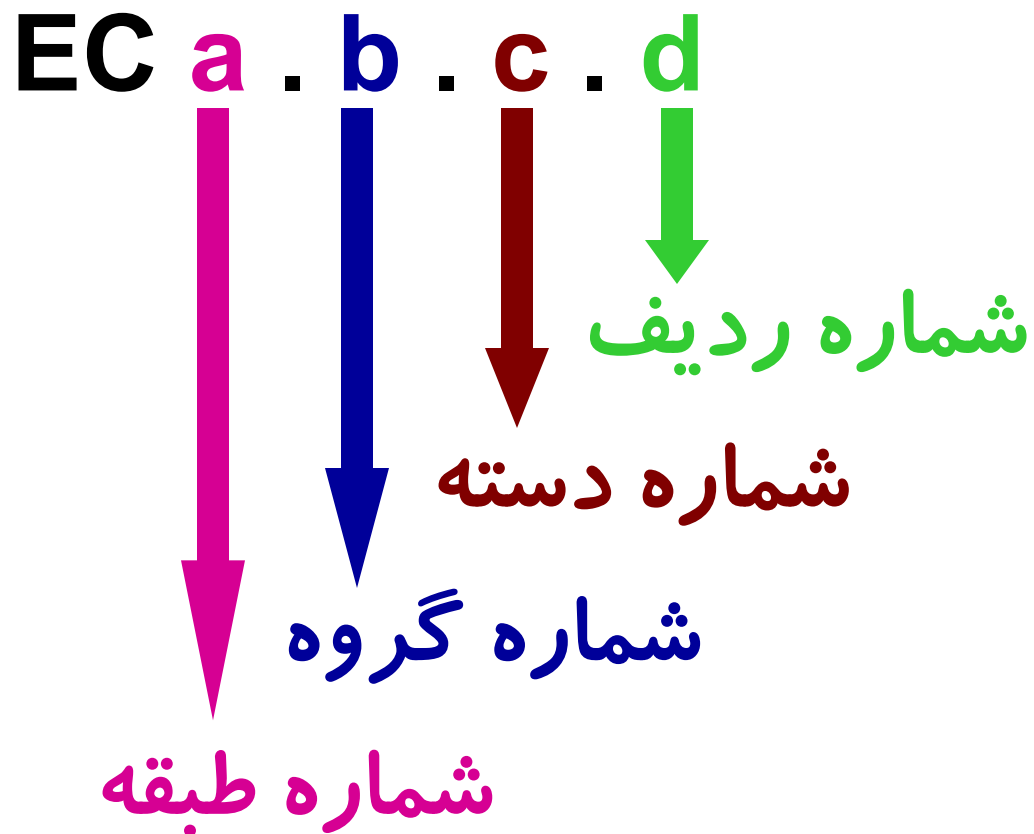


نام‌گذاری آنزیم‌ها

طبقه گروه دسته ردیف

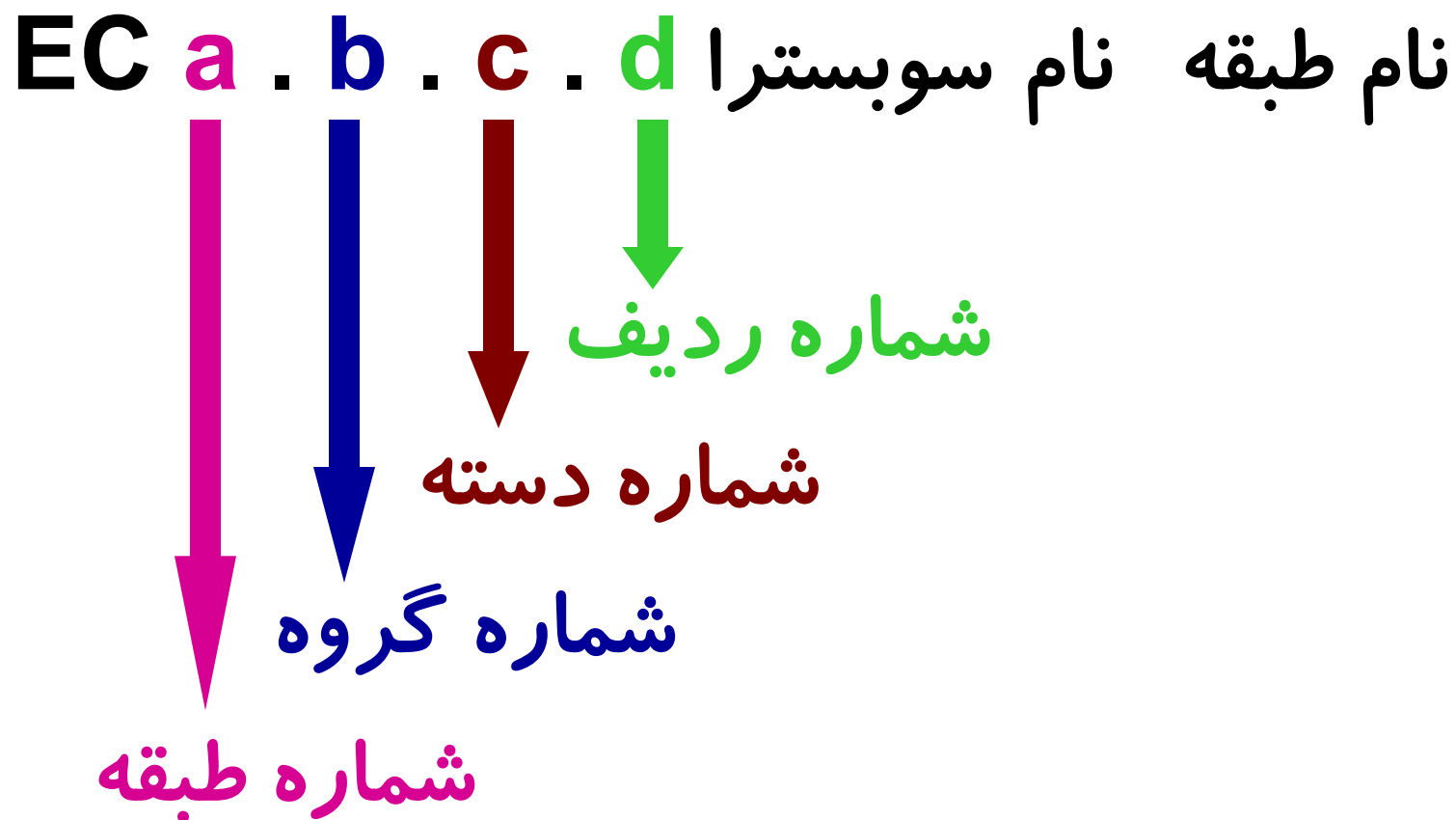
نام‌گذاری آنزیم‌ها

- در نام‌گذاری علمی آنزیم‌ها که توسط انجمن بین‌المللی بیوشیمی ارائه شده‌است آنزیم‌ها را بر حسب نوع واکنشی که کاتالیز می‌کنند به شش طبقه اصلی که عبارتند از اکسیدواحیاء (اکسیدوردکتاز)، ترانسفراز، هیدرولاز، لیاز، ایزومراز و لیگاز تقسیم می‌کنند.
- هر طبقه خود به چند گروه و هر گروه به چند دسته و هر دسته به چند ردیف تقسیم می‌شوند که هر کدام دارای یک کد عددی هستند.
- یک آنزیم را می‌توان با چهار کد عددی یا EC نمایش داد که **کد چهارم شماره ردیف آنزیم در دسته مربوط است.**



نام‌گذاری آنزیم‌ها

- برای نامیدن آنزیم پس از ذکر چهار عدد فوق نام سوبسترا و نوع کوآنزیم همراه با نام واکنش شیمیایی یعنی نام طبقه آنزیم که به آخر آن لفظ «آز» اضافه شده است آورده می‌شود. در صورت لزوم اطلاعات بیش‌تری در مورد سایر مشخصات آنزیم را می‌توان داخل پرانتز ذکر کرد.



نام‌گذاری آنزیم‌ها

■ برای نامیدن آنزیم پس از ذکر چهار عدد فوق نام سوبسترا و نوع کوآنزیم همراه با نام واکنش شیمیایی یعنی نام طبقه آنزیم که به آخر آن لفظ «آز» اضافه شده است آورده می‌شود. در صورت لزوم اطلاعات بیش‌تری در مورد سایر مشخصات آنزیم را می‌توان داخل پرانتز ذکر کرد.

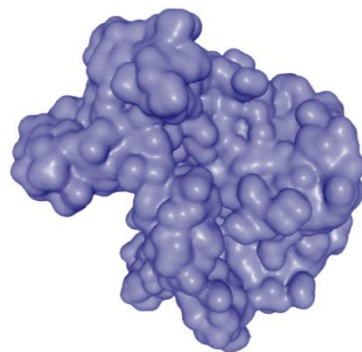
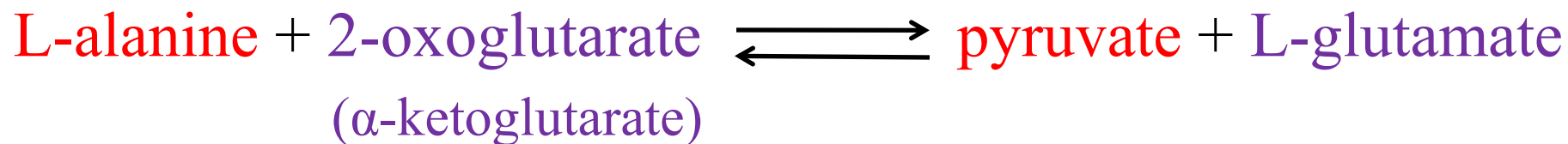
■ به عنوان مثال اسم علمی آنزیم آلانین ترانس آمیناز که سبب انتقال یک گروه آمین از اسید آمینه **L-آلانین** به ترکیب **۲ - اکسوجلوتارات** می‌شود

EC 2.6.1.2 L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase

است.



Alanine transaminase

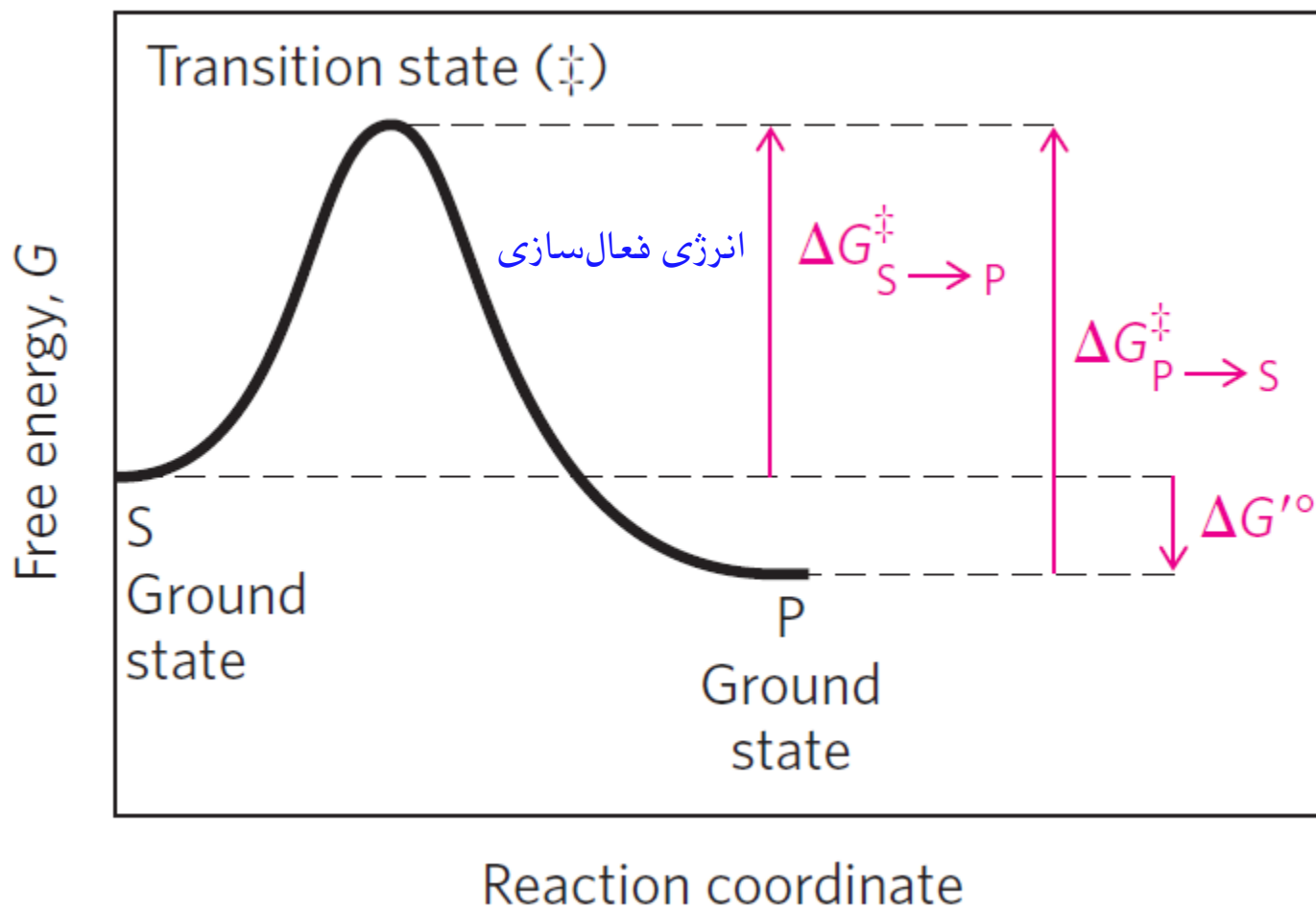


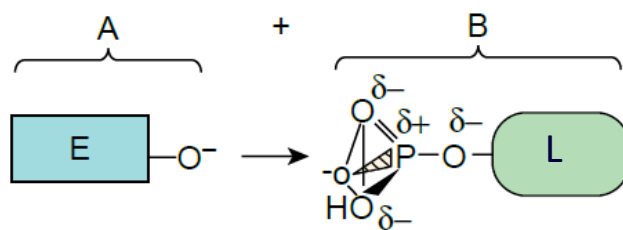
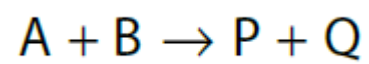
Systematic name: **EC 2.6.1.2** L-alanine:2-oxoglutarate aminotransferase

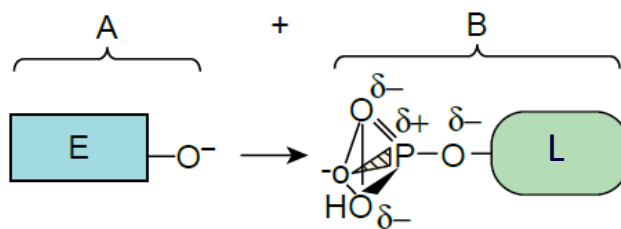
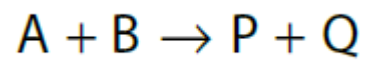
عمل کاتالیزوری آنزیم



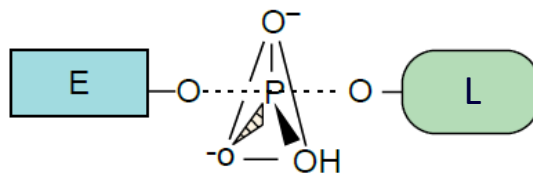
محصول $\longrightarrow$ ماده اولیه

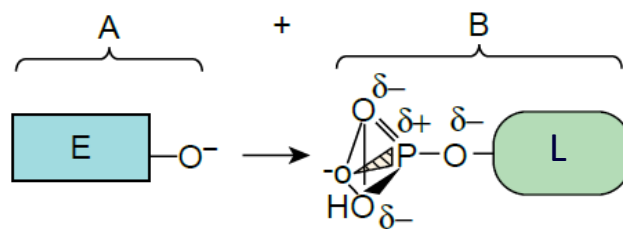
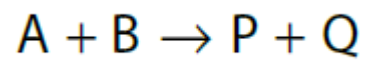




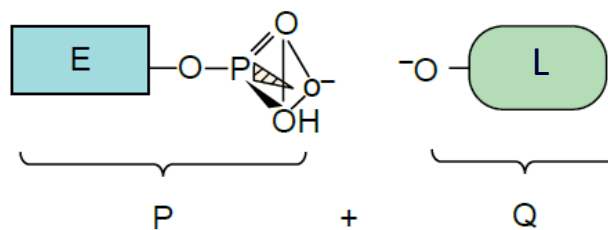
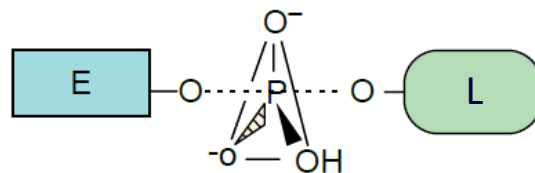


Transition state



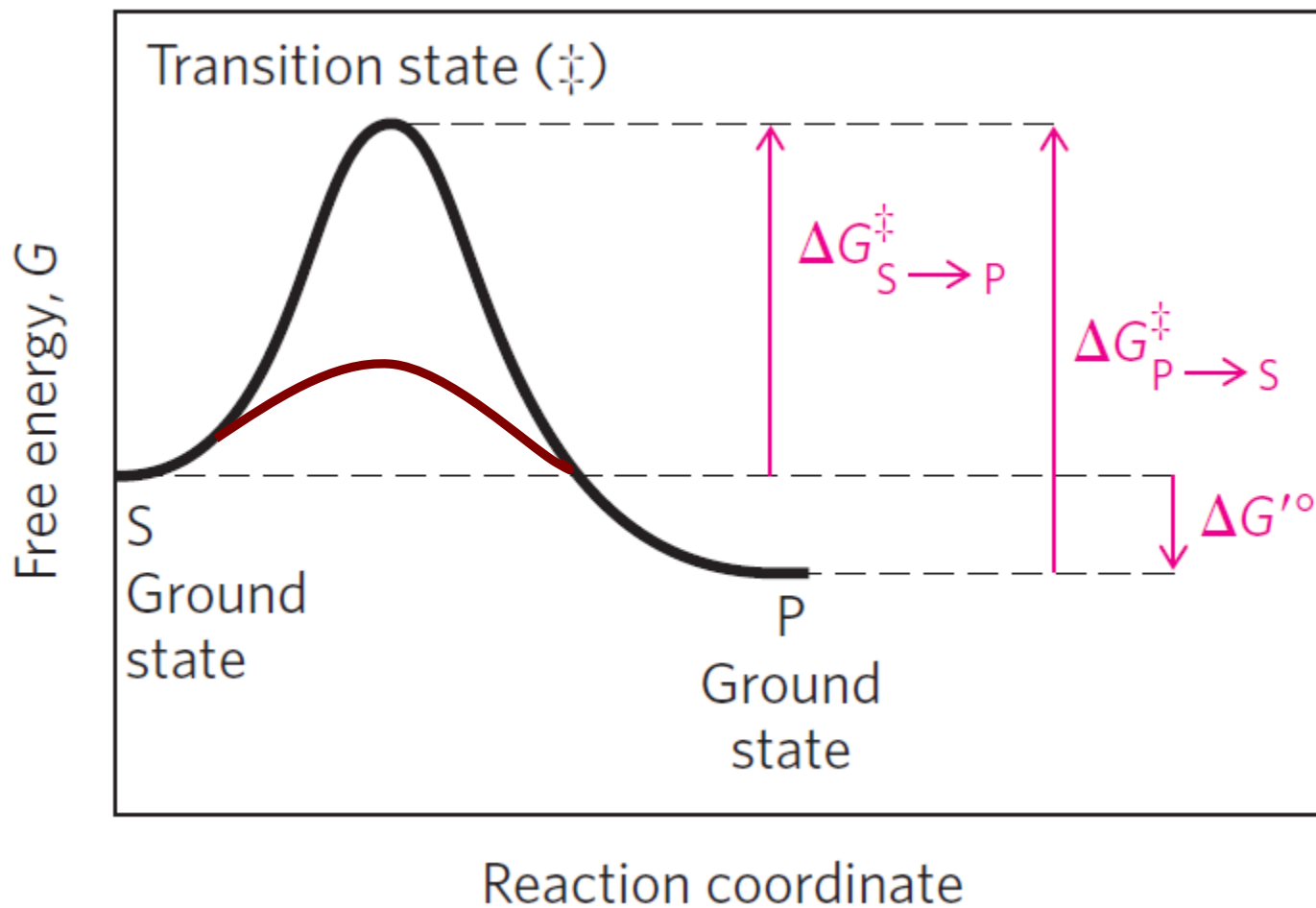


Transition state





ماده اولیه $\xrightarrow{\text{کاتالیزور}}$ محصول





آنزیم
محصول  سو بسترا



آنزیم
محصول $\longrightarrow$ سوبسترا



وجود کمپلکس آنزیم - سوبسترا (ES) اولین بار در سال ۱۸۸۰ میلادی



توسط چارلز آدولف ورتس پیشنهاد شد



محصول $\xrightarrow{\text{آنزیم}}$ سوبسترا



❖ آنزیم سبب کاهش انرژی فعال سازی واکنش می شود.



محصول $\xrightarrow{\text{آنزیم}}$ سوبسترا



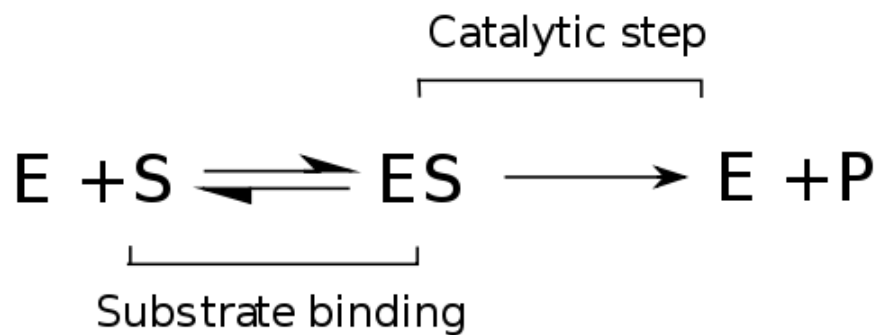
❖ آنزیم سبب کاهش انرژی فعال سازی واکنش می شود.

❖ آنزیم مقدار ثابت تعادل را تغییر نمی دهد.



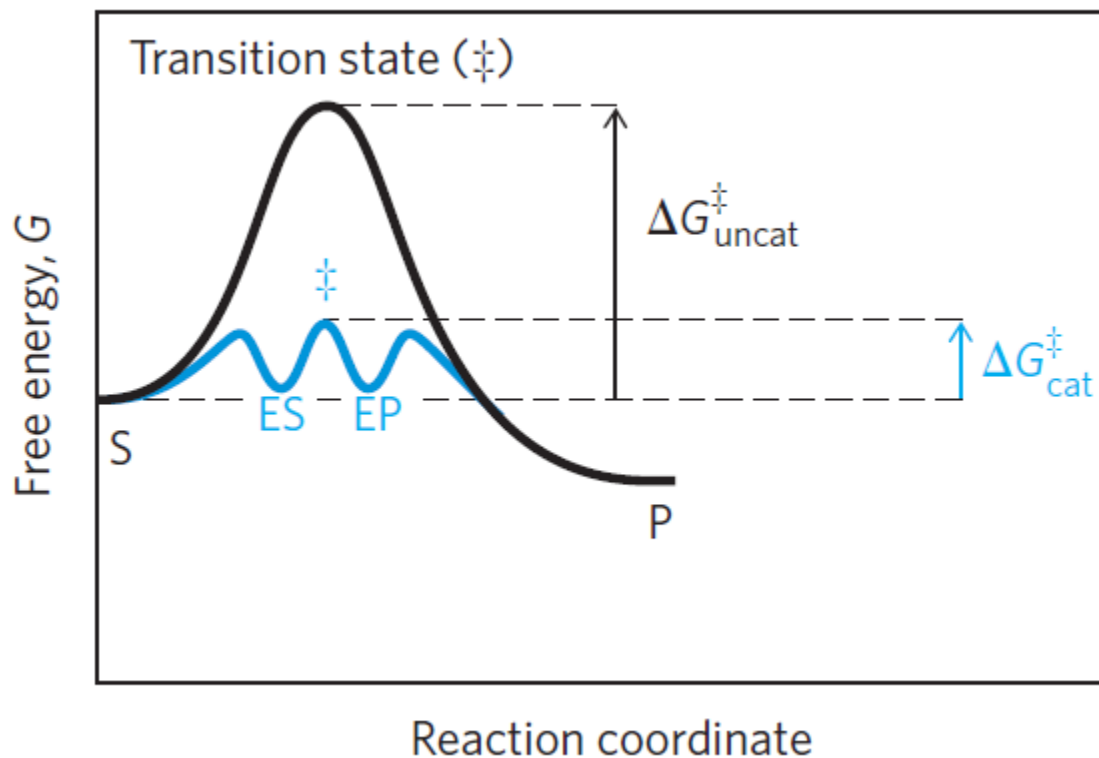
نمایش ساده یک واکنش آنزیمی

آنزیم
سوبسترا $\longrightarrow$ محصول





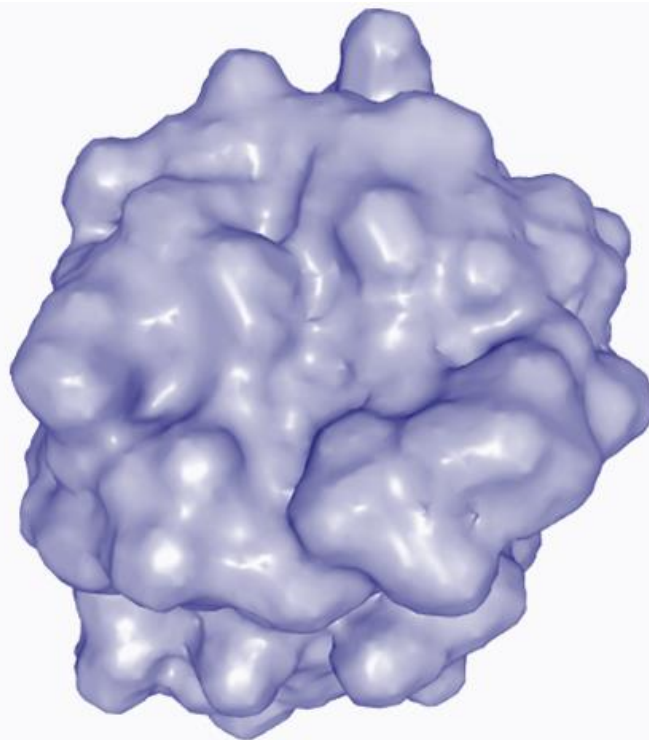
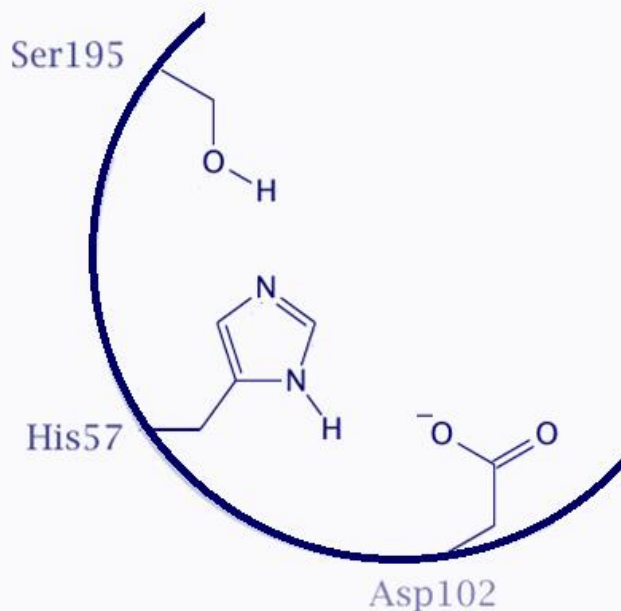
Reaction coordinate diagram comparing enzyme-catalyzed and uncatalyzed reactions



جایگاه فعال آنزیم



جایگاه فعال

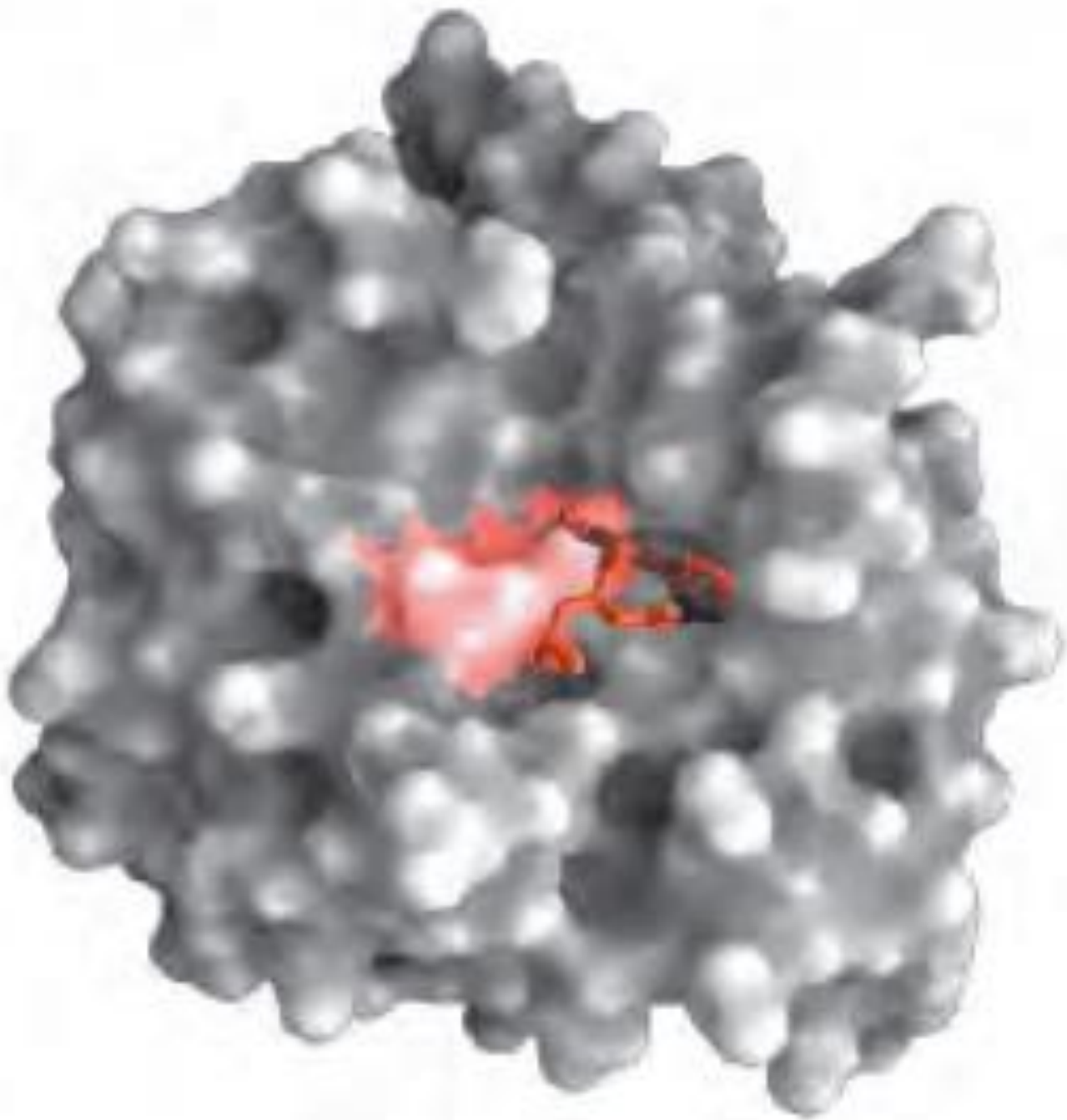


❖ ناحیه‌ای از آنزیم

که در کاتالیز

واکنش نقش دارد.

❖ آرایش فضایی جایگاه فعال بسیار مهم است.





جایگاه فعال

❖ جایگاه اتصال

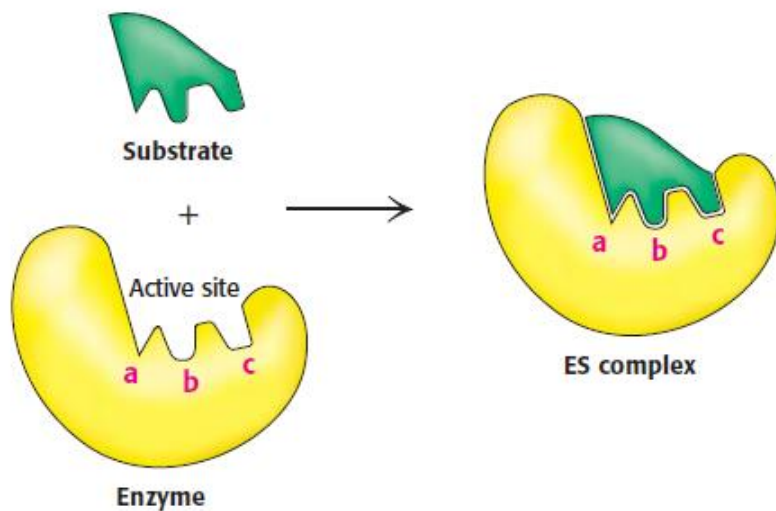
❖ جایگاه کاتالیز



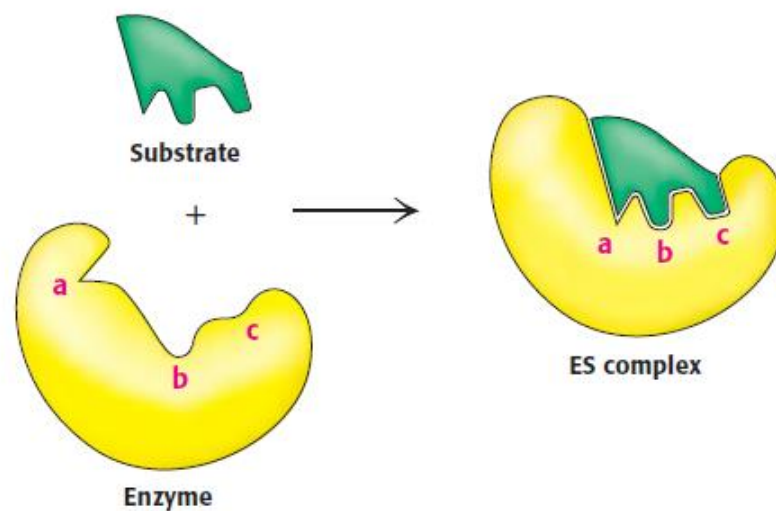
چگونگی انجام واکنش آنزیمی

❖ نظریه قفل و کلید (مدل فشار)

❖ نظریه قالب القاء شده (مدل کوشلاند)



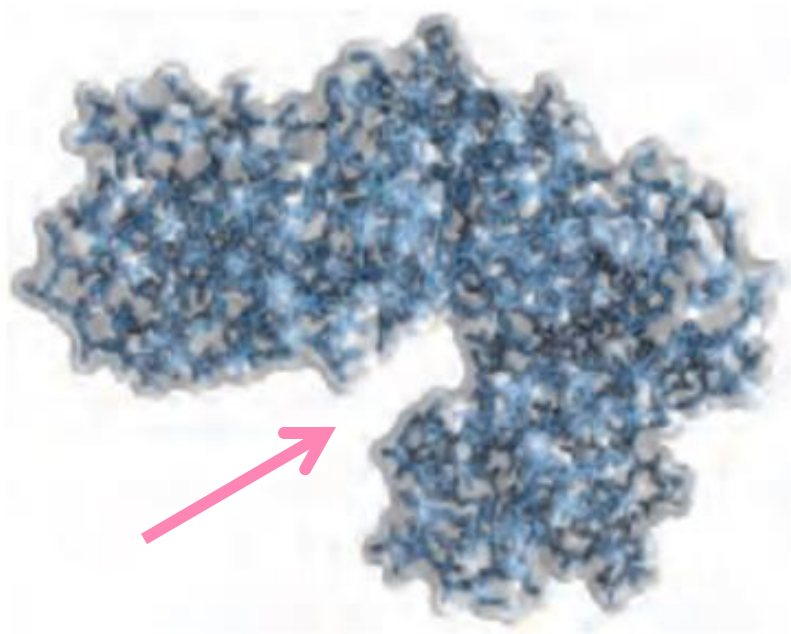
نظریه قفل و کلید (مدل فیشر)



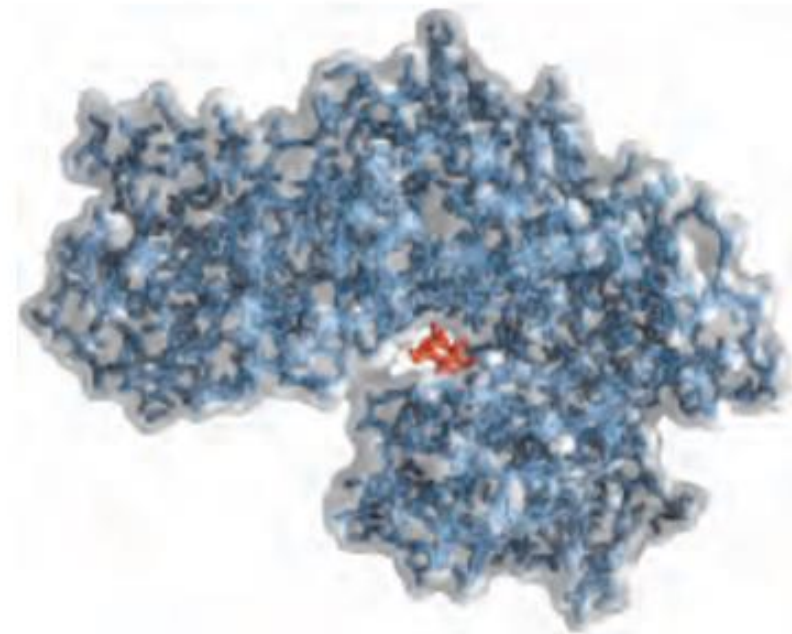
نظریه قالب القاء شده (مدل کوشلاند)



نظریه قالب القاء شده (مدل کوشلاند)



آنزیم



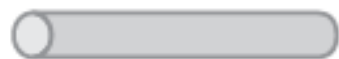
آنزیم + سوبسترا

چگونگی انجام واکنش آنزیمی

- ❖ قسمت اعظم انرژی لازم جهت افزایش سرعت واکنش آنزیمی توسط **پیوند یونی** و **تعامل‌های ضعیف** از جمله میان‌کنش آب‌گریز و پیوند هیدروژنی بین آنزیم و سوبسترا تامین می‌شود. برخی از این میان‌کنش‌ها در حالت گذار اتفاق می‌افتد که پیامد آن تثبیت حالت گذار است.
- ❖ اگرچه تعدادی میان‌کنش ضعیف به هنگام ایجاد کمپلکس ES بین آنزیم و سوبسترا برقرار می‌شود اما میان‌کنش‌های بین آنزیم و سوبسترا هنگامی که سوبسترا به **حالت گذار** می‌رسد کامل می‌شود.
- ❖ انرژی رها شده از ایجاد این میان‌کنش‌ها که به آن **انرژی اتصال** می‌گویند انرژی لازم جهت رسیدن به **حالت گذار** را فراهم می‌کند.



(a) No enzyme



Substrate
(metal stick)



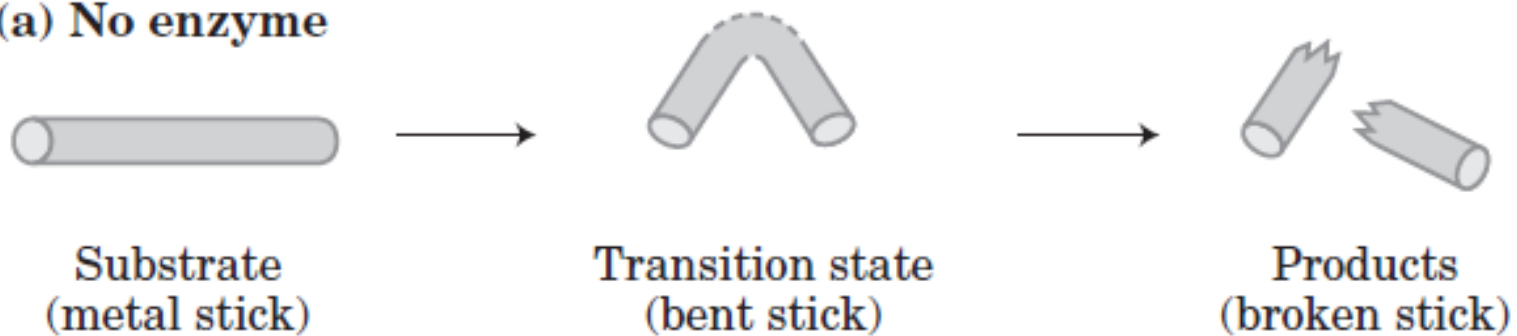
Transition state
(bent stick)



Products
(broken stick)



(a) No enzyme



(b) Enzyme complementary to transition state



سازوکارهای مورد استفاده آنزیم‌ها جهت کاتالیز

❖ کاتالیز به واسطه همجواری مواد اولیه

سازوکارهای مورد استفاده آنزیم‌ها جهت کاتالیز

❖ کاتالیز به واسطه همجواری مواد اولیه

❖ کاتالیز اسیدی – بازی (انتقال H^+) که در ایجاد نوکلئوفیل و الکتروفیل قوی‌تر در

واکنش آنزیمی نقش دارد

سازوکارهای مورد استفاده آنزیم‌ها جهت کاتالیز

❖ کاتالیز به واسطه همجواری مواد اولیه

❖ کاتالیز اسیدی – بازی (انتقال H^+) که در ایجاد نوکلئوفیل و الکتروفیل قوی‌تر در

واکنش آنزیمی نقش دارد

❖ کاتالیز به واسطه ایجاد کشش در سوبسترا

سازوکارهای مورد استفاده آنزیم‌ها جهت کاتالیز

❖ کاتالیز به واسطه همجواری مواد اولیه

❖ کاتالیز اسیدی – بازی (انتقال H^+) که در ایجاد نوکلئوفیل و الکتروفیل قوی‌تر در

واکنش آنزیمی نقش دارد

❖ کاتالیز به واسطه ایجاد کشش در سوبسترا

❖ کاتالیز توسط ایجاد پیوند کووالان

سازوکارهای مورد استفاده آنزیم‌ها جهت کاتالیز

✓ کاتالیز به واسطه همجواری مواد اولیه

✓ کاتالیز اسیدی – بازی (انتقال H^+) که در ایجاد نوکلئوفیل و الکتروفیل قوی‌تر در

واکنش آنزیمی نقش دارد

✓ کاتالیز به واسطه ایجاد کشش در سوبسترا

✓ کاتالیز توسط ایجاد پیوند کووالان

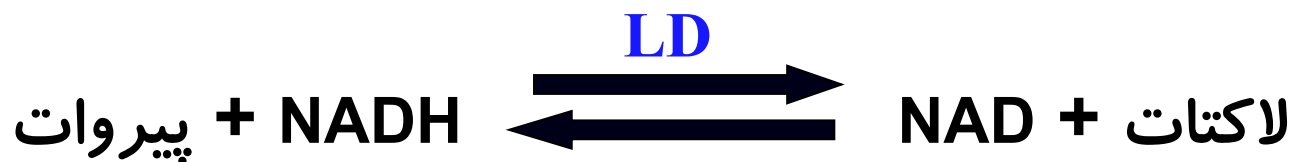
ایزوآنزیم

ایزوآنزیم

- ❖ اشکال مختلف یک آنزیم
- ❖ بیش تر آن ها دارای زیرواحدهای مختلف هستند
- ❖ جداسازی توسط الکتروفورز
- ❖ استفاده جهت تشخیص افتراقی برخی از بیماری ها

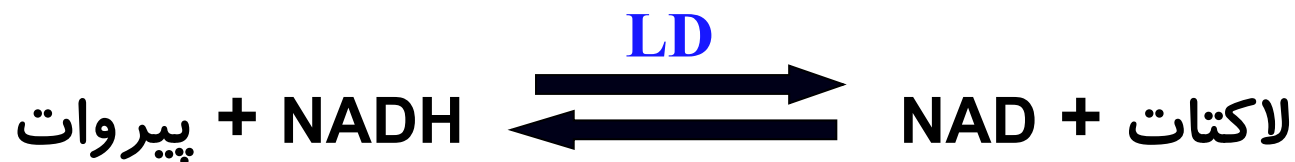


آنزیم لاکتات دهیدروژناز





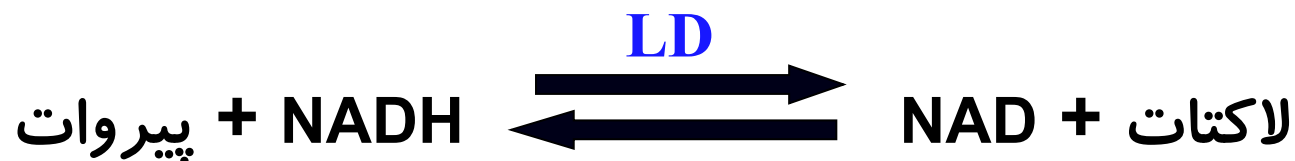
مشخصات آنزیم لاکتات دهیدروژناز



❖ دارای چهار زیر واحد



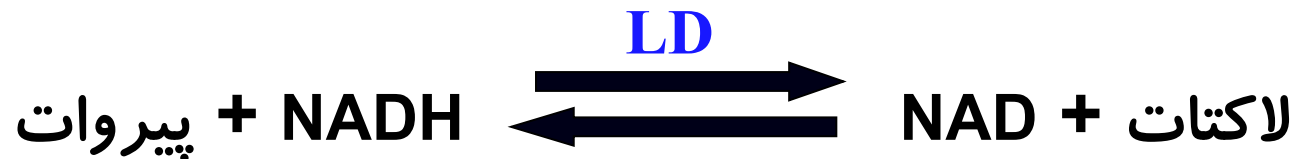
مشخصات آنزیم لاکتات دهیدروژناز



❖ دارای چهار زیر واحد

❖ زیر واحدها از دو نوع H یا M هستند

مشخصات آنزیم لاکتات دهیدروژناز



❖ دارای چهار زیر واحد

❖ زیر واحدها از دو نوع H یا M هستند

❖ آنزیم لاکتات دهیدروژناز دارای پنج ایزوآنزیم است



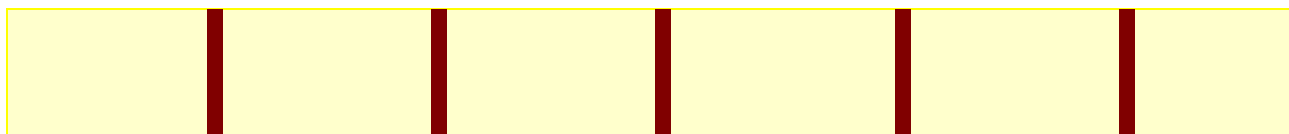
ساختار ایزوآنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز

❖ LD ₁	HHHH
❖ LD ₂	HHHM
❖ LD ₃	HHMM
❖ LD ₄	HMMM
❖ LD ₅	MMMM



الگوی الکتروفورز ایزوآنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز

- کاتد



+ آند

LD₅

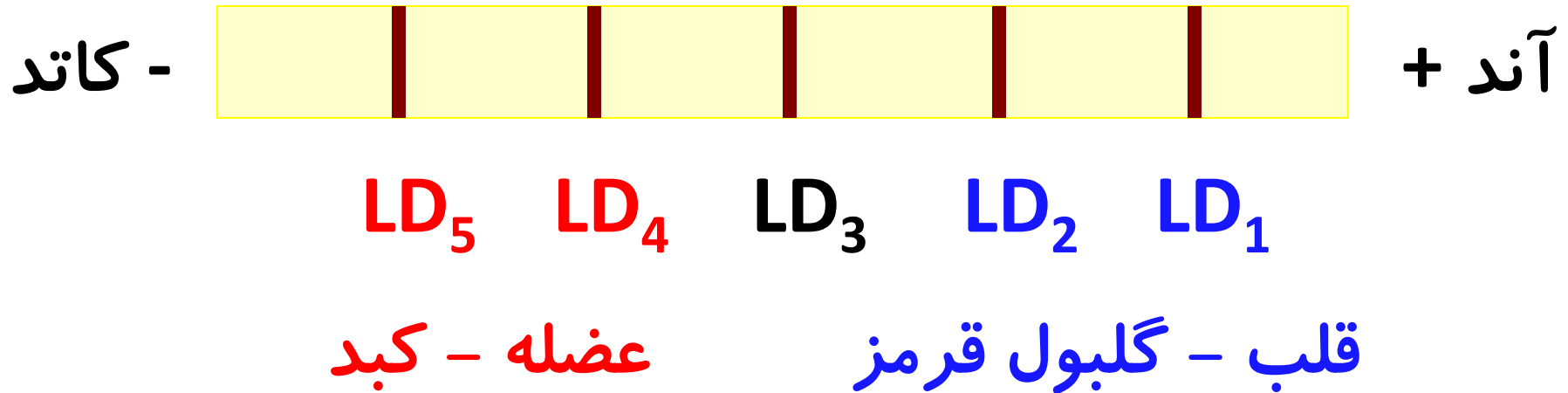
LD₄

LD₃

LD₂

LD₁

الگوی الکتروفورز ایزوآنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز



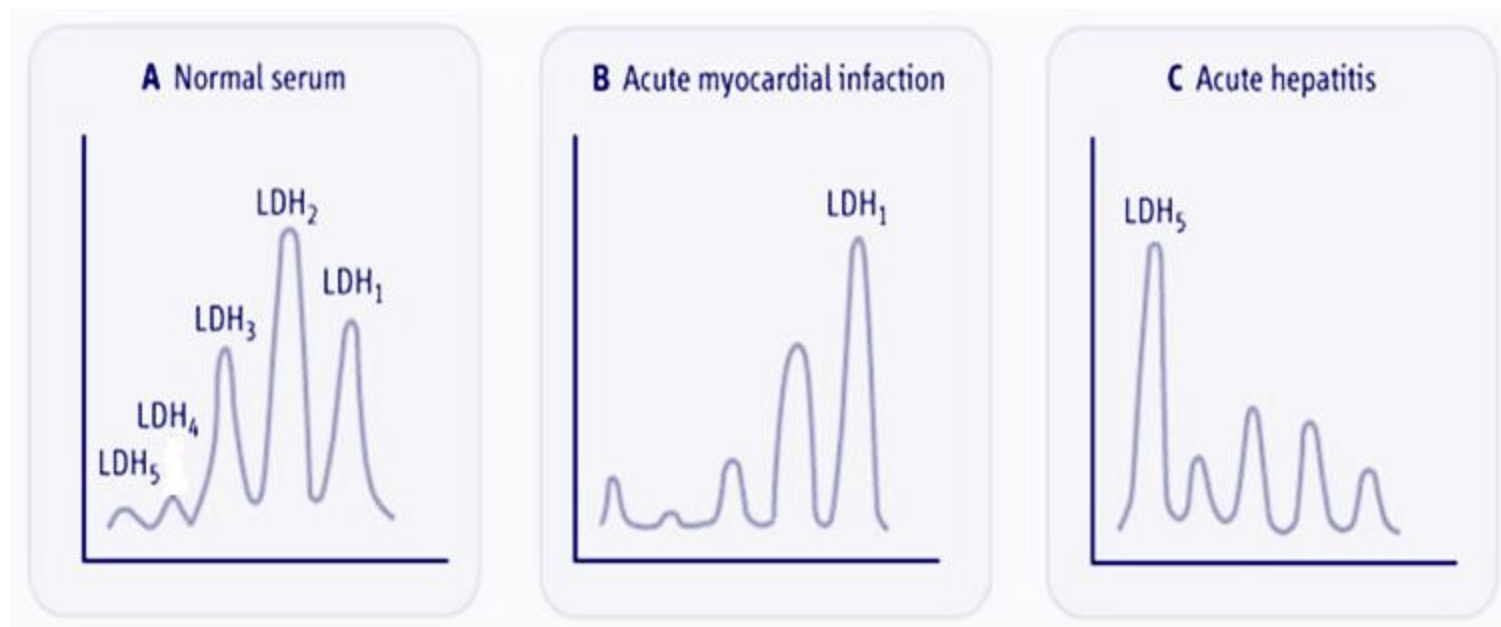
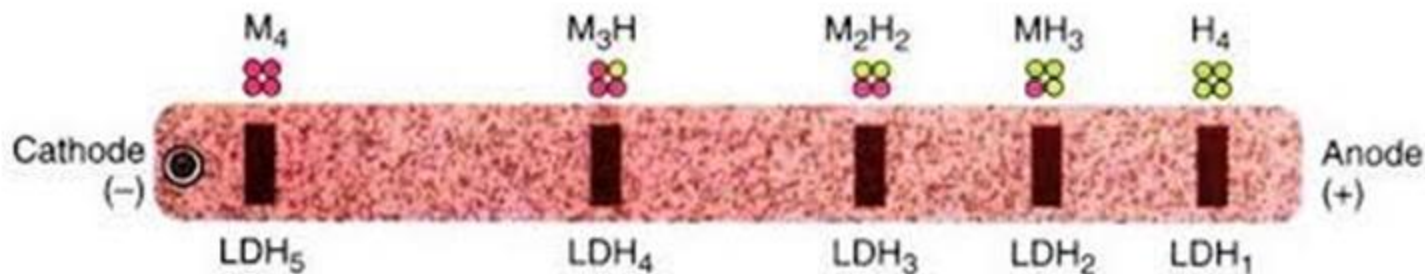

$$\begin{array}{c} \text{COO}^- \\ | \\ \text{C}=\text{O} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{COO}^- \\ | \\ \text{H}-\text{C}-\text{OH} \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{NAD}^+$$

Pyruvate Lactate





الکتروفورز ایزوآنزیم‌های لاکتات دهیدروژناز



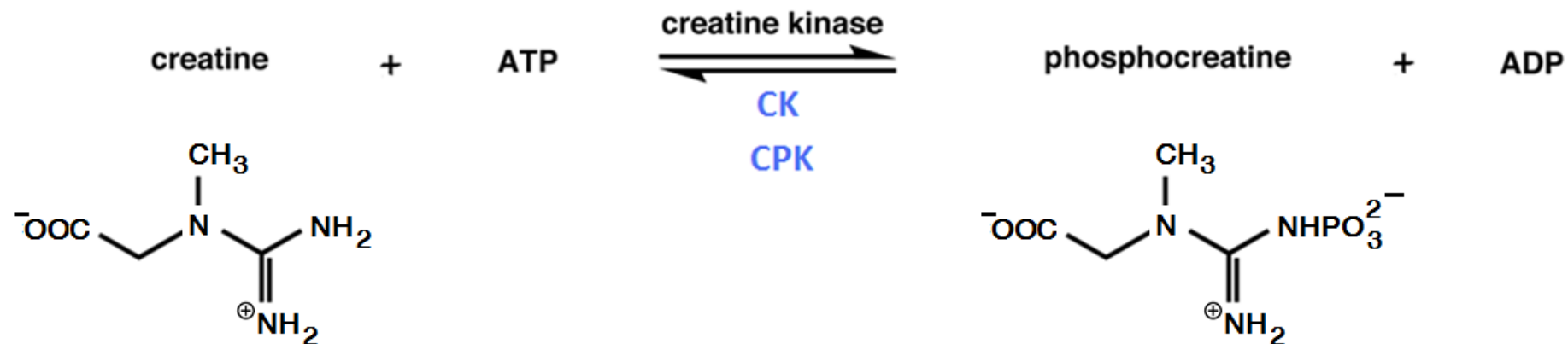


آنزیم کراتین کیناز





آنزیم کراتین کیناز





مشخصات آنزیم کراتین کیناز



➤ دارای دو زیر واحد



مشخصات آنزیم کراتین کیناز



➤ دارای دو زیرواحد

➤ زیرواحدها از دو نوع B یا M هستند

مشخصات آنزیم کراتین کیناز



➤ دارای دو زیرواحد

➤ زیرواحدها از دو نوع B یا M هستند

➤ آنزیم کراتین کیناز دارای سه ایزوآنزیم است



ساختار ایزوآنزیم‌های کراتین کیناز

❖ CK_1	BB	مغز و تیروئید
❖ CK_2	MB	قلب
❖ CK_3	MM	عضلات اسکلتی



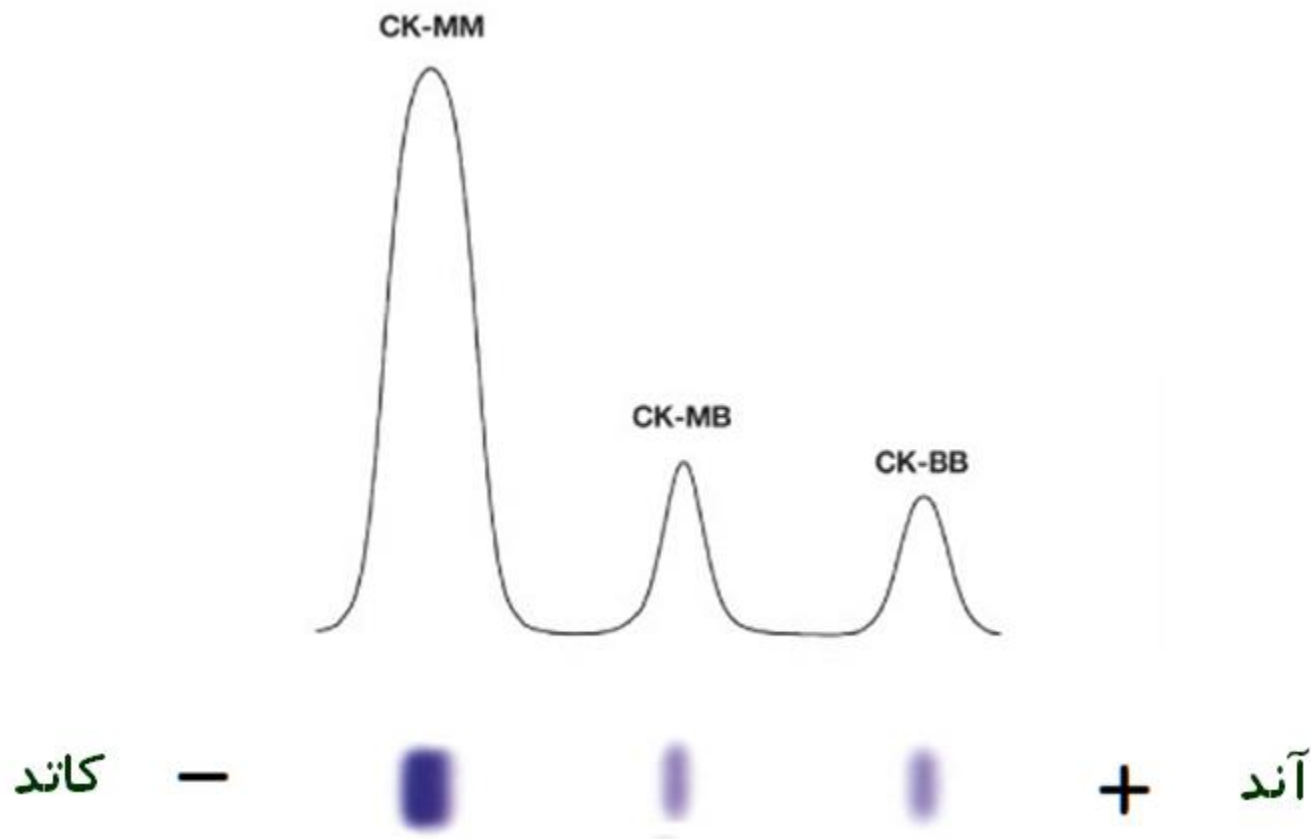
ساختار ایزوآنزیم‌های کراتین کیناز

❖ CK_1	BB	مغز و تیروئید
❖ CK_2	MB	قلب
❖ CK_3	MM	عضلات اسکلتی

آنزیم کراتین کیناز **اولین** آنزیمی است که افزایش آن در **سکته قلبی در خون** مشاهده می‌شود



الگوی الکتروفورز ایزوآنزیمهای کراتین کیناز





آنزیم‌های خون

❖ آنزیم‌های اختصاصی

❖ آنزیم‌های غیر اختصاصی



کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز



کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز
اختلالات کبدی - صفراوی از جمله یرقان انسدادی، بیماری‌های استخوانی	ALP	الکالین فسفاتاز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز
اختلالات کبدی - صفراوی از جمله یرقان انسدادی، بیماری‌های استخوانی	ALP	الکالین فسفاتاز
اختلالات کبدی - صفراوی	5' - NT	۵' - نوکلئوتیداز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز
اختلالات کبدی - صفراوی از جمله یرقان انسدادی، بیماری‌های استخوانی	ALP	الکالین فسفاتاز
اختلالات کبدی - صفراوی	5' - NT	۵' - نوکلئوتیداز
اختلالات کبدی - صفراوی، مصرف الکل	GGT	گاما گلو تامل ترانسفراز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز
اختلالات کبدی - صفراوی از جمله یرقان انسدادی، بیماری‌های استخوانی	ALP	الکالین فسفاتاز
اختلالات کبدی - صفراوی	5' - NT	۵' - نوکلئوتیداز
اختلالات کبدی - صفراوی، مصرف الکل	GGT	گاما گلو تامل ترانسفراز
سرطان پروستات	ACP	اسید فسفاتاز

کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز
اختلالات کبدی - صفراوی از جمله یرقان انسدادی، بیماری‌های استخوانی	ALP	الکالین فسفاتاز
اختلالات کبدی - صفراوی	5' - NT	۵' - نوکلئوتیداز
اختلالات کبدی - صفراوی، مصرف الکل	GGT	گاما گلو تامیل ترانسفراز
سرطان پروستات	ACP	اسید فسفاتاز
التهاب لوزالمعده (پانکراتیت) حاد، زخم معده	-	آمیلاز

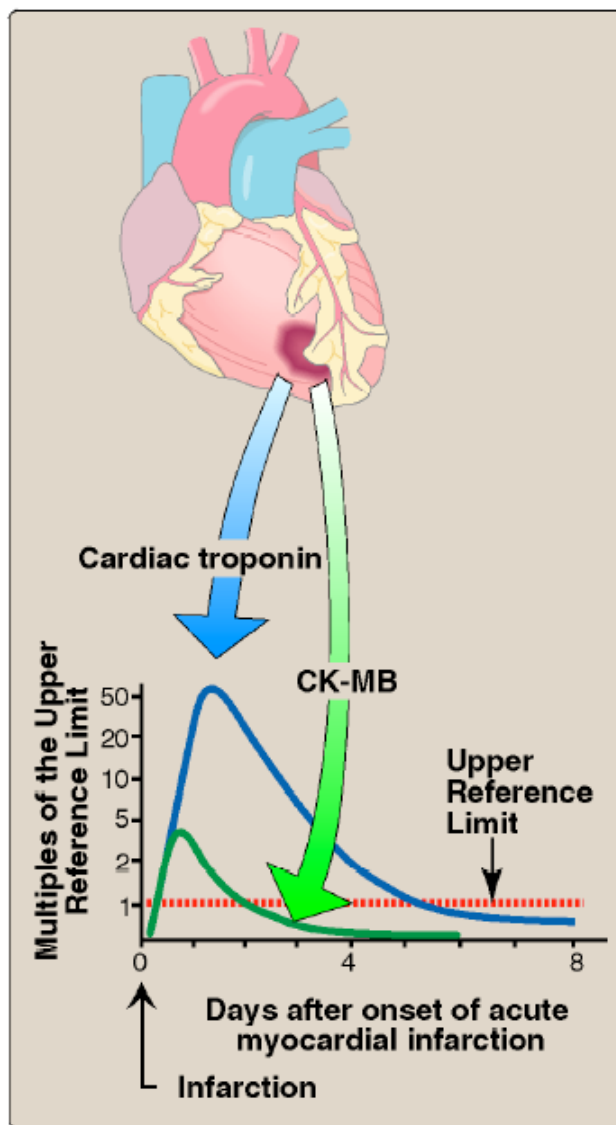
کاربرد	علامت	آنزیم
سکته قلبی، همولیز، بیماری‌های کبدی	LD (LDH)	لاکتات دهیدروژناز
سکته قلبی، بیماری‌های عضلانی، تزریقات مکرر عضلانی	CK (CPK)	کراتین کیناز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت، سکته قلبی	AST (GOT)	آسپارات آمینوترانسفراز
بیماری‌های پارانشیم کبدی از جمله هپاتیت	ALT (GPT)	آلانین آمینوترانسفراز
اختلالات کبدی - صفراوی از جمله یرقان انسدادی، بیماری‌های استخوانی	ALP	الکالین فسفاتاز
اختلالات کبدی - صفراوی	5' - NT	۵' - نوکلئوتیداز
اختلالات کبدی - صفراوی، مصرف الکل	GGT	گاما گلو تامل ترانسفراز
سرطان پروستات	ACP	اسید فسفاتاز
التهاب لوزالمعده (پانکراتیت) حاد، زخم معده	-	آمیلاز
التهاب لوزالمعده (پانکراتیت) حاد	-	لیپاز

تشخیص سکته قلبی

- ❖ آنزیم کراتین کیناز و آنزیم لاکتات دهیدروژناز هر دو در سکته قلبی افزایش می‌یابند.
- ❖ کراتین کیناز اولین آنزیمی است که پس از سکته قلبی حاد افزایش آن در خون مشاهده می‌شود.
- ❖ علاوه بر این دو آنزیم، پروتئین تروپونین I قلبی (cTPI) نیز در سکته قلبی افزایش می‌یابد. تروپونین I قلبی نسبت به آسیب بافت قلب دارای حساسیت و ویژگی بالایی است.
- ❖ تروپونین I قلبی یکی از مناسب‌ترین مارک‌های تشخیص سکته قلبی است.
- ❖ تروپونین I قلبی علاوه بر سکته قلبی در سایر موارد آسیب عضله قلبی نیز ممکن است افزایش یابد.



تشخیص سکته قلبی



کینتیک آنزیمی



کینتیک آنزیمی

مطالعه سرعت واکنش آنزیمی

و

خصوصیات آنزیم

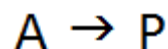


سرعت واکنش

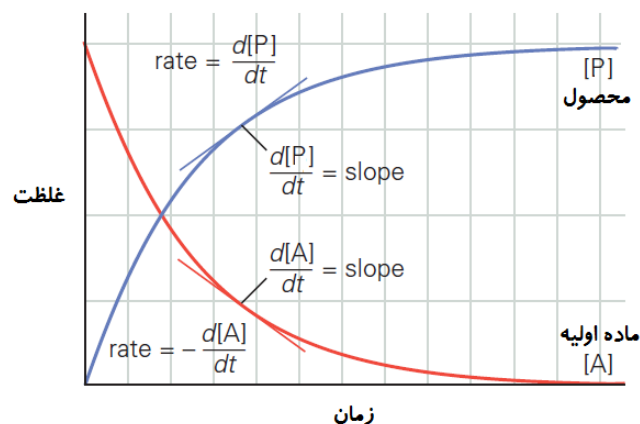
تغییر غلظت محصول واکنش یا مواد اولیه بر واحد زمان

سرعت واکنش

تغییر غلظت محصول واکنش یا مواد اولیه بر واحد زمان

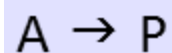


$$\text{سرعت واکنش} = -\frac{d[A]}{dt} = \frac{d[P]}{dt}$$





سرعت واکنش



$$\text{rate} \propto [A]$$

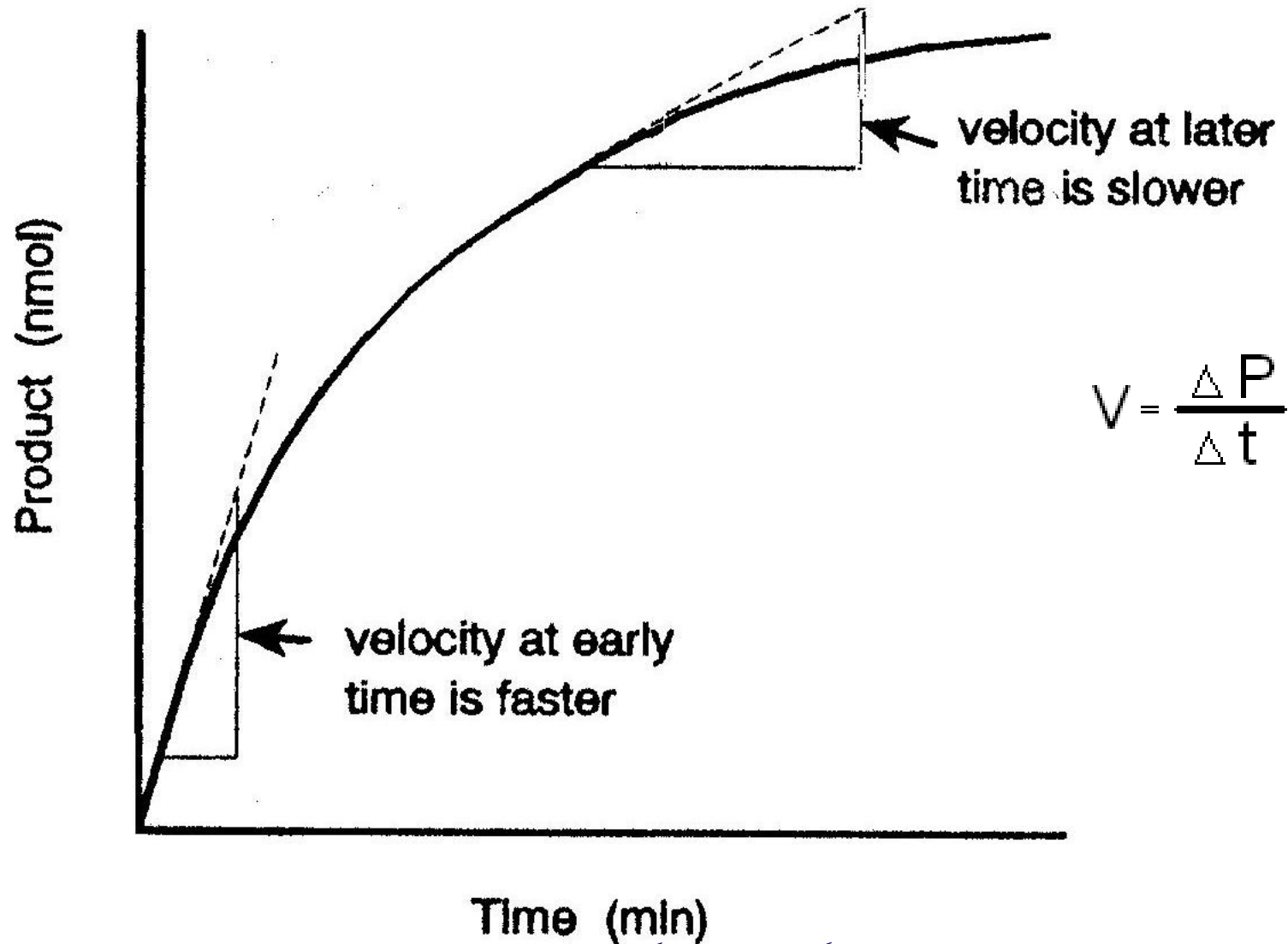
$$\text{سرعت واکنش} = k[A]$$

ثابت سرعت واکنش

معادله سرعت

واکنش درجه اول

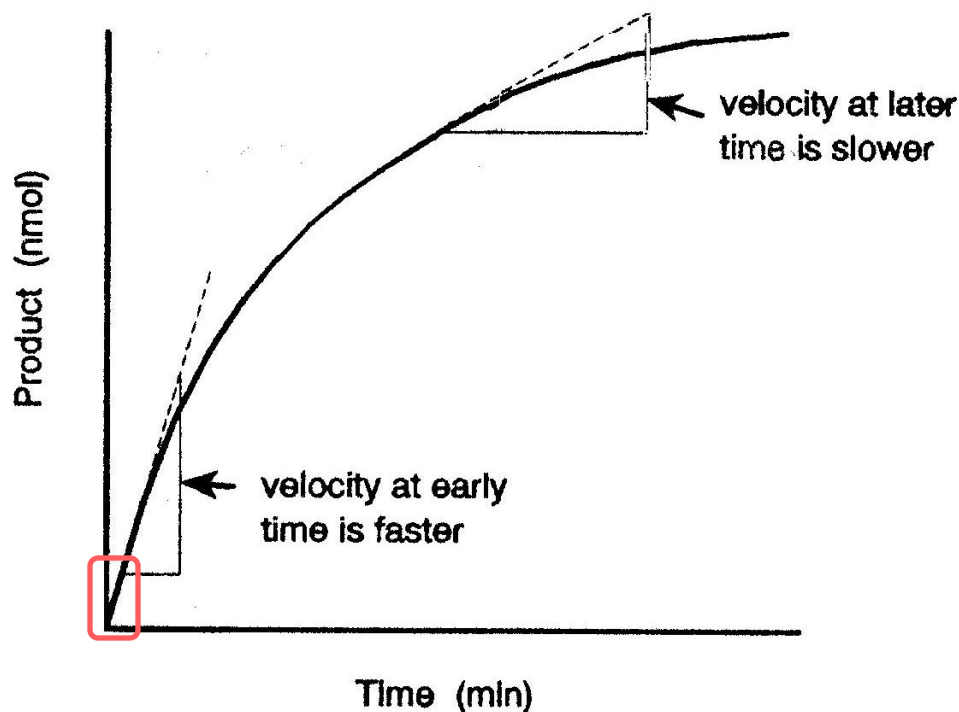
منحنی مقدار محصول تولید شده نسبت به زمان در یک واکنش آنزیمی





سرعت اولیه واکنش آنزیمی

شیب منحنی محصول - زمان در ابتدای واکنش (نزدیک زمان صفر)





واحد بین‌المللی فعالیت آنزیم (I.U)

مقداری از آنزیم که در مدت **یک دقیقه** در شرایط

مطلوب دما و pH بتواند **یک میکرومول سوبسترا** را به

محصول تبدیل کند



واحد کاتال

مقداری از آنزیم که در مدت **یک ثانیه** در شرایط مطلوب

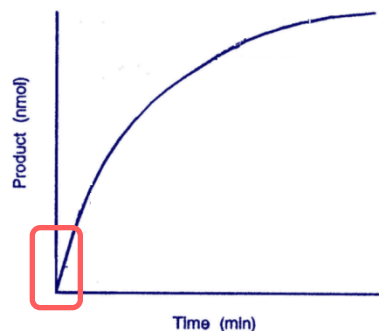
دما و pH بتواند **یک مول سوبسترا** را به محصول

تبدیل کند



سنجش فعالیت آنزیم

- اندازه‌گیری مقدار محصول تولید شده یا سوبسترای مصرف شده پس از یک زمان

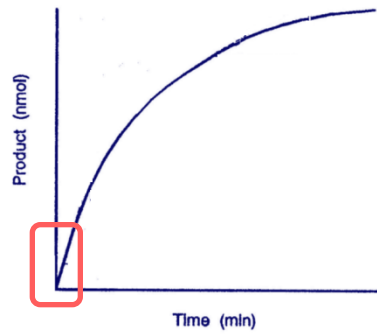


$$V = \frac{\Delta P}{\Delta t}$$

مشخص

سنجش فعالیت آنزیم

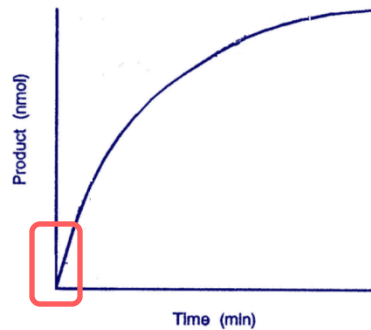
- اندازه‌گیری مقدار محصول تولید شده یا سوبسترای مصرف شده پس از یک زمان



$$V = \frac{\Delta P}{\Delta t}$$

مشخص

- اندازه‌گیری مقدار محصول تولید شده یا سوبسترای مصرف شده به صورت پیوسته یا



کینیتیک



واحد بین‌المللی فعالیت آنزیم (I.U)

مقداری از آنزیم که در مدت **یک دقیقه** در شرایط

مطلوب دما و pH بتواند **یک میکرومول سوبسترا** را به

محصول تبدیل کند



۲۰۰۰ میکرومول از سوبسترا در مدت ۴ دقیقه توسط آنزیمی در

شرایط معین به محصول تبدیل می شود. فعالیت آنزیم چند I.U است؟



۲۰۰۰ میکرومول از سوبسترا در مدت ۴ دقیقه توسط آنزیمی در

شرایط معین به محصول تبدیل می شود. فعالیت آنزیم چند I.U است؟

$$\text{I.U} = \frac{2000}{4} = 500 \text{ } \mu\text{mol/min}$$

فعالیت مولکولی

- ❖ فعالیت مولکولی (عدد برگشت پذیری) یا عدد نوآرایی یا نوسازی (T.O.N)، عبارت از تعداد مولکول‌هایی از سوبسترا است که در واحد زمان توسط یک مولکول آنزیم به محصول تبدیل می‌شوند.
- ❖ با توجه به این که نسبت مولی و مولکولی یکسان هستند، لذا فعالیت مولکولی یا عدد نوآرایی را می‌توان به صورت نسبت مولی نیز بیان کرد.

فعالیت مولکولی

❖ **فعالیت مولکولی (عدد برگشت پذیری) یا عدد نوآرایی یا نوسازی (T.O.N)، عبارت از تعداد مولکول‌هایی از سوبسترا است که در واحد زمان توسط یک مولکول آنزیم به محصول تبدیل می‌شوند.**

❖ **با توجه به این که نسبت مولی و مولکولی یکسان هستند، لذا فعالیت مولکولی یا عدد نوآرایی را می‌توان به صورت نسبت مولی نیز بیان کرد.**

❖ **فعالیت مولکولی برابر با ثابت کاتالیتیک (k_{cat}) واکنش آنزیمی است. ثابت کاتالیتیک واکنش آنزیمی، ثابت سرعت مرحله‌ای از واکنش آنزیمی است که محدود کننده سرعت واکنش آنزیمی است.**

$$k_{cat} = \frac{V_m}{[E_t]}$$

V_{max} represents the maximum rate of enzymatic reaction

E_t represents the total Enzyme concentration



۸۰۰۰ مول از سوبسترا در مدت ۲ دقیقه توسط ۴ مول از آنزیمی در شرایط معین به محصول تبدیل می‌شود. T.O.N آنزیم بر حسب 1/min چند است؟



۸۰۰۰ مول از سوبسترا در مدت ۲ دقیقه توسط ۴ مول از آنزیمی در شرایط معین به محصول تبدیل می‌شود. T.O.N آنزیم بر حسب 1/min چند است؟

$$\text{T.O.N} = \frac{\frac{8000}{4}}{2} = 1000 \text{ min}^{-1}$$



Turnover Numbers, k_{cat} , of Some Enzymes

Enzyme	Substrate	k_{cat} (s^{-1})
Catalase	H_2O_2	40,000,000
Carbonic anhydrase	HCO_3^-	400,000
Acetylcholinesterase	Acetylcholine	14,000
β -Lactamase	Benzylpenicillin	2,000
Fumarase	Fumarate	800
RecA protein (an ATPase)	ATP	0.5

عوامل موثر بر فعالیت آنزیم

❖ حرارت

❖ pH

❖ مقدار آنزیم

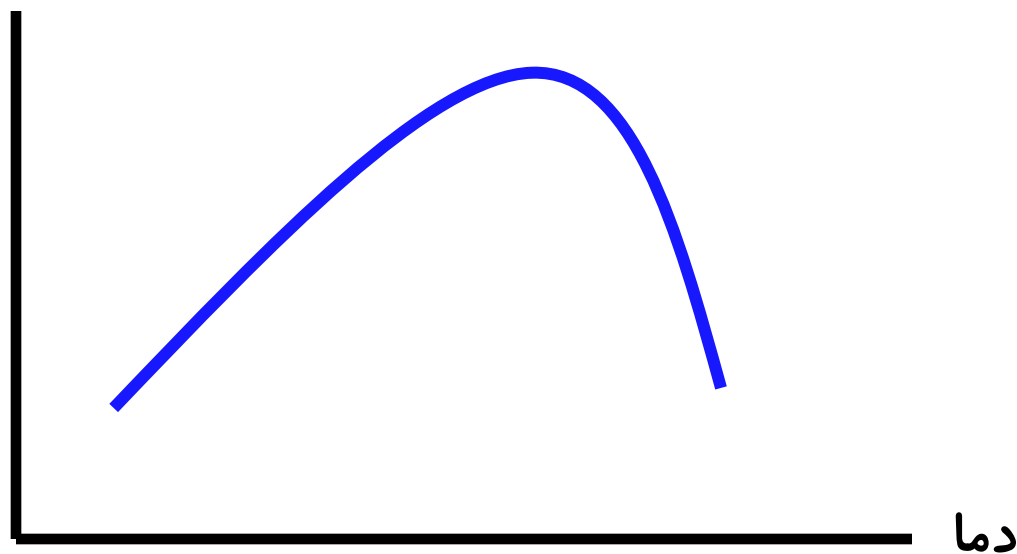
❖ مقدار سوبسترا

❖ وجود عوامل مهارکننده (بازدارنده) و فعال کننده



اثر حرارت روی واکنش آنزیمی

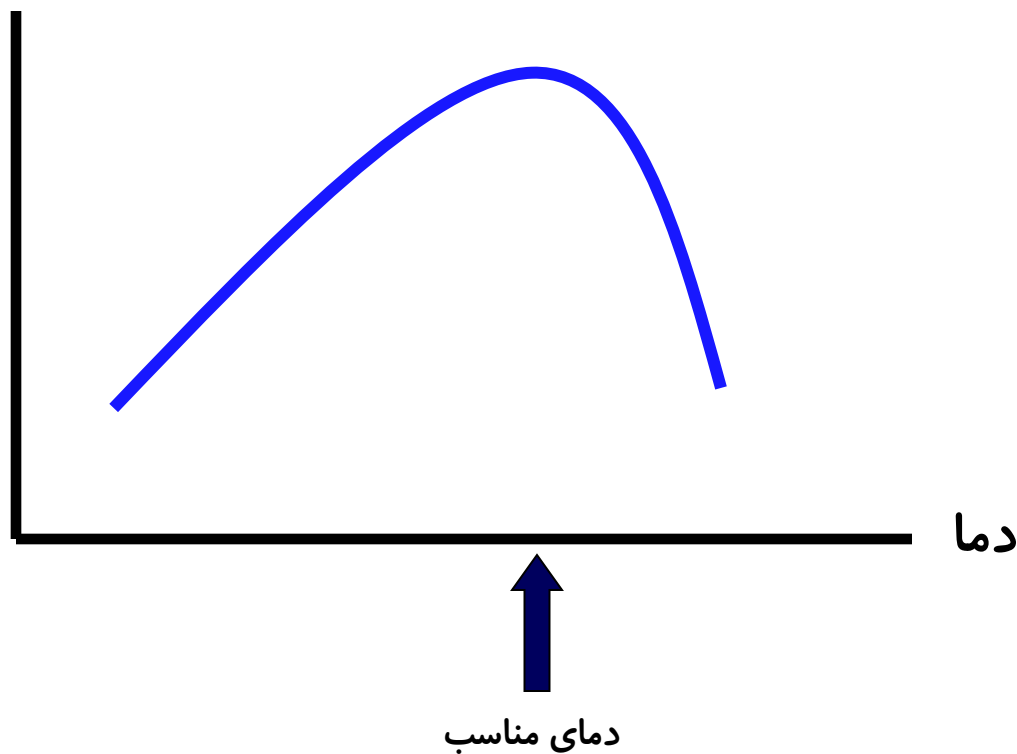
سرعت واکنش





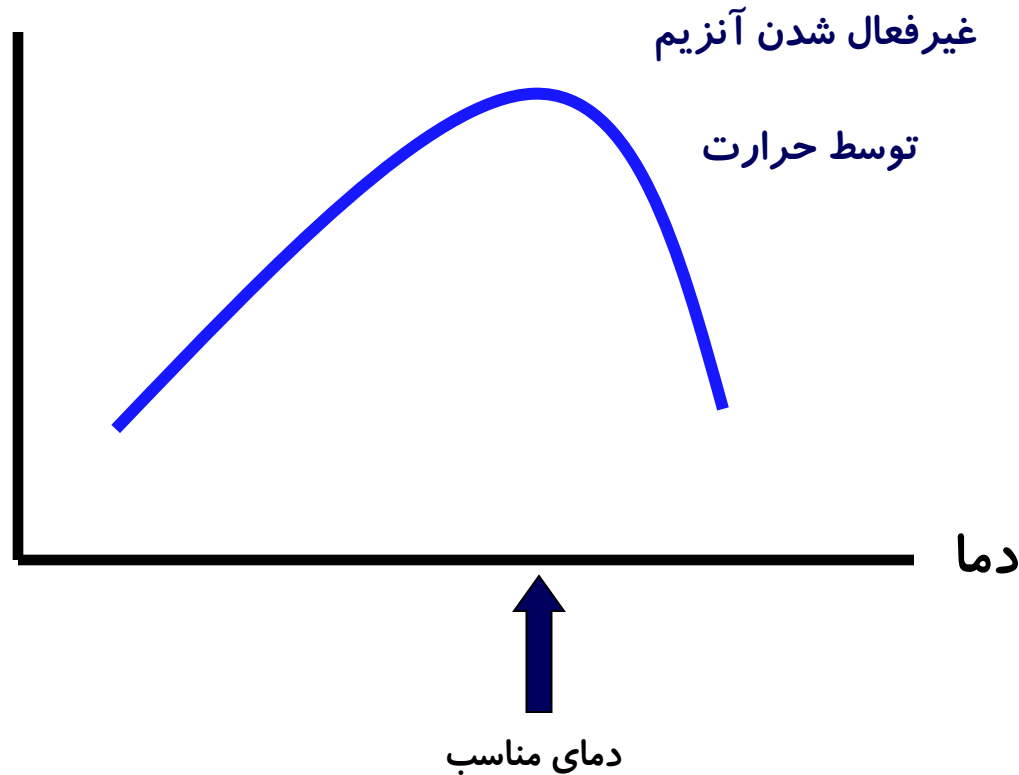
اثر حرارت روی واکنش آنزیمی

سرعت واکنش



اثر حرارت روی واکنش آنزیمی

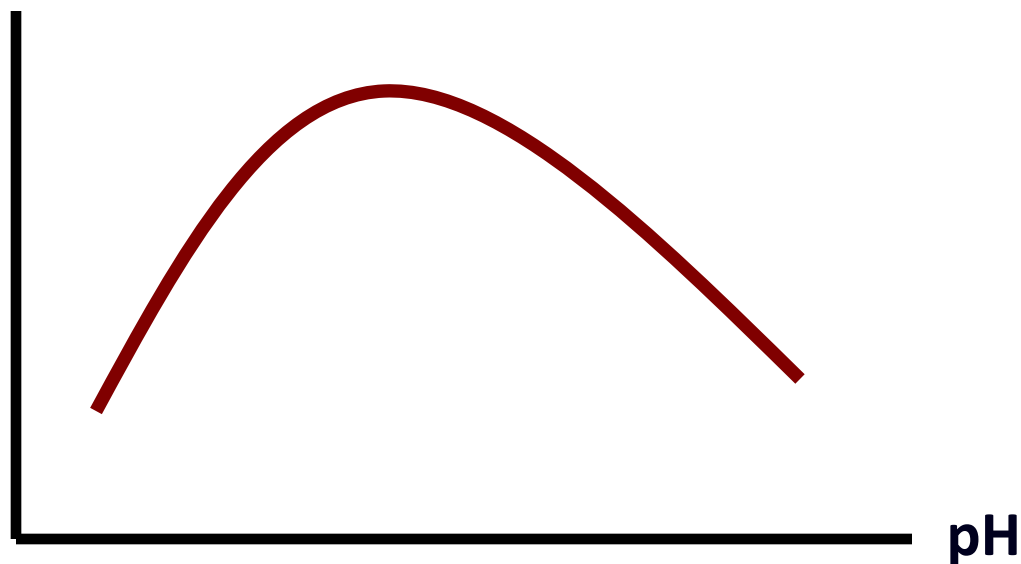
سرعت واکنش





اثر pH روی واکنش آنزیمی

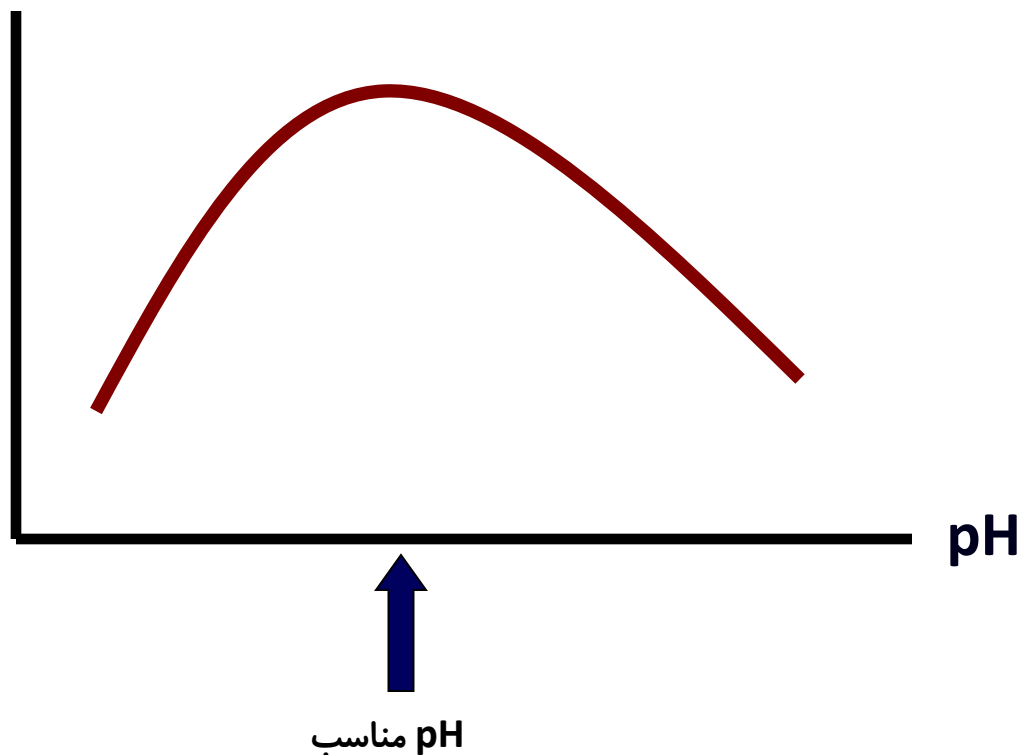
سرعت واکنش





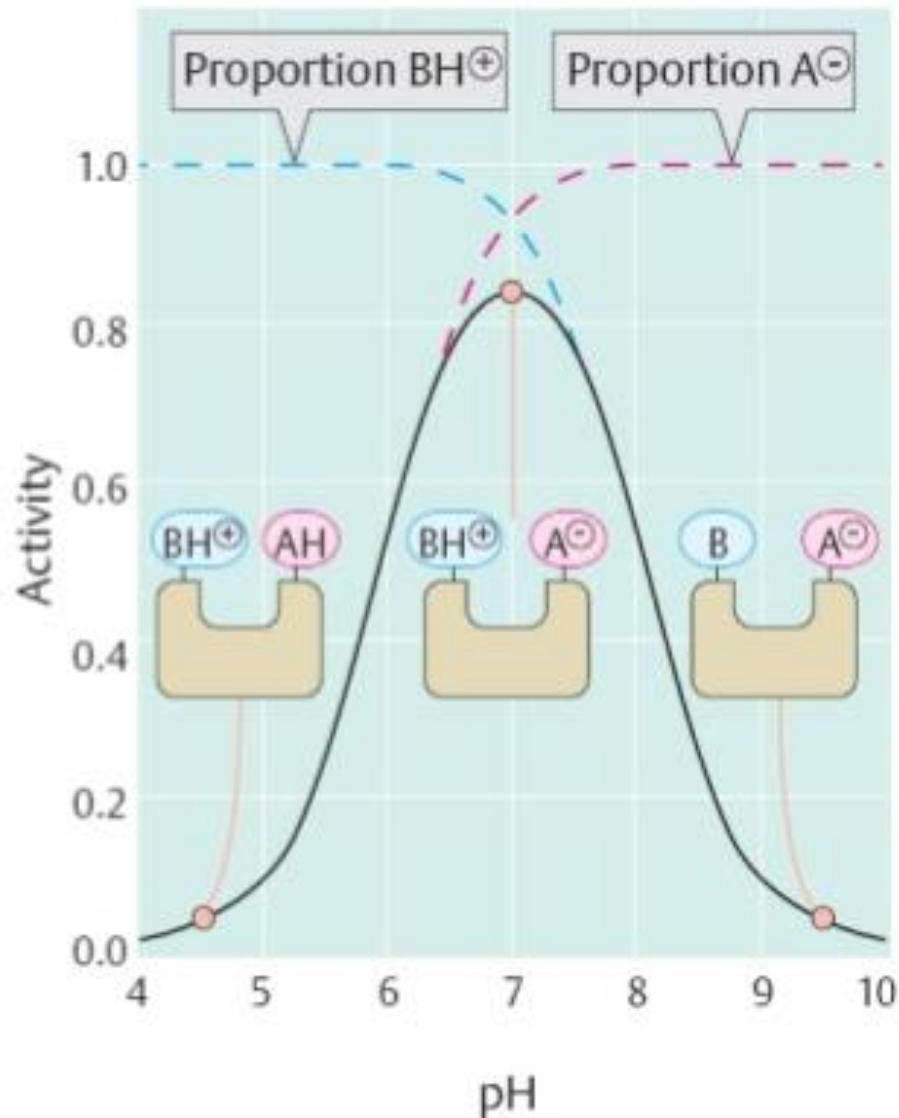
اثر pH روی واکنش آنزیمی

سرعت واکنش



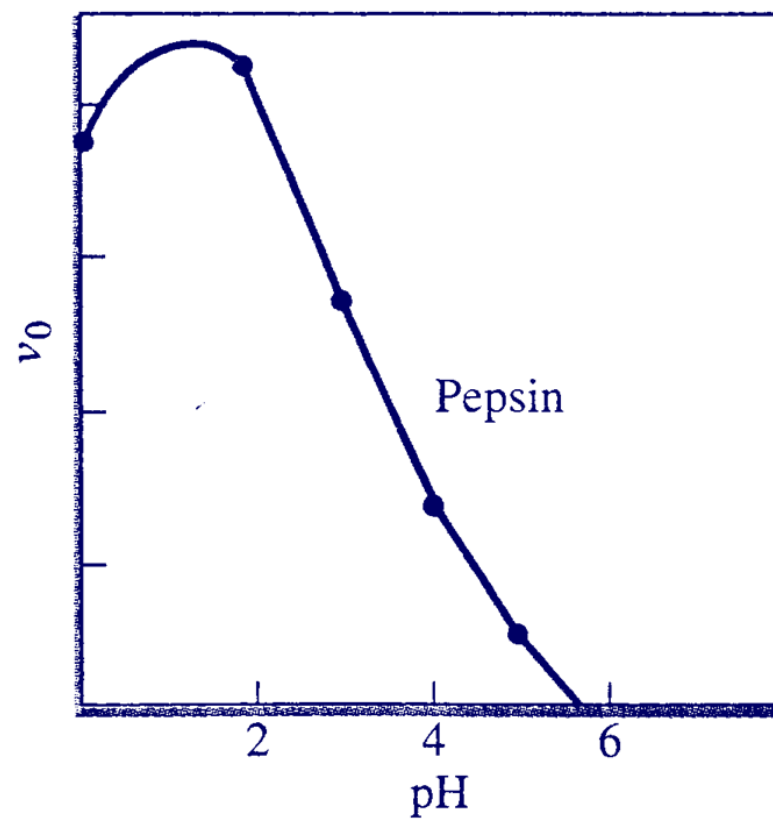
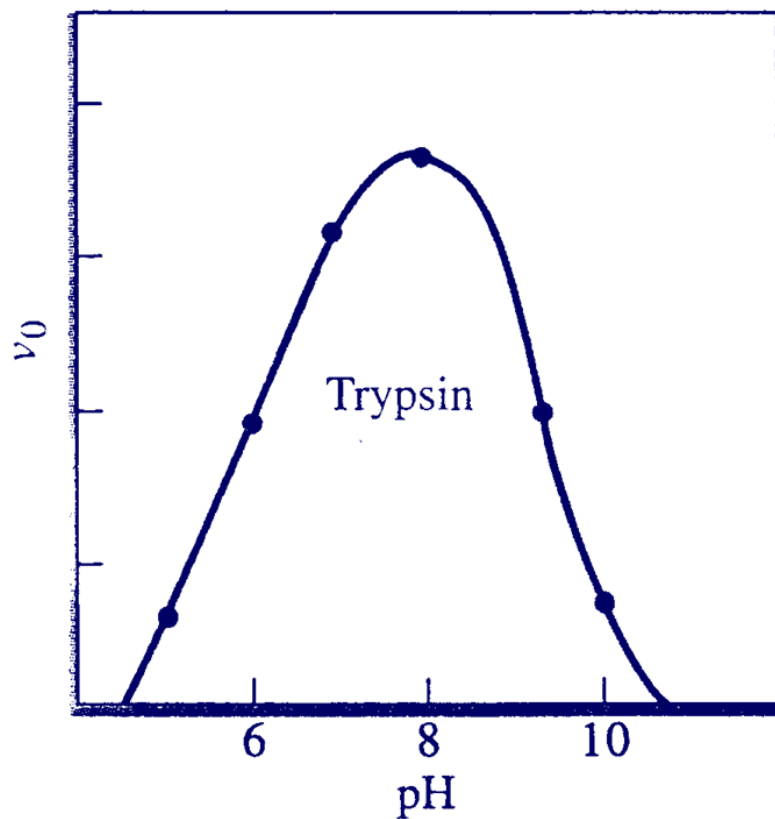


اثر pH روی واکنش آنزیمی





اثر pH روی واکنش آنزیمی



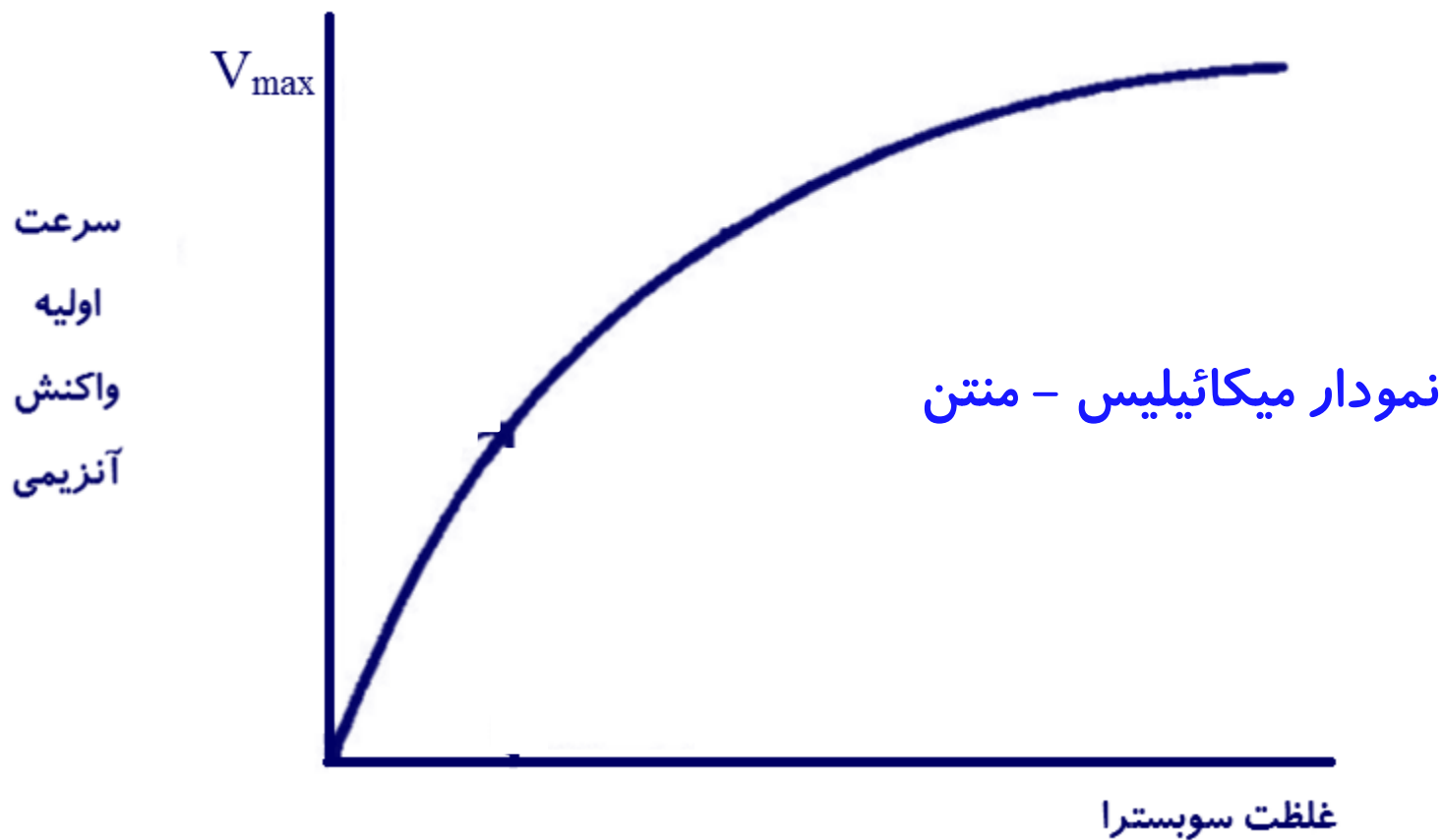


اثر مقدار آنزیم روی واکنش آنزیمی

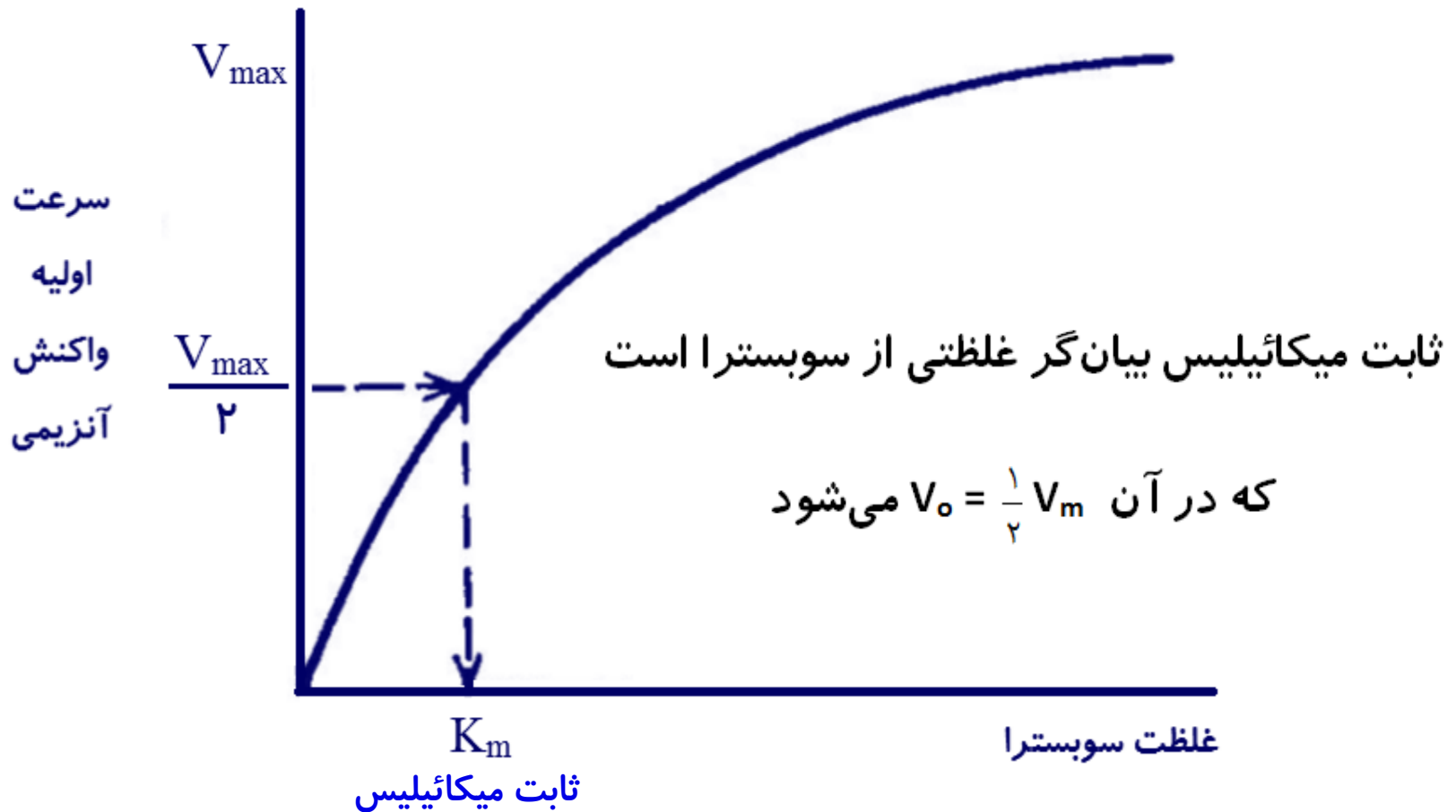




اثر مقدار سوبسترا روی واکنش آنزیمی



اثر مقدار سوبسترا روی واکنش آنزیمی



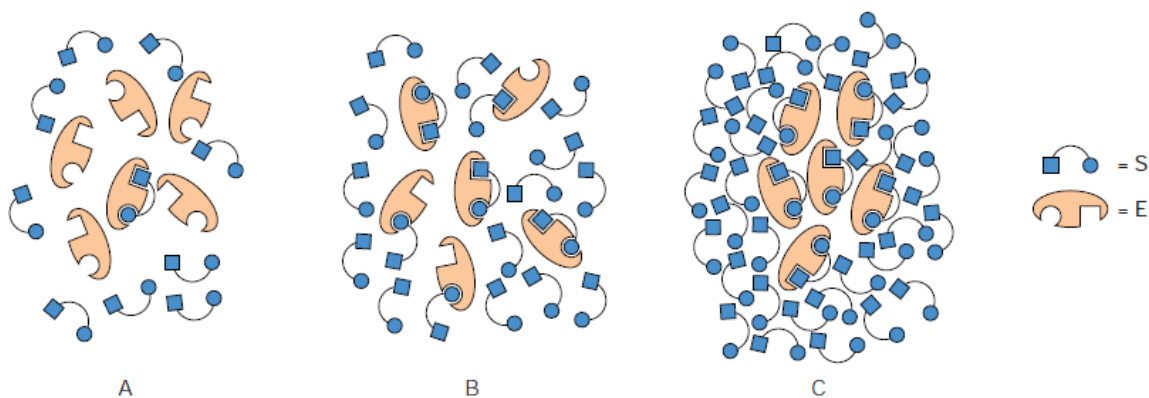
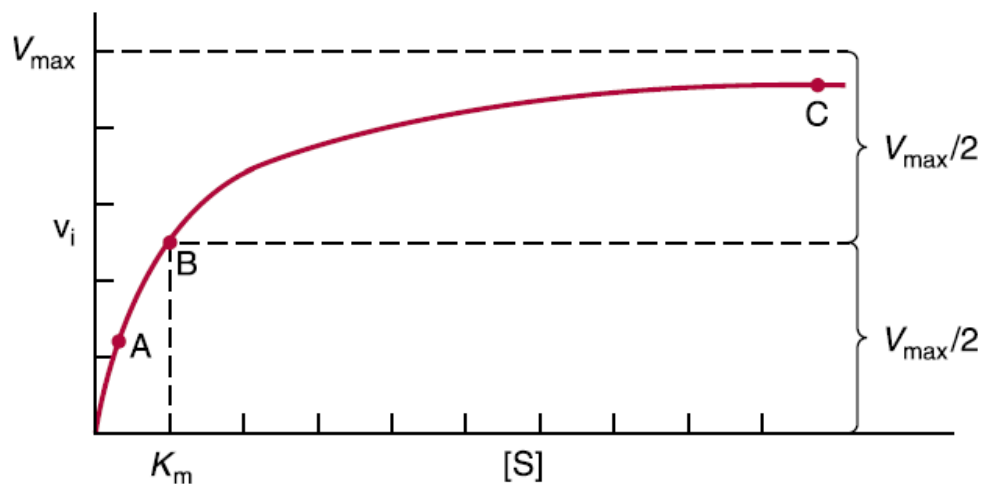


ثابت میکائیلیس (K_m) رابطه عکس با

تمایل آنزیم به سوبسترا دارد



نمودار میکائیلیس - منتن

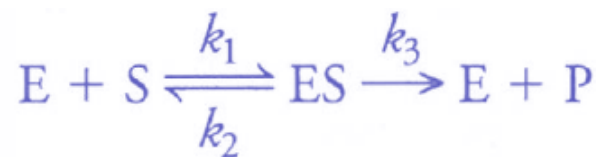
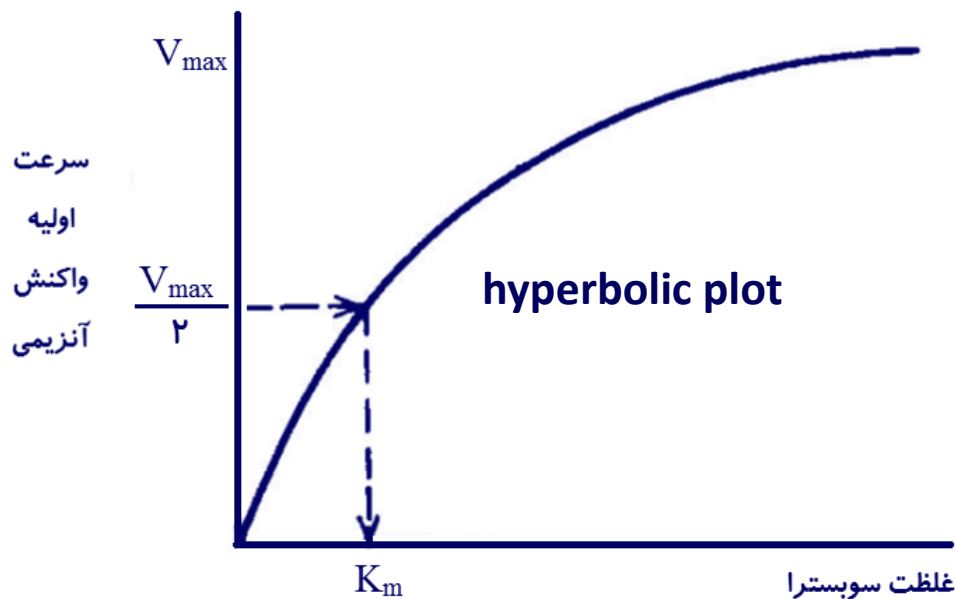




رابطه میکائیلیس - منتن



$$V_0 = \frac{V_{\max} [S]}{K_m + [S]}$$



$$K_m = \frac{k_2 + k_3}{k_1} \text{ (ثابت میکائیلیس)}$$



❖ ثابت میکائلیس – منتن (K_m) بستگی به غلظت آنزیم و سوبسترا

ندارد اما به نوع سوبسترا، دما و pH بستگی دارد.

❖ حداکثر سرعت آنزیمی (V_m) بستگی به غلظت آنزیم دارد.



اگر در یک واکنش آنزیمی غلظت سوبسترا $\frac{1}{4}$ مقدار K_m آنزیم باشد، ارتباط بین V_m و V_o چگونه است؟



اگر در یک واکنش آنزیمی غلظت سوبسترا $\frac{1}{4}$ مقدار K_m آنزیم باشد، ارتباط بین V_m و V_o چگونه است؟

$$V_o = \frac{V_m \times [S]}{K_m + [S]} = \frac{V_m \times [S]}{4[S] + [S]} \Rightarrow V_o = \frac{1}{5} V_m$$

کارایی کاتالیتیک یا ثابت ویژگی

$$\text{کارایی کاتالیتیک یا ثابت ویژگی} = \frac{k_{\text{cat}}}{K_m}$$

بهترین راه برای مقایسه توانایی کاتالیتیک آنزیم‌ها استفاده از

کارایی کاتالیتیک یا ثابت ویژگی است.



رابطه لینوور - برک

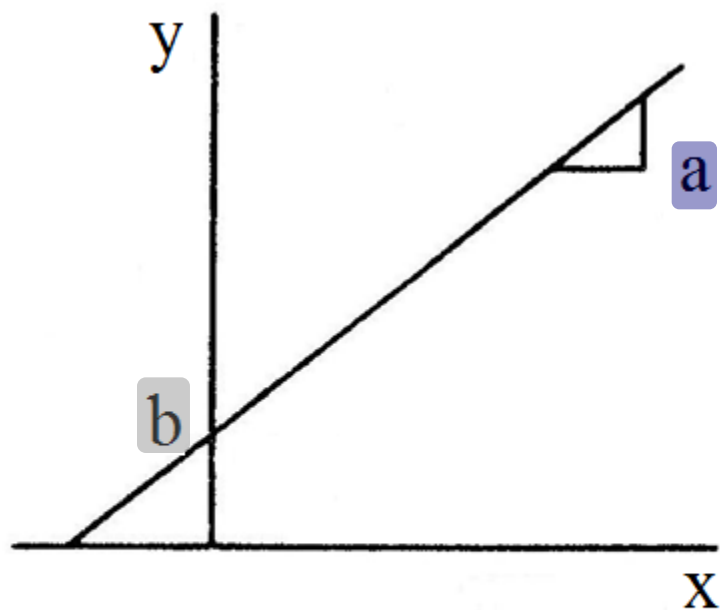
$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$



رابطه لینوور - برک

$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$

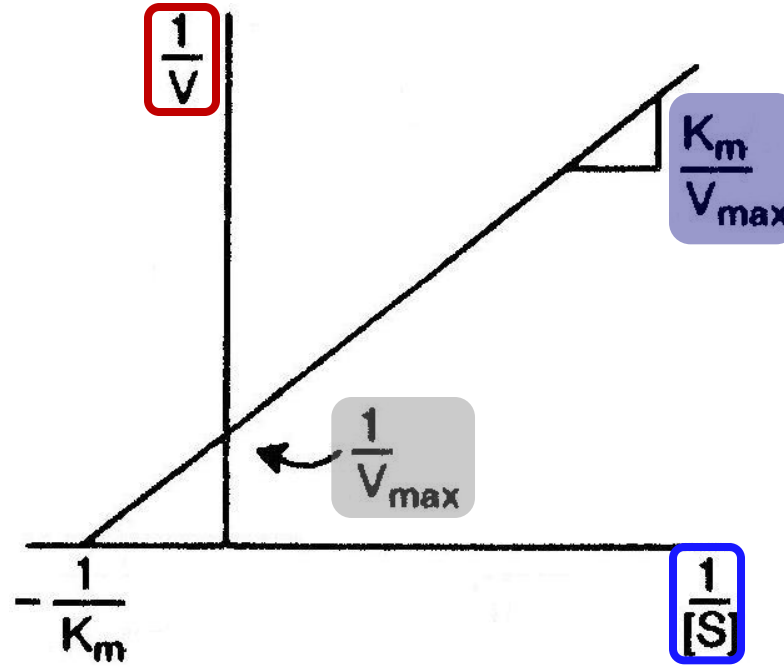
$$y = a \quad x + b$$



$$y = a x + b$$

عرض از مبداء شیب

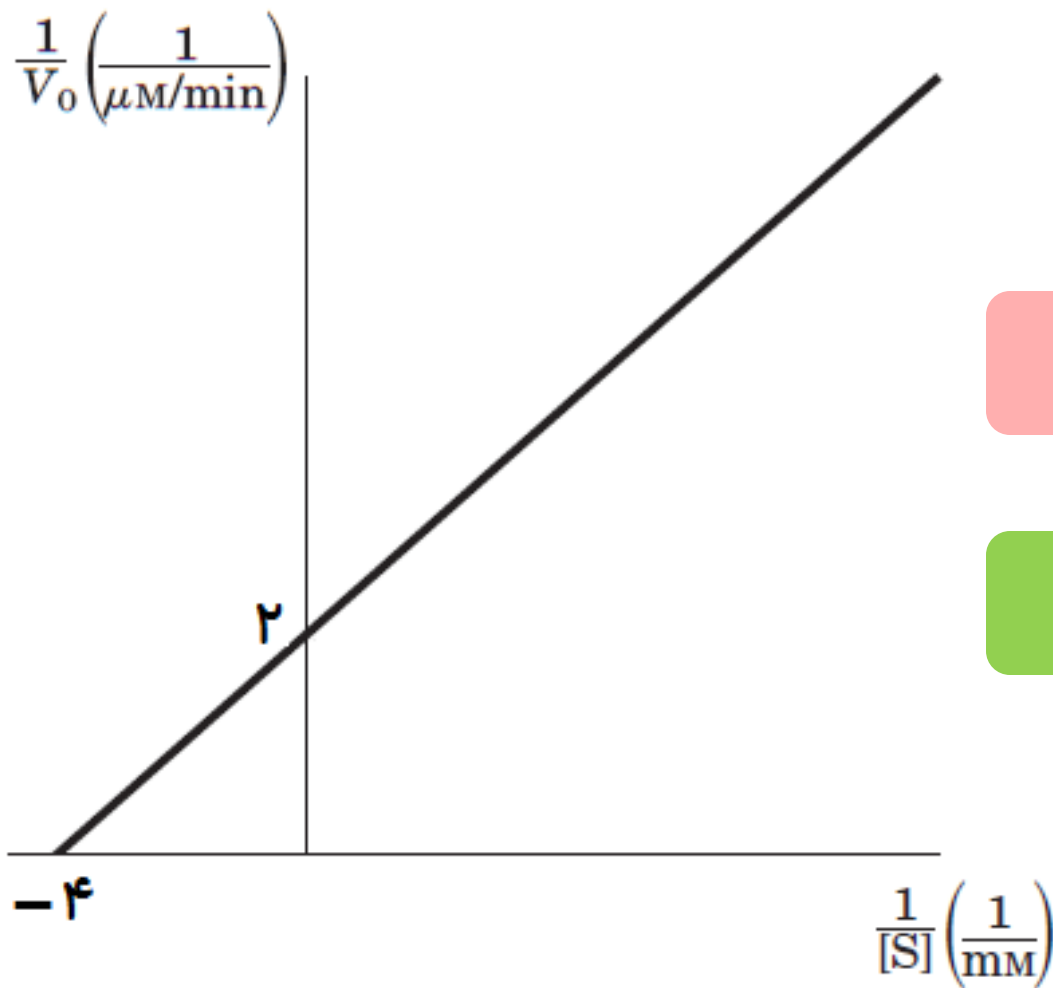
نمودار لاینوور - برک



$$\frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_m} \times \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_m}$$



نمودار لاینوور - برک

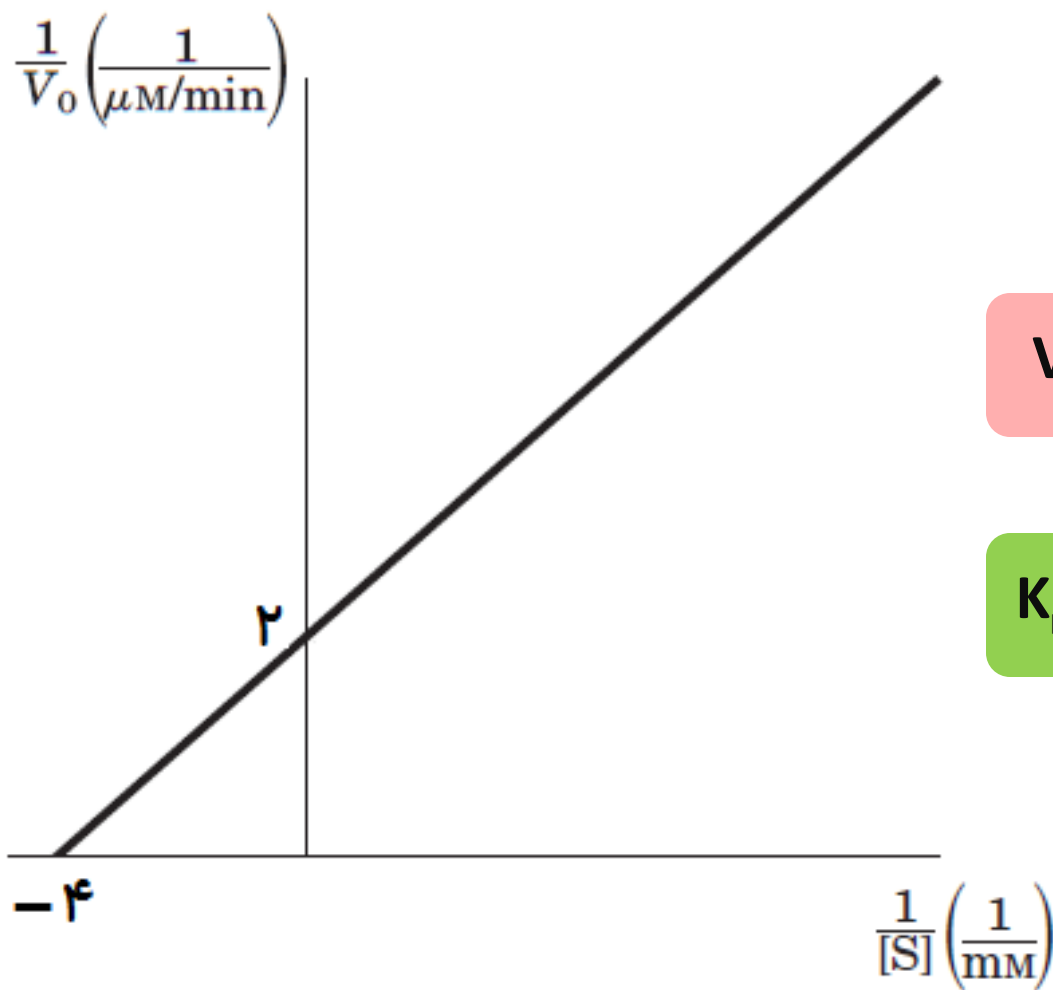


$$V_m = ?$$

$$K_m = ?$$



نمودار لاینوور - برک



$$V_m = ۰/۵$$

$$K_m = ۰/۲۵$$

ترکیبات مهارکننده

ترکیبات مهارکننده

❖ مهارکننده برگشتناپذیر

❖ مهارکننده برگشتپذیر

❖ مهارکننده رقابتی (competitive)

❖ مهارکننده غیررقابتی (noncompetitive)

❖ مهارکننده مختلط (mixed)

❖ مهارکننده نارقابتی (uncompetitive)



مهارشوندگی مرتبط با مکان فعال

مهارشوندگی انتحاری

مهارشوندگی برگشت ناپذیر

مهارشوندگی رقابتی (competitive)

مهارشوندگی غیر رقابتی (noncompetitive)

مهارشوندگی مختلط (mixed)

مهارشوندگی نارقابتی (uncompetitive)

مهارشوندگی برگشت پذیر

مهارشوندگی آنزیم‌ها



مهارکننده برگشت ناپذیر

❖ اتصال به آنزیم از طریق پیوند کووالان (اتصال محکم)

❖ عدم تفکیک کمپلکس آنزیم - مهارکننده (واکنش یک طرفه)

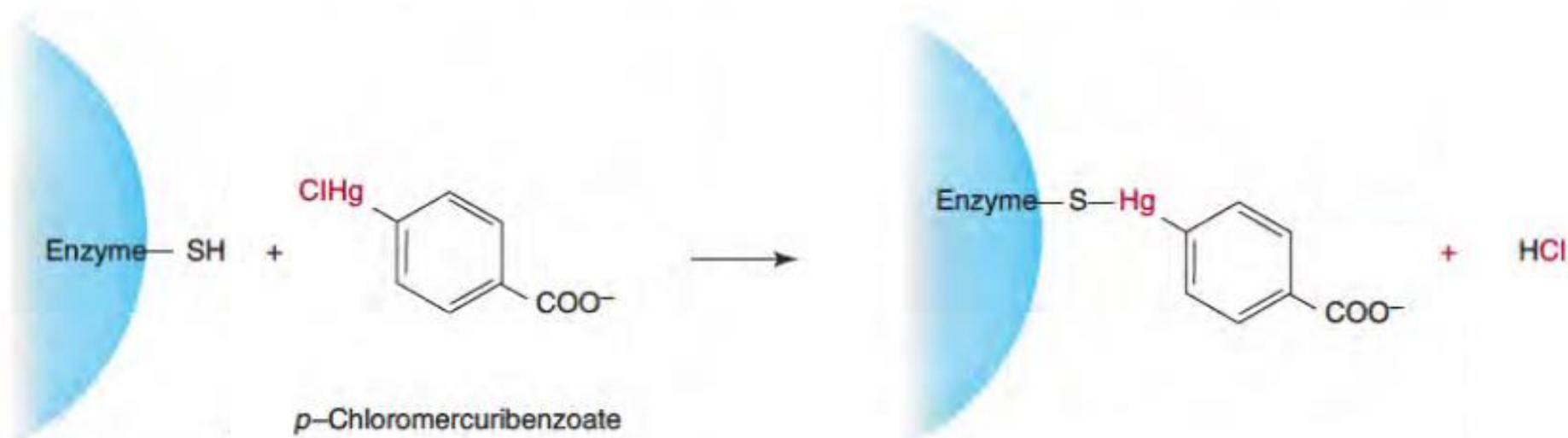
❖ غیرفعال شدن برگشت ناپذیر آنزیم

چند مهارکننده برگشت ناپذیر مرتبط با مکان فعال

- ❖ اسید یدواستیک (یدواستات) واکنش با گروه سولفیدریل
- ❖ پاراکلرومرکوری بنزوات واکنش با گروه سولفیدریل
- ❖ دی ایزوپروپیل فلوئوروفسفات واکنش با گروه هیدروکسیل
- ❖ سموم ارگانوفسفره مانند مالاتیون واکنش با گروه هیدروکسیل

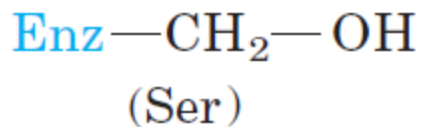


واکنش پاراکلرومرکوری بنزوات با گروه سولفیدریل

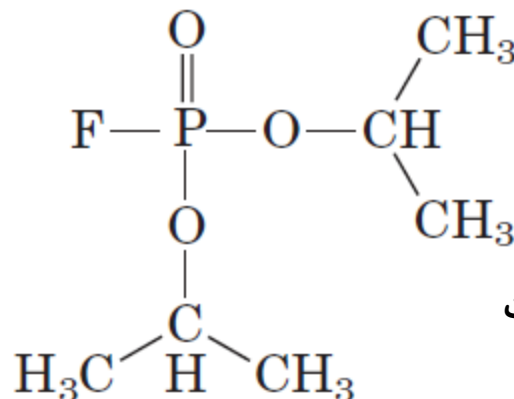




واکنش دی‌ایزوپروپیل‌فلوئوروفسفات با گروه هیدروکسیل

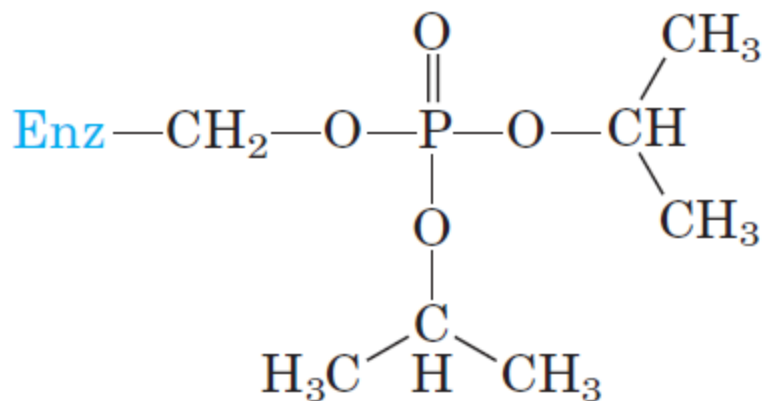
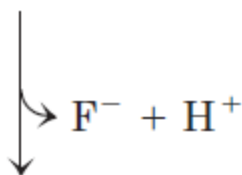


+



DIFP

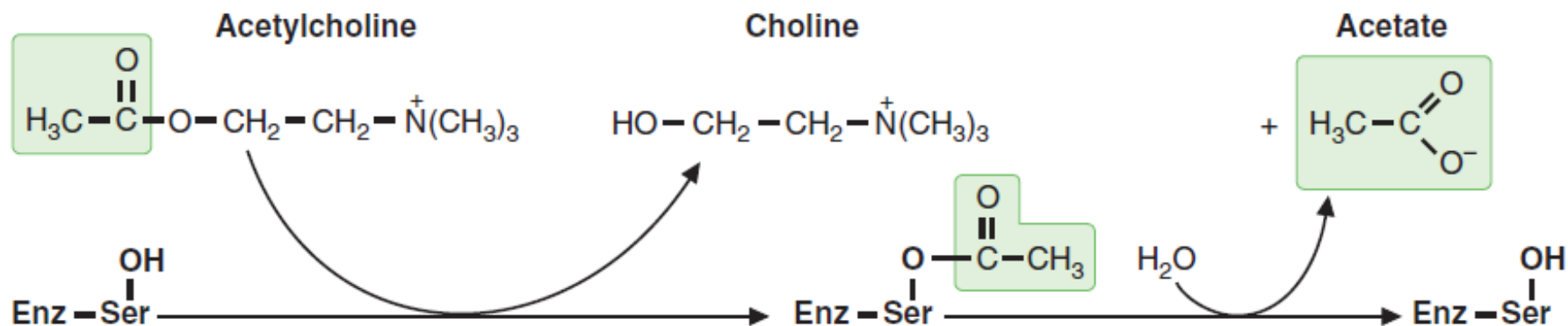
دی‌ایزوپروپیل‌فلوئوروفسفات



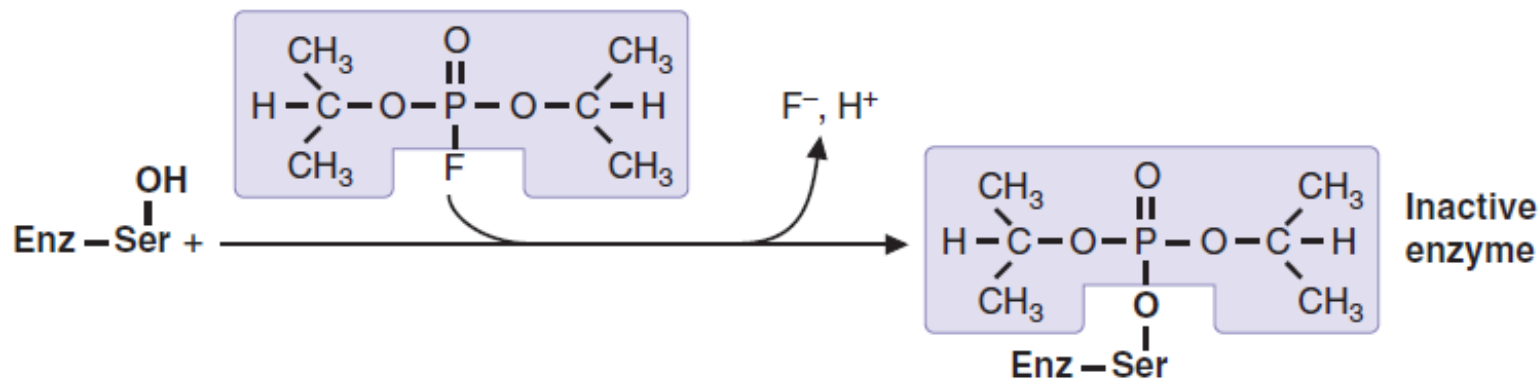


واکنش دی‌ایزوپروپیل فلوروفسفات با گروه هیدروکسیل در آنزیم کولین استراز

A. Normal reaction of acetylcholinesterase



B. Reaction with organophosphorus inhibitors





مهارکننده برگشت ناپذیر انتحاری

❖ مهارکننده برگشت ناپذیر انتحاری بعد از اتصال به آنزیم فعال می شود.

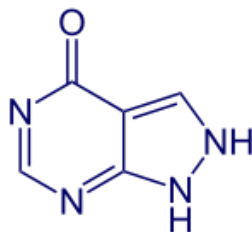
❖ این مهارکننده بعد از فعال شدن به صورت برگشت ناپذیر به مکان فعال آنزیم متصل می شود.

❖ به این مهارکننده، بازدارنده مبتنی بر مکانیسم (mechanism-based) نیز گفته می شود.

❖ در حال حاضر استفاده از این نوع مهارکنندگان به عنوان دارو بیش تر مورد توجه است چون می توانند اثرات جانبی کمتری داشته باشند.

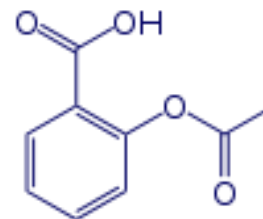
چند مهارکننده برگشت ناپذیر انتحاری

❖ Allopurinol



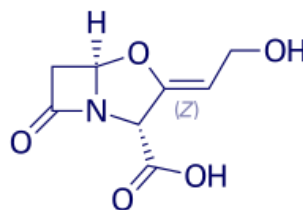
مهار گزانتین اکسیداز

❖ Aspirin



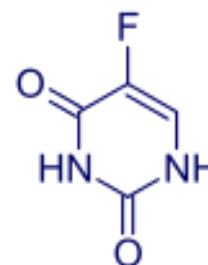
مهار سیکلواکسیژناز

❖ Clavulanic acid



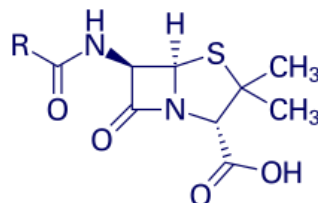
مهار بتالاکتاماز

❖ 5-Fluorouracil



مهار تیمیدیلالات سنتاز

❖ Penicillin



مهار ترانس پپتیداز

مهارکننده‌های برگشت‌پذیر

- ❖ مهارکننده برگشت‌پذیر (قابل برگشت) اتصال ضعیف و قابل برگشت با آنزیم دارد و هنگامی که مهارکننده (بازدارنده) از آنزیم جدا شود آنزیم دوباره فعال می‌شود.
- ❖ با استفاده از نمودار لینوور - برگ در حضور و غیاب مهارکننده می‌توان انواع این مهارکننده را از یک‌دیگر متمایز کرد.
- ❖ برای ارزیابی مهارکننده برگشت‌پذیر از V_m و K_m استفاده می‌شود.
- ❖ مقدار تغییر یافته این شاخص‌ها در حضور مهارکننده، V_m ظاهری (V_m') یا V_m^{app} و K_m ظاهری (K_m') یا K_m^{app} نامیده می‌شود.
- ❖ میزان تغییر در این شاخص‌ها بستگی به غلظت مهارکننده ($[I]$) و ثابت تفکیک آن (K_i) دارد.



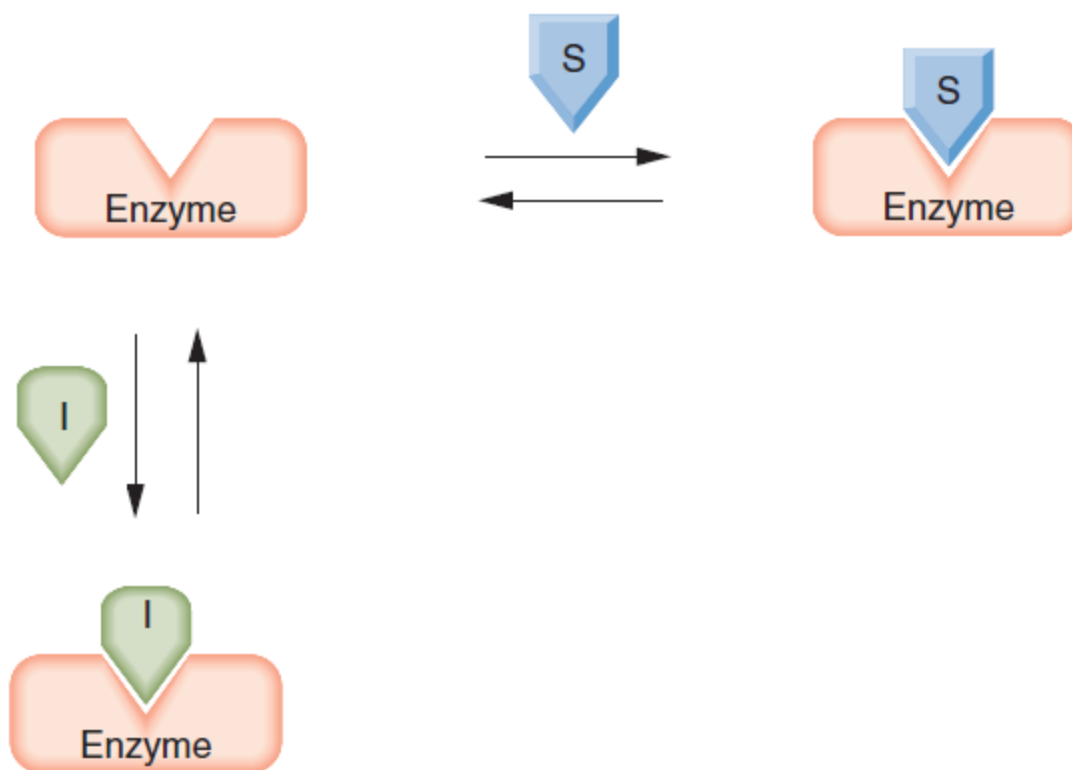
مهارکننده برگشت پذیر رقابتی

■ شباهت ساختمانی با سوبسترای طبیعی آنزیم



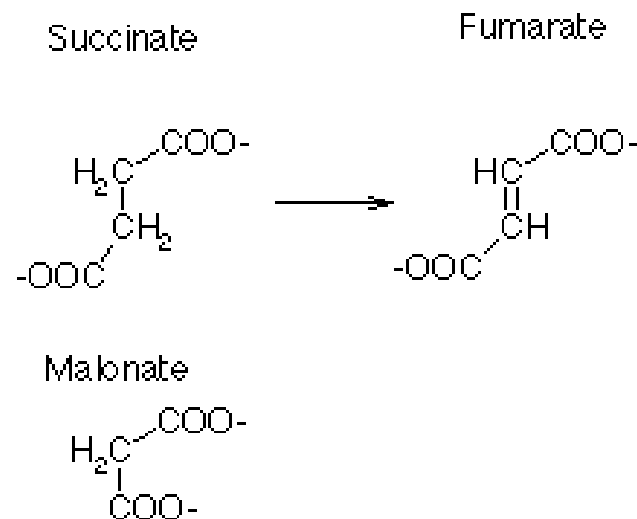
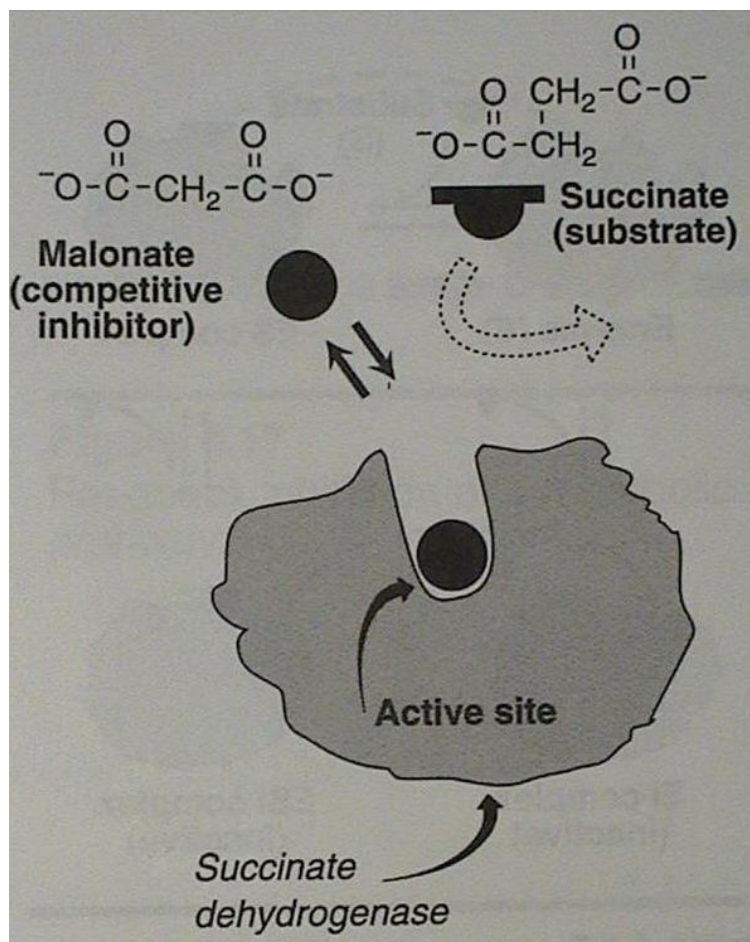
مهارکننده برگشت پذیر رقابتی

■ شباهت ساختمانی با سوبسترای طبیعی آنزیم





مهار آنزیم سوکسینات دهیدروژناز به وسیله مالونات



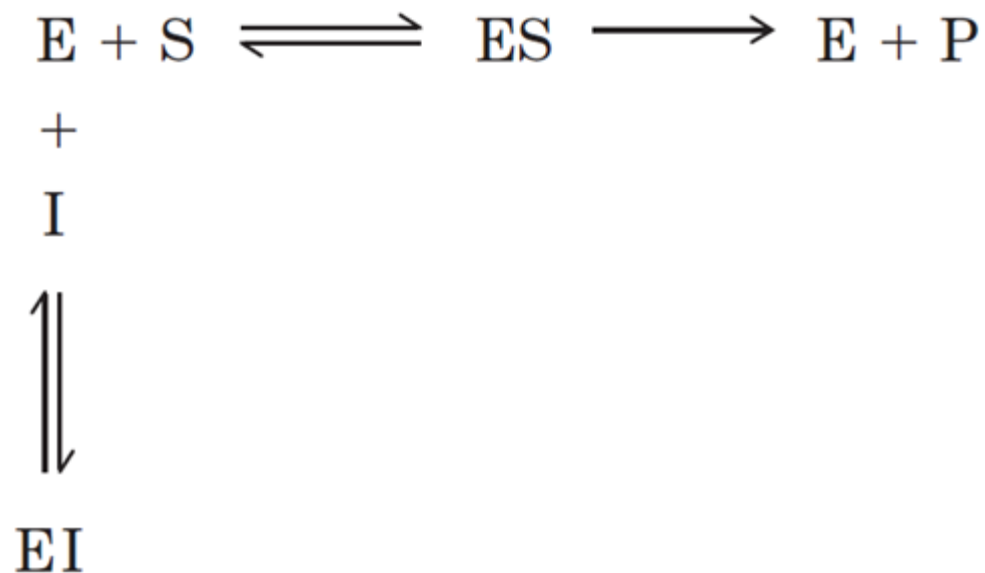


مهارکننده برگشت پذیر رقابتی

- شباهت ساختمانی با سوبسترای طبیعی آنزیم
- اتصال مهارکننده فقط با آنزیم آزاد
- واکنش برگشت پذیر با آنزیم



مهارکننده برگشت پذیر رقابتی



مهارکننده برگشت پذیر رقابتی

■ شباهت ساختمانی با سوبسترای طبیعی آنزیم

■ اتصال مهارکننده فقط با آنزیم آزاد

■ واکنش برگشت پذیر با آنزیم

■ رفع مهارشوندگی با افزایش غلظت سوبسترا

■ عدم تغییر سرعت حداکثر

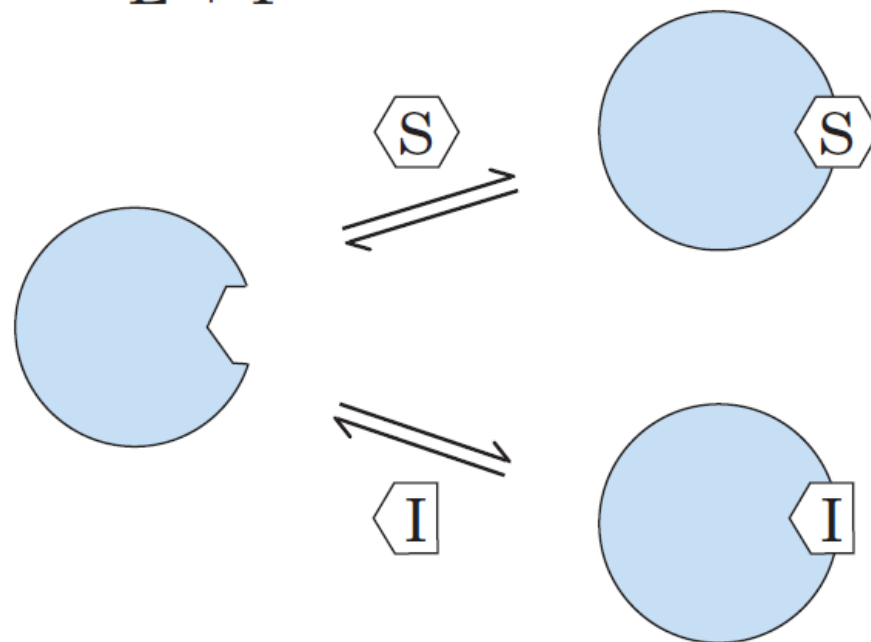
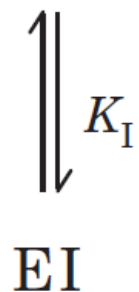
■ افزایش K_m



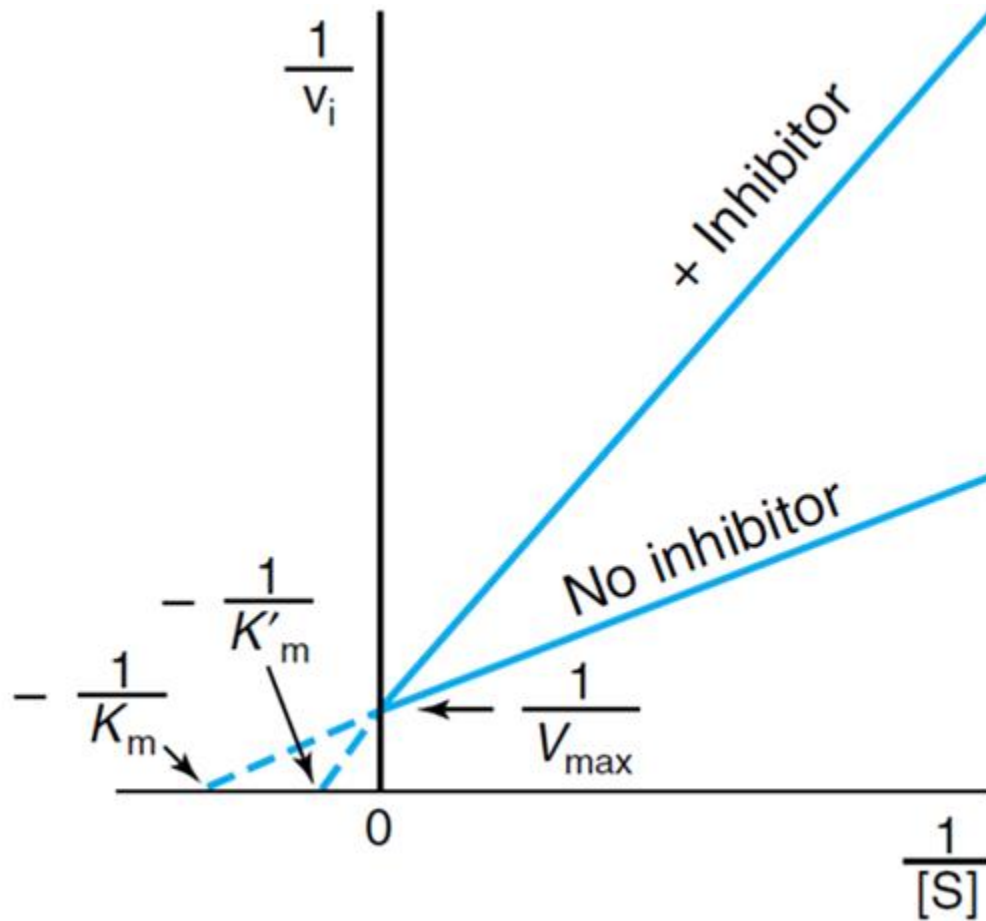
مهارکننده برگشت پذیر رقابتی



+
I



نمودار لینوور - برک مهارکننده برگشت پذیر رقابتی



❖ عدم تغییر سرعت حداکثر

❖ افزایش K_m

برخی از مهارکنندگان برگشت پذیر رقابتی

❖ سولفونامید (مهار بیوسنتز اسید فولیک)

❖ کاپتوپریل (مهار آنزیم تبدیل کننده آنژیوتانسین)

❖ دیکومارول (مهار ویتامین K اپوکسید ردکتاز)

❖ ویاگرا (مهار cGMP فسفودی استراز)

❖ متوترکسات (مهار دی هیدروفولات ردکتاز)

❖ داروهای استاتینی مانند آتورواستاتین یا لیپیتور و پرواستاتین یا پراواکول که سبب مهار

ساخت کلسترول در بدن می شوند (مهار آنزیم هیدروکسی متیل گلو تاریل کو آردکتاز)

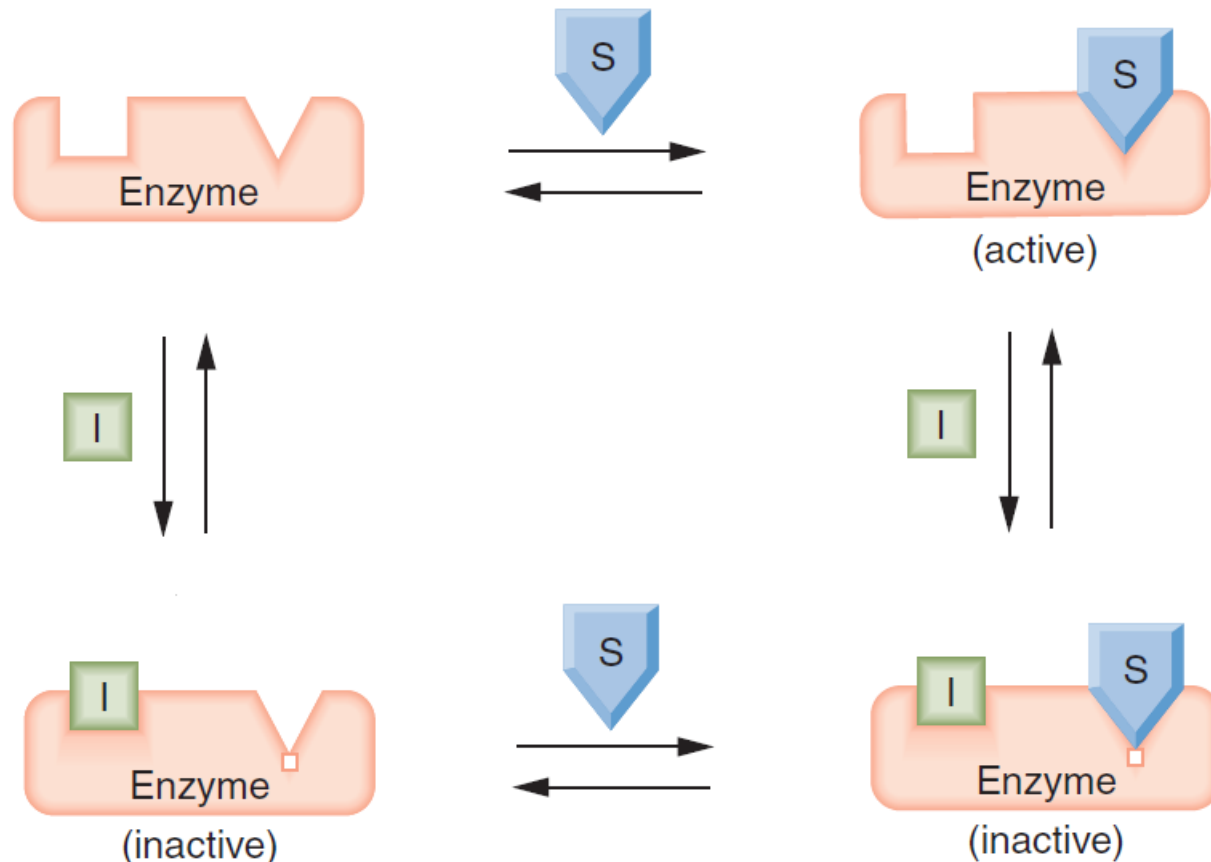


مهارکننده برگشت پذیر غیر رقابتی

■ اتصال به مکانی غیر از جایگاه فعال آنزیم

مهارکننده برگشت پذیر غیر رقابتی

■ اتصال به مکانی غیر از جایگاه فعال آنزیم

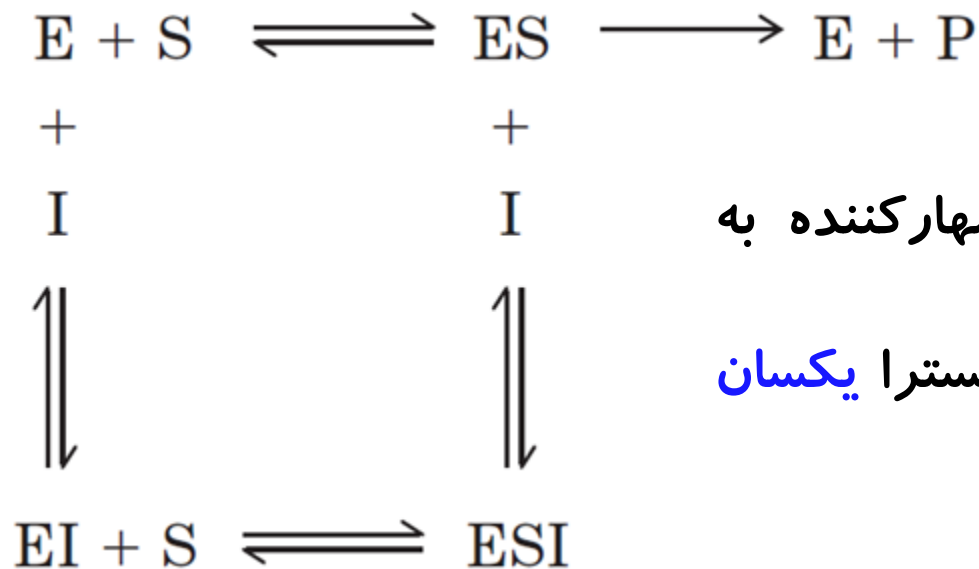




مهارکننده برگشت پذیر غیر رقابتی

- اتصال به مکانی غیر از جایگاه فعال آنزیم
- اتصال با آنزیم آزاد یا کمپلکس آنزیم - سوبسترا

مهارکننده برگشت پذیر غیر رقابتی



❖ در مهارکنندگی غیر رقابتی تمایل مهارکننده به

آنزیم آزاد و کمپلکس آنزیم - سوبسترا یکسان

است.

❖ در صورتی که این تمایل یکسان نباشد این نوع

بازدارندگی را مهارکنندگی مختلط می گویند.

مهارکننده برگشت پذیر غیر رقابتی

- اتصال به مکانی غیر از جایگاه فعال آنزیم
- اتصال با آنزیم آزاد یا کمپلکس آنزیم - سوبسترا
- عدم رفع مهارشوندگی با افزایش غلظت سوبسترا
- عدم تغییر K_m
- کاهش سرعت حداکثر

مهارکننده برگشت پذیر غیر رقابتی

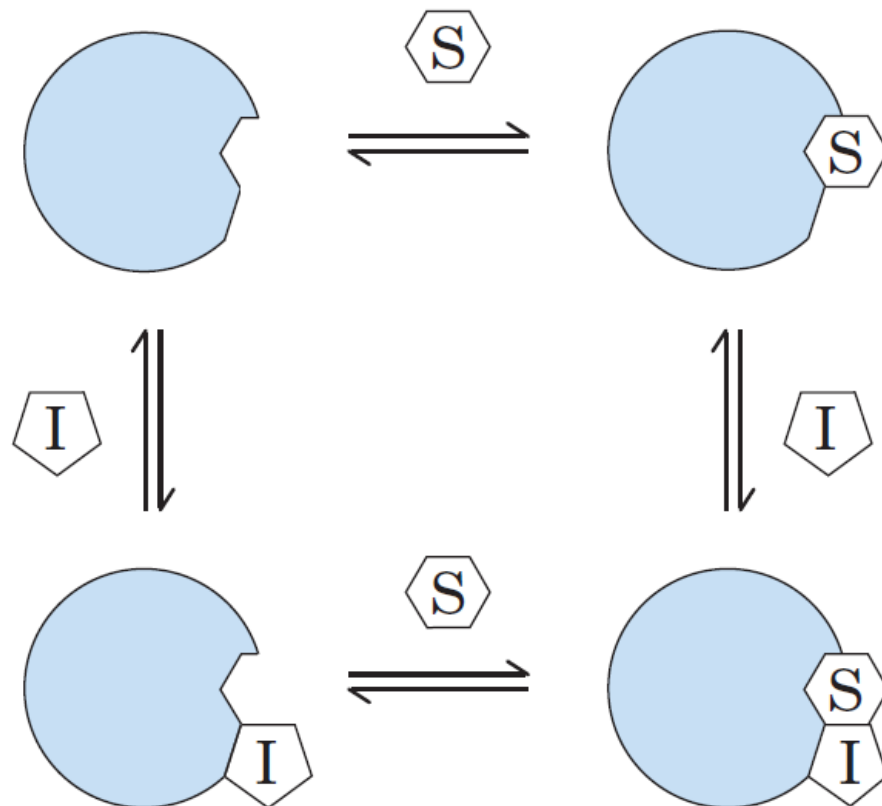


+

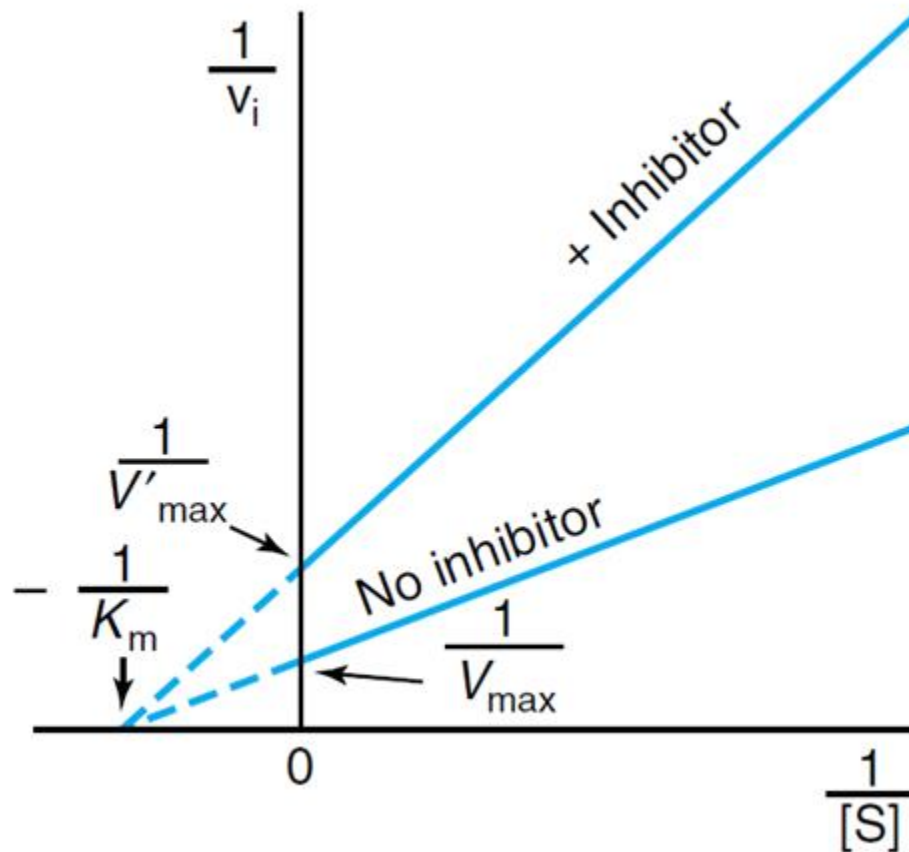
+

I

I



نمودار لینوور - برگشت پذیر غیر رقابتی



❖ کاهش سرعت حداکثر

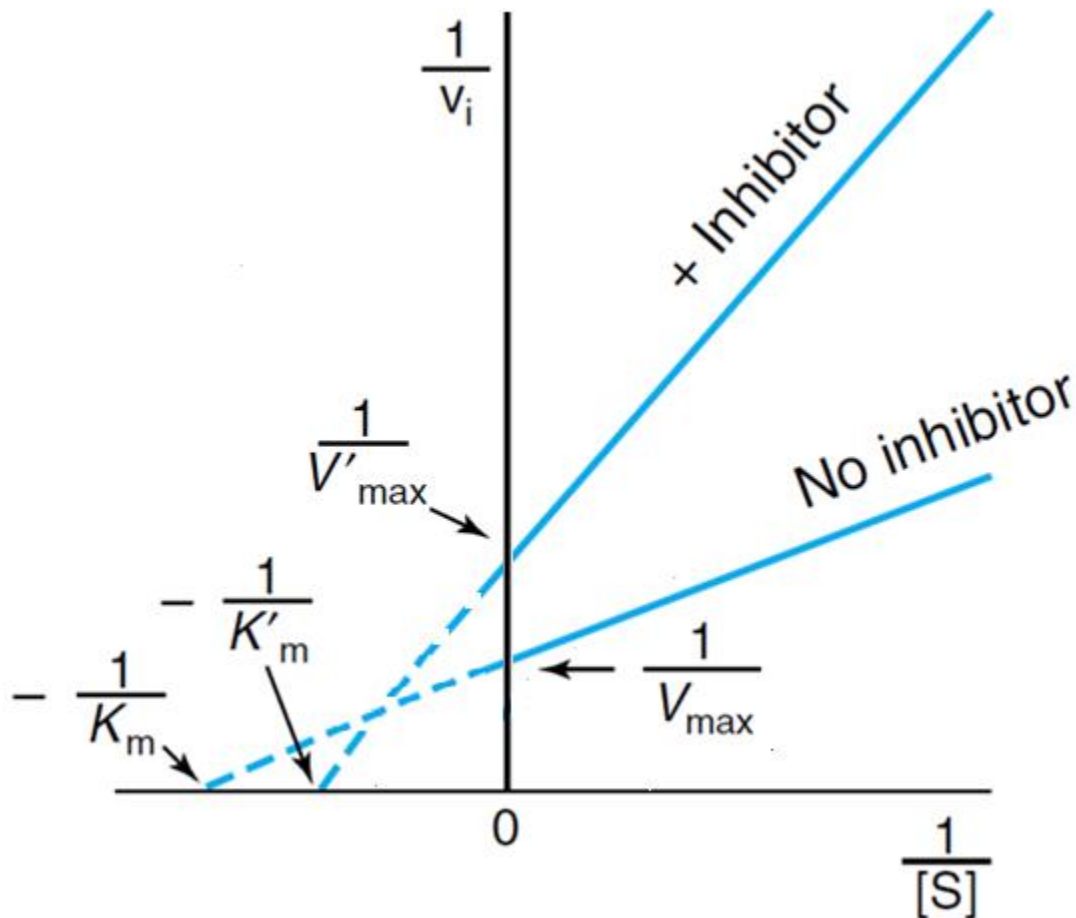
❖ عدم تغییر K_m

برخی از مهارکنندگان برگشت پذیر غیر رقابتی

❖ اسید آمینه آلانین (مهارکننده غیر رقابتی آنزیم **پیروات کیناز** در مسیر گلیکولیز)

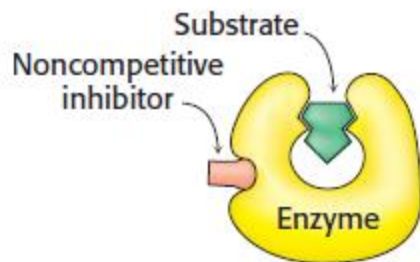
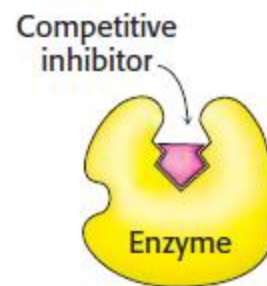
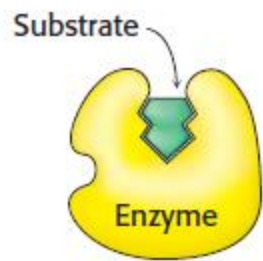
❖ AMP (مهارکننده غیر رقابتی **فروکتوز - ۱، ۶ - بیس فسفاتاز** در مسیر گلوکونئوژنز)

نمودار لینوور - برک مهارکننده برگشت پذیر مختلط



❖ کاهش سرعت حداکثر

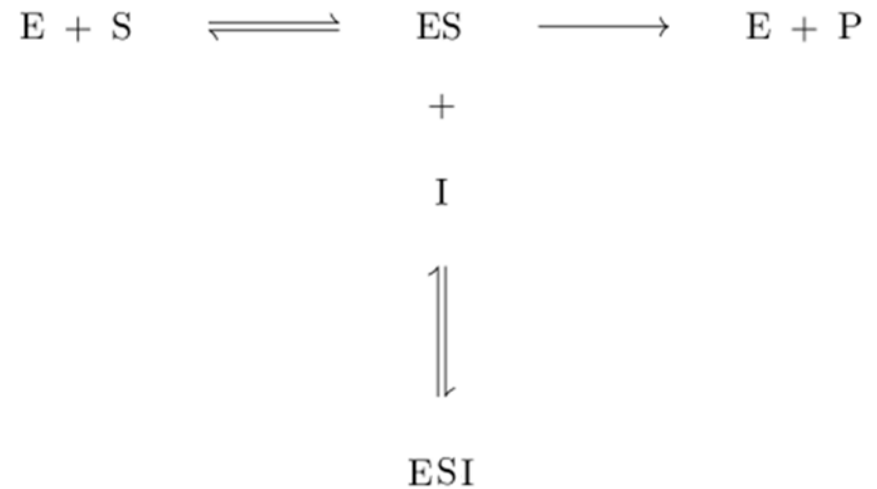
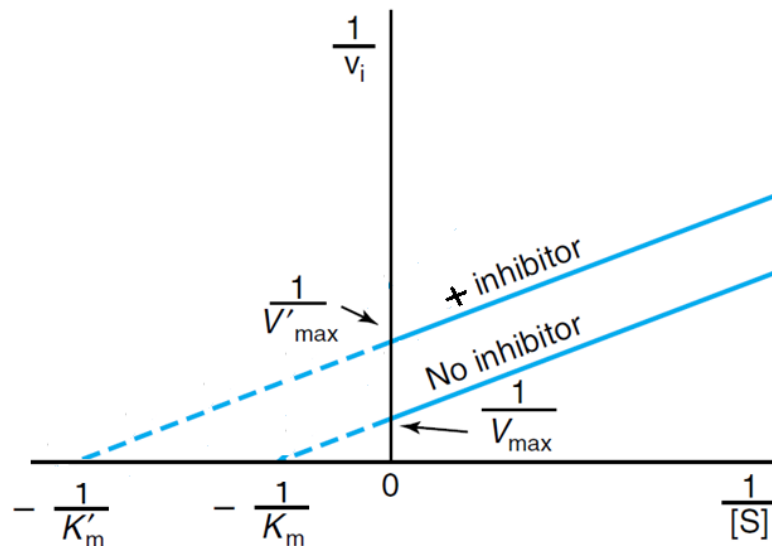
❖ افزایش K_m



مهارکننده برگشت پذیر نارقابتی

❖ مهارکننده نارقابتی (Uncompetitive inhibitor) فقط به کمپلکس آنزیم - سوبسترا متصل می شود.

❖ در این حالت V_m و K_m هر دو نسبت به حالت بدون مهارکننده کاهش می یابند.



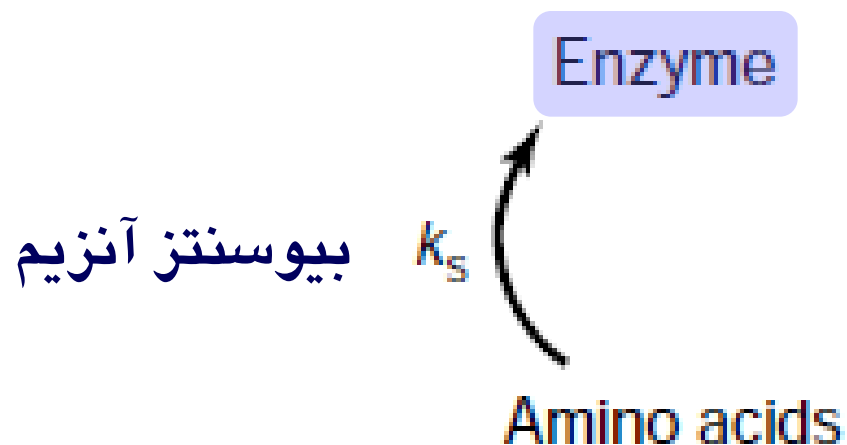
خصوصیات انواع مختلف مهارشوندگی برگشت پذیر

ویژگی	K_m	V_m	نوع مهارکنندگی
مهارکننده فقط می تواند به مولکول های آنزیم متصل شود	زیاد می شود	بدون تغییر	رقابتی
مهارکننده هم به مولکول های آنزیم و هم به کمپلکس آنزیم - سوبسترا با تمایل یکسان متصل می شود	بدون تغییر	کم می شود	غیر رقابتی
مهارکننده هم به مولکول های آنزیم و هم به کمپلکس آنزیم - سوبسترا با تمایل متفاوت متصل می شود	زیاد می شود	کم می شود	مختلط
مهارکننده فقط به کمپلکس آنزیم - سوبسترا متصل می شود	کم می شود	کم می شود	نارقابتی

کنترل و تنظیم فعالیت آنزیم‌ها

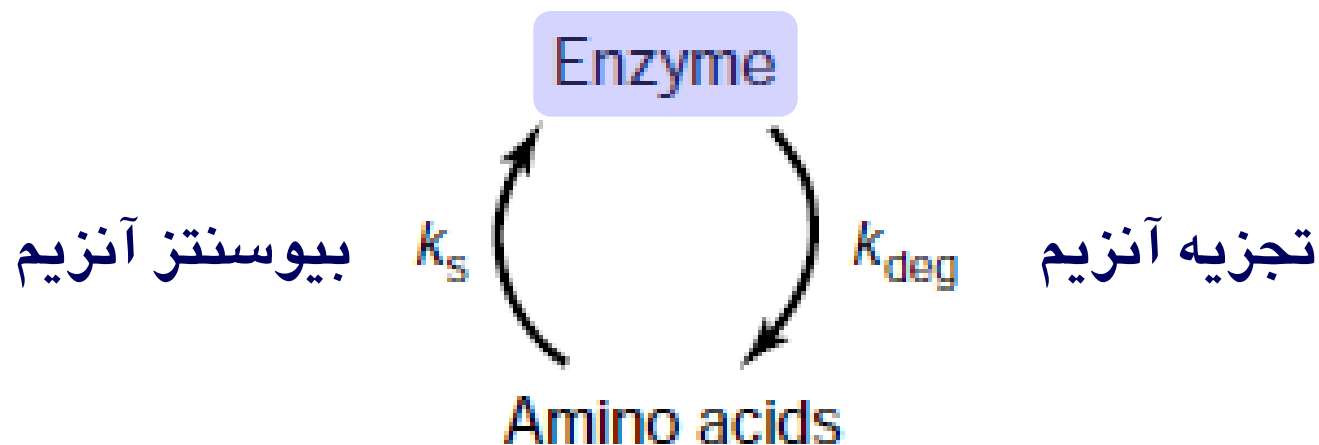


تنظیم و کنترل در سطح بیان ژن





تنظیم و کنترل در سطح بیان ژن





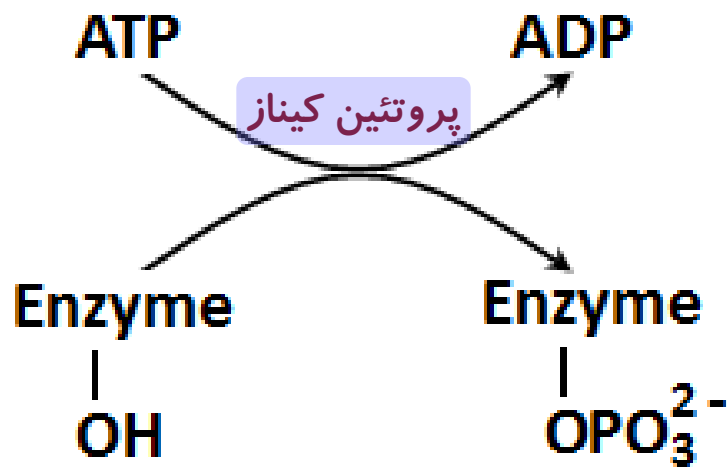
کنترل و تنظیم آنزیم‌ها با شرکت پیوند کووالان

تغییر فعالیت آنزیم در اثر اضافه شدن یک گروه

شیمیایی (گروه فسفات) به آن



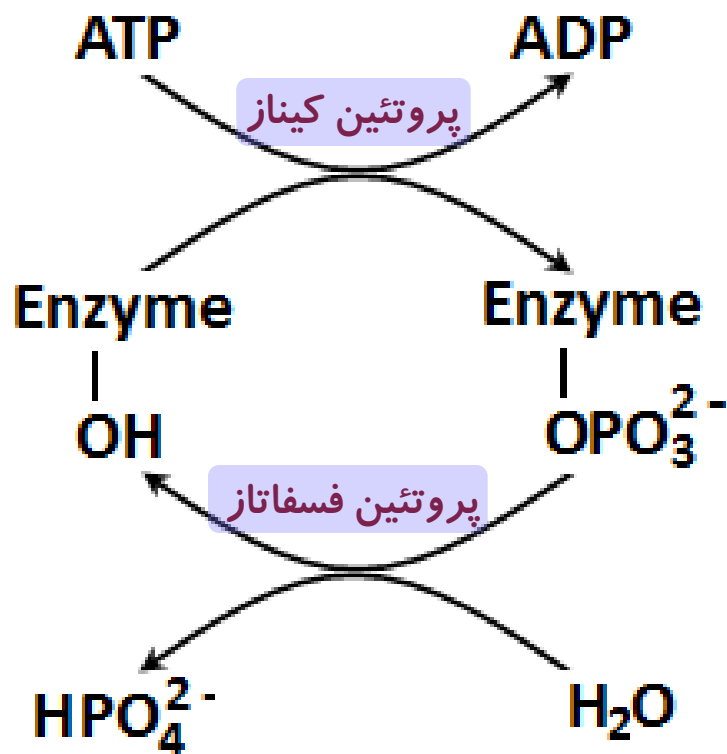
فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون



گروه فسفات به زنجیر جانبی اسید آمینه **سرین، تره‌اونین و تیروزین** متصل می‌شود

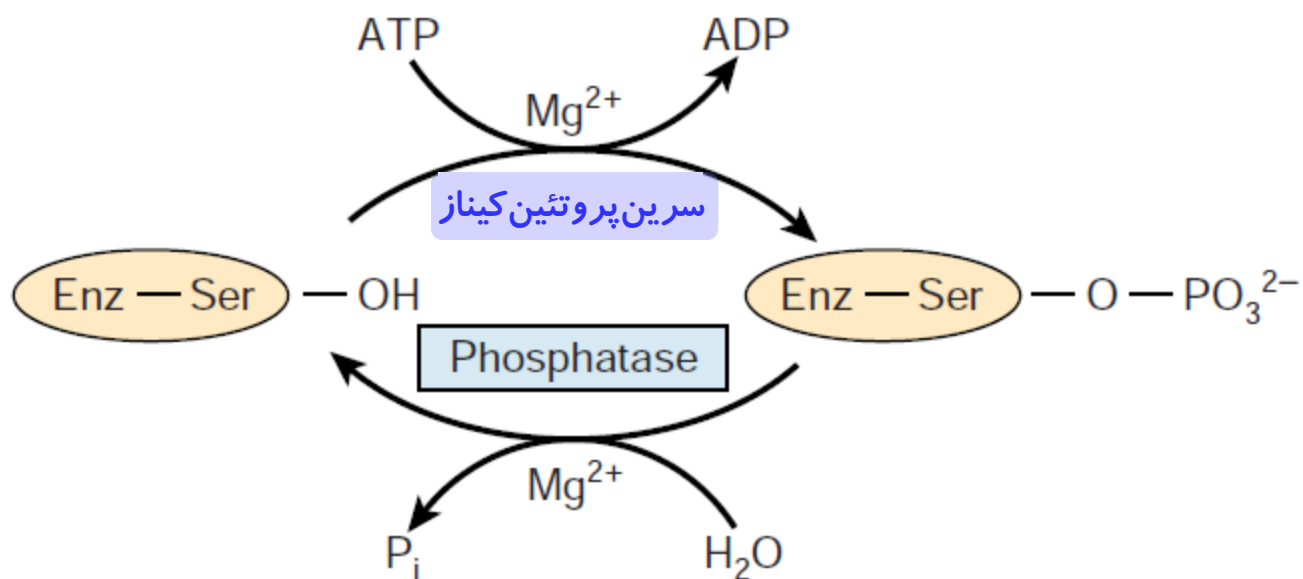


فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون





فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون



در سَرین پروتئین کینازها گروه فسفات به زنجیر جانبی اسید آمینه سَرین متصل می شود

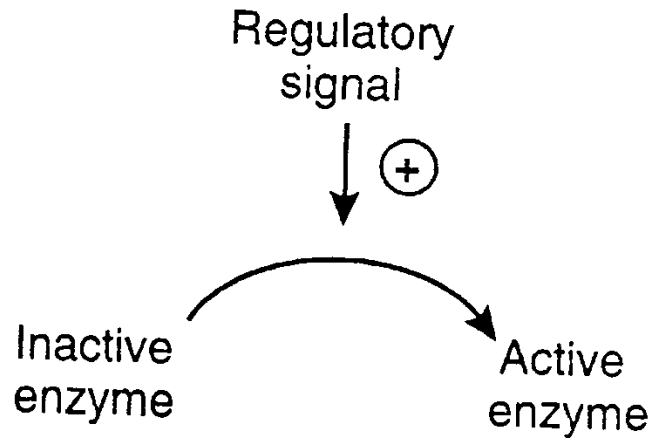


عملکرد حالت فسفریله برخی از آنزیم‌ها

<i>Enzyme</i>	<i>Phosphorylated enzyme</i>
Acetyl-CoA carboxylase	Inactive
Glycogen synthase	Inactive
Pyruvate dehydrogenase	Inactive
HMG CoA reductase	Inactive
Pyruvate kinase	Inactive
Glycogen phosphorylase	Active
Phosphorylase b kinase	Active
HMG CoA reductase kinase	Active

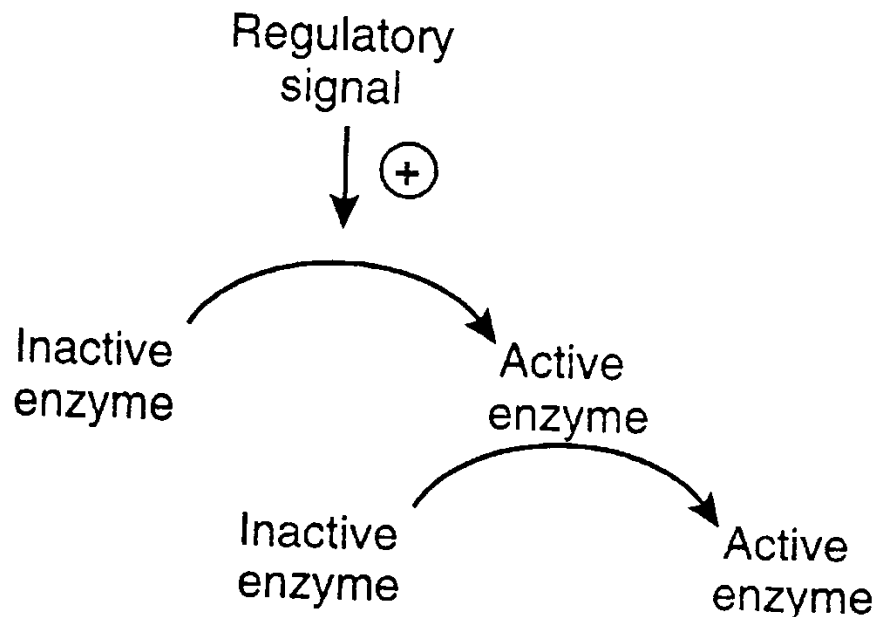


چگونگی تقویت اثر محرک (اثر تصاعدی یا آبشاری)



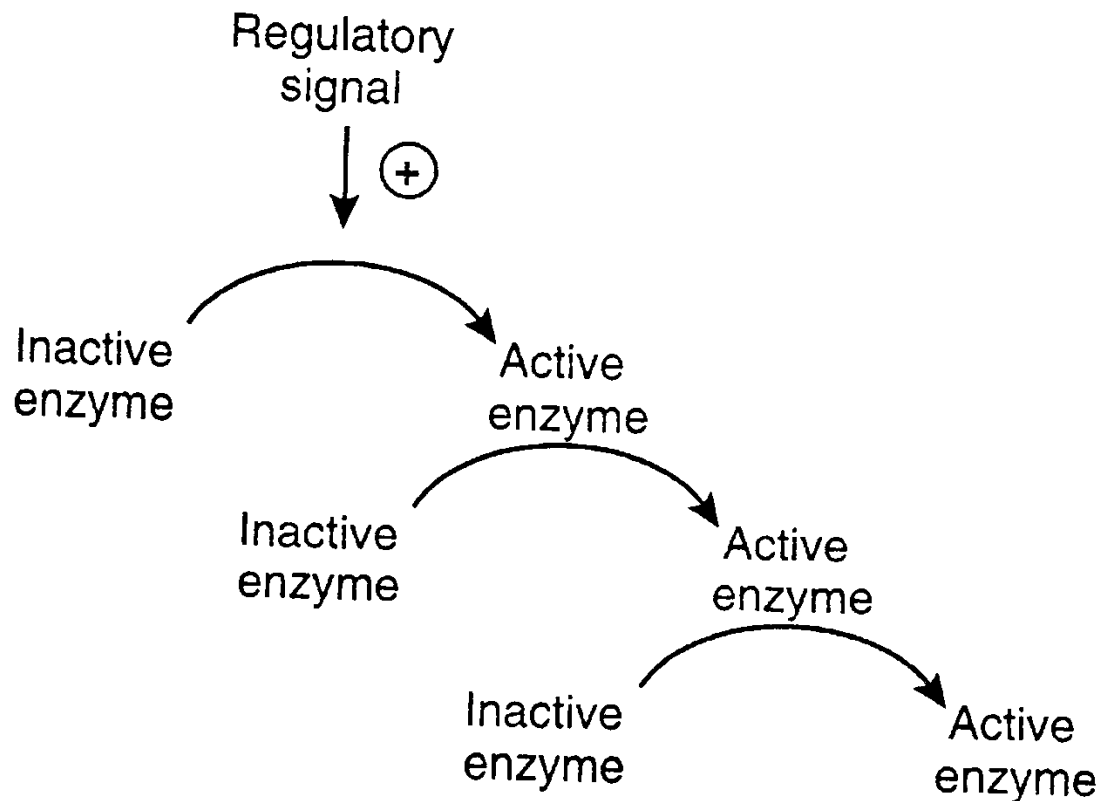


چگونگی تقویت اثر محرک (اثر تصاعدی یا آبشاری)



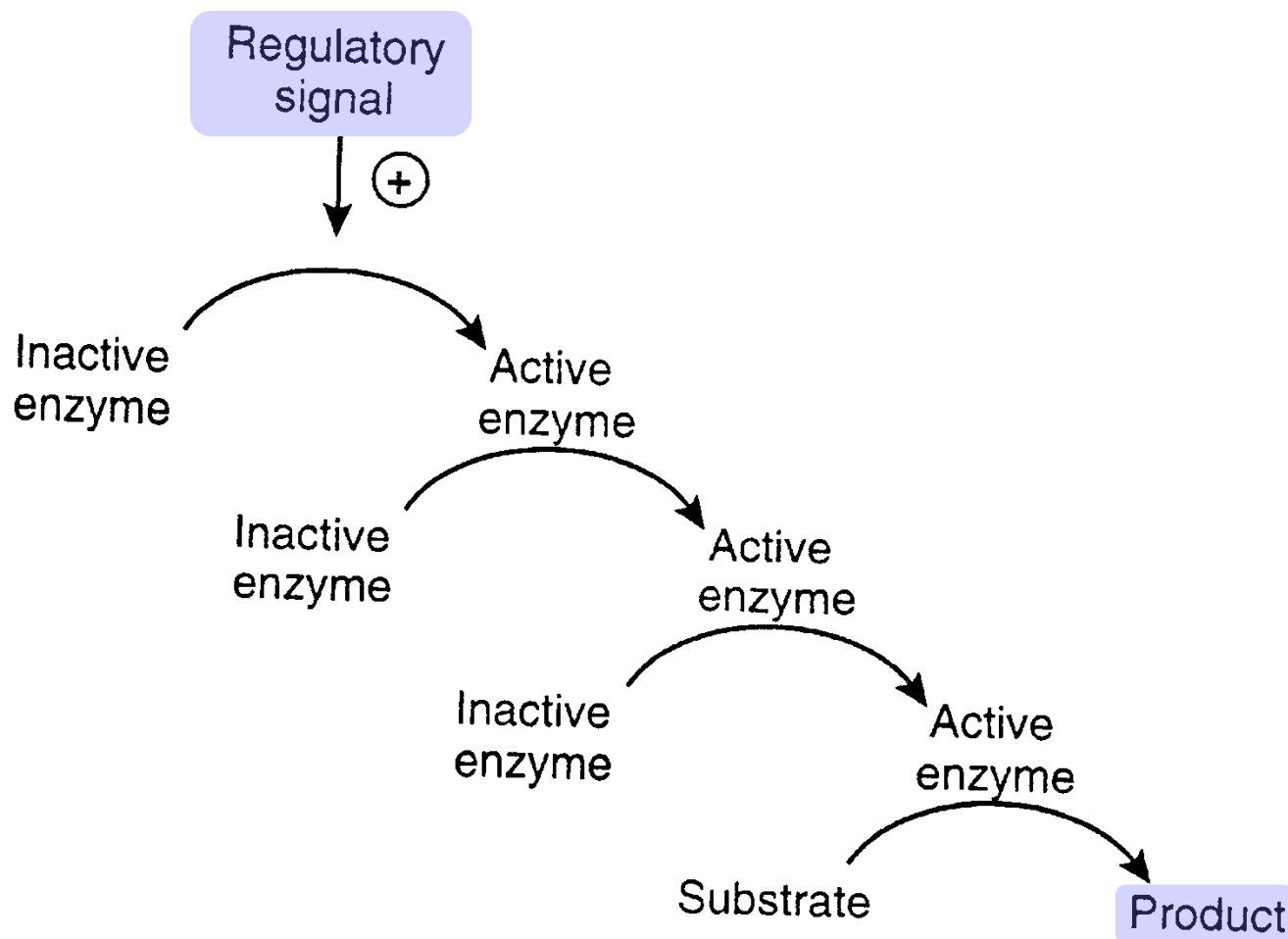


چگونگی تقویت اثر محرک (اثر تصاعدی یا آبشاری)





چگونگی تقویت اثر محرک (اثر تصاعدی یا آبشاری)





زیموژن (پروآنزیم)

پپتید + آنزیم فعال $\longrightarrow$ آنزیم غیر فعال
(زیموژن)



Trypsinogen (inactive)

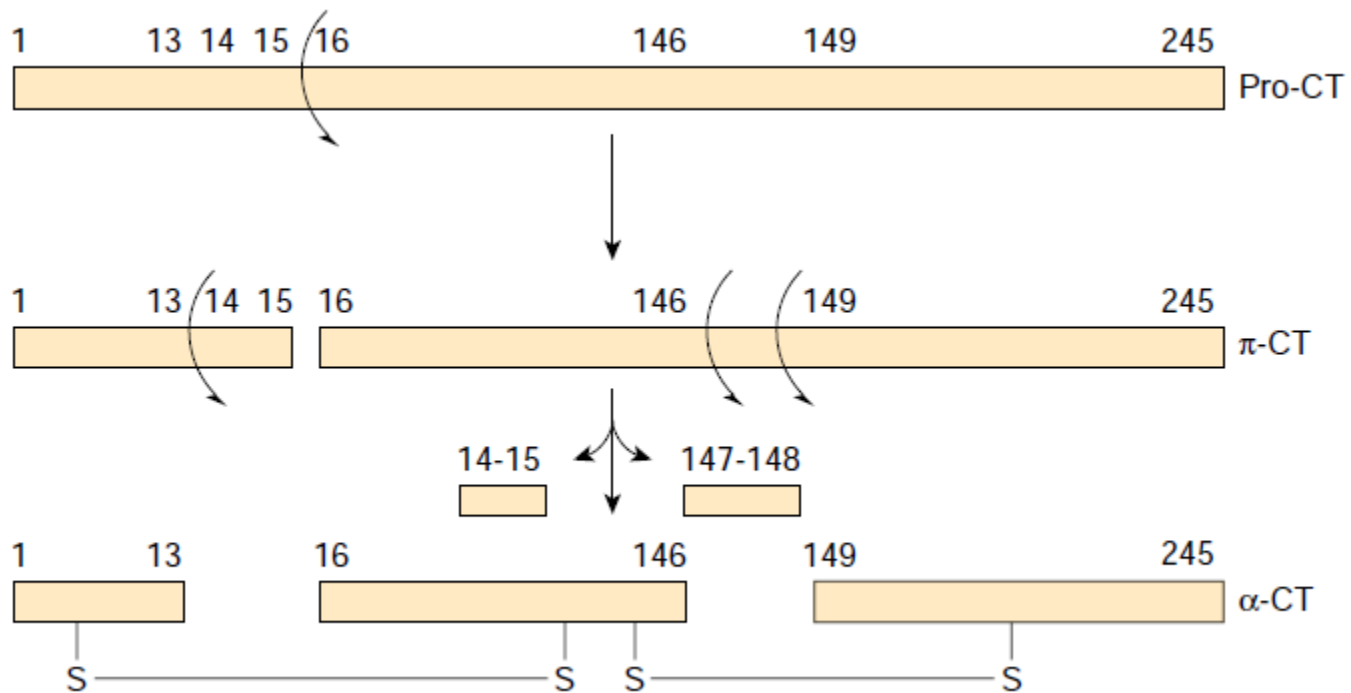


Trypsin (active)





کیموٹریپسینوژن





آنزیم‌های ناظم (آلوستریک)

❖ دارای جایگاه تنظیم علاوه بر جایگاه اتصال و کاتالیز

آنزیم‌های ناظم (آلوستریک)

❖ دارای جایگاه تنظیم علاوه بر جایگاه اتصال و کاتالیز

❖ تعدیل فعالیت آنزیم در اثر اتصال اثرکننده مثبت یا منفی

آنزیم‌های ناظم (آلوستریک)

- ❖ دارای جایگاه تنظیم علاوه بر جایگاه اتصال و کاتالیز
- ❖ تعدیل فعالیت آنزیم در اثر اتصال اثرکننده مثبت یا منفی
- ❖ پروتئین‌های الیگومر

آنزیم‌های ناظم (آلوستریک)

- ❖ دارای جایگاه تنظیم علاوه بر جایگاه اتصال و کاتالیز
- ❖ تعدیل فعالیت آنزیم در اثر اتصال اثرکننده مثبت یا منفی
- ❖ پروتئین‌های الیگومر
- ❖ دارای اثر مشارکتی (تاثیر زیرواحدها روی یکدیگر)

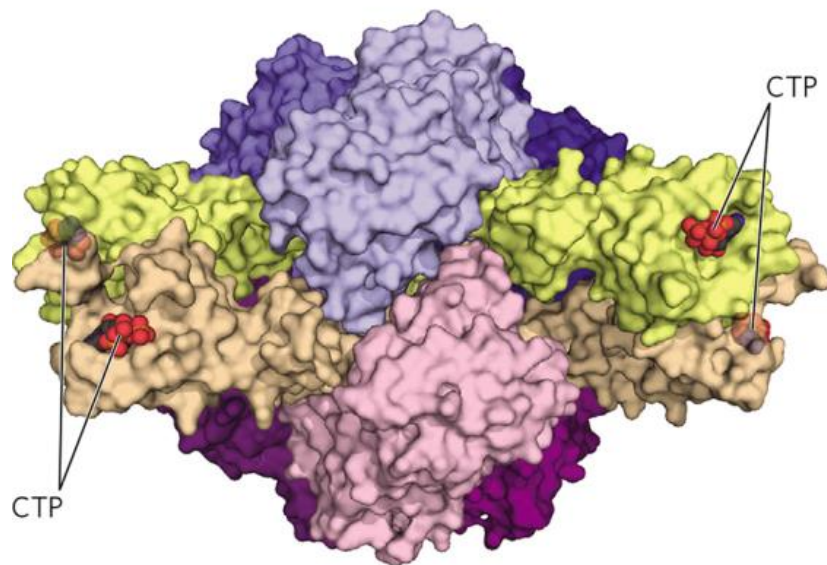
آنزیم‌های ناظم (آلوستریک)

- ❖ دارای جایگاه تنظیم علاوه بر جایگاه اتصال و کاتالیز
- ❖ تعدیل فعالیت آنزیم در اثر اتصال اثرکننده مثبت یا منفی
- ❖ پروتئین‌های الیگومر
- ❖ دارای اثر مشارکتی (تاثیر زیرواحدها روی یکدیگر)
- ❖ دارای دو نوع آرایش فضایی **R** و **T**

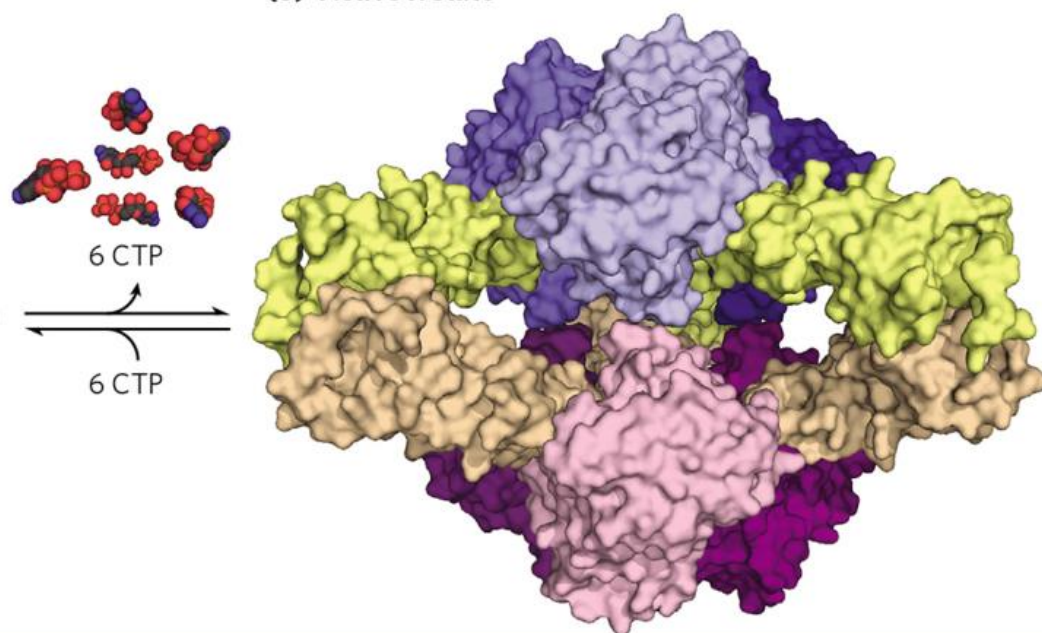


آسپاراتات ترانس کربو میلاز

(a) Inactive T state



(b) Active R state

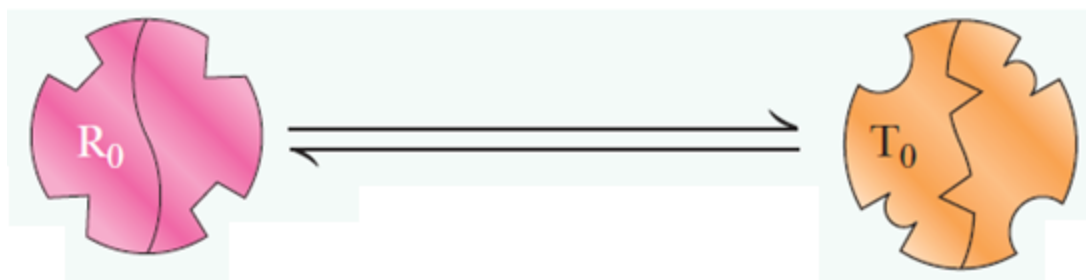


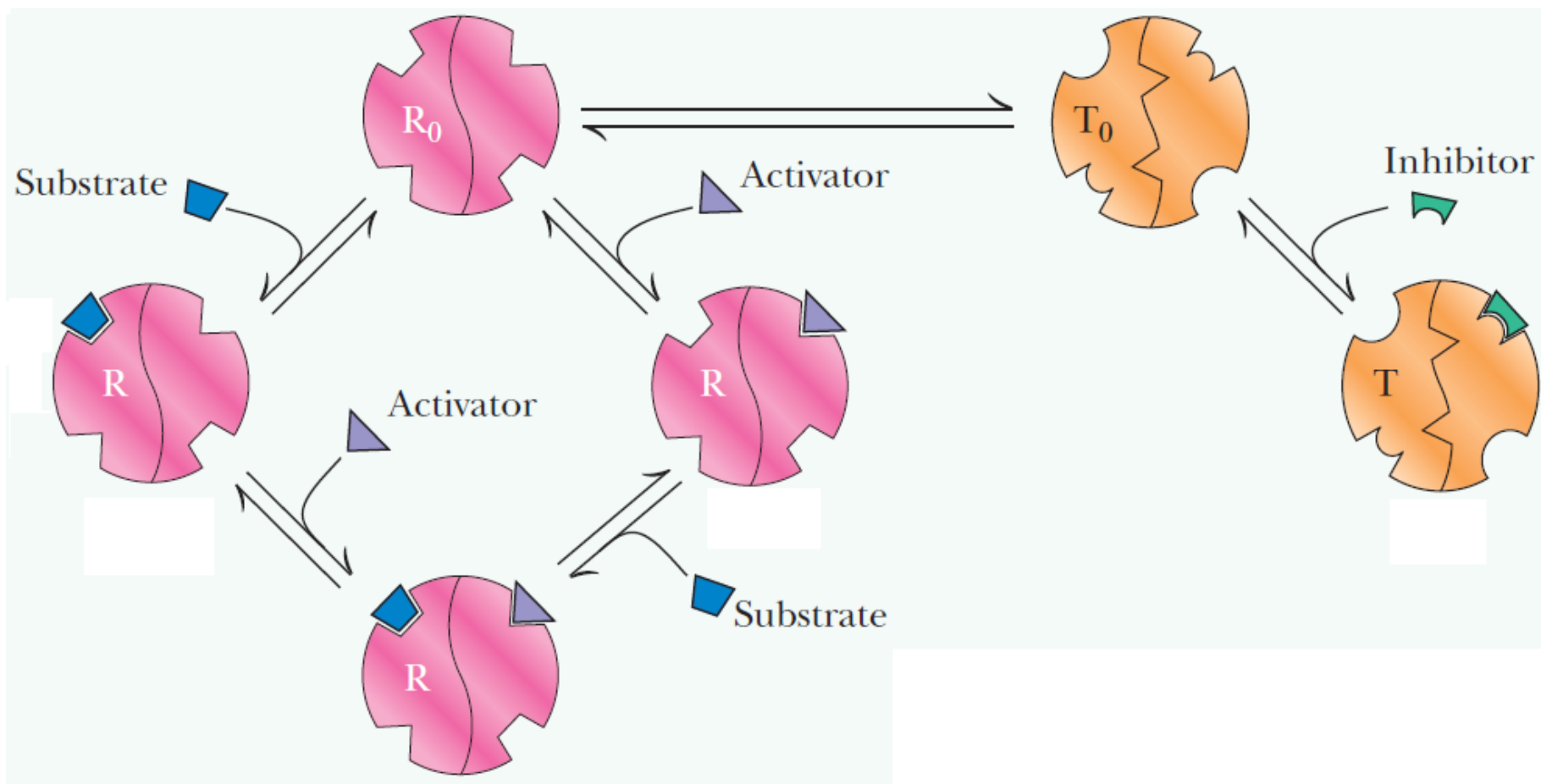


شکل‌های مختلف آنزیم ناظم (آلوستریک)

توانایی اتصال با **سوبسترا**
یا اثرکننده مثبت

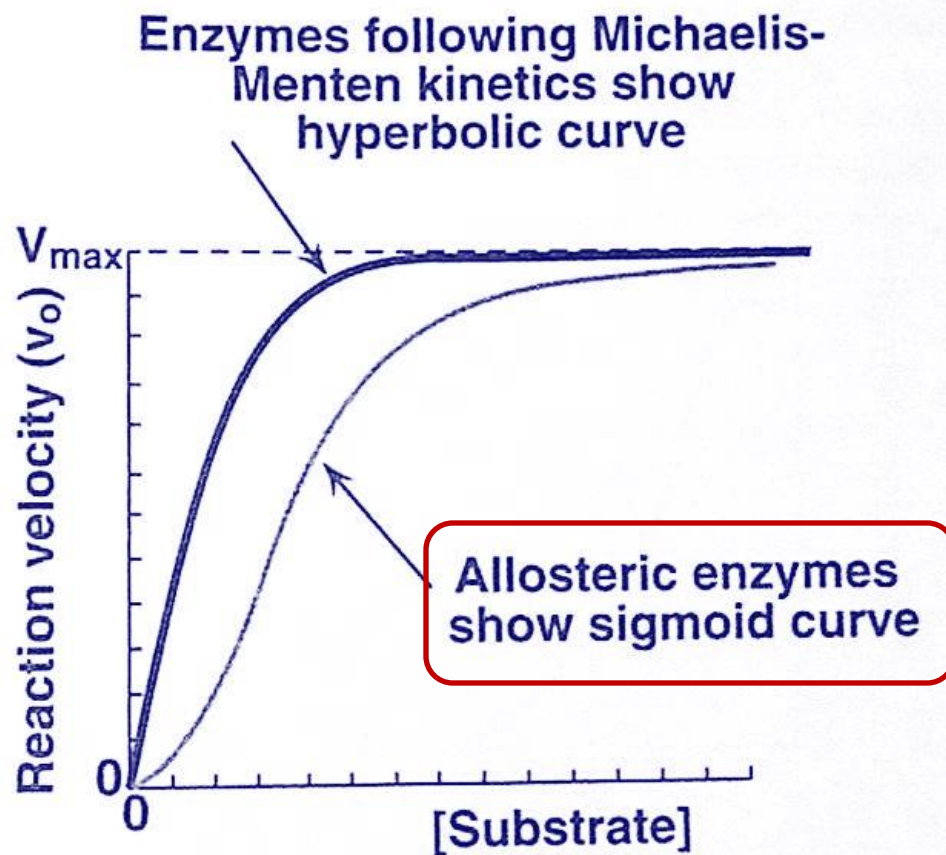
توانایی اتصال با
اثرکننده منفی





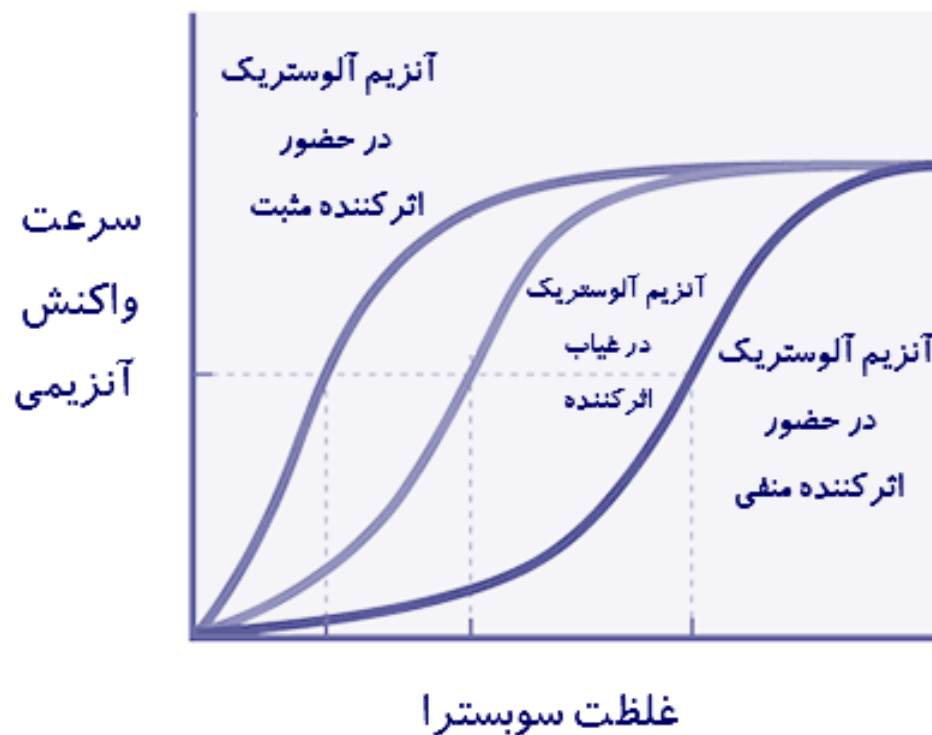


منحنی سرعت واکنش آنزیم آلوستریک

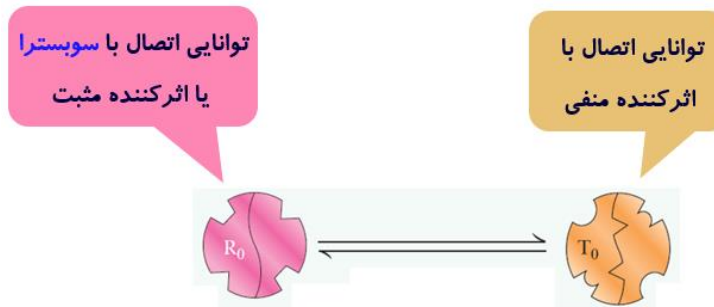




منحنی سرعت واکنش آنزیم آلوستریک



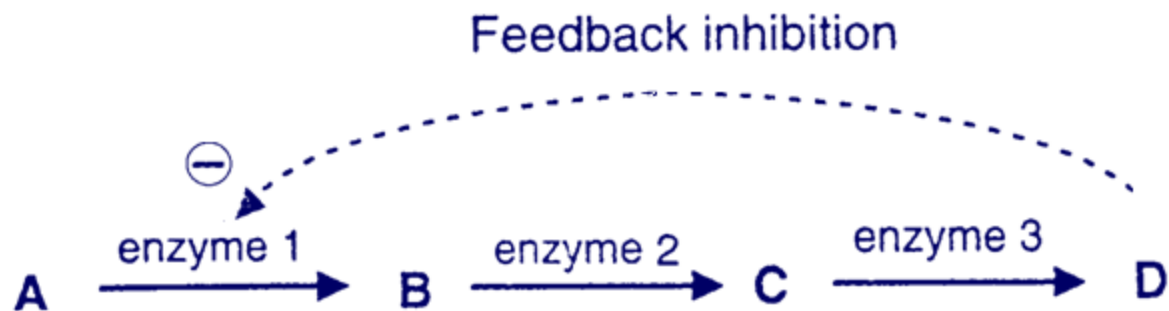
انواع آنزیم‌های ناظم (آلوستریک)



- ❖ آنزیم‌های آلوستریک نوع K: عامل موثر تمایل آنزیم به سوبسترا را تغییر می‌دهد و تغییری در V_m ایجاد نمی‌کند.
- ❖ آنزیم‌های آلوستریک نوع V: عامل موثر V_m را تغییر می‌دهد و تمایل آنزیم به سوبسترا ایجاد نمی‌کند.
- ❖ آنزیم‌های آلوستریکی که عامل موثر می‌تواند روی تمایل آنزیم به سوبسترا و V_m تاثیر گذارد.

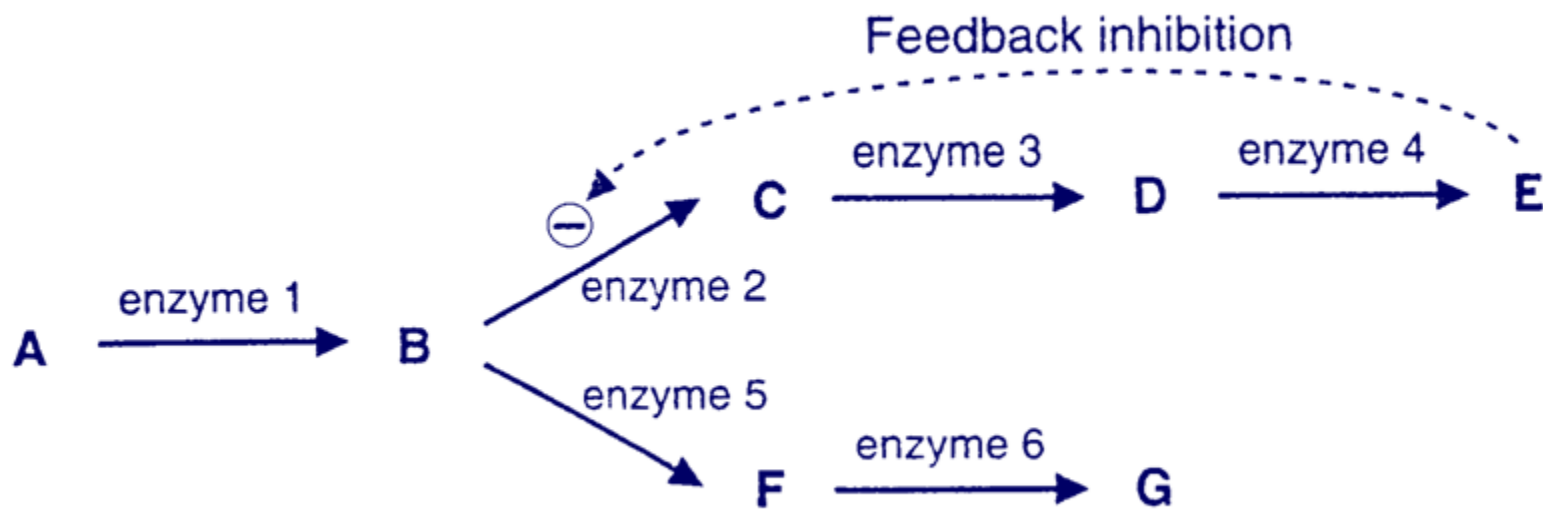


مهارکنندگی پس‌نورد



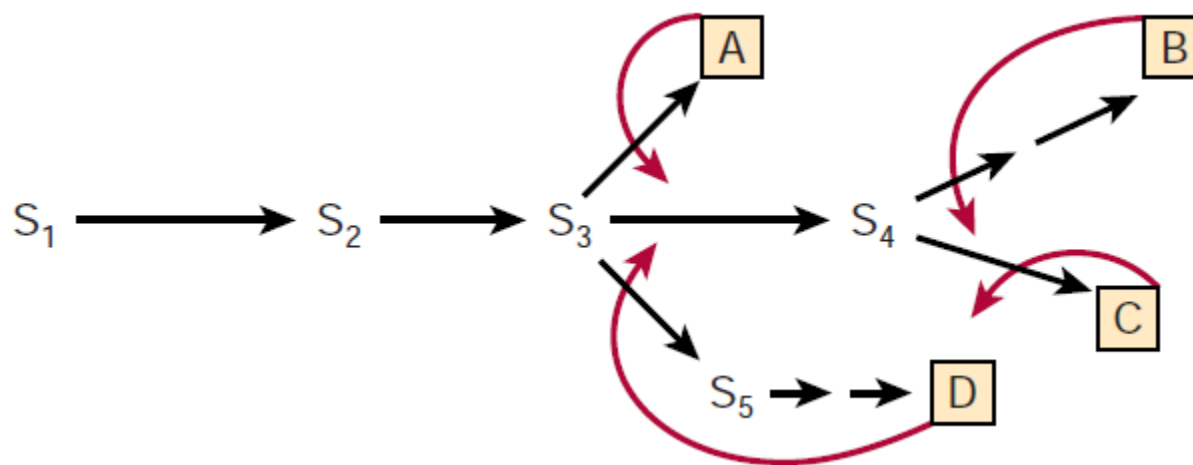


مہارکنندگی پس نور





مہارکنندگی پس نور





مہارکنندگی پس نور

