

# Regulace enzymové aktivity

---

MUDR. MARTIN VEJRAŽKA, PHD.

# Regulace enzymové aktivity

---

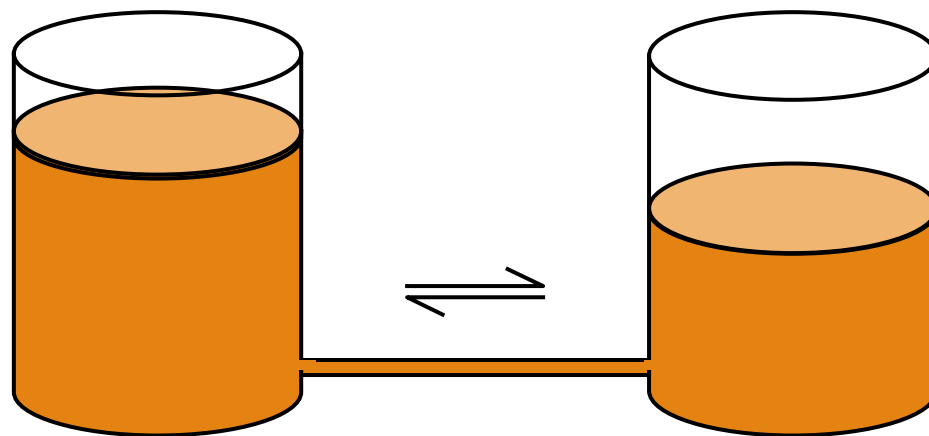
Organismus NENÍ rovnovážná soustava

Rovnováha = smrt

Život: homeostáza, ustálený stav...

# Katalýza v uzavřené soustavě

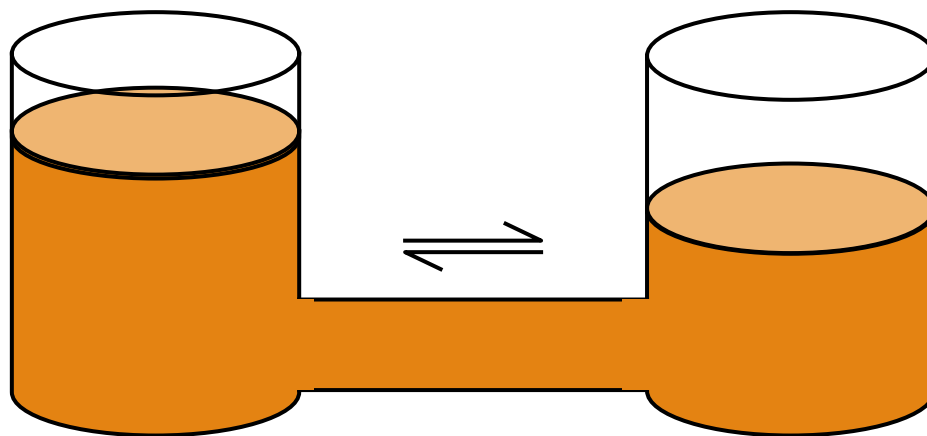
---



bez katalyzátoru  
rovnováha se ustavuje pomalu (ale ustaví se)

# Katalýza v uzavřené soustavě

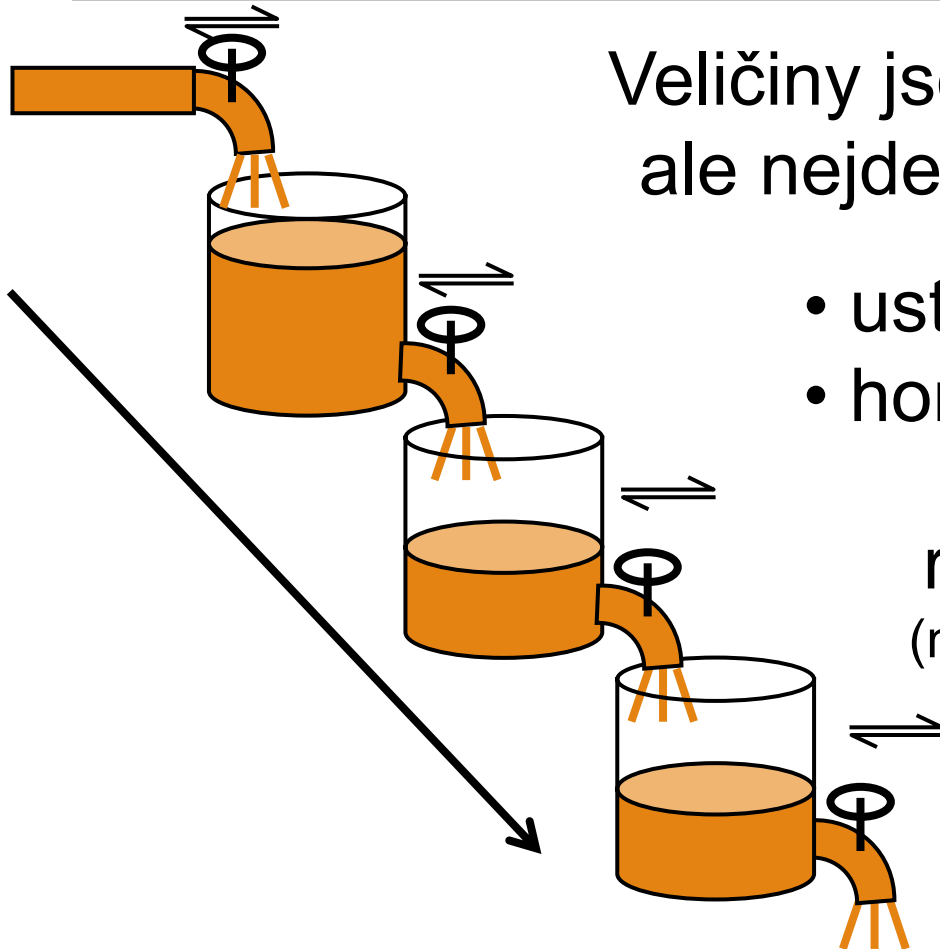
---



**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 mění  
aktivitu nějakého  
enzymu

(většinou inhibitory)

kys. acetylosalicylová

simvastatin

allopurinol

---

omeprazol

sildenafil

vinkristin

tetracyklin

sulbaktam

atorvastatin

enalapril

kotrimoxazol

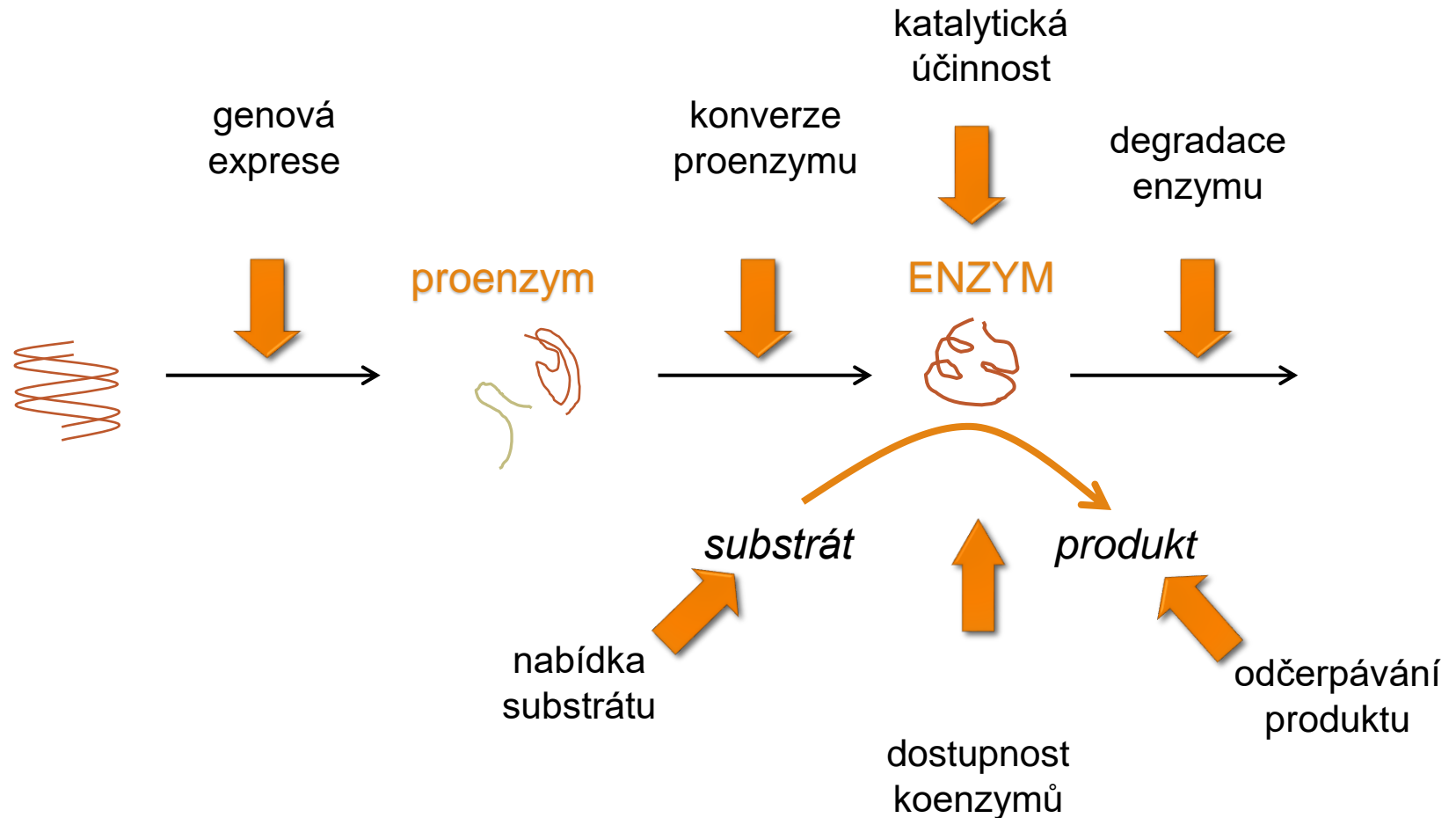
# Enzymy a léky

---

Aktivita některých enzymů dramaticky mění účinnost léků

- cytochrom P<sub>450</sub>
- konjugace
- acetylace
- ...

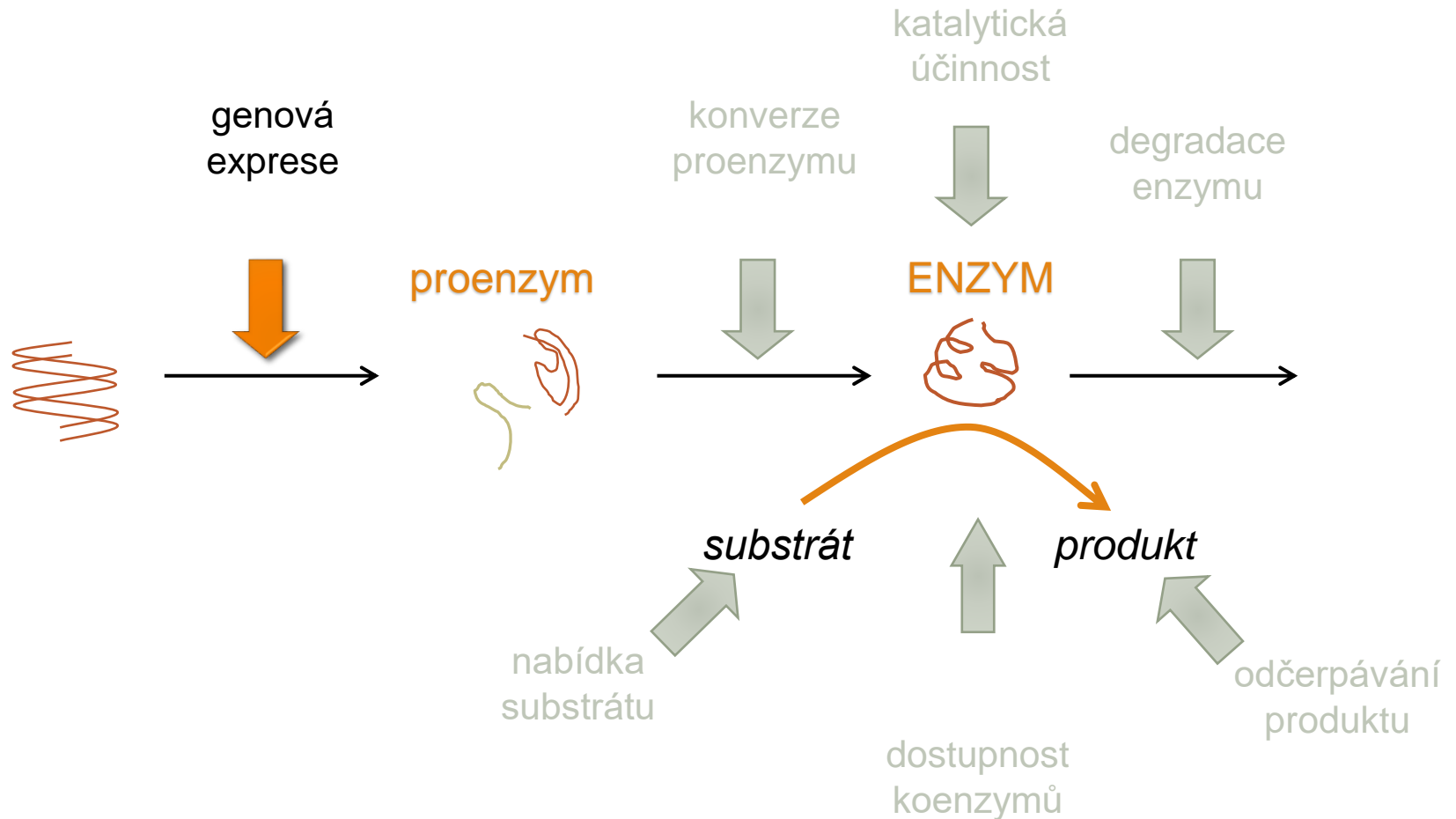
# Regulace enzymu



# Koncentrace enzymu

---

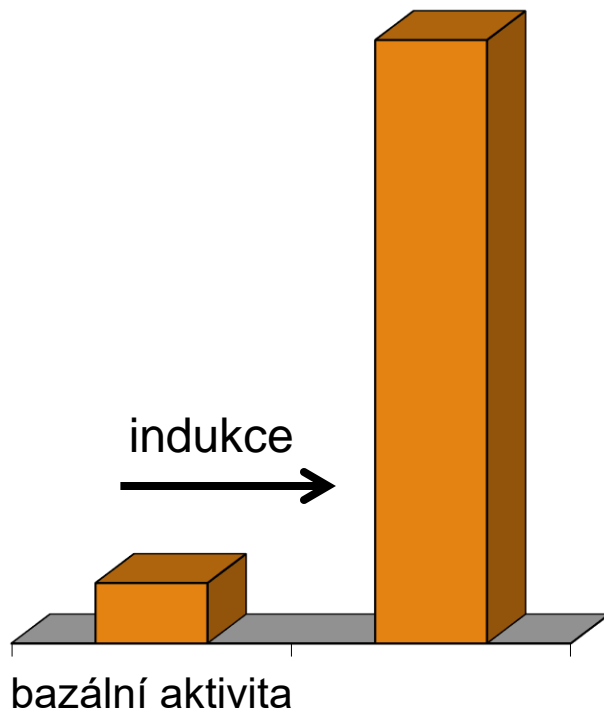
# Indukce a represe



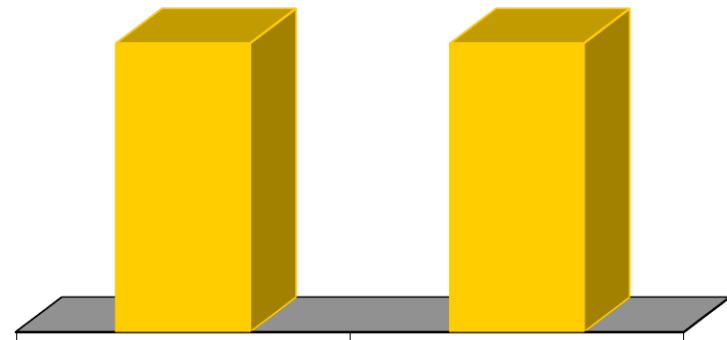
# Indukce

---

indukovatelný enzym

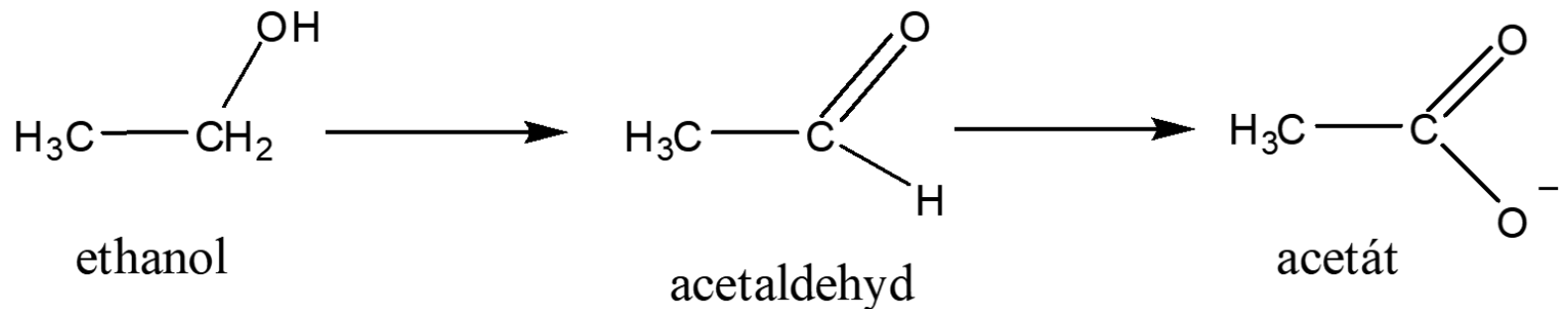


konstitutivní enzym



# Indukce enzymu

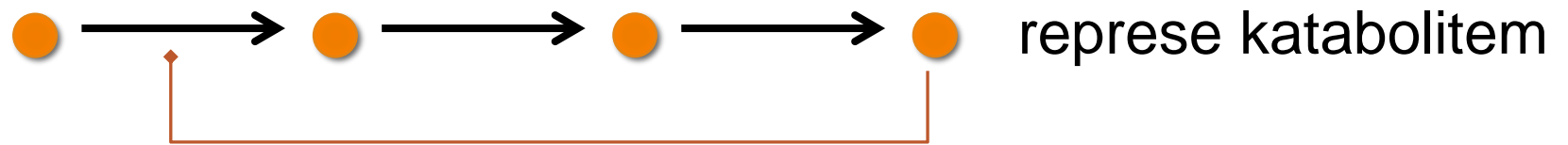
---



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

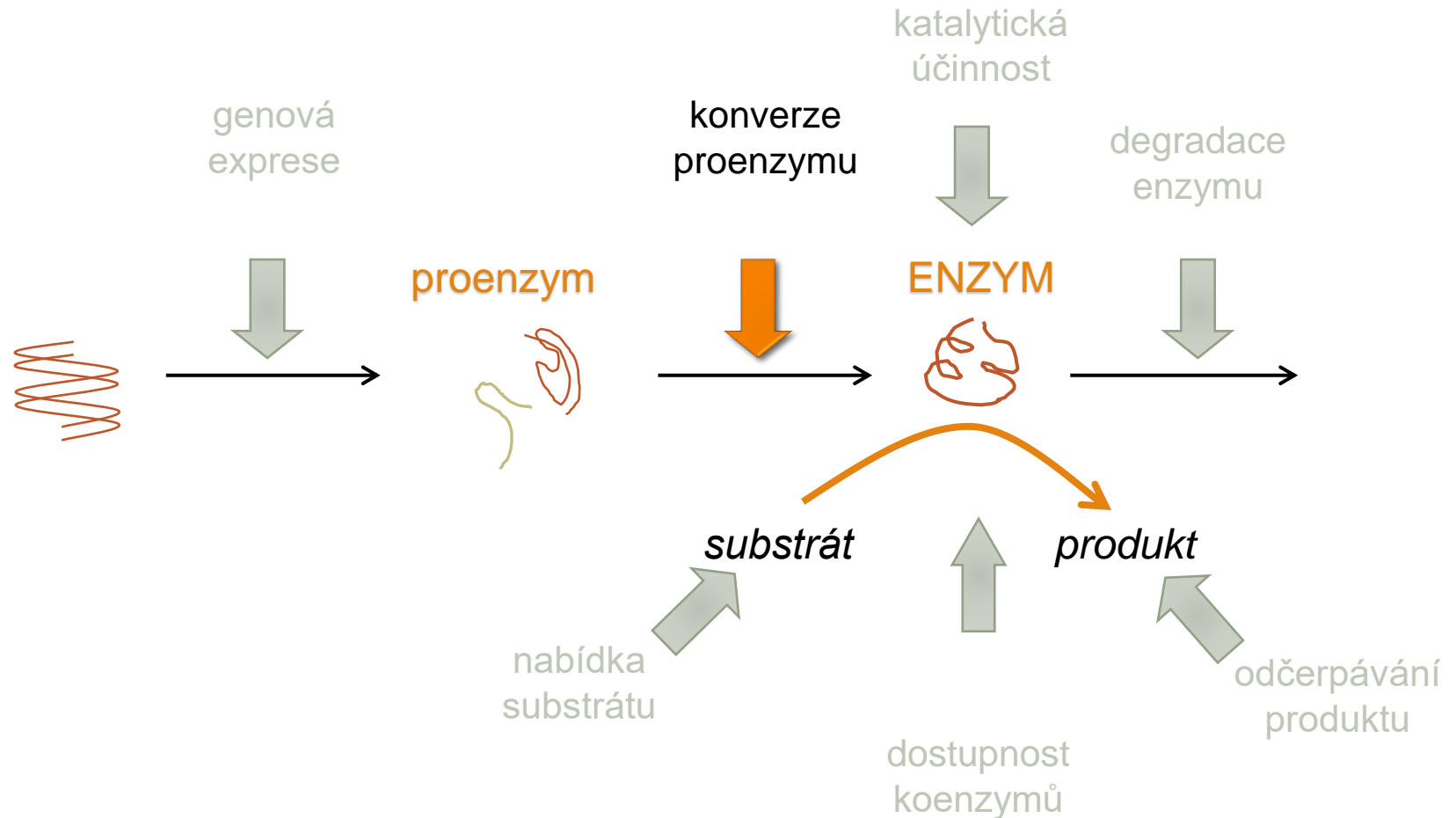
# Represe

---





# Konverze proenzymu



# Konverze proenzymu

---

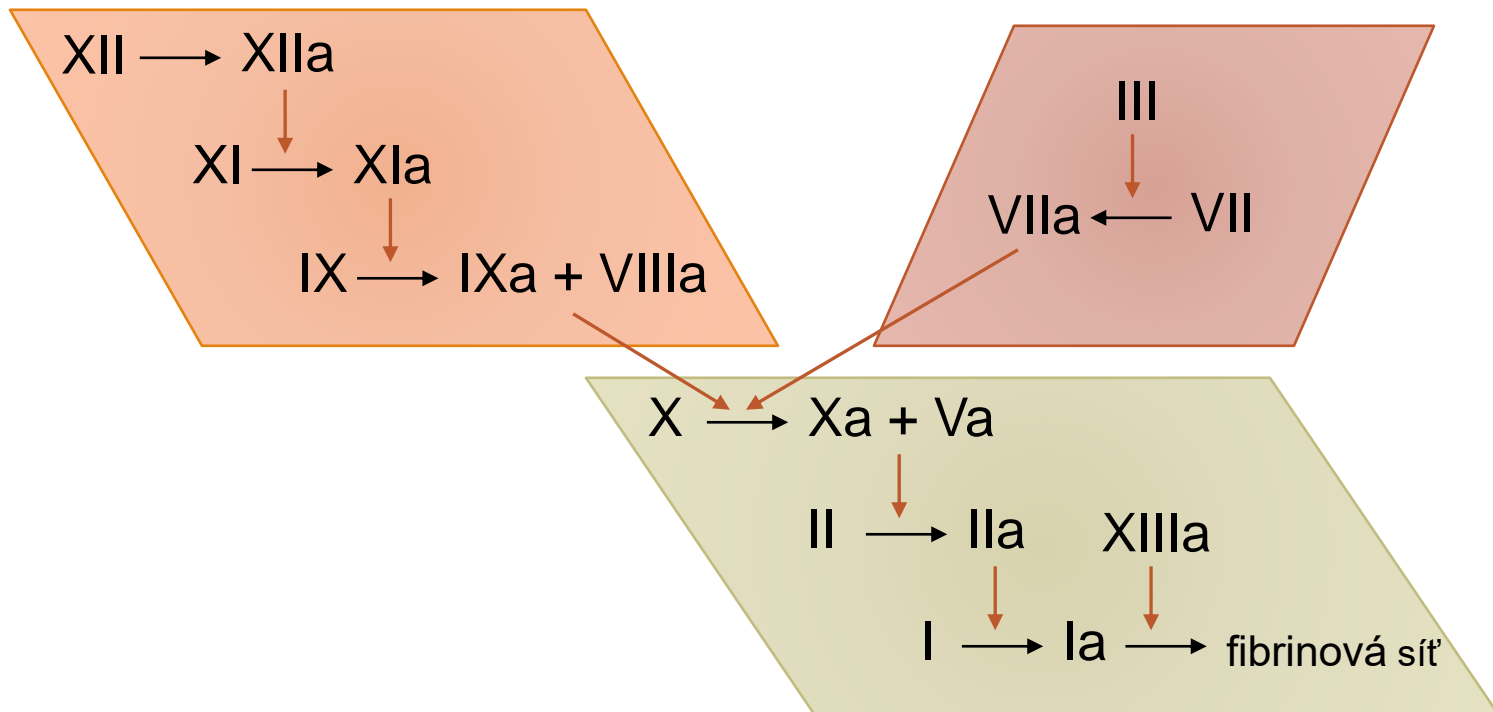
např. cílená proteolýza

koagulační kaskáda

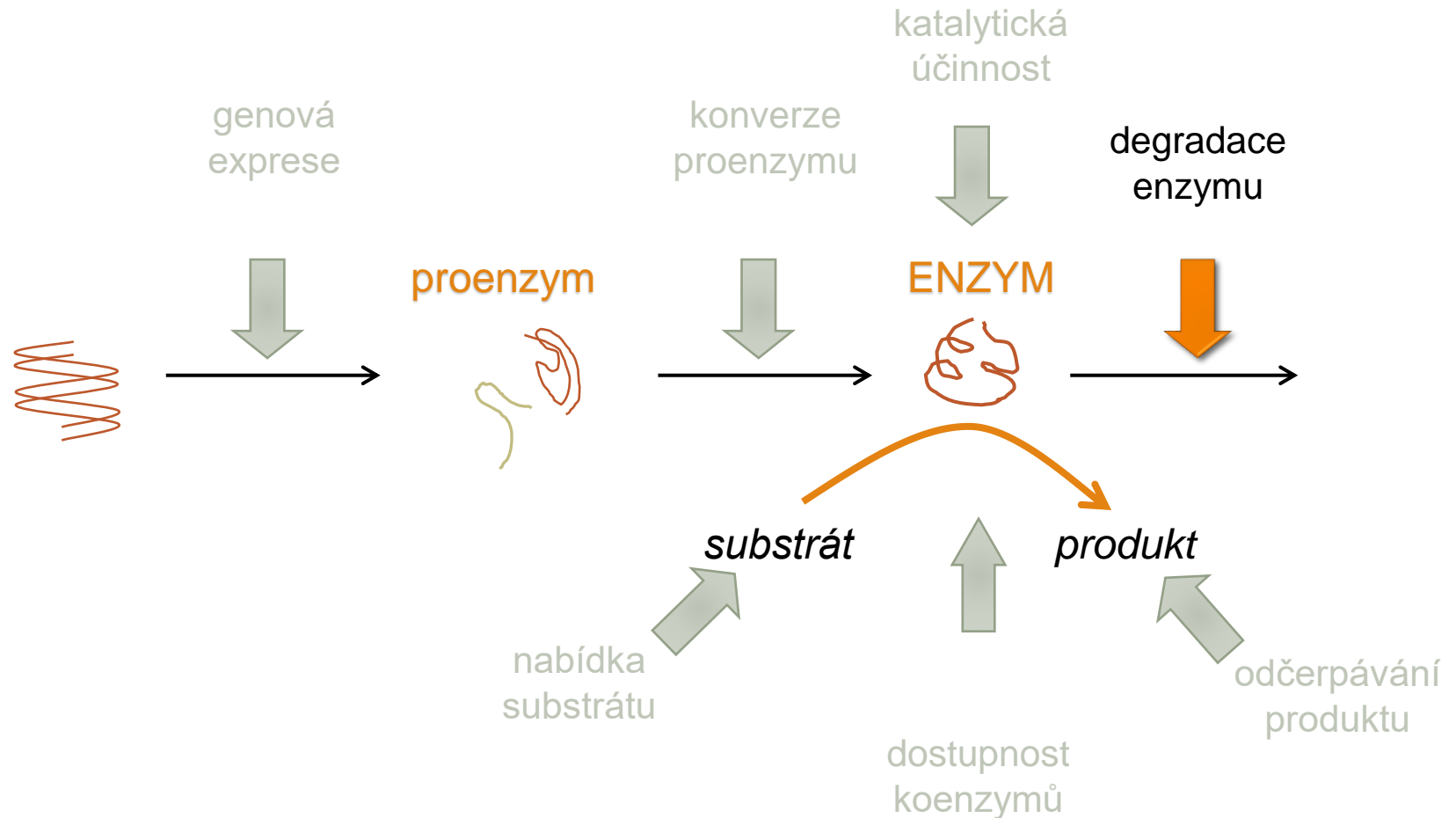
aktivace trávicích enzymů

# Koagulační kaskáda

---



# Degradace enzymu



# Degradace enzymu

---

Často záleží na konformaci bílkoviny

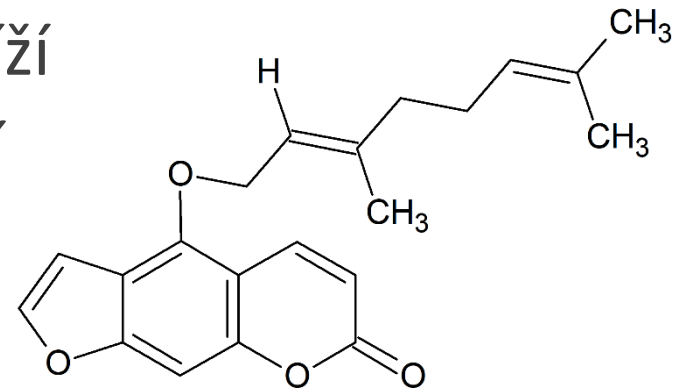
Molekuly enzymu s navázaným substrátem bývají chráněny

# Degradace enzymu

---

Grapefruitová šťáva  
zvyšuje degradaci cytochromu P450  
ve střevě

- Aktivita cytochromu P450 se sníží
- Dostupnost mnoha léků se zvýší

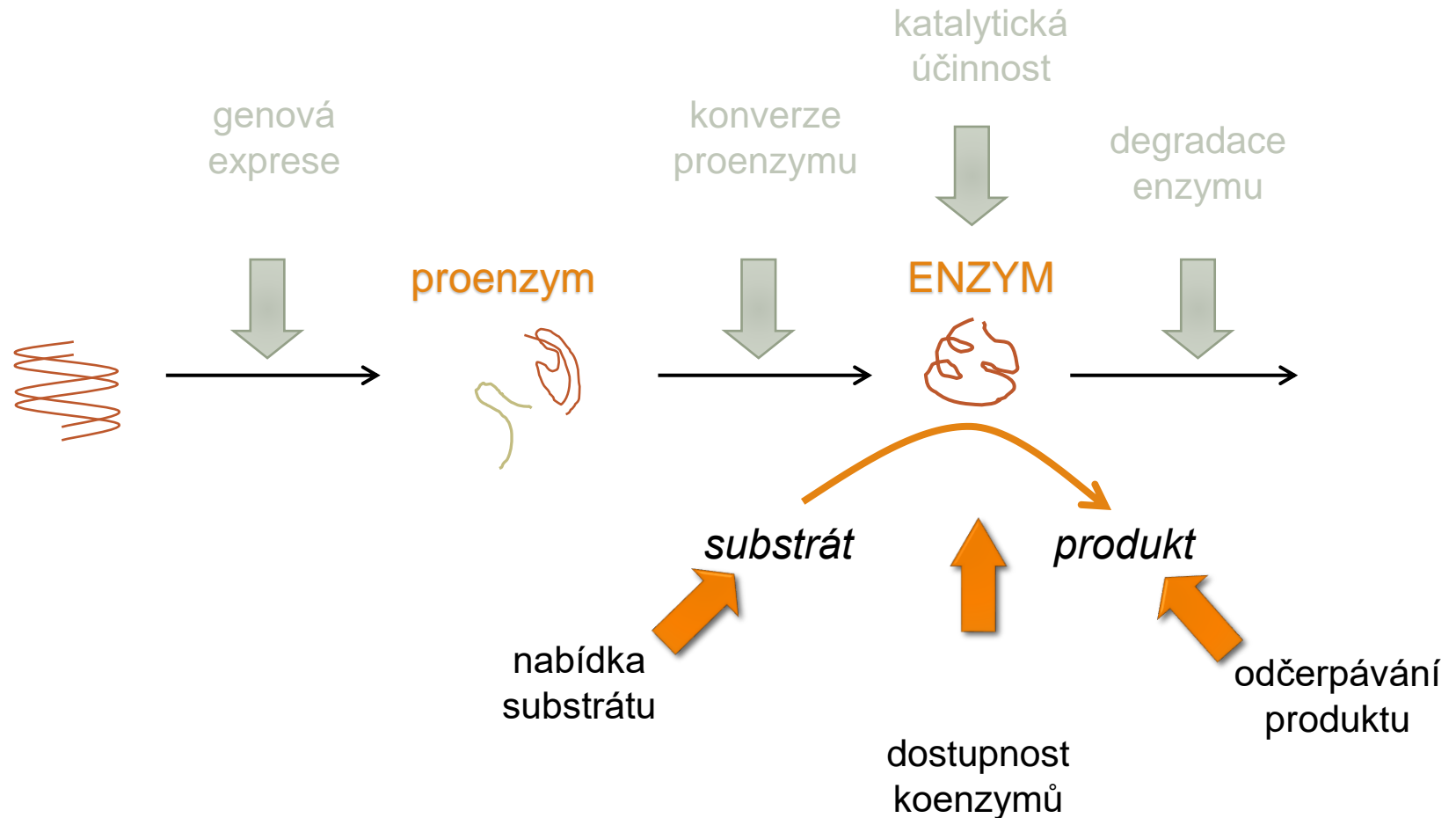


Furanokumarin bergamotin

# Nabídka substrátů

---

# Koncentrace složek reakce





# Kompartimentace

---

cytozolový  
izoenzym



mitochondriální  
izoenzym

# Kompartimentace

---

## Tvorba makromolekulárních komplexů enzymů

- předávání produktů → substrátů, vysoké lokální koncentrace
- přenos konformačních změn

# Koncentrace substrátu

---

koncentrace substrátu

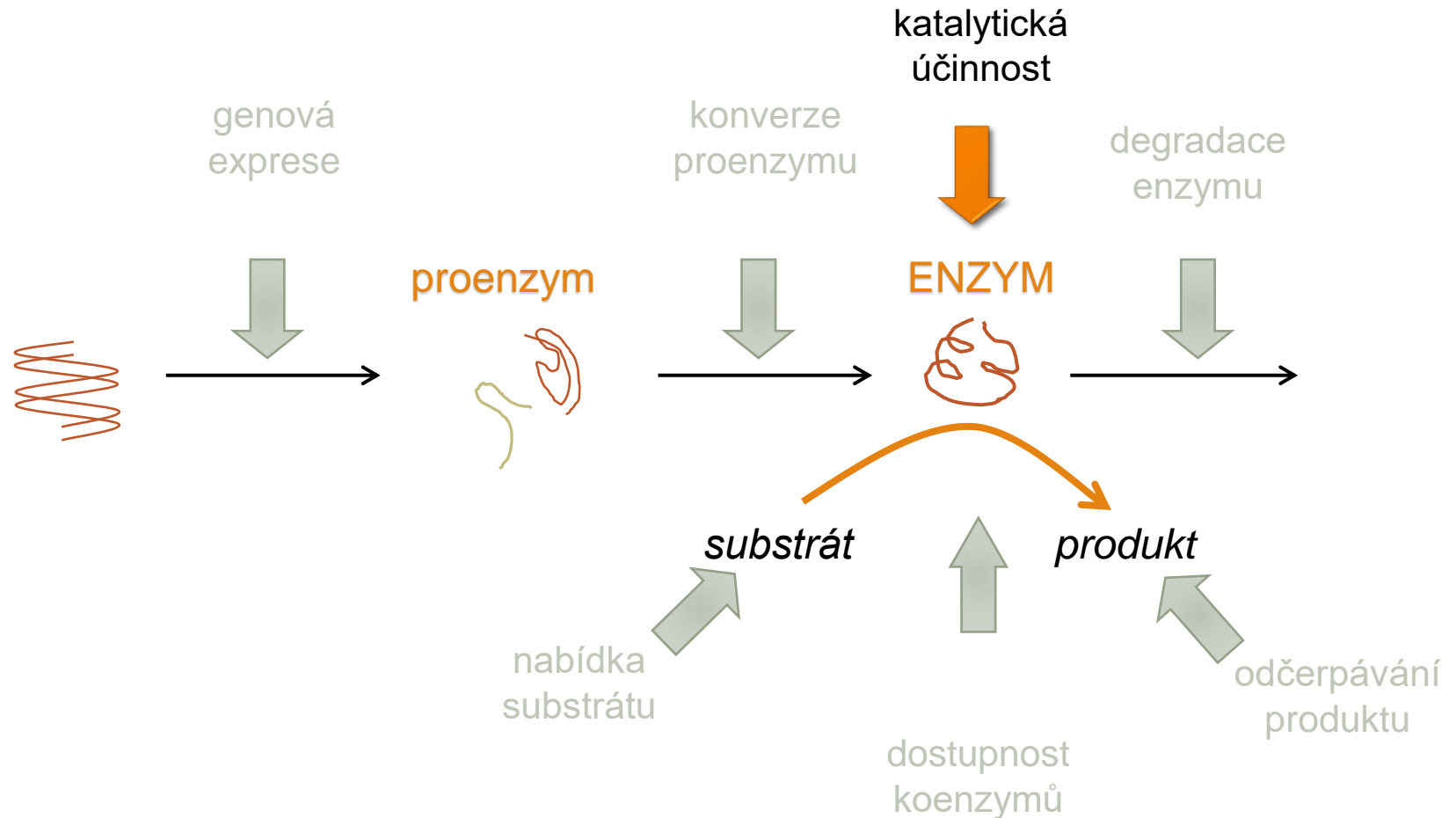
≠

koncentrace volného substrátu

# Katalytická účinnost

---

# Katalytická účinnost



# Katalytická účinnost

---

Inhibitory

- léky, jedy

**Alosterická modifikace**

Malé molekuly

Kovalentní modifikace

Interakce mezi podjednotkami

# Inhibitory

---

## Kompetitivní

- soutěží se substrátem

## Ostatní

- nekompetitivní, akompetitivní, smíšené

# Kompetitivní inhibice

---

Inhibitor často strukturně podobný substrátu

Účinek záleží na

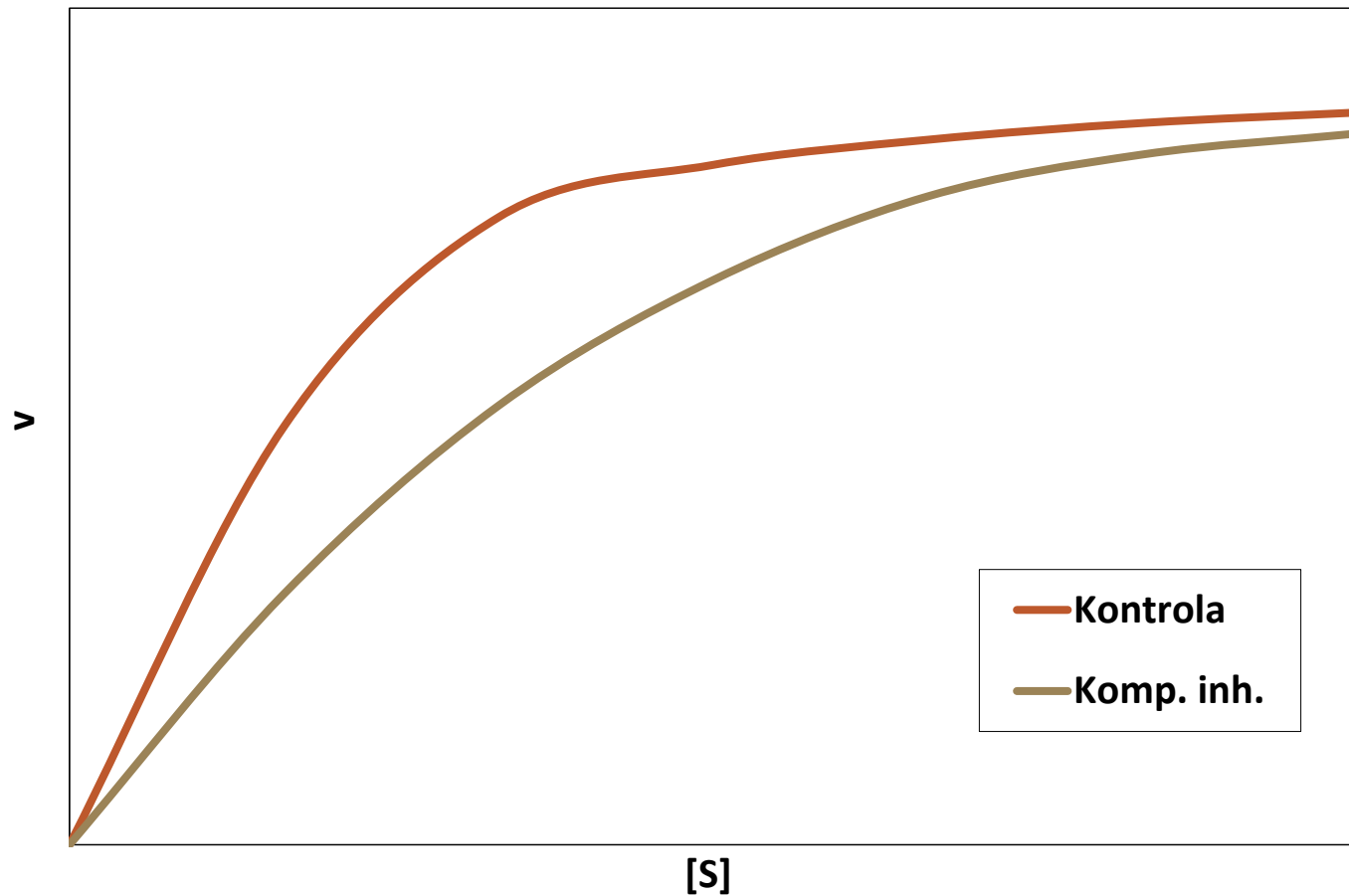
- poměru koncentrací
- poměru afinit

Reverzibilní



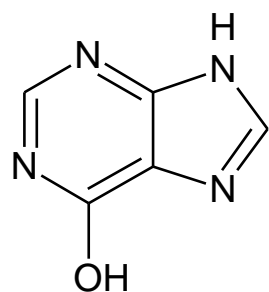
# Kompetitivní inhibitory

---

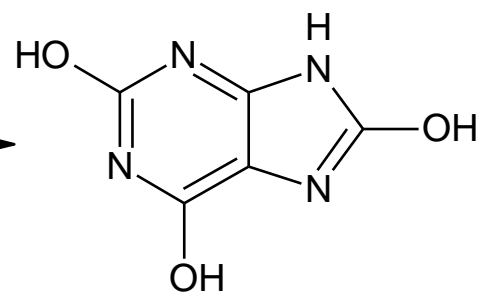
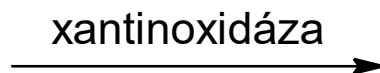


# Kompetitivní inhibice

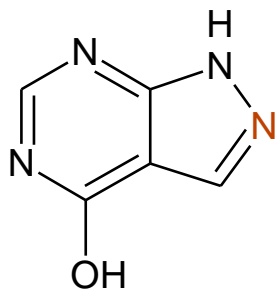
---



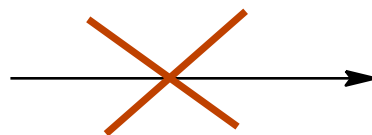
hypoxantin



kys. močová



alopurinol



# Nekompetitivní inhibice

---

Inhibitor se substrátem nesoutěží

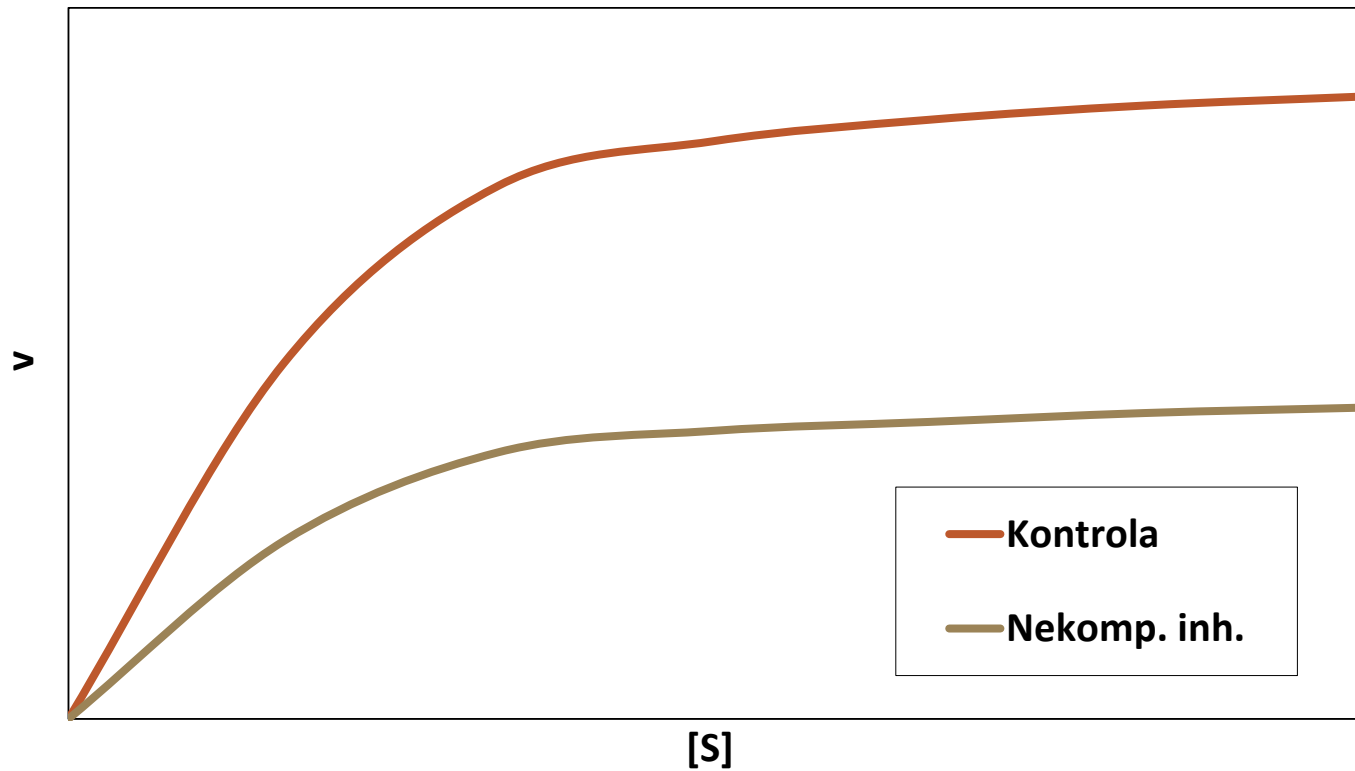
Snížení koncentrace funkčního enzymu

Reverzibilní

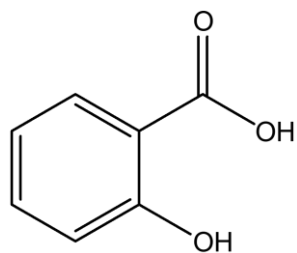
Ireverzibilní

# Nekompetitivní inhibitory

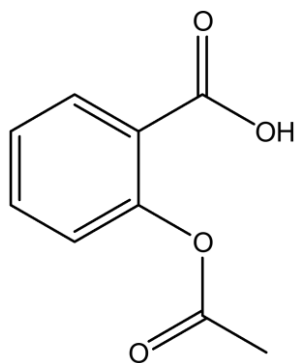
---



# Nekompetitivní inhibice

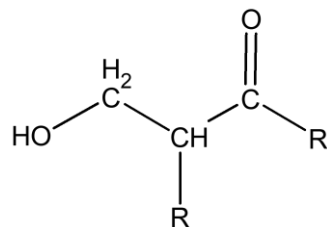


kys. salicylová

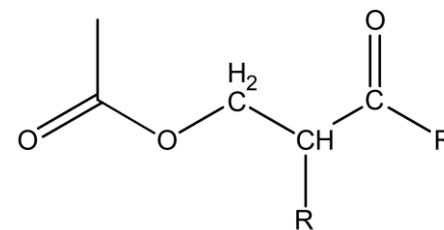


kys. acetylosalicylová

+



Ser



# Alosterická regulace

---

# Alosterické modifikátory

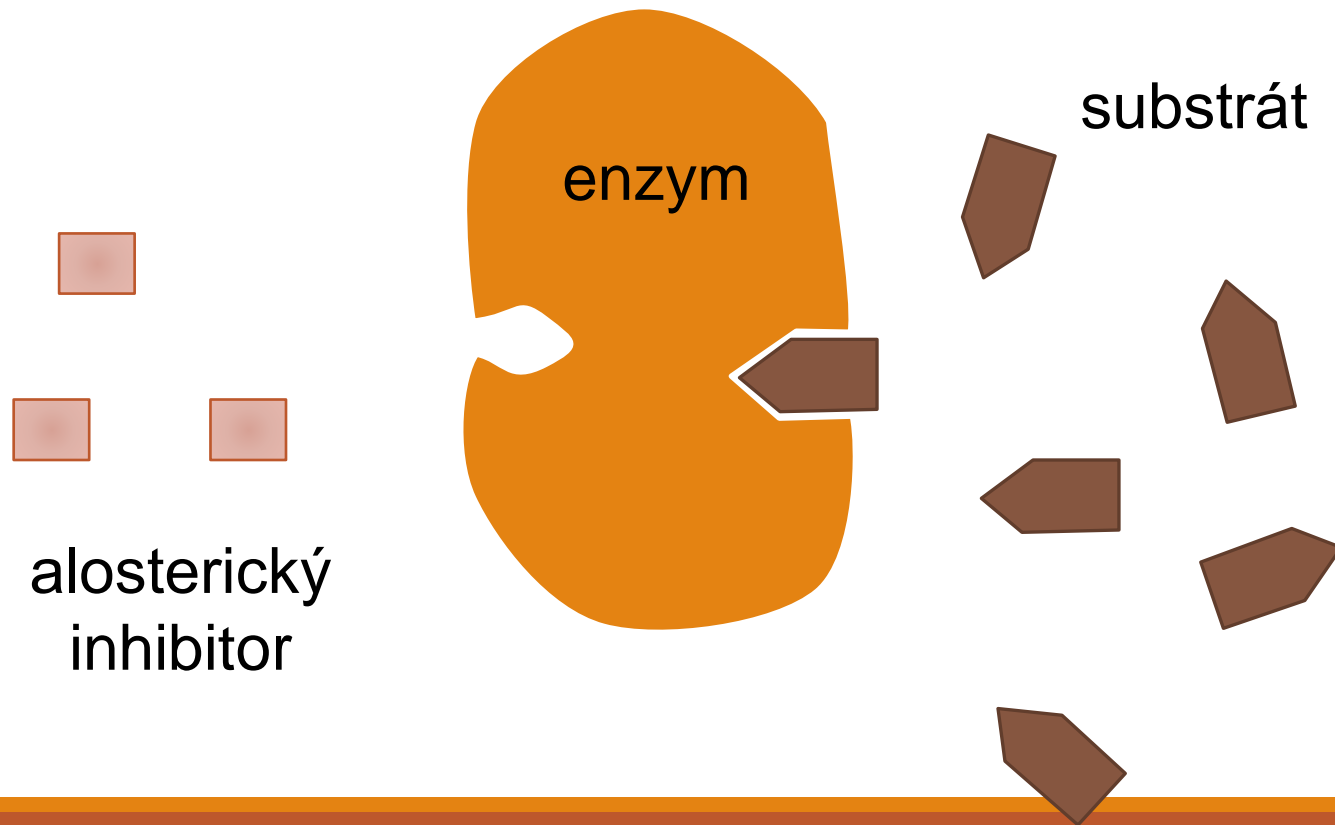
---

Nejsou strukturně podobné  
substrátům ani koenzymům

Váží se na místě vzdáleném aktivnímu centru  
Mění konformaci enzymové molekuly

# Alosterické inhibitory

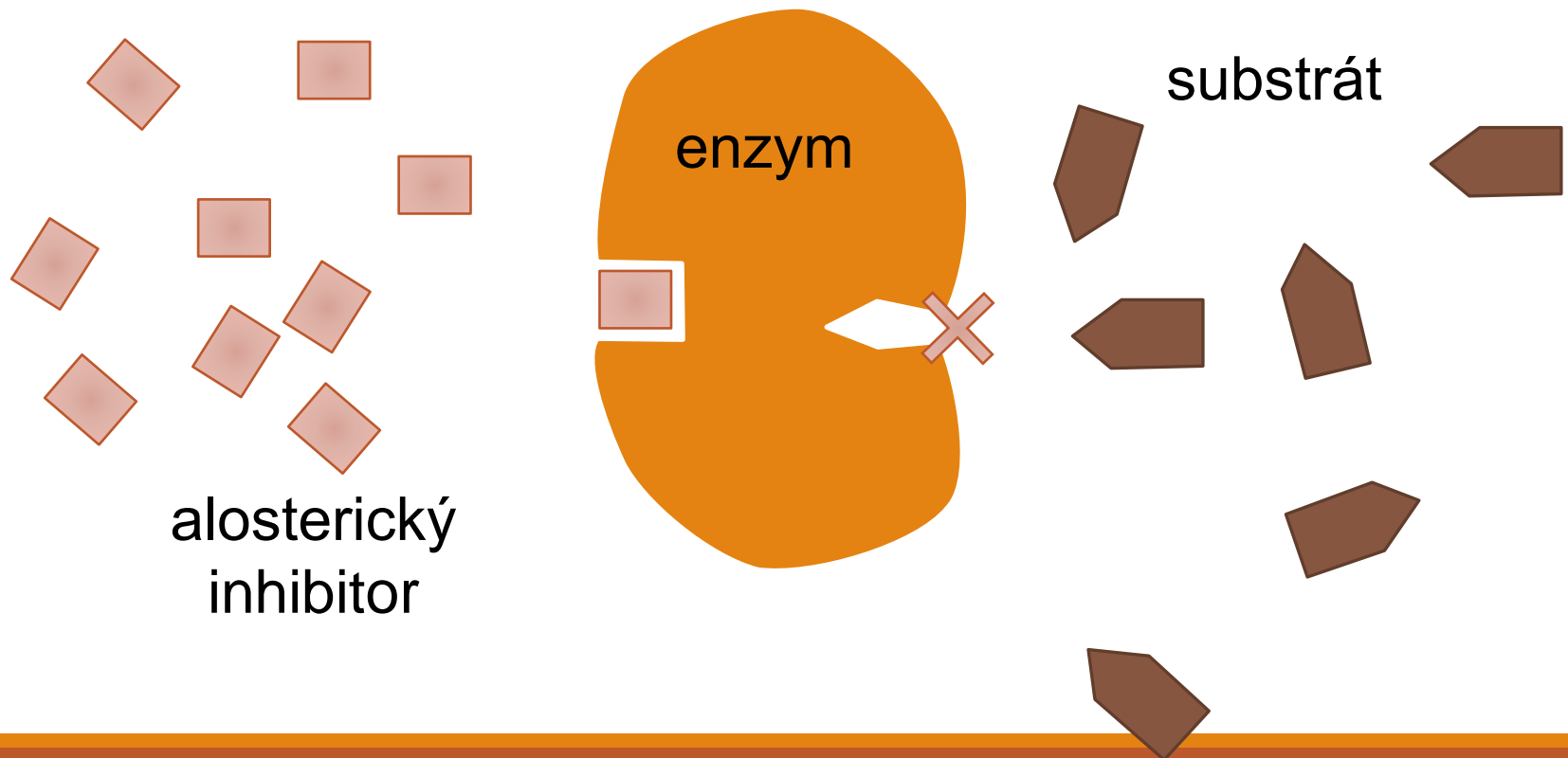
---





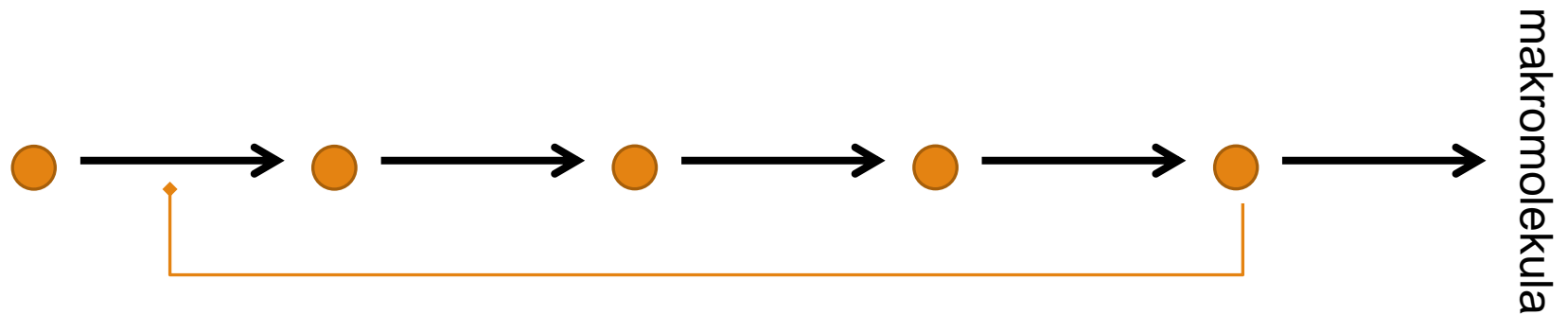
# Alosterické inhibitory

---



# Alosterická regulace

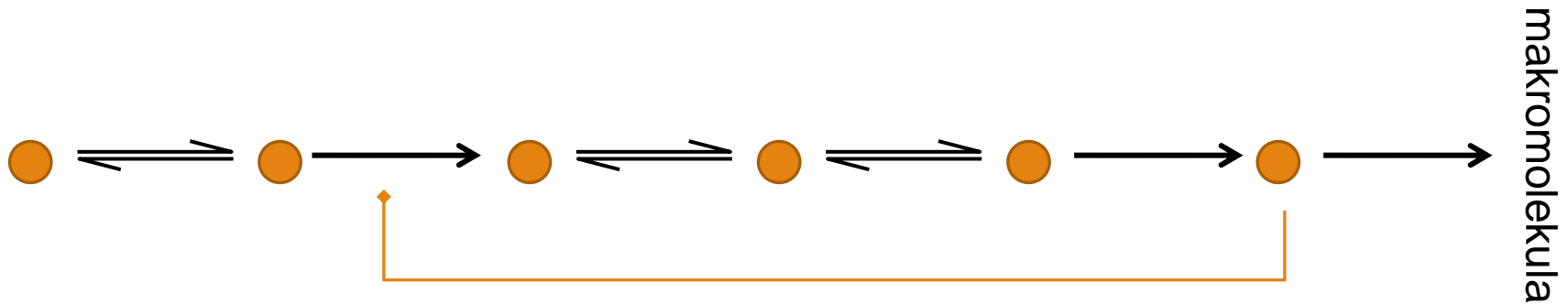
---



Zpětnovazebný inhibitor je často poslední nízkomolekulární látka před makromolekulou

# Alosterická regulace

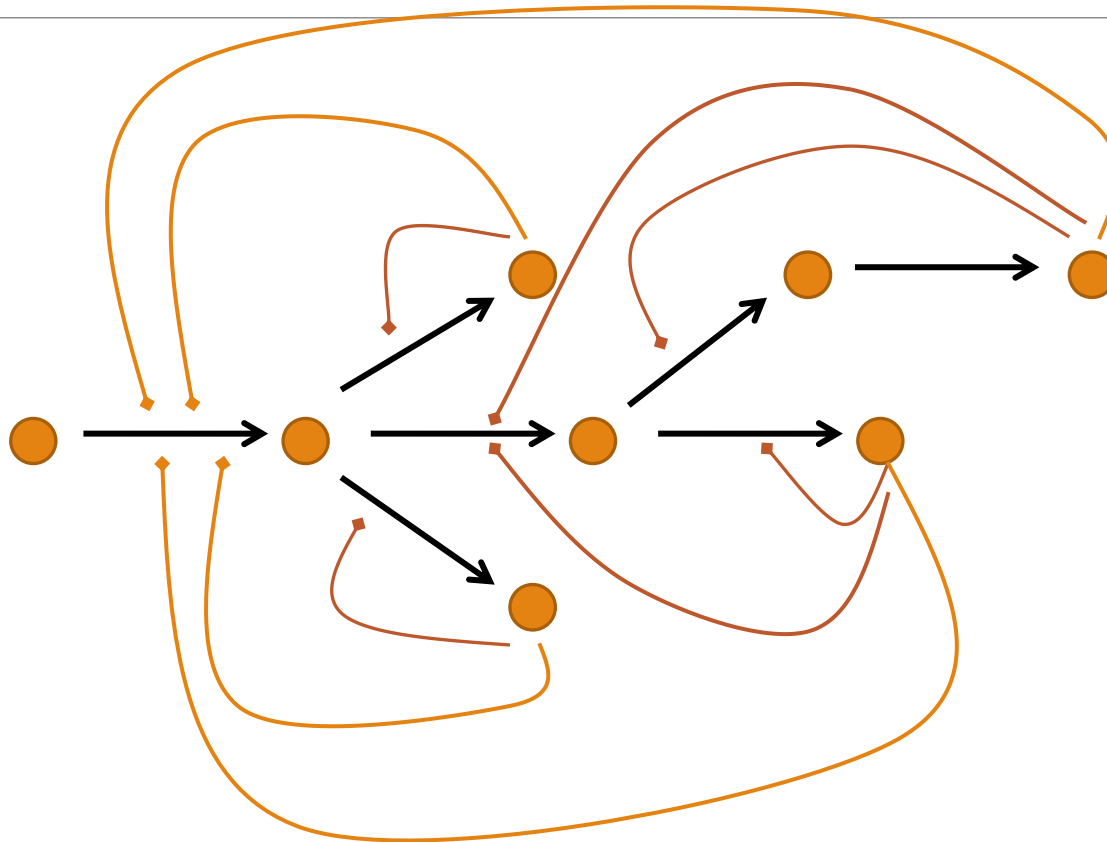
---



Obvykle se reguluje první prakticky nevratná reakce

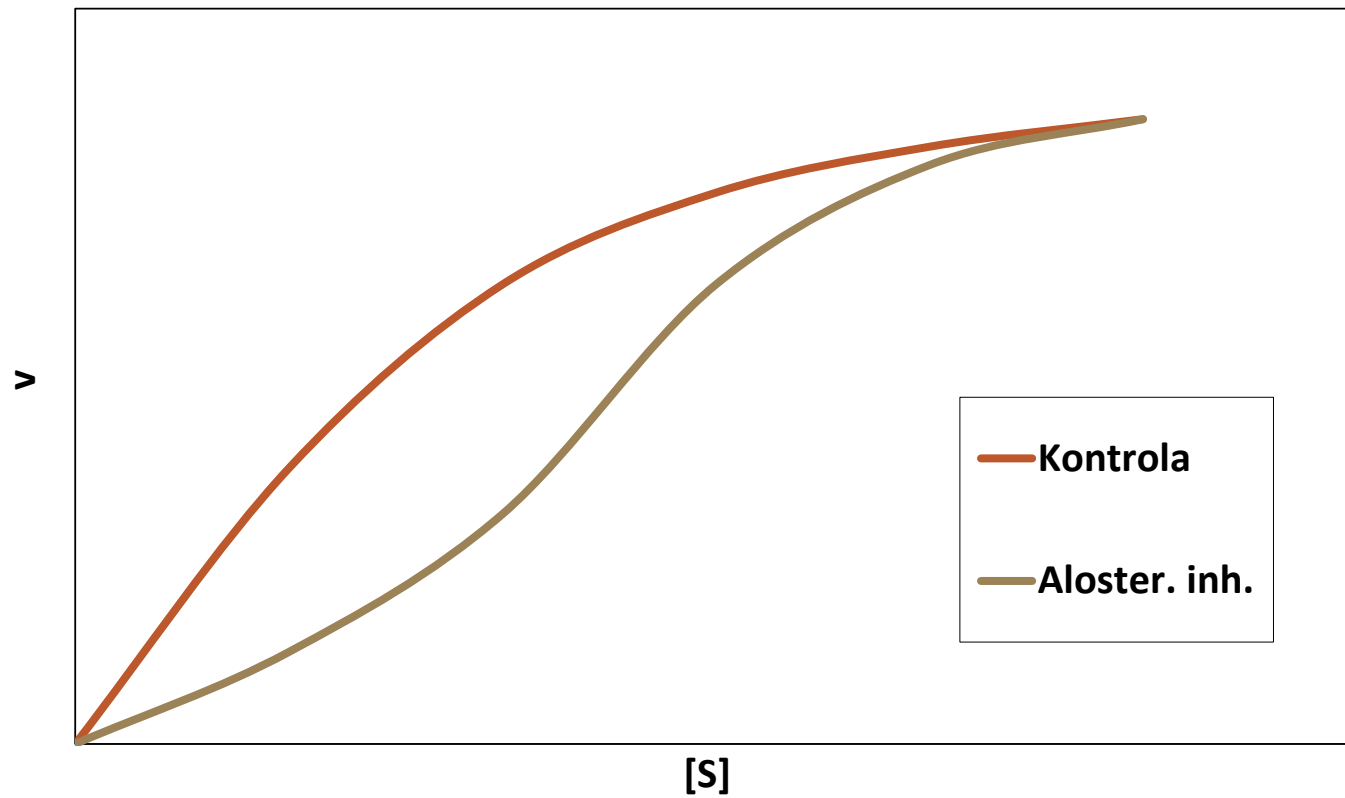
# Alosterická regulace

---



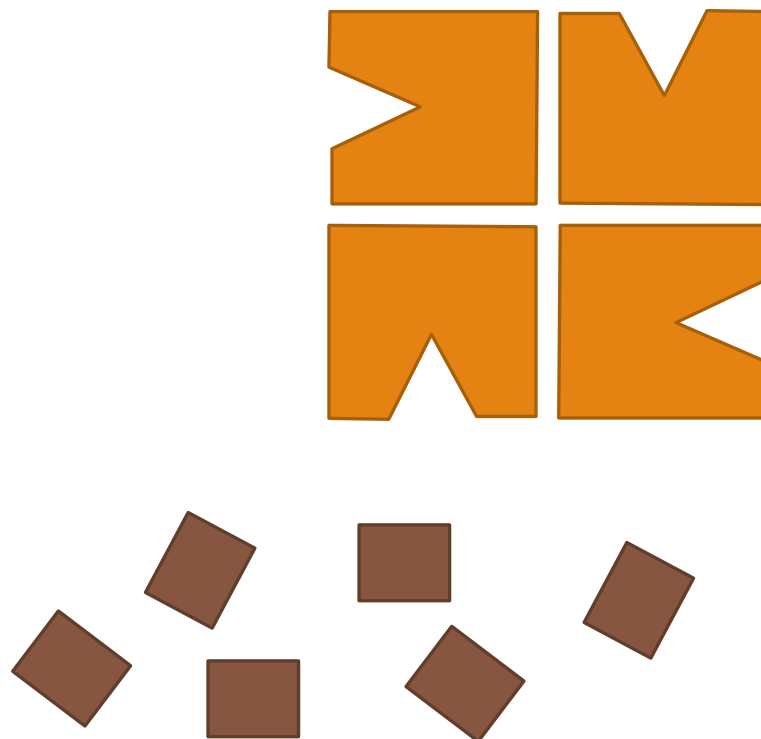
# Kooperativita

---



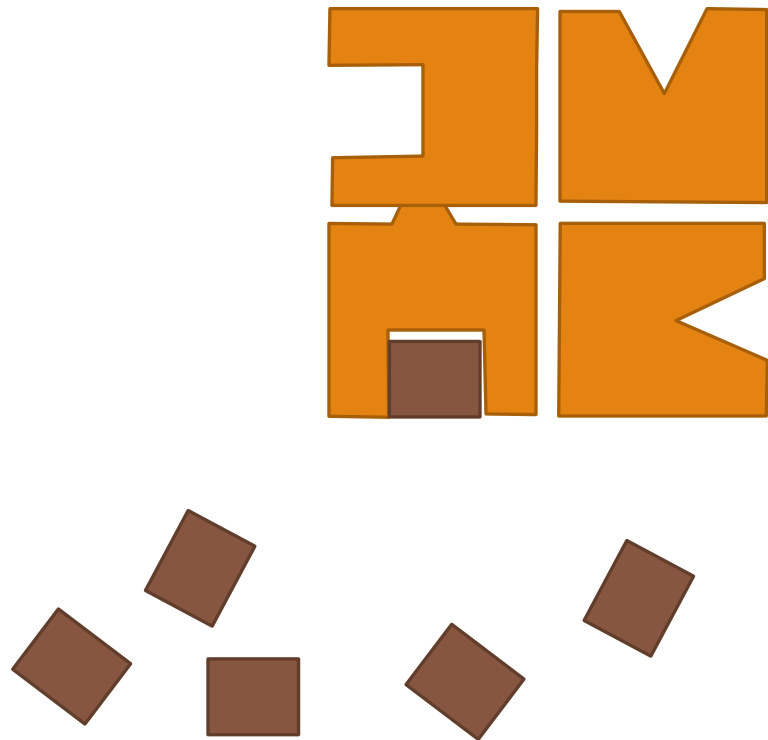
# Kooperace substrátů

---



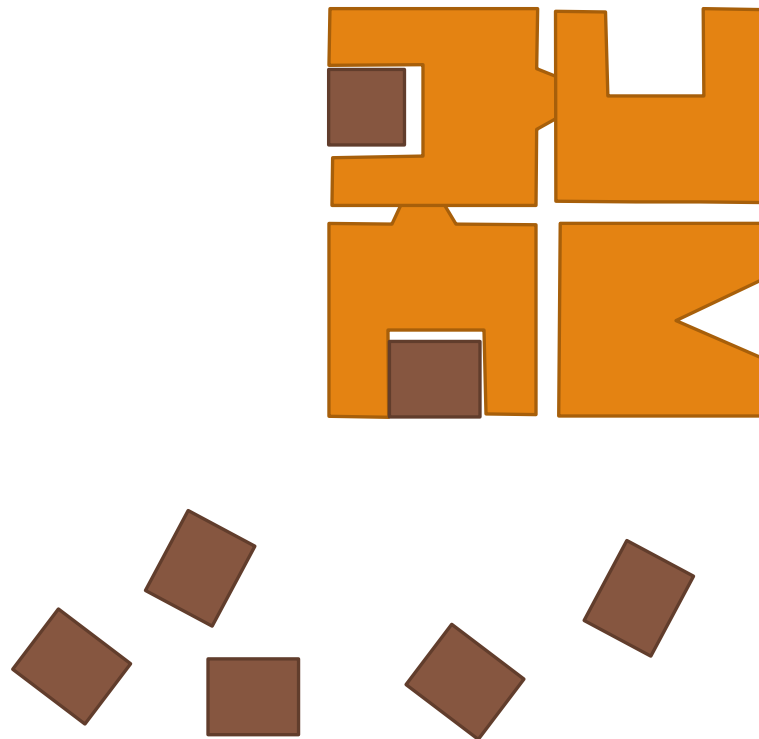
# Kooperace substrátů

---



# Kooperace substrátů

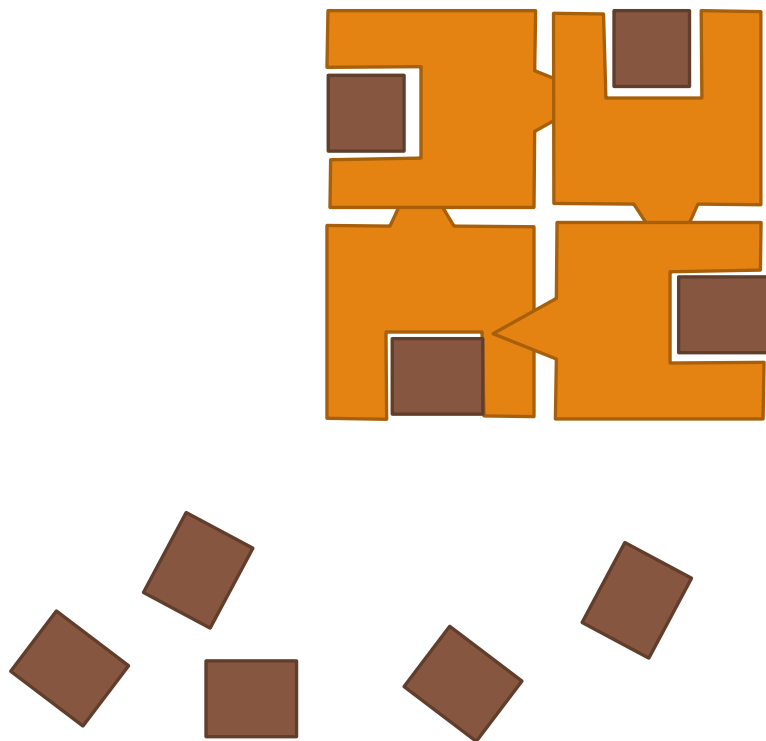
---





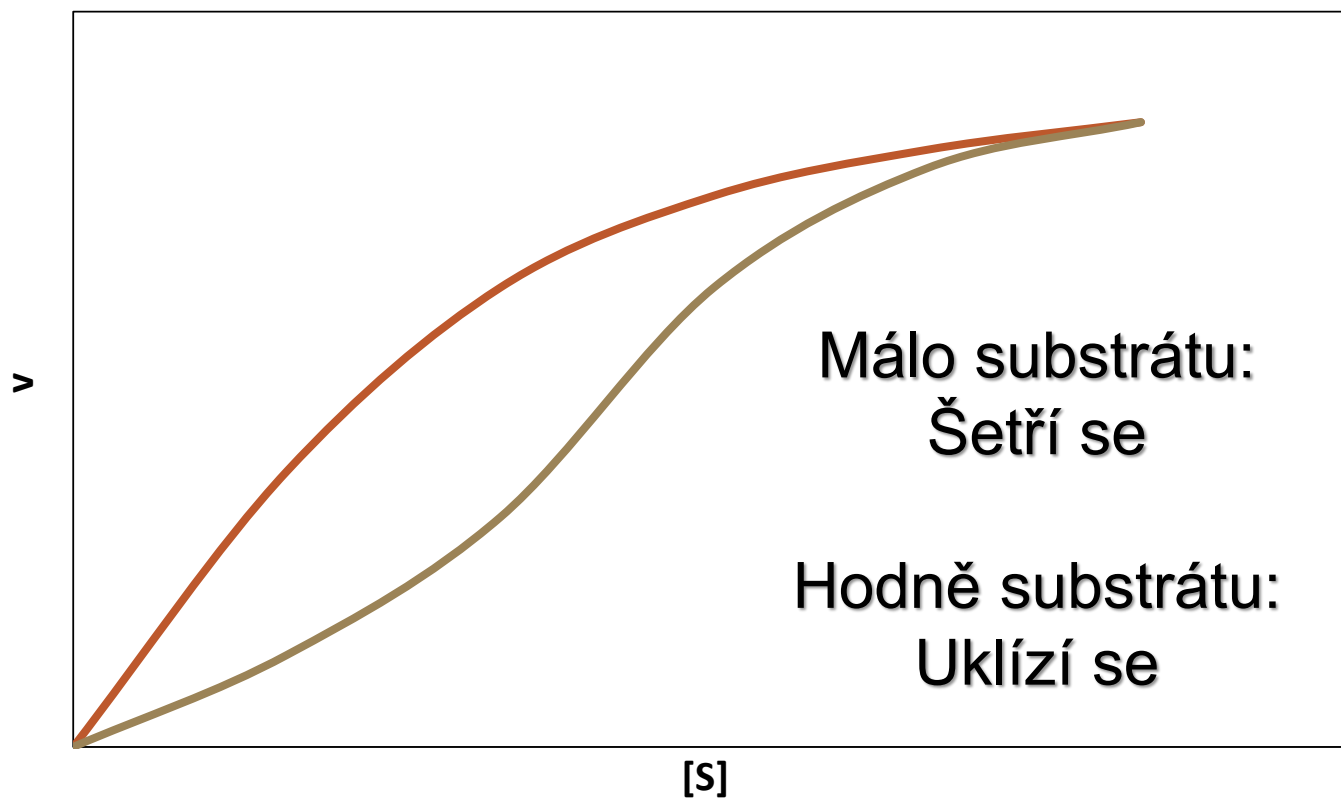
# Kooperace substrátů

---



# Kooperativita

---



# Kovalentní modifikace enzymů

---

Reverzibilní fosforylace –OH skupin

- Mimo aktivní centrum

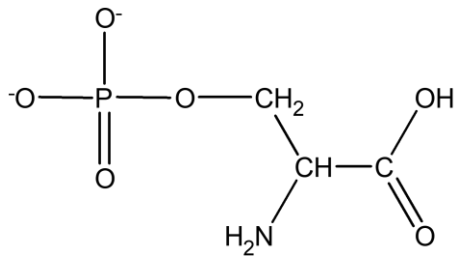
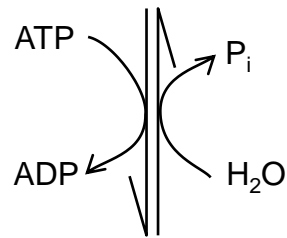
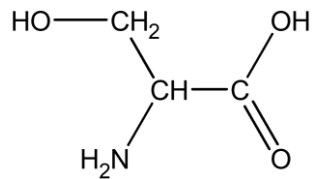
Kinázy (vnášejí fosfát z ATP)

- Ser, Thr
- Tyr

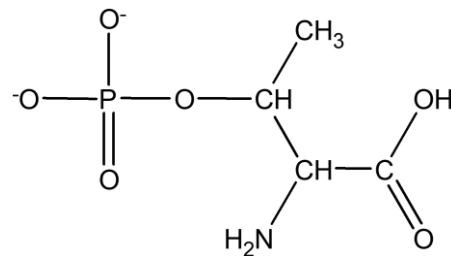
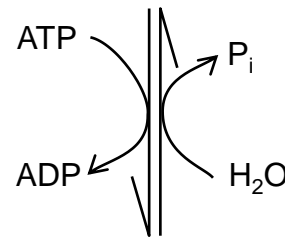
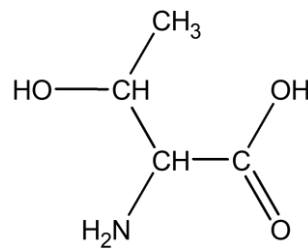
Fosfatázy (defosforylace – hydrolýza esterové vazby)

# Fosforylace a defosforylace

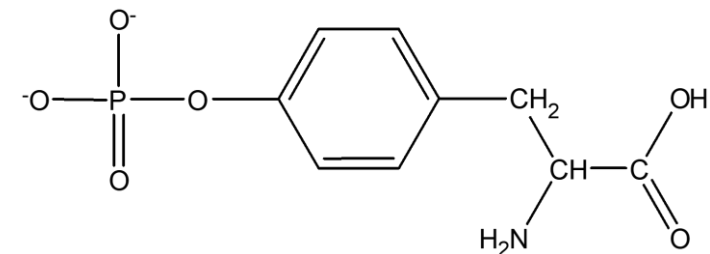
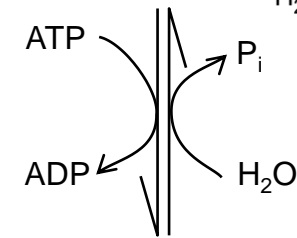
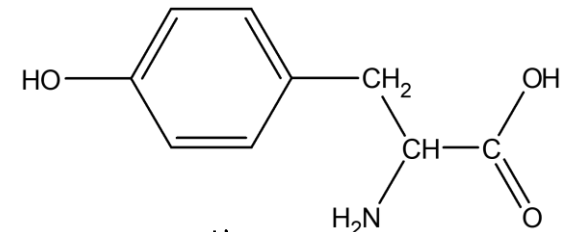
Ser



Thr



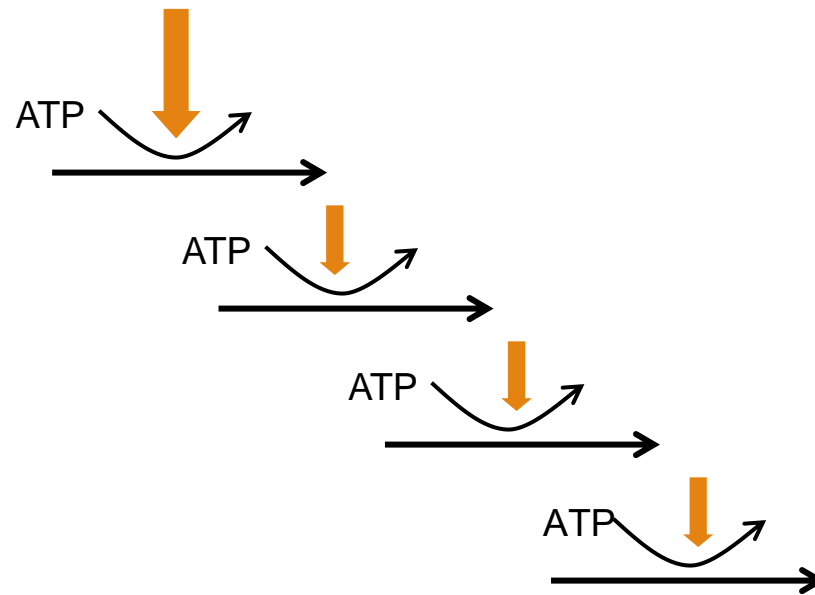
Tyr



# Fosforylace

---

nervová a hormonální regulace



# Sestavování podjednotek

---

(interakce protein-protein)

Katalytická podjednotka

Regulační podjednotka

- vazba cAMP
- kalmodulin – váže  $\text{Ca}^{2+}$
- G-proteiny – vazba GTP/GDP
- ...