

ENZIM MODULÁCIÓ

Modulátorok hatása

Inhibitorok:
csökkenti a
reakciósebességet

v_i

Az inhibíció mértéke:

$$\mathcal{E}_i = \frac{v_0 - v_i}{v_0}$$

Aktivátorok:
növelik a
reakciósebességet

v_a

az aktiválás mértéke:

$$\mathcal{E}_a = \frac{v_a - v_0}{v_0}$$

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

INHIBÍCIÓ

REVERZIBILIS

$$E + S \rightleftharpoons ES \rightarrow E + P$$

↓↑

EI

IRREVERZIBILIS

$$E + S \xrightleftharpoons{k_s} ES \xrightarrow{k_p} E + P$$

↓

EI

eldöntése:

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Kompetitív inhibíció

Versengés S és I között az E aktív helyéért, vagyis: kölcsönös kizárás

I lehet:

- szubsztrát analóg
- alternatív szubsztrát
- termék

MODELL: Klasszikus kompetitív inhibíció
 Az I verseng S-sel ugyanazon aktív hely elfoglalásáért

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Kompetitív inhibíció

MODELL: I kötődése az enzimhez konformáció változást okoz az enzimen és ez megakadályozza S-nek az aktív centrumhoz kötődését. Ilyen a végtermék gátlás (feed back inhibíció) is.

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Kompetitív inhibíció

A klasszikus kompetitív inhibíció kinetikája:

$$E + S \xrightleftharpoons{K_s} ES \xrightarrow{k_2} E + P$$

$$E + I \xrightleftharpoons{K_i} EI \xrightarrow{k_{app}} E + P'$$

$$K_s = \frac{E \cdot S}{(ES)} \quad K_i = \frac{E \cdot I}{(EI)}$$

ha $k_{app} > 0$ akkor I alternatív szubsztrát
 ha $k_{app} = 0$ akkor I dead end kompetitív inhibitor

$$\frac{V}{V_{max}} = \frac{S}{K_s \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) + S}$$

$$V = V_{max} \frac{S}{K_s \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) + S}$$

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Kompetitív inhibíció

$$\frac{1}{v} = \frac{1}{v_{max}} + \frac{K_s}{v_{max}} \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) \frac{1}{S}$$

BME Alkalmazott

Kompetitív inhibíció

Alternatív szubsztrátok : hexokináz: glükóz, fruktóz

S-analógok: gyógyszerek:

CC(N)C(=O)O
 L-alanin

C1CCNC1C(=O)O
 cikloszerin

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Kompetitív inhibíció

Szulfonamidok (mikrobaellenes szerek) hatásmechanizmusa:

Nc1ccc(cc1)C(=O)O p-NH₂-benzoesav (PABA)

↓ a PABA-t az enzim folsavvá alakítja

Nc1ccc(cc1)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)O Folsav
a baktérium számára szükséges vitamin

Nc1ccc(cc1)S(=O)(=O)Nc2ccoc2C Szulfametoxazol
PABA analóg, blokkolja a folsav szintézist

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Analóg inhibíciók

kompetitív inhibíció:

$$V = V_{\max} \frac{S}{K_s \left(1 + \frac{I}{K_i}\right) + S}$$

termék inhibíció:

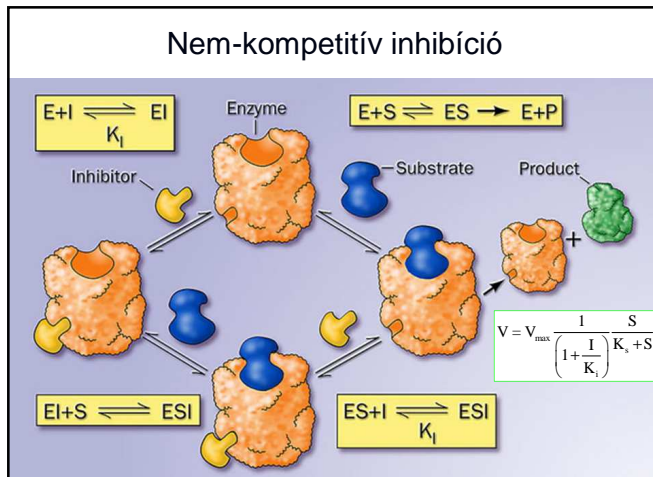
$$V = V_{\max} \frac{S}{K_s \left(1 + \frac{P}{K_p}\right) + S}$$

alternatív, versengő szubsztrátok esetén:

$$V_1 = V_{1\max} \frac{S_1}{K_{S1} \left(1 + \frac{S_2}{K_{S2}}\right) + S_1}$$

$$V_2 = V_{2\max} \frac{S_2}{K_{S2} \left(1 + \frac{S_1}{K_{S1}}\right) + S_2}$$

BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



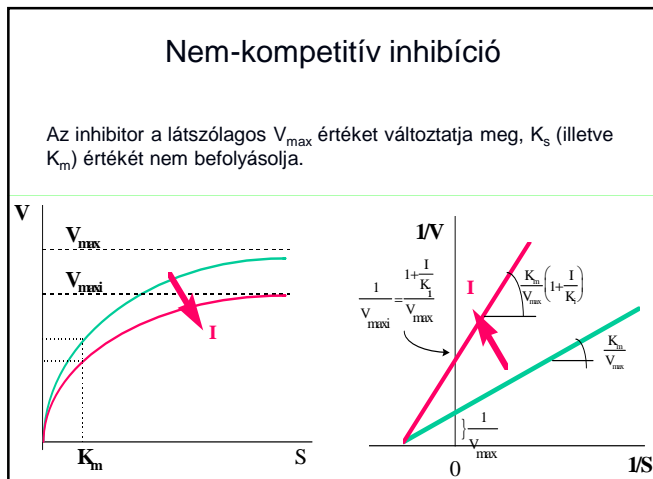
Nem-kompetitív inhibíció

Az inhibitor molekula nem hasonlít a szubsztrátra, és nem az aktív centrumba kötődik. Az enzim felületén valahol máshol kapcsolódik, de ezzel nem befolyásolja a szubsztrát bekötődését. Létrejöhethet ESI hármass komplex is.

A második lépést, a termék kialakulását és kilépését gátolja. Megváltoztatja a fehérjemolekula-láncok térszerkezetét → megváltozik az aktív centrum szerkezete → a megkötött szubsztrát nem tud elreagálni → a reakció lelassul vagy leáll. „Mérgezi” az enzimet, mintha kevesebb enzim lenne jelen.

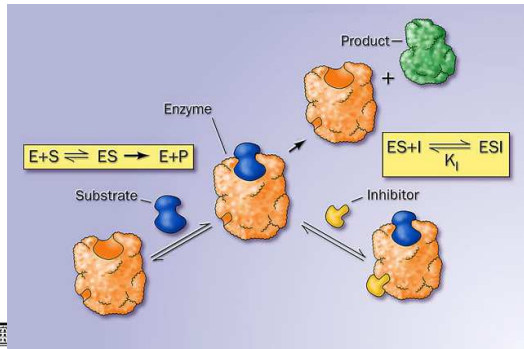
$$v = v_{\max} \frac{1}{\left(1 + \frac{I}{K_i}\right) K_s + S}$$

BME Alkalmazott Biotéchnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



Unkompetitív inhibíció

Az inhibitor csak a szubsztrát után tud kötődni az enzimhez.



Unkompetitív inhibíció

Egyenlete:

$$V = V_{\max} \frac{S}{K_s + S \left(1 + \frac{I}{K_i}\right)}$$

átrendezve:

$$V = V_{\max} \frac{1}{1 + \frac{I}{K_i}} \cdot \frac{S}{\frac{K_m}{1 + \frac{I}{K_i}} + S}$$

1. nemkomp.inh.

a komp fordítottja, K_s csökken

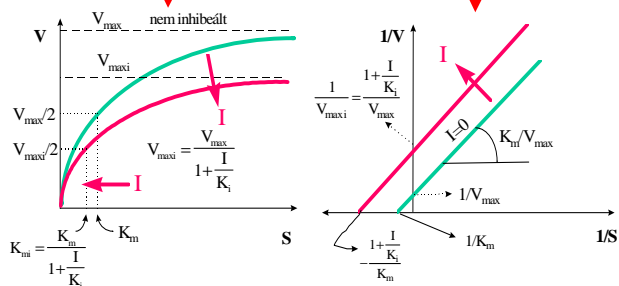
Az unkompetitív inhibitor a K_s és V_{\max} értékét ugyanolyan mértékben csökkenti.



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Unkompetitív inhibíció

$$V = V_{\max} \frac{1}{1 + \frac{I}{K_i}} \cdot \frac{S}{\frac{K_m}{1 + \frac{I}{K_i}} + S} \quad \frac{1}{V} = \frac{K_m}{V_{\max}} \frac{1}{S} + \frac{1}{V_{\max}} \left(1 + \frac{I}{K_i}\right)$$




Kevert típusú inhibíció

A nem-kompetitívől származtatják, de:
 I és S zavarják egymás bekötődését a hármis komplexbe

$$\begin{array}{c}
 E + S \xrightleftharpoons{K_S} ES \xrightarrow{k_p} E + P \\
 + \qquad \qquad + \\
 I \qquad \qquad I \\
 K_I \updownarrow \qquad \alpha K_S \updownarrow \alpha K_I \\
 EI + S \xrightleftharpoons{\alpha K_S} ESI
 \end{array}$$

ahol $K_S = E \cdot S / ES$,
 $\alpha K_S = EI \cdot S / ESI$
 $K_I = E \cdot I / EI$
 $\alpha K_I = ES \cdot I / ESI$



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Kevert típusú inhibíció

A nem-kompetitív inhibíciónál: vagy beszorozva:


$$V = \frac{V_{max}}{\left(1 + \frac{I}{K_I}\right)} \cdot \frac{S}{K_S + S}$$

$$V = V_{max} \frac{S}{K_S \left(1 + \frac{I}{K_I}\right) + S \left(1 + \frac{I}{K_I}\right)}$$

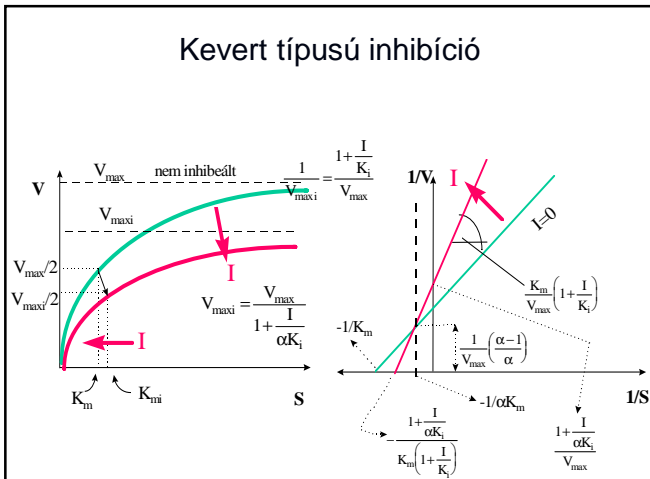
A kevert inhibíciónál:

$$V = V_{max} \frac{S}{K_S \left(1 + \frac{I}{K_I}\right) + S \left(1 + \frac{I}{\alpha K_I}\right)}$$

ha $\alpha = 1$, \rightarrow nem-kompetitív
 ha $\alpha \rightarrow \infty$, \rightarrow kompetitív



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék



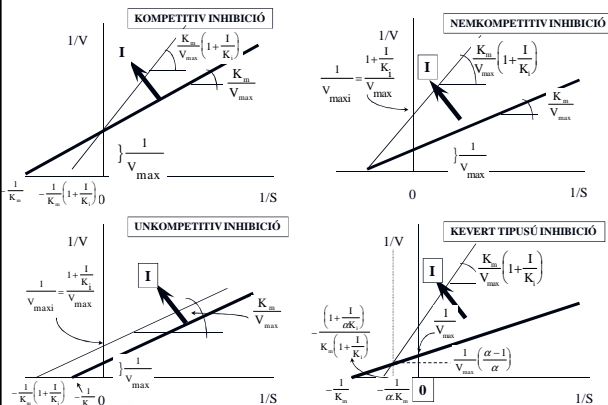
Inhibíciók összefoglalása

- S és I kölcsönösen kizárják egymást az enzimről
 → **KOMPETITIV**
- S és I egymástól függetlenül kötődnek az enzimre
 → **NEM-KOMPETITIV**
- mint előző, de I megváltoztatja az enzim affinitását
 → **KEVERT TIPUSÚ**
- I csak az S után kötődik
 → **UNKOMPETITIV**



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék

Inhibíciók Lineweaver-Burk ábrázolásban



BME Alkalmazott Biotechnológia és Élelmiszertudomány Tanszék
