

ENZİM İNHİBİSYONU

A) Yarışmalı inhibisyon:

- ✓ Bu durumda **inhibitör** ile substrat enzimin **aktif bölgesine** bağlanmak için **yarışır**.
- ✓ Enzim miktarı değişmediği için V_{max} **sabit** kalır.
- ✓ Ancak yarışmalı inhibitör K_m değerini **yükseltir** çünkü $V_{max}/2$ 'ye ulaşmak için daha fazla substrat gerekir.
- ✓ Örneğin **süksinat dehidrojenaz**, süksinatın fumarata oksidasyonunu katalizler. **Malonat** yapısal olarak substrata benzer ve enzimin aktif bölgesine bağlanmak için yarışır. Böylece reaktif olmayan malonat-enzim kompleksi meydana gelir. Bu durum süksinatın konsantrasyonunu arttırarak yenilebilir.

B) Yarışmasız inhibisyon:

- ✓ Burada inhibitör ve substrat **enzimin farklı yerlerine bağlanır**.
- ✓ Yarışmasız inhibitör ya serbest enzime veya enzim-substrat (ES) kompleksine bağlanır. Böylece reaksiyonun yürütmesine engel olur.
- ✓ **K_m değişmez** çünkü yarışmasız inhibitörler enzimin substrata bağlanmasına engel olmazlar, ancak **V_{max} düşer**.
- ✓ Yarışmasız inhibisyona örnek vermek gerekir ise, kurşun proteinlerdeki -SH grupları ile kovalent bağlar oluşturur. Bu ağır metalin bağlanması geri dönüşümsüzdür. Protoporfirine demir girişini katalizleyen **ferroşelataz** enzimi ve **ALA dehidrataz kurşun zehirlenmesine duyarlı** enzimlerdir.

C) Ankompetitif inhibisyon:

- ✓ İnhibitör, enzimin aktif bölgesinin dışına ve sadece ES formuna bağlanır, inhibisyon reverzibldir. Bu tür inhibisyonda K_m ve V_{max} azalır.

İzoenzim

- ✓ **Aynı reaksiyonu** katalizleyen fakat amino asit dizelerindeki genetik farklılık nedeni ile **fiziksel özellikleri ayrı** olan enzimlere izoenzim denir.
- ✓ İzoenzimlerin en önemli örneklerinden bir tanesi LDH ailesidir (Tablo 5-7).

SPOT BİLGİLER

• Enzimlerin genel özellikleri:

- Enzimler protein yapısındadırlar (ribonükleazlar ve peptidil transferaz hariç).
- Enzimlerin katalitik gücü çok yüksektir.
- Enzimler katalizledikleri reaksiyona özgüllerdir.
- Enzimler denge sabitini değiştirmezler.
- Enzimler katalizledikleri tepkimelerin aktivasyon enerjisini düşürürler.
- Enzimlerin bir kısmı aktif olarak sentezlenirken bir kısmı da proenzim olarak sentezlendikten sonra seçici proteolizle gittikleri bölgede aktif hale gelirler.
- **Enzimlerle ilgili olarak...** Enzimin protein kısmı apoenzim olarak adlandırılır. Bazı katalitik RNA'lar hariç hemen hepsi protein yapıdadır. Holoenzim, protein olmayan yapı da içerir. Reaksiyonun denge sabitine etki etmezler.
- Enzimler, **serbest aktivasyon enerjisini azaltarak** reaksiyon hızını arttırlar.
- Enzimlerin **katalitik gücü çok yüksektir**.
- Enzimler katalizledikleri reaksiyona **özgündür**.
- Enzimler reaksiyonun **denge sabitesini değiştirmez**.

- Enzimler **protein yapısındadır**.
- Enzimlerin büyük bir kısmı **aktif olarak sentezlenir**.
- Bir **reaksiyonun hızı** (V) birim zamanda ürüne çevrilen substrat molekülü sayısıdır. Genelde **$\mu\text{mol ürün/dk}$** olarak ifade edilir.
- K_m , bir enzimin maksimum hızın yarısına ($V_{max}/2$) erişmesi için gerekli olan substrat konsantrasyonudur. K_m sabitesi bir enzime ve onun substratına özeldir. K_m denge sabitesi enzim varlığında değişmez.
- **Serin proteazları ve özellikleri:** Tripsin, kimotripsin, elastaz, plazmin, tPA, aktive pıhtılaşma faktörleri. Bu enzimler peptid bağlarını parçalar ve aktif bölgelerinde aktive olmuş serin artığı içerirler. Diizopropilfluorofosfat bu enzimleri inhibe eder.
- **Enzim aktivitesinin kontrolünde etki eden durumlar ve etki hızları...**
 1. **Substrat varlığı:** Hemen devreye girer.
 2. **Ürün inhibisyon:** Hemen devreye girer.
 3. **Allosterik etkileşimler:** Hemen devreye girer.
 4. **Enzimlerin kovalent modifikasyonla düzenlenmesi:** Hemen veya dakikalar içinde devreye girer.
 5. **Enzim sentezinin indüklenmesi ve baskılanması:** En yavaş devreye giren mekanizmadır. Saatler veya günler içinde devreye girer.

- **Enzim hızına etki eden başlıca faktörler;** substrat miktarı, pH, son ürün, ısı, allosterik aktivatör veya inhibitörlerin varlığı, enzim miktarındaki değişiklikler ve kovalan modifikasyonlar.
- **Enzimlerin Km değeri ile ilgili başlıca özellikler...**
 - Maksimum hızın yarısını veren substrat konsantrasyonudur
 - Enzim miktarı ile değişmez,
 - Kompetitif inhibisyonda artar,
 - Non-kompetitif inhibitörler enzimin Km değerini değiştirmez.
- Allosterik veya kovalent modifikasyonla enzimler saniyeler dakikalar içinde aktive veya inhibe olabilir.
- **Enzimlerin kovalent modifikasyonu**
 - Enzimlerin **fosforilasyonu ve defosforilasyonu**.
 - Bir enzim sentezde rol oynuyorsa genellikle defosforile durumu aktiftir; bir enzim yıkımda rol oynuyorsa genellikle fosforile durumu aktiftir.
 - İnsülin sitrat liyaz ve fosfodiesteraz enzimlerini fosforiller ve aktive eder, diğerlerini defosforile eder.
 - Proteinlerde **serin, treonin ve tirozindeki** hidroksil gruplarına fosfat eklenir.
- **Allosterik enzimlerin başlıca özellikleri...**
 - Kooperativite gösterirler
 - Michaelis-Menten kinetiğine uymazlar.
 - Kinetik eğrileri sigmoidaldır.
 - Pozitif ya da negatif efektörleri vardır.
 - Metabolik yolların kontrol basamağında görev alır.
 - Reaksiyonları tek yönlüdür.
- **Kompetitif inhibisyon özellikleri**
 - İnhibitör ve substrat yapıca birbirine benzer,
 - İnhibitör aktif bölgeye reverzibl bağlanır
 - Km artar
 - V_{max} değişmez.
- **Non-kompetitif inhibisyon özellikleri**
 - İnhibitör ve substrat yapıca birbirine benzemez.
 - İnhibitör aktif bölge dışına reverzibl veya irreverzibl bağlanır,
 - Km değişmez
 - V_{max} azalır.

SORULAR

1. Kompetitif inhibisyonla ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?
- A) Km değeri artar, V_{max} değişmez.
 B) Km değeri değişmez, V_{max} artar.
 C) Km azalır, V_{max} değişmez.
 D) Km değeri artar, V_{max} artar.
 E) Km değeri değişmez, V_{max} değişmez.

Doğru cevap: A

2. Aşağıdaki enzimlerden hangisi ekzopeptidazdır?

- A) Lipaz
 B) Kimotripsin
 C) Pepsin
 D) Elastaz
 E) Karboksipeptidaz

Doğru cevap: E

3. Sindirim enzimleri hangi enzim sınıfına aittir?

- A) Transferazlar
 B) Oksidoredüktazlar
 C) Liyazlar
 D) Ligazlar
 E) Hidrolazlar

Doğru cevap: E

4. Aşağıdakilerden hangisi enzimler için yanlıştır?

- A) Tepkimeden değişmeden çıkarlar.
 B) Denge sabitini değiştirmezler.
 C) Tepkimenin dengeye varış hızını artırırlar.
 D) Protein yapısındadırlar.
 E) Tüm enzimler proenzim olarak sentezlenir ve proteazlarla aktif hale getirilir.

Doğru cevap: E

5. Bir enzimin protein yapısına sahip olan kısmına ne ad verilir?

- A) Apoenzim
 B) Holoenzim
 C) Koenzim
 D) Prostetik grup
 E) Kofaktör

Doğru cevap: A

6. Aşağıdakilerden hangisi bir metabolik yolun kontrol enziminin aktivitesini düzenlemede en yavaş mekanizmadır?

- A) Substratı azaltmak
 B) Ürün inhibisyonu
 C) Enzimin sentezini hızlandırmak
 D) Allosterik kontrol
 E) Kovalent modifikasyon

Doğru cevap: C

7. Nonkompetitif inhibisyonla ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?

- A) Km değeri artar, V_{max} değişmez.
 B) Km değeri değişmez, V_{max} azalır.
 C) Km azalır, V_{max} değişmez.
 D) Km değeri artar, V_{max} artar.
 E) Km değeri değişmez, V_{max} değişmez.

Doğru cevap: B

8. Aşağıdaki enzimlerden hangisi, transferaz sınıfındadır?

- A) Glukoz-6-fosfat dehidrojenaz
 B) Heksokinaz
 C) Tripsin
 D) Lipoprotein lipaz
 E) Arjinosüksinaz

Doğru cevap: B

9. Aşağıdaki enzim sınıflarından hangisinin bütün üyeleri, katalitik etkileri sırasında ATP hidrolizine gereksinim duyar?

- A) Oksidoredüktazlar
 B) Hidrolazlar
 C) Liyazlar
 D) Ligazlar
 E) İzomerazlar

Doğru cevap: D

KLİNİK ENZİMOLOJİ

GENEL BİLGİLER

- Enzim ölçümleri için serum, BOS, idrar, lökositler, seminal sıvı, doku biyopsi örnekleri, doku hücre kültürleri ve amnion sıvısı kullanılabilir. Birçok hastalığın ayırıcı tanısında enzimler önemli rol oynar. Dokulardan açığa çıkan enzimler ne kadar spesifik ise, hastalık hakkında o derece değerli bilgi verir.

Tablo 5-10. LDH izoenzimleri ve buldukları dokulara göre sınıflandırılması

Dokulara göre göreceli olarak bulunma miktarı								
Tipleri	Yapısı	Miyokart	Karaciğer	Akciğer	İskelet kası	Beyin	Böbrek	Eritrosit
LDH 1	HHHH	++++	±	+	±	++	+	+++
LDH 2	HHHM	++++	±	++	±	++	+	+++
LDH 3	HHMM	+	+	++++	+	++	++	+
LDH 4	HMMM	±	++	+++	++	++	++	±
LDH 5	MMMM	±	++++	+	++++	±	++	±

Tablo 5-11. Enzimlerin kaynaklandığı dokular ve başlıca klinik uygulamaları

Enzim	Kandaki Enzimlerin Başlıca Kaynakları	Başlıca Klinik Uygulamalar
Alanin aminotransferaz	Karaciğer	Hepatik parankimal hastalıklar
Alkalen fosfataz	Karaciğer, kemik, barsak mukozası, plasenta, böbrek	Hepatobiler hastalıklar, kemik hastalıkları
Amilaz	Tükrük bezleri, pankreas	Pankreatik hastalıklar
Aspartat aminotransferaz	Kalp, karaciğer, iskelet kası, eritrosit	Hepatik parankimal hastalıklar
Kreatin kinaz	İskelet kası, kalp	Kas hastalıkları, myokard infarktüsü
γ-Glutamiltransferaz	Karaciğer, pankreas, böbrek	Hepatobiler hastalıklar
Lakat dehidrojenaz	Kalp, eritrosit, iskelet kası, lenf nodları, karaciğer	Hemolitik ve megaloblastik anemiler, lösemi ve lenfomalar, çeşitli kanserler
Lipaz	Pankreas	Pankreatik hastalıklar
5'-Nükleotidaz	Karaciğer	Hepatobiler hastalıklar

Not: Beyinde LDH izoenzimlerinin tamamı bulunmasına rağmen, **beyin hastalıklarında kanda LDH değişmez** (Tablo 5-12). **Megaloblastik anemi total LDH'ın en çok arttığı** durumdur (Tablo 5-12).

... sadece TUS kazandırır

Tablo 5-12. LDH izoenzimlerinin hastalıklara göre değişimi

Hastalık	Göreceli olarak Total LDH artışı	Artmış olan izoenzim fraksiyonu				
		LDH 1	LDH 2	LDH 3	LDH 4	LDH 5
Miyokart infarktüsü	++	X	X			
Pulmoner infarktüs	+				X	X
Konjestif kalp yetmezliği	+				X	X
Viral hepatit	+				X	X
Toksik hepatit	+				X	X
Siroz	+				X	X
Granülositer lösemi	++		X	X		
Pankreatit	+		X	X		
Karsinomatozis	+++		X	X		
Megaloblastik anemi	++++	X	X			
Hemolitik anemi	+	X	X			
Müsküler distrofi	+	X	X			

KARACİĞER HASTALIKLARININ TANISINDA KULLANILAN ENZİMLER

- **SGPT (ALT), SGOT (AST), laktat dehidrojenaz, glutamat dehidrojenaz, alkol dehidrojenaz, izositrat dehidrojenaz ve malat dehidrojenaz** karaciğer hücre (**hepatosit**) lezyonunu yansıtır.
- **İzositrat dehidrojenaz; parankimal** karaciğer hastalıklarının **duyarlı bir göstergesidir**.

- **Kolestaz tanısında;**
 - ✓ **Alkalin fosfataz**
 - ✓ **GGT**
 - ✓ **5'-nükleotidaz**
 - ✓ **Lösin amino peptidaz** kullanılır.

- **AST, ALT** toksik ve inflamatuvar karaciğer hastalıklarının göstergesidir.
- Viral hepatitlerde klinik semptomlar ortaya çıkmadan önce enzim düzeyleri artar. Sarılık görüldükten 7-12 gün sonra ise maksimum düzeylere çıkar. Değerler normalin 20 ila 50, hatta 100 katına kadar ulaşabilir. Normalde (**ALT / AST < 1**) olan **De-Ritis oranı, hepatitlerde** tersine döner ve (**> 1**) olur.
- Viral hepatitlerde bir iki ayda geri dönebilen doku hasarı mevcuttur. Ancak bazen kronikleşme görülür. Enzim düzeylerinin **6-12 ay yüksek** düzeylerde seyretmesi **kronikleşme** lehinedir.
- Viral hepatitlerin **en sık görülen** şekli olan **anikterik hepatit**, üst solunum yolu enfeksiyonu gibi devam etmekte ve tesadüfen yapılan bir tahlilde enzimlerin yükseldiği saptanır.

- Masif nekrotizan hepatit olan **fulminan hepatitte** serum **enzim düzeyleri** ilk birkaç günde artar sonra **hızla azalır** ve hastalar genelde iki haftada kaybedilir. Transaminazların aniden azalması sağlam hücre kalmadığının bir göstergesidir.
 - İnfeziyöz mononükleoziste transaminaz değerleri 20 kat yükselebilir.
 - **Sirozda** dört-beş kat yükselen enzim düzeyleri mevcuttur, ancak burada AST daha fazla arttığından, **De-Ritis oranı < 1'dir**.
 - **Biliyer obstrüksiyonda** enzim indüksiyonu artmasına bağlı olarak **alkalen fosfataz** sentezi artar. Ekstrahepatik obstrüksiyon, intrahepatik kolestaz, viral hepatit, Hodgkin hastalığı, lenfoma ve karaciğer apseleri alkalen fosfataz artışına yol açar.
 - Alkalem fosfataz **osteoblastik aktivite artışından** etkilendiği için spesifik değildir. **Çocuklarda** büyüme çağında **fizyolojik olarak yüksek** olduğu için **kolestaz** tanısında **5'-nükleotidaz** ve **GGT** alkalem fosfataza göre daha değerlidir.
 - **Alkalem fosfatazın yükseldiği başlıca durumlar:**
 - ✓ **Çocuklarda** (kemiğin normal büyümesinde)
 - ✓ **Osteoblastik kemik hastalığı**
 - ✓ Hiperparatiroidi
 - ✓ Raşitizm
 - ✓ Osteomalazi
 - ✓ Osteosarkom
 - ✓ **Paget hastalığı**
 - ✓ İntra veya ekstrahepatik kolestaz
 - ✓ **Hamilelikte** özellikle **3. trimesterde plasental izoenzimi** nedeniyle **fizyolojik olarak artar**.
 - **Azaldığı durumlar:**
 - ✓ Hipotiroidi
 - ✓ Hipoparatiroidi, büyüme hormonu eksikliği
 - ✓ Skorbüt
 - ✓ Pernisizyöz anemi
 - ✓ Besinsel çinko eksikliği
 - ✓ Kretenizm
 - **GGT, lösin aminopeptidaz ve 5'-nükleotidaz** hepatobiliyer olaylara **spesifiktir**. Yaş ve cinsiyet ile ilişkili olmadıkları için **çocuklarda** görülen **karaciğer** hastalıklarının **ayırıcı tanısında** önem kazanırlar. Lösin aminopeptidaz ve 5'-nükleotidaz, ekstrahepatik kolestazda (taş, tümör), intrahepatik kolestazda (klorpromazin, malign infiltrasyon, biliyer siroz) ve gebeliğin son dönemlerinde artar.
 - **Alkalem fosfataz**, hamileliğin **3. trimesterinde fizyolojik** olarak arttığı için **hamilelerde kolestaz** tanısında **kullanılmaz**. Bunun yerine GGT ölçmek daha doğrudur.
- GGT (gama-glutamil transferaz veya transpeptidaz):**
- ✓ Hepatosit ve renal tübül hücrelerinde bol miktarda bulunan bu enzim sitozolik olmasına rağmen plazma zarında da bulunur.
 - ✓ GGT enzimi **obstrüktif sarılıkları** ve **kolesistiti göstermede** ALP, 5'-nükleotidaz, lösin aminopeptidaz ve transaminazlardan **çok daha değerlidir**.
 - ✓ GGT tüm enzim belirteçlerinden daha **erken** yükselir ve **uzun** süreler **yüksek** kalır.
 - ✓ Mikrozomal bir enzimdir. Bu nedenle hepatik mikrozomal indüksiyon durumlarında artar (Alkol).
 - ✓ **Alkolem hepatitte ilk yükselen enzim GGT'dir**.
 - ✓ Bazı ilaçlarla da indüklenebilir (**fenobarbital, antidepresanlar, antikonvülzanlar** ve **kontraseptifler**).