

## ENZİMLER

Azize ŞENER

### 16.1. Giriş

Canlılar yaşamlarını sürdürebilmek için kimyasal reaksiyonları gerekli sürede gerçekleştirme yeteneğinde olmalıdır. Biyolojik sistemlerde biyolojik katalizörler olmadan reaksiyonlar çok daha yavaş olarak meydana gelme eğilimindedir. Enzimler, biyolojik sistemlerde reaksiyonların uygun hızda gerçekleştirilmesinde etkili olan protein yapısındaki biyolojik katalizörlerdir. Enerji açısından gerçekleşmeleri mümkün olan biyolojik reaksiyonları, reaksiyonun denge sabitini değiştirmeden aktivasyon enerjisini düşürerek hızlandırır. Enzimler, hücreler tarafından genetik kontrol altında sentezlenirler. Çoğu kez yapay ve inorganik katalizörlere göre çok daha yüksek katalitik güce sahiptirler.

### 16.2. Enzimlerin Tarihçesi

Enzimlerin biyokimya tarihinde önemli bir yeri vardır. Biyolojik katalizör terimi, ilk defa 1700'lü yılların sonlarına doğru mide sekresyonu ile yiyeceklerin sindirimi için tanınlanmıştır. 1800'lü yılların başında şekerin alkole fermentasyonu ve sütün ekşimesi gibi olaylarda canlı organizmaların rol oynadığı düşünülmekteydi. 1833'de şekeri parçalayan aktif madde, kısmi olarak saflaştırılmış ve diastaz (şimdiki adıyla amilaz) olarak adlandırılmıştır. 1850'lerde Louis Pasteur, mayalar tarafından şekerin alkole dönüşmesini canlı organizmalarda bulunan "fermentler" diye tanımladığı maddelerin yardımı ile gerçekleştiği görüşünü ileri sürmüştür. 1878'de ilk olarak Kühne tarafından bu canlıların **enzim** olarak isimlendirilmeleri önerilmiştir. Enzim; Yunanca "mayada" anlamını ifade eden "enzume" den gelmektedir. 1897'de Eduard Buchner'ın hiç canlı hücre içermeyen maya hücresi özütünün şekeri ferment ettiğini göstermesi ile bu görüş ortadan kalkmıştır.

1926'da James Sumner soyadan üreazı kristallendirmiştir. Sumner, üreaz kristallerinin ve tüm enzimlerin protein yapısında olduğunu ileri sürmüştür. Bu çalışması kendisine 1946'da Nobel Ödülü'nü kazandırmıştır. John H. Northrop ve Wendell M. Stanley 1946 Nobel Ödülü'nü enzimlerin ve virüs proteinlerinin saf formlarını eldesi için geliştirdikleri yöntemleriyle Sumner ile paylaşmışlardır. Northrop ve Stanley tarafından tasarlanan bu çöktürme tekniği birçok enzimi kristalleştirmek için kullanılmıştır. Daha sonra John H. Northrop ve Moses Kunitz kristalize pepsin, tripsin ve diğer sindirim enzimlerini elde edip protein yapısında olduklarını göstermişlerdir. John Burdon Sanderson Haldane "enzimler" başlıklı bir tez çalışmasında enzimlerin moleküler yapısı henüz tam olarak değerlendirilmemiş olmasına rağmen, enzim ve substratı arasındaki zayıf bağlanma etkileşimlerinin reaksiyonu katalizlemek için kullanılabileceğine dair dikkate değer bir görüş ileri sürmüştür. Bu görüş halen enzimatik kataliz üzerindeki mevcut anlayışımızın temelini oluşturmaktadır. Yirminci yüzyılın ikinci yarısından itibaren yapılan çalışmalar binlerce enzimin saflaştırılmasına, birçoğunun yapısının ve kimyasal mekanizmasının aydınlatılmasına ve enzimlerin nasıl işlev gösterdiğine dair genel bilgilere ulaşmamızı sağlamıştır.

### 16.3. Enzimlerin Sınıflandırılması

Enzimler başlangıçta sistematik olmayan bir biçimde adlandırılmıştır. Enzimlerin etki ettiği substratın veya aktivitelerini tanımlayan kelime veya kelime grubunun sonuna *-az* eki getirilerek (proteaz, üreaz, lipaz, amilaz gibi) adlandırılmasının oldukça eski bir geçmişi vardır. Proteolitik enzimler gibi bazı enzimler ise substratlarını veya aktivitelerini tanımlamayan isimlerin sonuna *-in* takısı getirilerek (tripsin, pepsin, kimotripsin pityalin gibi)

## 16.11. Kaynaklar

- Bartlett GJ, Porter CT, Borkakoti N, Thornton JM. Analysis of catalytic residues in enzyme active sites. *J Mol Biol* 2002;324(1):105-21.
- Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*, 7th ed, W H Freeman and Company, New York, 2012.
- Bisswanger H. *Enzyme Kinetics Principles and Methods*. WILEY-VCH Verlag GmbH, Weinheim. 2002.
- Cooper GM. *The Central Role of Enzymes as Biological Catalysts. The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sinauer Associates, 2000.
- Drapron R. Enzyme Activity as a Function of Water Activity. In: Simatos D, Multon JL (eds) *Properties of Water in Foods*. NATO ASI Series (Series E: Applied Sciences), vol 90. Springer, Dordrecht, 1985, pp:171-190.
- Fersht A, *Structure and Mechanism in Protein Sciences*, New York, W.H. Freeman and Company, 1999 p. 270-310.
- Gutteridge A, Thornton J. Conformational change in substrate binding, catalysis and product release: an open and shut case? *FEBS Letters* 2004;567:67-73.
- Harvey RA, Denise RF, *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*, Fifth Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2011.
- Hemalatha T, UmaMaheswari T, Krithiga G, Sankaranarayanan P, Puvanakrishnan R. Enzymes in clinical medicine: An overview. *Ind J Exp Biol* 2013;51:777-88.
- Holliday GL, Almonacid DE, Mitchell JB, Thornton JM. The chemistry of protein catalysis. *J Mol Biol*. 2007;372(5):1261-77.
- Iynedjian PB. Molecular Physiology of Mammalian Glucokinase. *Cell Mol Life Sci* 2009;66(1):27-42.
- Kamata K, Mitsuya M, Nishimura T, Eiki J, Nagata Y. Structural basis for allosteric regulation of the monomeric allosteric enzyme human glucokinase. *Structure* 2004;12:429-38.
- Klinman JP, Kohen A. Hydrogen Tunneling Links Protein Dynamics to Enzyme Catalysis. *Annu Rev Biochem* 2013;82:471-96.
- Koshland DE, Jr. *Angew. The Key-Lock Theory and the Induced Fit Theory*. *Chem Int Ed Engl* 1994; 33:2375-8.
- Kraut JA. Approach to the Treatment of Methanol Intoxication. *Am J Kidney Dis* 2016;68(1):161-7.
- Laskowski RA, Gerick F, Thornton JM. The structural basis of allosteric regulation in proteins. *FEBS Letters*, 2009; 583:1692-8.
- Laskowski RA, Gerick F, Thornton JM. The structural basis of allosteric regulation in proteins. *FEBS Letters* 2009;583:1692-8.
- Lieber DJ, Catlett J, Madayiputhiya N, Nandakumar R, Lopez MM, Metcalf WW, Buan NR. A Multienzyme Complex Channels Substrates and Electrons through Acetyl-CoA and Methane Biosynthesis Pathways in *Methanosarcina* Dillon. *PLOS ONE* 2014;9:e107563.
- Metallo CM, Vander Heiden MG. Understanding Metabolic Regulation and Its Influence on Cell Physiology. *Mol Cell*, 2013;49(3):388-98.
- Monasterio O, Cardenas OML. Kinetic studies of rat liver hexokinase D ('glucokinase') in non-co-operative conditions show an ordered mechanism with MgADP as the last product to be released. *Biochem J* 2003;371:29-38.
- Murray RK, Bender DA, Botham KM, Kennely PJ, Rodwell VW, Weil PA. *Harper's Illustrated Biochemistry*, Twenty-Ninth Edition, the Mc Graw-Hill Companies, Inc. 2012.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger, Biyokimyanın İkeleri*. Çeviri Editörü, Y. Murat Elçin, Palme Yayıncılık, İstanbul, 2013.
- Novak B, Kapuy O, Domingo-Sananes MR, Tyson JJ. Regulated protein kinases and phosphatases in cell cycle decisions. *Curr Opin Cell Biol*. 2010;22(6):801-8.
- Porporato PE, Dhup S, Dadhich RK, Copetti T, Sonveaux P. Anticancer targets in the glycolytic metabolism of tumors: a comprehensive review. *Front Pharmacol* 2011;49:1-18.
- Rezaei K, Jenab E, Temelli F. Effects of Water on Enzyme Performance with an Emphasis on the Reactions in Supercritical Fluids *Crit Rev Biotechnol*. 2007;27(4):183-95.
- Robinson PK. *Enzymes: principles and biotechnological applications*. 2015 Authors. *Essays Biochem*. 2015;59:1-41.
- Stewart H, Lecker SH, Goldberg AL, Mitch WE. Protein Degradation by the Ubiquitin-Proteasome Pathway in Normal and Disease States. *JASN* 2006;17:1807-19.
- Strelow J, Dewe W, Iversen PW. Mechanism of Action Assays for Enzymes. In: Sittampalam GS, Coussens NP, Brimacombe K, et al. (eds). *Assay Guidance Manual*. Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences; 2004.
- Trevor Palmer T, Philip L. Bonner PL. *Enzymes: Biochemistry, Biotechnology and Clinical Chemistry*, Second Edition, Horwood Publishing Ltd, 2007.
- Ulusu NN. Evolution of Enzyme Kinetic Mechanisms. *J Mol Evol* 2015;80:251-7.
- Warshela A, Prasad Bora R. Perspective: Defining and quantifying the role of dynamics in enzyme catalysis. *J Chem Phys* 2016;144:180901-17.
- Whittington AC, Larion M, Bowler JM, Ramsey KM, Brüscheweiler R, Miller BG. Dual allosteric activation mechanisms in monomeric human glucokinase 2015;112(37):11553-8.