Biochemistry Team 435

جامعة الملك سعود
King Saud University

# Enzyme and coenzymes II

- Very important
- Extra explanation

"IGNORE IT, DO IT ANYWAYS AND PROVE THEM WRONG"

CHLOE LUKASIAK

435 Biochemistry Team

هذا العمل لا يغني عن المصدر الأساسي للمذاكرة

Biochemistry Team 435

# ENZYME INHIBITION

- **What is Inhibition ?**
  it is a process by which the enzyme activity is regulated, controlled, or stopped .

  *TO INHIBIT MEANS TO STOP ENZYME ACTIVITY*

- $K_i$ → is a measure of the affinity of inhibitor for enzyme.

*Also called **dissociation constant** .

**Note: -** Affinity is the tendency of a molecule to associate with another .

**-** If enzymes worked randomly, our whole system will be damaged.

**types of enzyme inhibition:**

| | |
|---|---|
| Competitive | • Inhibitor has a similar structure to substrate<br>• It Competes with substrate for binding to active site of enzyme |
| Non-competitive | • Inhibitor does not have a similar structure to substrate<br>• No competition exists between inhibitor & substrate |
| Uncompetitive | ← This type of inhibition IS NOT mentioned in girls slides |

# COMPETITIVE INHIBITION

- The inhibitor has a similar structure to the substrate and binds to the same site (competitive).
- Competitive inhibition is always reversible reaction.

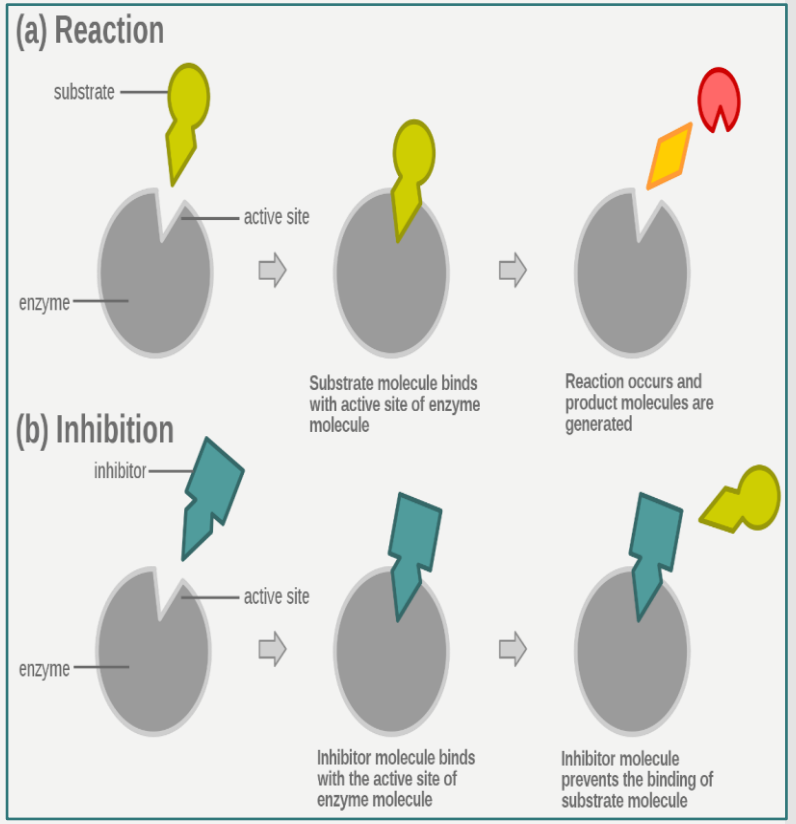
- Statin drugs limit cholesterol synthesis by competitively inhibiting enzymes.
- This lowers plasma cholesterol levels.

- **Two reactions are possible:**

Enzyme + Substrate ↔ ES complex → Product (active)

**OR**

Enzyme + Inhibitor ↔ EI (inactive)

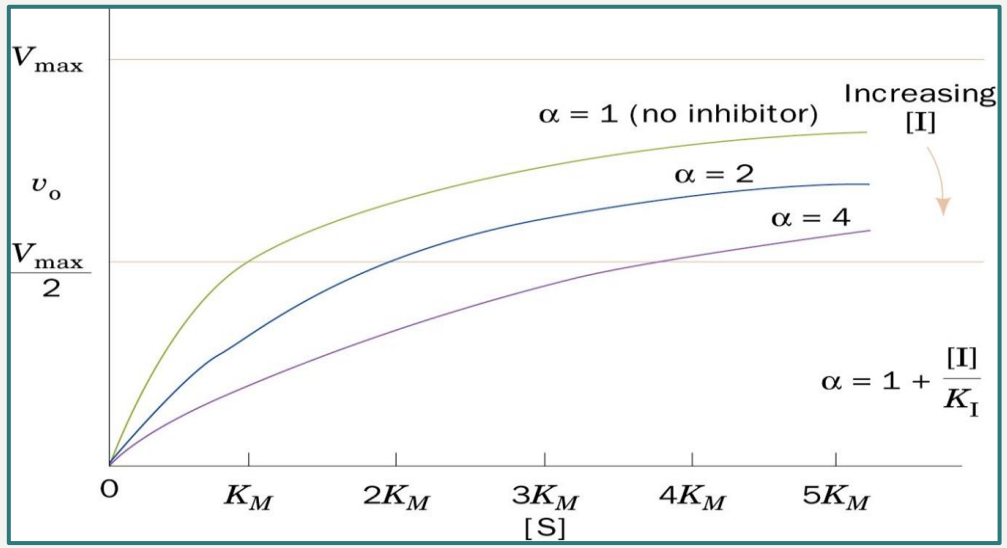


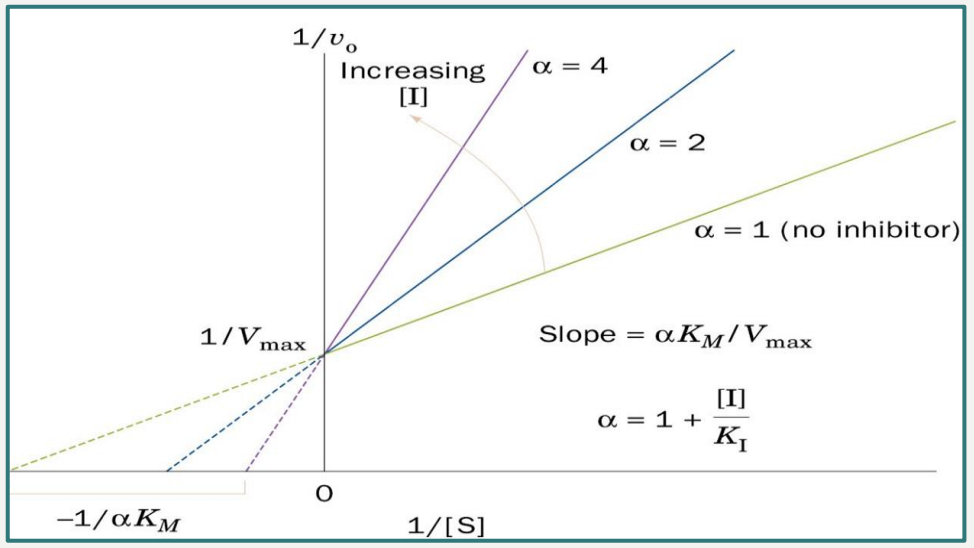
# COMPETITIVE INHIBITION

- **$V_{max}$ → unchanged** in the presence and the absence of inhibitor.
- **$K_m$ → increased**, because Substrate and Inhibitor compete for binding at the same site.

*A higher [S] is required to achieve half-maximal velocity*

Which means that: competitive inhibition prevents the reaction by preventing the substrate from binding to the active site



# NON-COMPETITIVE INHIBITION

- Inhibitor doesn't have a similar structure to the substrate .
- it binds to the enzyme at a site away from the substrate binding site.
- Non-competitive inhibition could be irreversible or reversible.

Note : *No competition exists between the inhibitor and the substrate*

- The inhibitor can bind to: a free enzyme **or** to an enzyme-substrate complex.

In both cases the complex is catalytically inactive

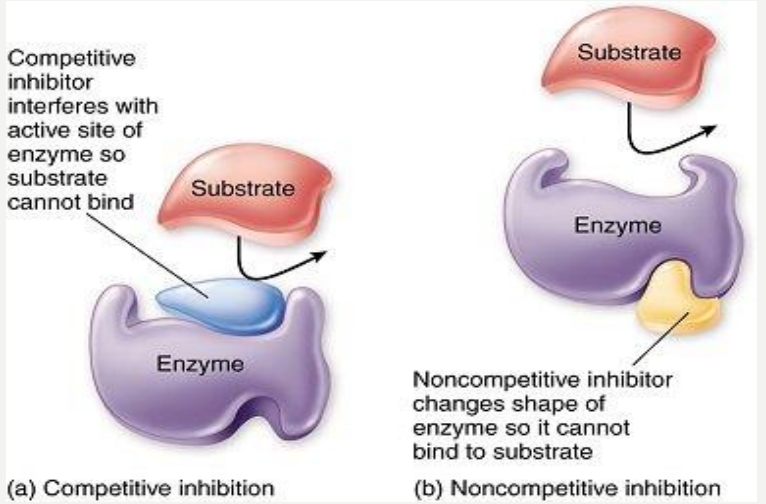
- **Two reactions are possible:**

$ES + I \leftrightarrow ESI$ (inactive)

**Or**

$E + I \leftrightarrow EI$ (inactive)

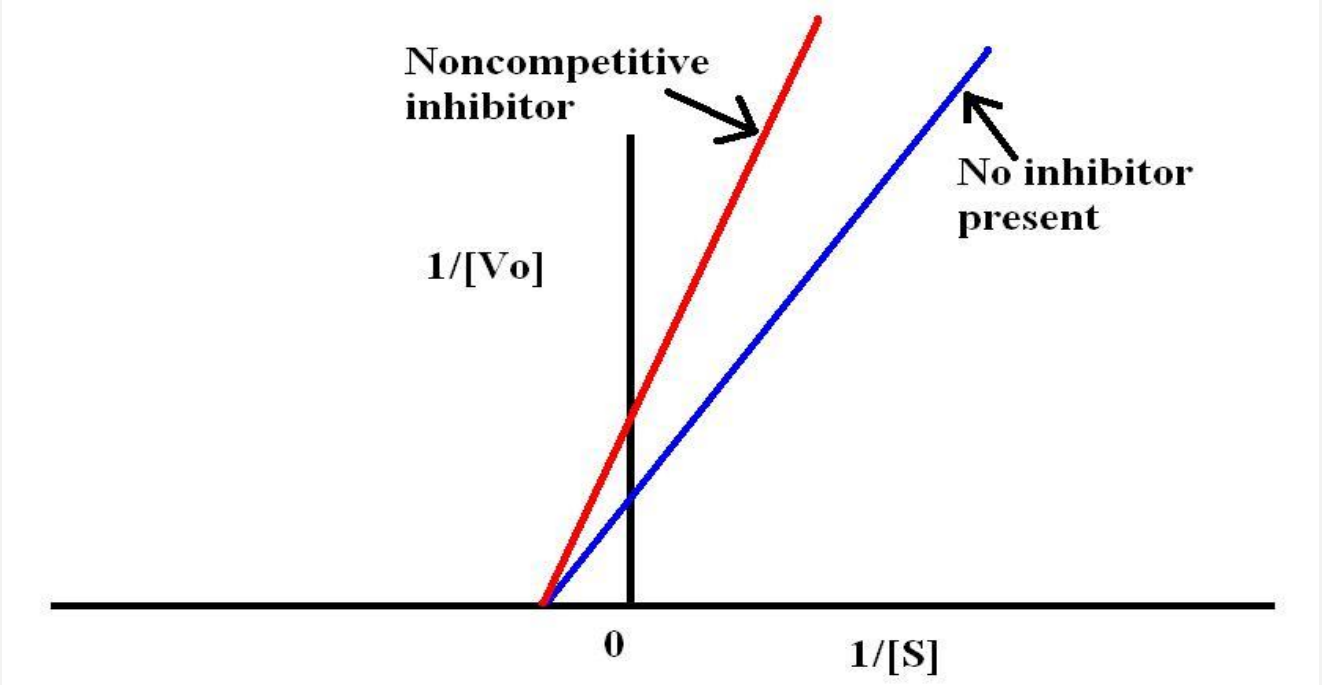
*على عكس الـ competitive يعمل الـ inhibitor هنا دون منع الـ substrate من الارتباط بالانزيم , بمعنى أنه يمكن أن نجد الـ enzyme-substrate complex موجود بشكله الطبيعي ولكن غير فعال! وذلك لأن فعالية الـ inhibitor تكمن فقط في ارتباطه هو شخصيًا وليس بالتدخل في ارتباط الـ substrate



# NON-COMPETITIVE INHIBITION

- $V_{max}$ → **decreased** by the inhibitor
- $K_m$ → **unchanged**; because the affinity of Substrate for Enzyme is unchanged

*الـ Km (وهي قابلية الانزيم على جذب الـ substrates لنفسه) لا تتغير, بينما الذي يتغير ويقل هو الـ Vmax (أقصى فعالية يمكن أن يصلها الانزيم), وهذا يؤكد أن الفعالية هي وحدها هي التي تتغير في الـ non-competitive inhibition



# COMPETITIVE VS NON-COMPETITIVE

| | Competitive | Non-competitive |
|---|---|---|
| **structure** | Similar to substrate | Different from substrate |
| **Binding site** | Active site of enzyme | Away from active site |
| **Competition exists bet. S & I** | Yes | No |
| **$K_m$** | increased | Unchanged |
| **$V_{max}$** | Unchanged | Decreased |
| **Possible reactions** | E + S ↔ ES complex → P (ACTIVE)<br>or<br>E + I ↔ EI (INACTIVE) | ES + I ↔ ESI (INACTIVE)<br>or<br>E + I ↔ EI (INACTIVE) |
| **Reversibility** | Always reversible | Sometimes reversible & sometimes irreversible |

# REGULATION OF ENZYME ACTIVITY

- Regulatory enzymes usually catalyze the first or an early reaction in a metabolic pathway.
- They catalyze a rate limiting reaction (slowest step) that controls the overall pathway.
- They may also catalyze a reaction unique to that pathway known as committed step
- After the committed step reactants in the pathway become committed and will end up as the final product of the pathway.

أحد التطبيقات العملية على الانزيمات هي كونها من أهم أجزاء الـ metabolic pathways التي تتم في أجسامنا على مدار الثانية.
الانزيمات تحفز أو تثبط التفاعلات بشكل عام, ولكن بشكل خاص هناك جزء من الانزيمات يسمى Regulatory enzymes وهو المنظم الأساسي لاتجاه سير التفاعل (كإشارة المرور في الطرقات) وعدم توفره يعني عدم وجود الـpathway من الأساس

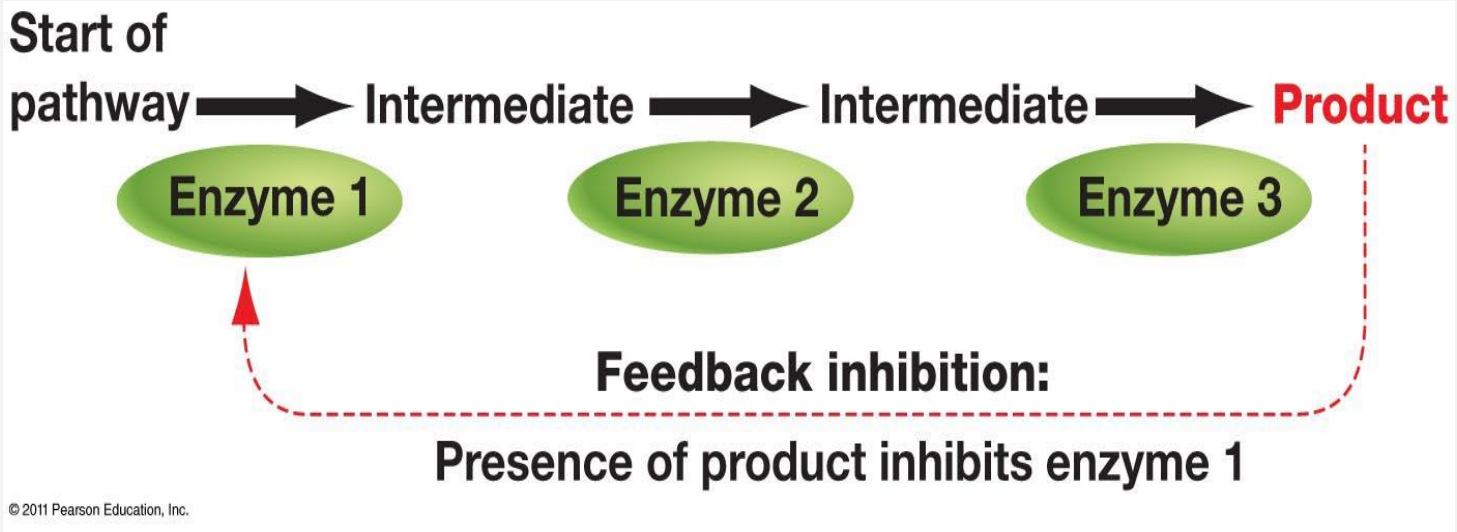
- **Feedback inhibition:**

When an **end-product** concentration exceeds the limit. It inhibits the enzyme to normalize the pathway.

- **Feed positive activation :**

When the **end-product** of a metabolic pathway is below its concentration limit, it activates the regulatory enzyme to normalize the pathway.

عمل الانزيمات في أجسامنا دقيق جدًا بحيث يحفظ لنا الاتزان الداخلي, فالزيادة في المتفاعلات تؤدي لتحفيز الانزيم للعمل وتحويلها لنواتج, وزيادة النواتج تثبط الانزيم لوقف التصنيع!



Biochemistry Team 435

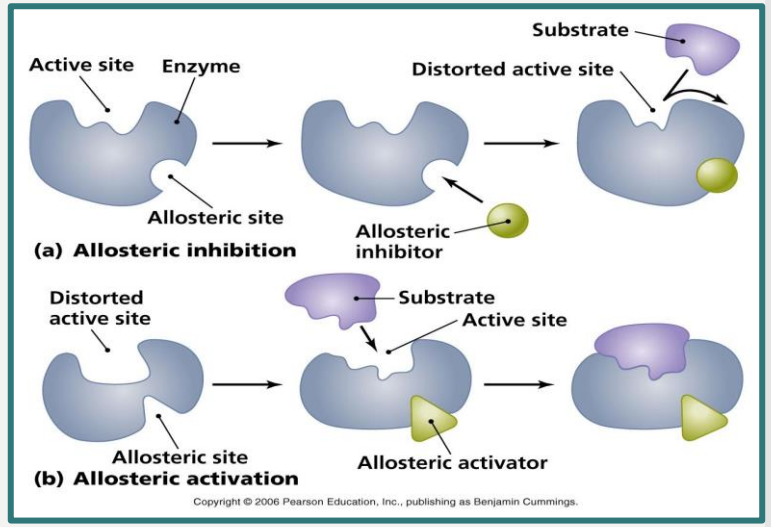
# TYPES OF REGULATION

**Allosteric enzyme regulation**

**Cooperative binding**

## 1-Allosteric enzyme regulation:

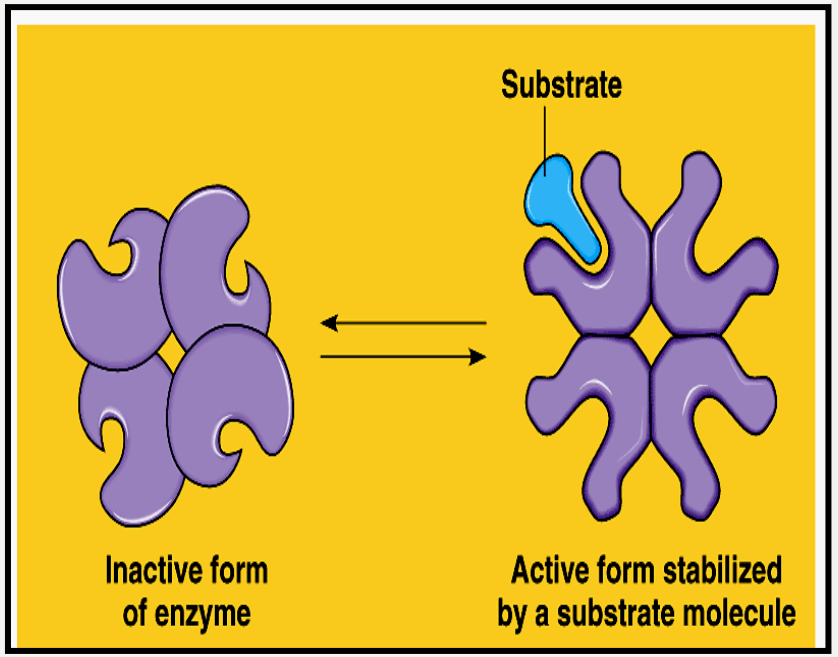
- Enzymes in metabolic pathways are regulated by certain compounds (ligand).
- These ligands do not bind to active site, They bind to another regulatory site (allosteric site) on allosteric enzymes.
- The term "allosteric" came from: Greek word "allos" meaning "other"
- Allosterically regulated enzymes usually have multiple subunits



# 2-Cooperative binding:

Binding of a ligand to a regulatory site affects binding of the same or of another ligand to the enzyme.بمعنى أنه إذا ارتبطت مادة مع الإنزيم في منطقة واحدة يتم تحفيز بقية المناطق الأخرى في الإنزيم نفسه

- Binding of a ligand causes a change in the active site of enzyme (change in the binding affinity of enzyme for the substrate).
- The effect of a ligand may be positive (activation) or negative (inhibition) :
  - ***Positive:*** *increased E, S affinity*
  - ***Negative*** *decreased E, S affinity*
- Most allosteric enzymes are oligomers (two or more polypeptide chains or subunits)
- The subunits are known as protomers.



# Interactions in allosteric enzymes

## Heterotropic

- Effect of one ligand on the binding of a different ligand.

## Homotropic

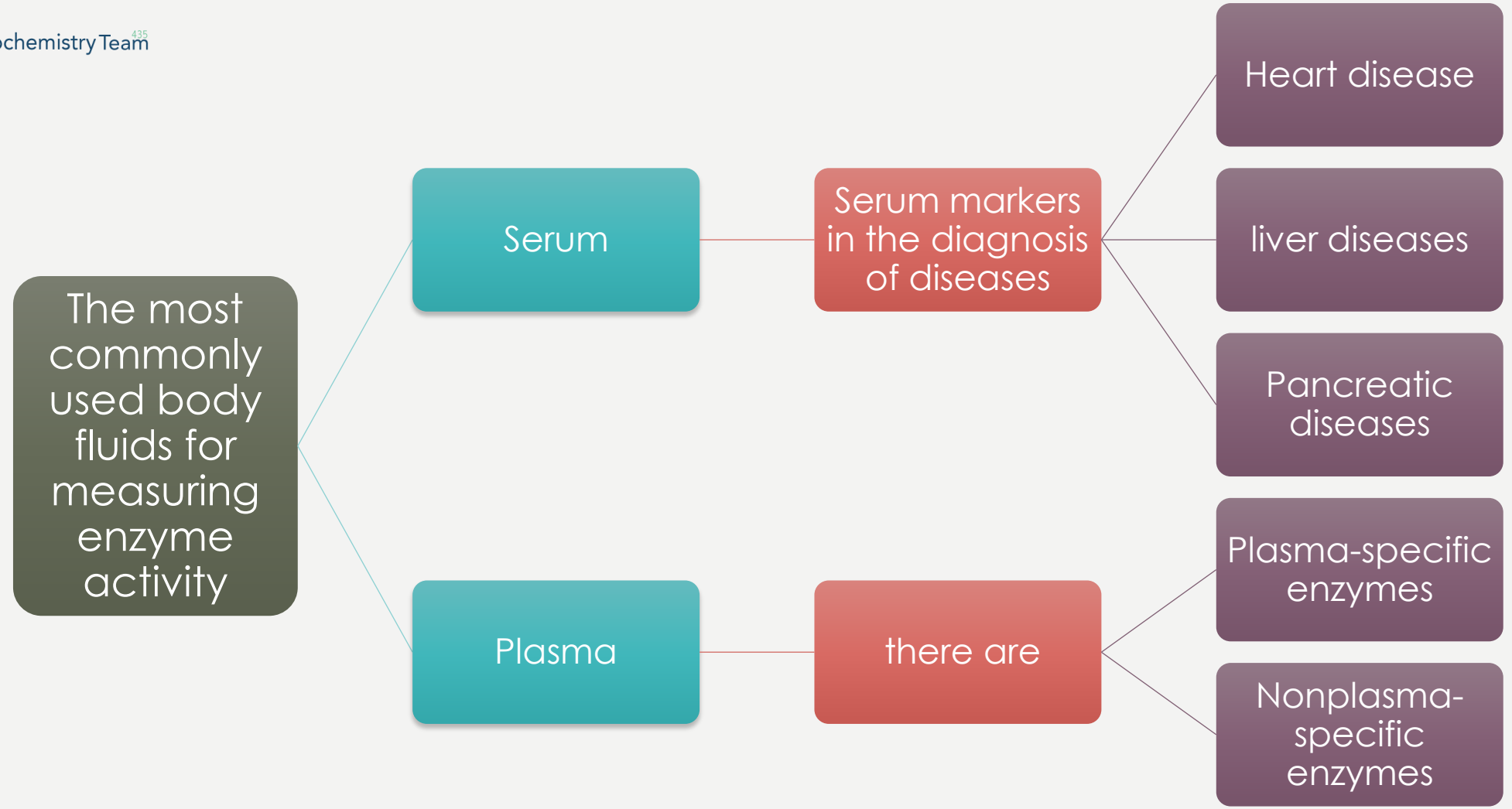
- Effect of one ligand on the binding of the same ligand
- A regulatory enzyme controlled by its own substrate " the substrate itself acts as ligand and bind to the allosteric site and facilitates the binding of the other substrates".

# Enzymatic diagnosis and prognosis of diseases

Enzymes are used clinically in three ways:

- **As indicators of enzyme activity or concentration in body fluids** (serum, urine) in the diagnosis/prognosis of diseases
- **As analytical reagents** in measuring activity of other enzymes or compounds in body fluids
- **As therapeutic agents**

مثال لل * therapeutic agent * : الاشخاص الذين لا يستطيعون هضم الاكتوز * Lactose Intolerance * يتم إعطائهم إنزيمات كعلاج .. كذلك في حالة * myocardial infarction* يتم إعطاء المريض إنزيم يعمل على تحطيم الجلطة ..




- بعض الإنزيمات توجد بشكل طبيعي في البلازما لكن كثرتها أو قلتها الغير طبيعية دليل على وجود مرض والبعض الآخر من الإنزيمات لا يتواجد في البلازما أو يتواجد بنسبة قليلة وغالباً ما تكون تلك النسبة ثابتة فلو وجد فهذا دليل على المرض .. - أيضاً نسبة هذه الإنزيمات تحدد في أي مرحلة من المرض يمر بها المريض.. (مثال : يوجد إنزيمات خاصة في الكبد بنسبة ثابتة في الدم لكن في حالة شخص يعاني من مرض بالكبد ترتفع هذه النسبة ويمكن ملاحظة ذلك عن طريق أخذ عينة من المريض .. وهذا المثال ينطبق على الإنزيمات الخاصة بأعضاء أخرى كالقلب وغيره )

Biochemistry Team 435

# -VEDIOS:

https://www.youtube.com/watch?v=GLF3ywsK04M

https://www.youtube.com/watch?v=DHZtOKyMPRY

https://www.youtube.com/watch?v=ixDdTbeby6s

# -Online quiz:

https://www.onlinequizcreator.com/enzyme-inhibition/quiz-123324

## :Boys Team

- عبدالعزيز المالكي.
- مهند الزهراني.
- أحمد الرويلي .
- محمد الصهيل .
- خالد النعيم .
- إبراهيم الشايع.
- محمد الدغيثر.
- عبد الله الشنيفي.

## :Girls Team

- شهد العنزي.
- نوره الرميح .
- بدور جليدان.
- علا النهير.
- أفنان المالكي.
- ساره الحسين.
- دلال الحزيمي.
- فاطمه الدين.
- جواهر الحربي.
- جوهره المالكي.
- خوله العريني.
- لجين السواط.
- منيال باوزير.
- نوره القحطاني.
- رزان السبتي .
- رهف العباد .
- وضحى العتيبي.
- ساره العنزي .
- منيره الحسن.

* نستقبل إقتراحاتكم وملاحظاتكم على:

@435biochemteam

435biochemistryteam@gmail.com

@biochemteam435