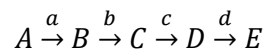


Zelulen metabolismoan, entzima taldeek elkarrekin dihardute bidezidor sekuentzialetan prozesu metaboliko jakin batzuk gauzatzeko.

Entzimak bidezidorretan

Entzimen erreakzioak bat bestearen atzean sekuentziak osatzen dituzte. Erreakzio akoplatu edo kateatuak dira, hau da, Lehen entzimaren produktua, hurrengoaren substratua bihurtzen da. Antolaketa sistema honi **Bidezidor Metabolikoa** deritzo.



Azkeneko produktua pilatzen joaten da [P] gehiegizkoa den arte. Produktuaren pilaketaren erregela oso mantsoa da eta artekari asko zelulan pilatuta geldituko lirateke.

Bidezidor metabolikoak kontrolatzeko entzima batek markatu behar du bidezidorraren abiadura gainera interesatzen ez zaizkigun produktuak pilatzea eragozten du. Entzima honi **entzima erregulazailea** deritzo.

Normalean, entzima hau bidezidorraren hasieran edo adarkatze puntuetan aurkitzen da, hurrengo bidezidorra eman ez dadin.

Entzima alosterikoak

Hauek modulazaile deritzon metabolito erregulazaileekin modu itzulgarri eta ez-kobalentean lotuz dihardute.

Entzima hauen **gaitasuna**, bere P eta S jakiteaz gain, kate osoaren P ezagutzeko ahalmena da.

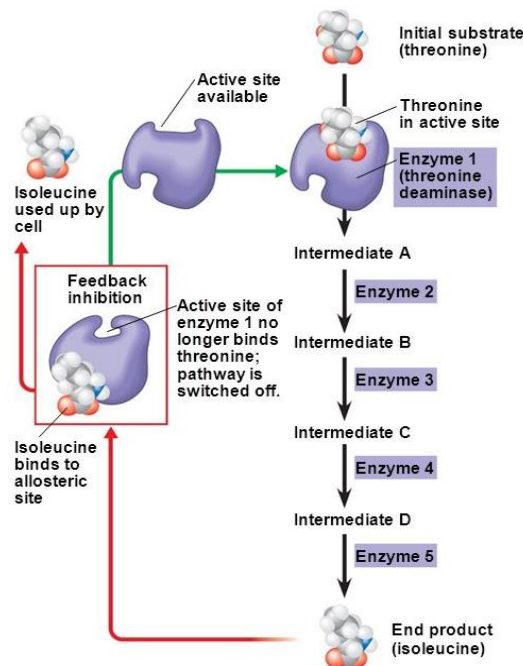
Entzimek katea jarraituko dute, baina momentu batean P-ren pilaketa emango da. Lehen entzimak katearen azken produktua ezagutzen du, hortaz P asko dagoenean, P edo modulazailea lehen entzimari lotu eta hau eraldatuz prozesuak jarraitzea ekidingo du.

Bidezidorraren azken produktua ezagutzeko ahalmenari deritzo **efektu-alosterikoa**.

Adibz: Isoleuzinaren biosintesia.

Treoninarekin hasten da eta S hau, treonina-deaminasa entzimari lotzen da. Ondoren, hainbat bitartekari daude eta azken P, isoleuzina izango da.

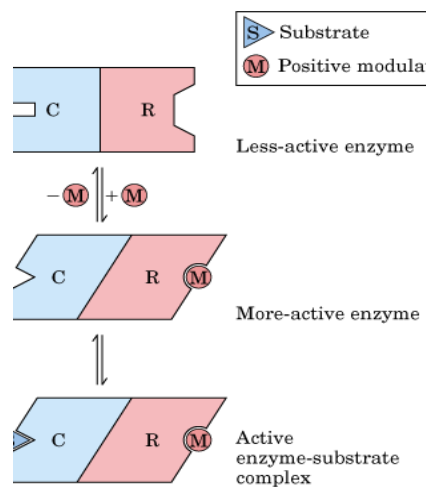
Isoleuzina modulatzailerak zati alosterikora lotu eta zelularen isoleuzina kontsumoa kontrolatuko du, erregulatzailerak moduan.



Modulatzailerak

Entzima alosterikoak bi polipeptido baino gehiago dituzte. Honek konformazio desberdinak osatzeko aukerak ematen ditu; Bata, katalitikoa (C) eta bestea, erregulatzailerak (R).

Modulatzaileraren lotura ez-kobalenteek erregulatzen dituzte entzima alosterikoak eta hauek, substratuarekiko afinitate altuagoa edo baxuagoa duten konformazioen arteko oreka aldatzen dute.



Modulatzailerak positiboak ala negatiboak izan daitezke:

- Positiboak: Azpi unitateak libre interakzionatu dezakete substratuarekin.
- Negatiboak: Afinitatea jaitsi egiten du, azpi unitateak ezingo du substratuarekin lotu.

Askotan, aktibatzaileak bidezidorraren substratu dira, eta entzimaren substratu bera izan litezke. Honako kasuan, **modulatzaile homotropikoak** deritze. Gehienetan aktibatzaileak dira.

Substratua ez den beste molekula batek modulazioa eragiten duenean, **modulatzaile heterotropikoak** deritze, eta aktibatzaile edo inhibitzaile modura eragin dezakete.

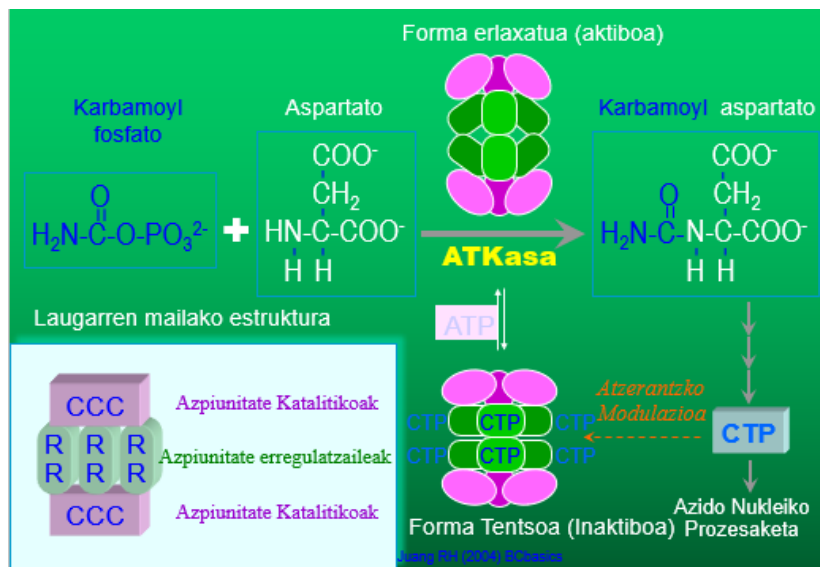
Efektu hauek gauzatzen dira entzima alosterikoak entzima bakunak baino konplexuagoak direlako. Normalean, alosterikoak polipeptido bat baino gehiagoz osatuak daude.

Gertatzen denaren azalpen simple bat izan liteke polipeptidoak bi konformazioetan antolatzen direla: bata substratuarekiko afinitate altuagoa daukana, eta bestea afinitate baxuagoa.

Aktibatzaileak afinitate altuko konformazioa bermatuko luke. Inhibitzaileak, alderantziz, afinitate baxuagoa.

Azpiunitateak independenteki joka dezakete, baina kasu honetan michaelis-menten entzima bat izango balit bezala.

Adbz: Aspartato transkarbamilasa. (entzima)



Lehenengo karbanil fosfatoa hartu eta aspartatoarekin erreakzionarazten du, karbanil aspartatoa sortuz. Hiru erreakzio gehiago eman ondoren, CTP lortzen da eta hau beharrezkoa da DNAREN erreplikaziorako (mitosiaren G2 fasean).

CTP ziklo zelularren momentu zehatz batean behar da bakarrik.

Entzima honek 6 azpiunitate katalitiko eta 6 erregulatuak ditu, guztira 12 azpiunitate daude elkar lotuak.

Azpiunitateak bi forma dituzte, prozesuaren fasearen arabera:

- *Forma erlaxatua (aktiboa).*
Hau karbonil aspartatoaren sorkutza ematen da, CTParen lorkuntza.
- *Forma tentsua (inaktiboa).*
CTP kontzentrazioa handitzen den heinean, tentsatzen da entzima, orduan CTP-ren sorkuntza behar ez denean alderantzizko modulazioa ematen da eta entzima inaktibatuta egiten da. (Azpiunitate erregulatuak kontrolatzen duten prozesua)

Adibide honetan, ATPk ere paper garrantzitsua du, modulatuak positiboak da kasu honetan, orduan zenbat eta kontzentrazio handiagoa izan entzima forma erlaxatuta bueltatzea eragingo du.

- *CTP: Modulatuak negatiboak. (aktibotik, inaktibora)*
- *ATP: Modulatuak positiboak. (inaktibotik, aktibora)*

Ondorio zinetikoak

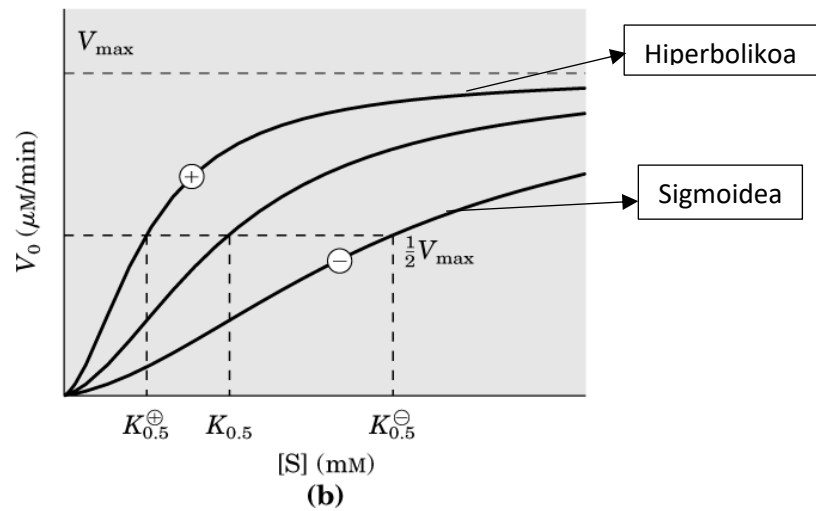
Michaelis-Menten grafikan modulatuak irudikatzen bada, ez ditu ezaugarri berdinak erakusten eta hau efektu kooperatiboaren ondorio da.

Hasieran bi azpiunitateak lotuak daude [S] bajeetan, baina hau igotzen den heinean, erregulatuak oztopatzeari utzi eta katalitikoaren mugikortasuna handitzen da Srekin lotuz.

Bi modulatuak mota:

- Modulatuak(+)
Srekiko afinitate handiagoa du, orduan efektu kooperatiboa txikiagoa da. Entzima modu erlaxatuta pasatzen da.
- Modulatuak(-)
Srekiko afinitate txikiagoa da, efektu kooperatiboa laguntzen du. Entzima modu trinkora pasatzen da.

Modulatuak positiboak eta negatiboak parte hartzen dutenean, substratuen jardura kurbak aldatzen joaten dira. Portaera aldakor honek entzimaren aktibitatea egoera desberdinetara egokitze lagungarriak dira., hau da, malgutasun funtzionala du.



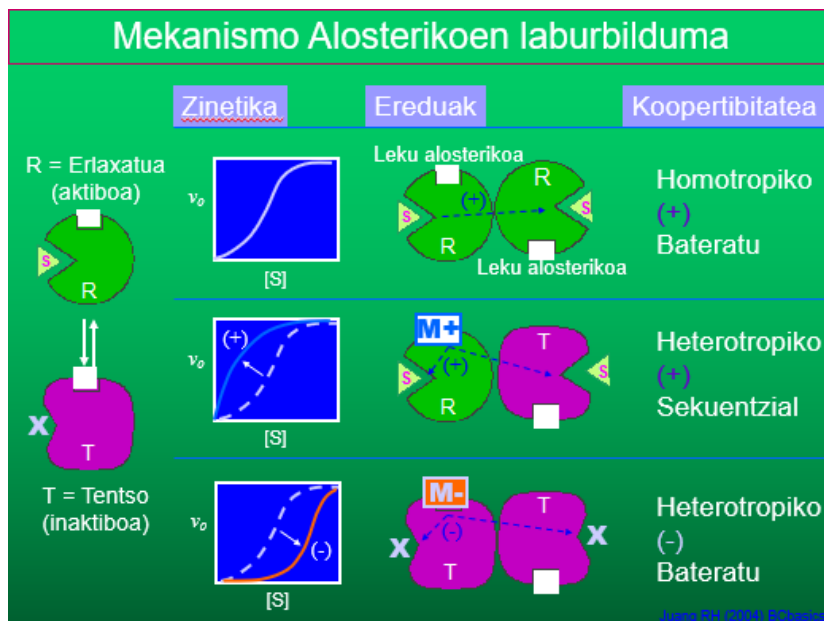
Grafikak portaera sigmoidea erakusten du, modulatzaileraren arabera kurba aldatzen da (ezin da Lineweaver-Burkekin irudikatu). Efektu kooperatiboa modulatzailerik gabe ikusten da.

Entzima alosterikoa inguruko egoerari erantzuteko gai da.

Entzimak kate polipeptidiko bakarrekokoak dira, hauek berriz, erregulatzailerak dira gehienbat, beraz bi kate polipeptidikoetakoak.

Bi kate polipeptidikoz osatutako entzimak erregularki funtzionatzen dute, ez dira bat-batean gelditzen eta hasten, ez dute on-off efektua, gradualki aldatzen dira.

Azpiunitate askok elkarrekin lan egiten dute, azpiunitate erregulatzailer bat baino gehiago daude.



- Efektu kooperatibo homotropikoa (erlaxatua):
Substratuak du eragina bakarrik, ez du modulatzailerik.
- Efektu kooperatibo heterotropikoa:
 - o Sekuentziala
M(+) lotzen da, orduan zati erregulatzailerik erlaxatuak afinitate handia du substratuarekiko, baina azpi alboko azpiunitate tentsioak ez du afinitate handia.
 - o Bateratua
M(-) lotzen da, orduan bi azpiunitateak erregulatzailerik guztiak tentsio daude eta substratu gehiago behar da aktibatzeke.

Aldaketa kobalenteak

Zimogenoen (preenzimen) aktibitatea. (entzima modu inaktiboan, honen aurrekaria)

Fosforilazioa/defosforilazioa entzimen aktibitatea kontrolatzeko neurri arrunta da. Entzimaren puntu oso konkretu eta estrukturaliki garrantzitsua denean ematen da erreakzioa. Kasu honetan efektua bat-batekoa da, hau da, on-off.

Adibidea. Entzima gastrikoak

Site of synthesis	Zymogen	Active enzyme
Stomach	Pepsinogen	Pepsin
Pancreas	Chymotrypsinogen	Chymotrypsin
Pancreas	Trypsinogen	Trypsin
Pancreas	Procarboxypeptidase	Carboxypeptidase
Pancreas	Proelastase	Elastase

Entzima gehienak pankreasen sortzen dira, sabelean bakarrik. Pankreasean modu inaktiboan daude eta sabelean iristen aktibatzen egiten dira modu itzulezinean, hau da, jada ezin dira inaktibatzen behin aktibatuta.

Sabelean iritsi baino lehen aktibatuz gero, pankreatitisa sortzen da eta gorputza hidrolizatzen du (mortala).

Sabelean pepsinak bakarrik hartzen du parte janariaren digestioan. Jakia hesteetara pasatzean pankreasak entzimak isuritzen ditu jakia digeritzen amaitzeko.

Pepsinogenoa pepsina bihurtzen da, azidotasunaren eraginez, pH=2an bere burua aktibatu eta hidrolizatzen hasten da. Ondoren hesteetara pasatzean gibeletik bilisa isuritzen da pH aldaketarako, pH=8 eta pankreasak entzimak isurtzen ditu.

Tripsinak kimotripsina aktibatzen du aa espezifikoak moztuz, orduan bi hauen bidez, gainontzekoan aktibatzen dira. (Pepsinak aktibatzen du tripsina hesteetara pasatzean)

Laburbilduz, Entzima alosterikoek modulatzailen aurrean zinetika aldatzen dute, baina zimogenoak berriz, inaktiboak daude eta aktibatzen dira behar den tokian segurtasun moduan.

Glukogeno fosforilasa entzima (organismo multifuntzional batean)

Glukogenoaren erregulazioa.

Entzima bakoitzak zelulen barnean funtzio desberdin bat dute.

Bi egoera daude:

- Glukosa gorputzean sartu.
- Glukosa erreserba hustu. (behar denean)

Ingeritzen dugun glukosak polimero bat osatzen du, glukogenoa. Erreserba hustean, polimero hori hidrolizatu egiten da.

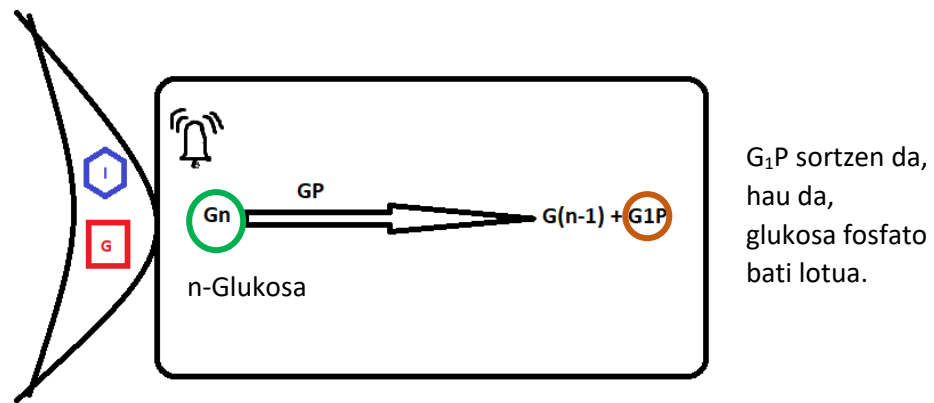
Ekintza hauek hormonek zuzentzen dituzte.

- Insulina.
Jaten dugunean polimeroa sortzeko agindua ematen duena.
- Glukagoia (glukagon).
Glukogenoaren hidrolizazioa agintzen du.

Giharrek ere glukogeno erreserba txiki bat dute.

Insulina pankreasean sortzen da, odoletik zeluletara pasa eta agindua ematen du (metabolismoa erregulatzen duen hormona primarioa). Pankreasean glukagoia sortzen da eta gibelari polimeroa hidrolizatzeko agindua ematen dio.

Odolean glukosa dagoen bitartean, glukogenoa sortzen joango da.

Glukogeno fosforilasa

Errezeptore batzuk daude I eta G ikusten dutenak edo hauekin kontaktuan daudenak elkareraginen bidez. cAMP (AMP ziklikoa) errezeptoreak sortu eta zelularen barnean seinale hori interpretatzen da, α -kinasarekin lotu eta entzima aktibatzeko.

Seinaleak zelularen barnean fosforilazio/desfosforilazio bidez interpretatzen dira. A-kinasak zelula fosforilatu eta forma erlaxatura pasako da entzimak G₁P sortuz.

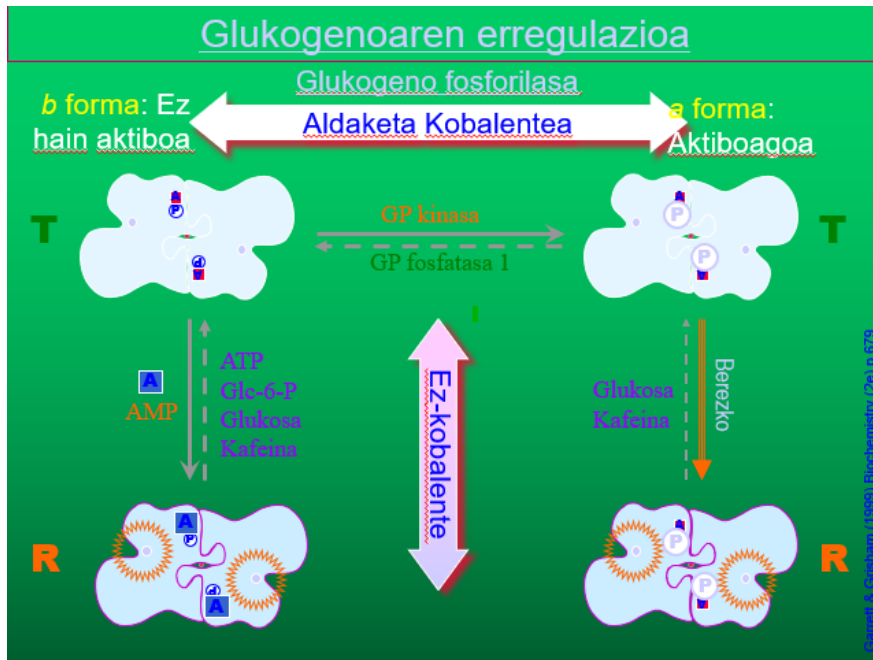
Fosforilazioa hormona baten agindu azkar bat da.

Entzima alosterikoak daude prozesu honetan ere, orduan, zelula glukogenoz asetua badago, forma tentsora pasatzen da. AMP asko badago berriz, forma erlaxatura pasatuko da ATPa lortzeko glukogenoaren hidrolizazio bidez.

Kasu honetan fosforilazioa entzima alosterikoarekin erregulatzen du, hau da biak daude.

Zelulak errezeptore batzuk dituzte hormona maila ikusten dutenak, hauek bigarren errezeptore batzuk sortu eta entzimak aktibatzen dituzte fosforilazio bidez.

Entzima fosforilatu/desfosforilatu ala ez, entzima alosterikoak izan ditzake.



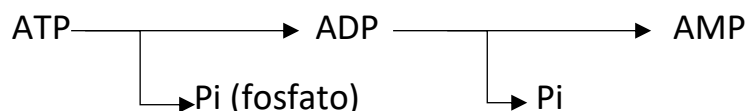
Irudian azaltzen dena glukagoiarekiko da, glukogeno fosforilasak entzima aktibatzen du, hau fosforilatuz erreserba husteko eta ondoren glukogeno fosfatasak desfosforilatu egiten du prozesu hau gelditzeko. Prozesu hau ATP eta AMPrekin ere lotua dago, entzima alosterikoak direlako ere. AMP gehiegi dagoenean entzima aktibatu egiten da ATP lortzeko glukogenoaren hidrolizazio bidez.

Glukogeno fosforilasa polimeroaren sorkuntzan dagoen entzimetako bat da.

Fosforilazio/desfosforilazio prozesua aldaketa kobalente baten bidez ematen da.

- | | | |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> - Kinasa. Fosfatoak gehitu. - Fosfatasa. Fosfatoak moztu, kendu. | } | <p>Plurizelularrak diren organismoetan, hormona sistema ez badago, fosforilazio/desfosforilazio prozesua ez da ematen. Zuzenean alosterikoak dira, aldaketa ez-kobalentea.</p> |
|---|---|--|

Eragin alosterikoa berriz, ez-kobalentea da.



Entzimak aktibatzeko modu gehiago daude, fosforilazioa oinarritzkoena da.

Covalent modification	Amino acid residues known to accept covalent modification
<p>Phosphorylation</p>	Tyr, Ser, Thr, His
<p>Adenylylation</p>	Tyr
<p>Uridylylation</p>	Tyr
<p>ADP-ribosylation</p>	Arg, Gln, Cys, diphthamide (a modified His)
<p>Methylation</p>	Glu

Adenilazioa ere adierazgarria da, Fosfato batekin, hormona sistema gabeko organismoetan ematen da.

Konpartimentazioa

Zelula Eukariotikoak organuluaren bidez antolatuta daude. Antolaketa sistema honek prozesuak banatzeko tresna baliagarria da.

Adibidez: Gantz azidoen oxidazioa mitokondrietan gertatzen da, baina sintesia zitosolean.

Zirkulu futila, balio ez duen ziklo baten ideia da, denbora berean aurkako bi prozesu gauzatea toki berean, adibz; glukagoiaren sorkuntza eta hidrolizazioa aldi berean egitea.

Aurkako bi prozesu momentu berean egiteko aukera ematen digu konpartimentazioak, zelularen bi toki desberdinetan, glukogenoarekin behar ez dena.

Organuluek eragile desberdinak kontzentratzen dituzte prozesu bakoitzerako eta honen bidez hauek askoz eraginkortasun handiagorekin burutu daitezke.

Adibidez: Lisosomak pH=5 behar dute eta beraien mintzak barruko [H⁺] mantentzen dute.