

# Značaj vodikove veze u nekim biokemijskim procesima

---

**Marić, Marija**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Chemical Engineering and Technology / Sveučilište u Zagrebu, Fakultet kemijskog inženjerstva i tehnologije**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:149:418497>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-18**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Chemical Engineering and Technology University of Zagreb](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marija Marić

**ZAVRŠNI RAD**

Zagreb, rujan 2020.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
FAKULTET KEMIJSKOG INŽENJERSTVA I TEHNOLOGIJE  
SVEUČILIŠNI PREDDIPLOMSKI STUDIJ

Marija Marić

## **ZNAČAJ VODIKOVE VEZE U NEKIM BIOKEMIJSKIM PROCESIMA**

ZAVRŠNI RAD

Mentor: izv.prof.dr.sc. Vladimir Dananić

Članovi ispitnog povjerenstva: Izv.prof.dr.sc. Vladimir Dananić  
Doc.dr.sc. Dragana Vuk  
Dr.sc. Silvija Maračić

Zagreb, rujan 2020.

*Veliko hvala mojoj obitelji koja je moje dosadašnje studiranje upotpunila riječima beskrajne podrške i motivacije te stički podnijela svaki živčani ispad oko napornog učenja. Također hvala mojim prijateljima koji su svako stresno razdoblje učinili podnošljivim, a sve sretno trenutke učinili nezaboravnima.*

## SAŽETAK

Vodikova veza jedna je od nekovalentnih interakcija, jača od van der Waalsove sile, a slabija od kovalentne i ionske veze. Kroz povijest se definicija te interakcije sve više mijenjala i razvijala jer je pobuđivala sve više interesa. Otkriće i definicija vodikove veze objasnili su mnoge fenomene i njezina važnost postajala je sve jasnija.

U ovom radu opisana je uloga vodikove veze u važnim biološkim molekulama kao što su DNK, proteini i enzimi. Bez tih molekula život ne bi bio moguć, a za njihovu stabilnost i funkcionalnost velikim je dijelom zaslužna upravo vodikova veza. Procesi kao što su formiranje dvostruke uzvojnice DNK, sekundarne strukture proteina i kompleksa enzim-supstrat mogući su zbog vodikove veze.

**Ključne riječi:** vodikova veza, DNK, dvostruka uzvojnica, proteini, enzimi, stabilnost

## **SUMMARY**

The hydrogen bond is one of the noncovalent interactions, stronger than the van der Waals force and weaker than the covalent and ionic bonds. Throughout the history, the definition of this interaction has changed and evolved more and more as it has aroused more and more interest. The discovery and definition of the hydrogen bond explained many phenomena and its importance became increasingly clear.

This paper describes the role of the hydrogen bond in important biological molecules such as DNA, proteins, and enzymes. Without these molecules, life would not be possible, and their stability and functionality are largely due to the hydrogen bond. Processes such as the formation of a double helix of DNA, the secondary structure of proteins, and the enzyme-substrate complex are possible due to the hydrogen bond.

**Keywords:** hydrogen bond, DNA, double helix, proteins, enzymes, stability

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. VODIKOVA VEZA KROZ POVIJEST .....	2
2.1. DEFINICIJA VODIKOVE VEZE .....	3
3. VODIKOVA VEZA U BIOLOŠKIM MOLEKULAMA .....	5
3.1. DVOSTRUKA UZVOJNICA DNK .....	5
3.1.1. REPLIKACIJA DNK .....	7
3.2. PROTEINI .....	8
3.2.1. SEKUNDARNA STRUKTURA PROTEINA.....	9
$\alpha$ -uzvojnica .....	9
$\beta$ -list.....	10
$\beta$ -okret .....	11
3.2.2. TERCIJARNA STRUKTURA PROTEINA.....	12
3.3. ENZIMI .....	14
3.3.1. ENZIM-SUPSTRAT KOMPLEKS.....	14
4. ZAKLJUČAK.....	17
5. LITERATURA .....	18
6. ŽIVOTOPIS .....	20

## 1.UVOD

Vodikova veza je ključna za život na zemlji. Prvo što nam padne na pamet kada se spomene vodikova veza je molekula vode, u kojoj se odvija većina biokemije. U ledu, molekule vode formiraju kristalnu rešetku gradeći vodikove mostove. U tekućoj vodi mnogi su mostovi vodika razbijeni, ali mnogi su i dalje prisutni. Njihova prisutnost dovodi do vrlo visoke temperature isparavanja vode. Također, zbog dinamične rešetke koju imaju molekule vode, one dolaze u interakciju s drugim različitim molekulama. Molekule koje imaju mogućnost stvaranja vodikove veze s molekulom vode topljive su u vodi, a one koje ne mogu stvoriti vodikovu vezu se skupljaju zajedno i to je nazvano hidrofobnim efektom. [1] Zahvaljujući vodikovoj vezi, voda je pri sobnoj temperaturi u tekućem agregatnom stanju. Da nema vodikovih veza, voda u jezerima, morima i oceanima brzo bi isparila što bi uzrokovalo velike probleme na Zemlji. [2]

Osim kod vode, ona ima iznimno važnu ulogu u formiranju biološki važnih molekula kao što su proteini, nukleinske kiseline, enzimi itd. Vodikove veze drže komplementarne lance DNK zajedno, kod proteina su odgovorne za stvaranje sekundarnih struktura npr.  $\alpha$ -uzvojnica,  $\beta$ -list,  $\beta$ -okret te su odgovorne za određivanje trodimenzionalne strukture presavijenih proteina. Zbog kratkog životnog vijeka i steričkih ograničenja, vodikove veze vrlo su važne u biološkom prepoznavanju i enzimskoj katalizi, koji su vrlo brzi i specifični procesi. [1]



## 2. VODIKOVA VEZA KROZ POVIJEST

Od početka dvadesetog stoljeća pa sve do kraja 1930. godine pojavljivali su se brojni opisi vezanja vodikovih atoma. Primijećeni su razni kemijski fenomeni koje su istraživači objašnjavali postojanjem slabih ili sekundarnih veza, uključujući i interakcije između vodikovih atoma u molekulama i elektronegativnih atoma za koje taj vodik nije kovalentno vezan.[3,4]

W.Latimer i W.Rodebush su 1920., proučavajući ponašanje molekula kod povezanih tekućina, zaključili da bi slobodan par na jednoj molekuli vode smogao dovoljnu silu da privuče atom vodika kojeg drži par elektrona na drugoj molekuli vode te tako povezo dvije molekule što bi značilo da jezgra vodika koja se nalazi između dva okteta čini slabu vezu. U to vrijeme taj prijedlog nije imao velikog utjecaja, međutim to je prvi put da je ta interakcija nazvana vezom. [4,5]

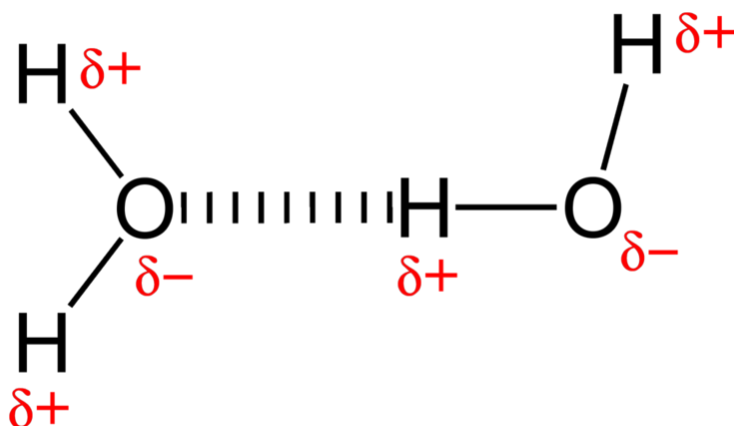
Pauling je 1939. u svom radu *The Nature of Chemical Bond* u poglavlju *The hydrogen bond* prvi put istaknuo važnost vodikove veze čime je ona postala prihvaćeni fenomen.[4] Nakon toga je vodikova veza prihvaćena kao glavna privlačna sila između molekula koje sadrže hidroksilne i amino skupine s karbonilnim i hidroksilnim skupinama kao glavnim akceptorima vodikove veze.

Između 1939. i 1953. analizirale su se kristalne strukture aminokiselina, ugljikohidrata, purina i pirimidina. Provedene analize pokazale su dokaze da su glavne privlačne sile koje postoje između podjedinica tih bioloških struktura upravo vodikove veze. Otkrilo se da su te veze jače od van der Waalsovih privlačnih sila i usmjerenije, što rezultira spojevima s višim temperaturama tališta i tvrdim kristalima.

Na temelju svih prijašnjih saznanja, nastala su dva nova otkrića koja su ukazala na značaj vodikove veze u biološkim strukturama,  $\alpha$ -uzvojnica i  $\beta$ -list u strukturi proteina iz 1951. godine te Watson-Crickovo sparivanje baza u dvostrukoj uzvojnici DNK iz 1953. godine. Od tada su istraživači na području molekularne biologije bili primorani shvatiti da je vodikova veza najvažnija inter- i intramolekularna privlačna sila koja određuje geometriju i odgovorna je za prepoznavanje i povezivanje bioloških molekula. [6]

## 2.1. DEFINICIJA VODIKOVE VEZE

Vodikova veza je međumolekulska interakcija između vodikovog atoma iz jedne molekule i jako elektronegativnog atoma iz druge molekule (najčešće kisik, dušik, sumpor, halogeni elementi). Princip nastajanja vodikove veze može se objasniti na temelju spajanja dvije molekule vode. Svaka O-H veza je polarnog karaktera. Kisikov atom iz jedne molekule vode koji je elektronegativan snažno privlači elektrone iz veze na svoju stranu čime proton vodika ostaje skoro potpuno nezaštićen. Radijus atoma vodika je mali i on ima parcijalno pozitivan naboj pa može prići vrlo blizu slobodnom elektronskom paru kisika iz druge molekule vode. Parcijalno pozitivan naboj vodika iz jedne molekule vode i slobodni elektronski par kisika iz druge molekule vode snažno se privlače i tvore vodikovu vezu.



Slika 1. Vodikova veza između dvije molekule vode (<http://instrukcije-kemija.blogspot.com/2010/12/instrukcije-iz-kemije-vodikova-veza.html>, pristup 07.09.2020.)

Vodikova veza se po jačini nalazi između van der Waalsovih privlačnih sila te ionske i kovalentne veze. Jačine je oko 10% kovalentne veze i kao takva je dominantnija u odnosu na ostale međumolekulske interakcije. [7] Energije vodikovih veza dosežu do 30 kJ/mol, osim u nekim iznimkama koje obično uključuju fluor. [8]

Tablica 1. Energije vodikove veze između različiti atoma

(<https://bionumbers.hms.harvard.edu/bionumber.aspx?&id=105374>, pristup 07.09.2020)

Bond type	Mean bond distance (nm)	Bond energy (kJ mol <sup>-1</sup> )
O—H...O	0.270	-22
O—H...O <sup>-</sup>	0.263	-15
O—H...N	0.288	-15 to -20
N <sup>+</sup> —H...O	0.293	-25 to -30
N—H...O	0.304	-15 to -25
N—H...N	0.310	-17
HS—H...SH <sub>2</sub>	—	-7

Vodikove veze su najjače kada su atomi adekvatno orijentirani, a to je slučaj kada su donor, vodik i akceptor kolinearni, odnosno na istom pravcu. Veza je sve slabija što je akceptorski atom pod većim kutom u odnosu na duljinu koja spaja atome donora i vodika. [9]

### 3. VODIKOVA VEZA U BIOLOŠKIM MOLEKULAMA

Kao što je već spomenuto, vodikova veza iznimno je važna u biokemiji. Najvažnije biološke molekule ne bi postojale i ne bi bile funkcionalne da ne postoji vodikova veza. Dakle, njena važnost je neosporna za cijeli život na zemlji. U nastavku će se razmatrati uloga vodikove veze u nastajanju i funkcionalnosti nekih važnih bioloških molekula kao što su DNK, proteini i enzimi.

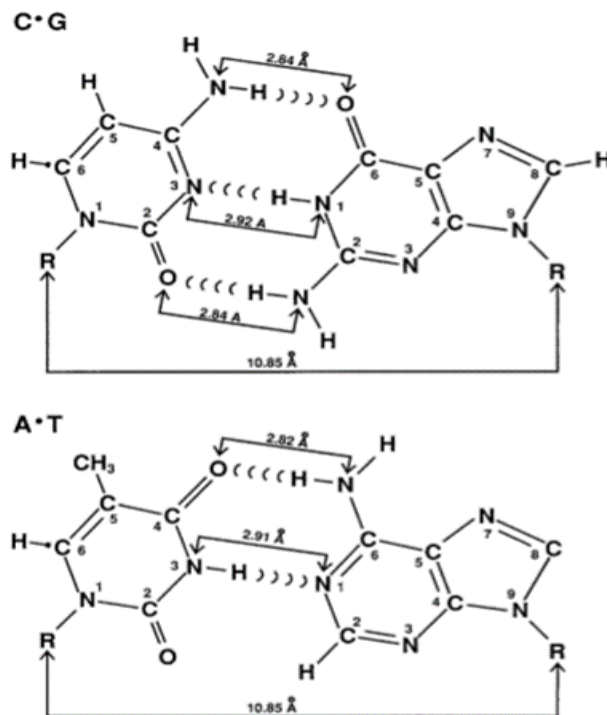
#### 3.1. DVOSTRUKA UZVOJNICA DNK

DNK i RNK važne su nukleinske kiseline. Nukleinske kiseline sastoje se od podjedinica nukleotida koje su međusobno povezane fosfodiesterskom vezom. Nukleotidi se sastoje od purinskih i pirimidinskih baza, šećera pentoze i fosfatnih skupina. Konkretno, DNK molekula sastoji se od adenina i gvanina koji su purinske baze, citozina i timina koji su pirimidinske baze, šećera deoksiriboze i fosfatnih skupina.

Watson i Crick su 1953. otkrili trodimenzionalnu strukturu DNK. Opisali su da se sastoji od dva polinukleotidna lanca DNK koja su antiparalelna tj. jedan ide u smjeru  $3' \rightarrow 5'$  a drugi u smjeru  $5' \rightarrow 3'$ , te oni formiraju desnu dvostruku uzvojnica (spiralu). Hidrofobne purinske i pirimidinske baze smještene su unutar dvostruke uzvojnice dok su hidrofilne fosfatne skupine i deoksiriboze koje se izmjenjuju smještene na vanjskoj strani dvostruke uzvojnice, čineći okosnicu.[10] Dva lanca su međusobno povezana vodikovim vezama između baza koje se nalaze unutar zavojnice. Polinukleotidni lanci međusobno su komplementarni što se može pripisati vodikovoj vezi koja povezuje parove baza. Parovi baza koji se pojavljuju kod DNK su A-T (adenin-timin) i C-G (citozin-gvanin). Baze adenin i gvanin međusobno su povezane s dvije vodikove veze, jedna je duljine  $2,82\text{Å}$  ( $1\text{Å}=10^{-10}\text{ m}$ ) a druga  $2,91\text{Å}$ . Baze citozin i gvanin međusobno su povezane s tri vodikove veze duljine  $2,84\text{-}2,92\text{ Å}$ . [11] Dakle, DNK molekula koja ima više parova baza C-G nego A-T bit će stabilnija jer je u tom slučaju teže razdvojiti dva sparena lanca DNK.[10] Uz parove baza koji su povezani vodikovom vezom, vanjski rubovi baza koje sadrže dušik su izloženi i također su dostupni za potencijalno stvaranje vodikove veze. Te vodikove veze omogućuju drugim molekulama jednostavan pristup do DNK molekule, npr. proteinima koji imaju važnu ulogu u replikaciji DNK.[12] Zagrijavanjem se DNK molekula denaturira tj. gubi stabilnost i funkcionalnost jer dolazi do kidanja vodikovih veza koje povezuju dva lanca.

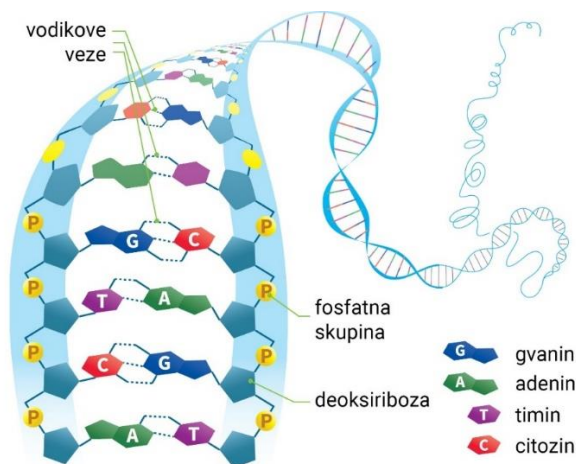
Zbog opisane strukture, deoksiribonukleinska kiselina sadržava dva utora koje nazivamo malim i velikim utorom. Mali utor karakteriziraju akseptori vodikovih veza, atomi O-2

pirimidina i N-3 purina, dok je veliki utor na suprotnoj strani. Upravo takva građa te sadržaj akceptora i donora vodika za vodikovu vezu u utorima veoma je važna za interakciju molekule DNK s proteinima. [13]



Slika 2. Udaljenost između Watson-Crickovih parova baza ( R.R.Sinden, *DNA Structure and Function*, Elsevier Inc., 1994.,13)

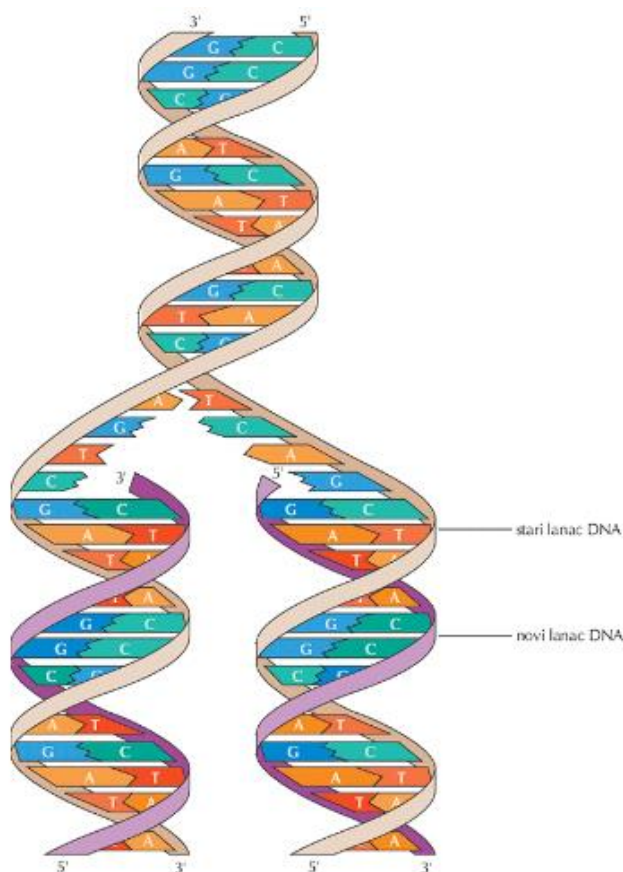
Purinske i pirimidinske baze tvore dva specifična para povezana vodikovim vezama, vezama koje su relativno slabe što omogućuje reverzibilno kidanje u biokemijskim procesima, a isto tako jake da pomažu u stabilizaciji specifičnih struktura kao što je to dvostruka uzvojnica.



Slika 3. Struktura dvostruke uzvojnice DNA (<https://edutorij.e-skole.hr/share/proxy/alfresco-noauth/edutorij/api/proxy-guest/b657b5d5-0970-476c-a890-83df2e8bb8a5/biologija-1/m02/j04/index.html> pristup 07.09.2020)

### 3.1.1.REPLIKACIJA DNK

Zahvaljujući njezinoj strukturi dvostruke uzvojnice, molekula DNK ima sposobnost replikacije. Dva su lanca vezana relativno slabim vodikovim vezama u odnosu na kovalentne veze koje se nalaze u lancima DNK. Vodikova veza povezuje dva lanca DNK i stoga je ključna za razumijevanje reprodukcije. Postoji točno određena podudarnost među bazama u dvjema nitima. Adenin uvijek tvori dvije veze s timinom, a gvanin uvijek tvori tri veze sa citozinom i bilo koja druga kombinacija baza ne bi bila jednako čvrsta. Za vrijeme replikacije enzimi helikaze mogu slomiti vodikove veze, čime se razdvajaju dva lanca, a sami lanci ostaju netaknuti. Zatim se na odgovarajuća mjesta na svakom lancu spajaju nukleotidi i tvore dvostruke uzvojnice dvaju novih DNK molekula. [14] Vodikove veze koje spajaju dušične baze iz nadolazećih nukleotida i baze iz lanaca DNK uvelike doprinose točnosti replikacije DNK. [13]



Slika 5. Prikaz nastajanja dvije nove molekule DNA iz jedne stare molekule DNA

(<https://www.bug.hr/znanost/tajna-postanka-zivota-barska-voda-ali-gusta-2591>, pristup 07.09.2020.)

## 3.2. PROTEINI

Proteini su makromolekule izgrađene od jednog ili više polipeptidnih lanaca u kojima su aminokiseline međusobno povezane peptidnim vezama. Postoje četiri strukturna nivoa kod proteina. Primarna struktura određena je slijedom aminokiselina u lancu i odgovorna je za više strukturne nivoe te samim time i za funkciju proteina. Sekundarna struktura proteina prikazuje prostorni odnos aminokiselinskih ostataka koji su u aminokiselinskom slijedu vrlo blizu i mogu formirati ponavljajuće strukture:  $\alpha$ -uzvojnica,  $\beta$ -list i  $\beta$ -okret. Tercijarna struktura je prostorni odnos međusobno udaljenih aminokiselinskih ostataka u slijedu. Ona opisuje nabiranje polipeptidnih lanaca u nativnu strukturu tvoreći funkcionalno aktivne globularne proteine i bitna je za biološka svojstva proteina. Kvaternu strukturu imaju proteini koji sadrže više od jednog polipeptidnog lanca i u tom slučaju polipeptidni lanci zovu se podjedinice. Raspored tih podjedinica u prostoru određuje kvaternu strukturu proteina. Sekundarna, tercijarna i kvaterna struktura proteina stabilizirane su hidrofobnim interakcijama, van der Waalsovima i, još važnije, vodikovim vezama o kojima će se više pričati u nastavku.[15]

Proteini imaju veliki broj stabilizirajućih vodikovih veza iako su razlike u slobodnoj energiji između nabranih proteina i nenabrih proteina vrlo male. Nenabrani proteini stvaraju vodikove veze s molekulama vode u otapalu. U procesu nabiranja proteina, intermolekularne vodikove veze između atoma proteina i molekula vode iz otapala zamjenjuju se intramolekulskim vodikovim vezama između atoma proteina i intermolekulskim vodikovim vezama između molekula vode. [16]

Slobodna energija stabilizacije vodikovim vezama jednaka je razlici slobodne energije vodikovog vezanja nenabranog i nativnog proteina. Moglo bi se očekivati da vodikove veze neće stabilizirati ili čak da će lagano destabilizirati nativnu strukturu u odnosu na nenabranu. Međutim, s obzirom na to da su interakcije u velikoj mjeri elektrostatske prirode, one će biti puno jače u unutrašnjosti proteina gdje je manja dielektrična konstanta. Nadalje, može doći i do entropijskog učinka koji destabilizira vodikove veze između nenabranog polipeptida i vode time stabilizirajući intramolekulske vodikove veze. Takve vodikove veze će više ograničavati molekule vode, pozicijski i orijentacijski, od onih koje su između drugih molekula vode te je to razlog favoriziranja intramolekulskih vodikovih veza. Ovi efekti objašnjavaju opažanje da mutageno uklanjanje vodikovih veza smanjuje stabilnost proteina. Unatoč niskoj stabilnosti, vodikove veze proteina pružaju osnovni strukturni temelj za smatanje u nativnu strukturu. Ako bi se protein smotao na način koji sprječava stvaranje nekih vodikovih veza, njihova slobodna

energija bila bi izgubljena te bi takva konformacija bila manje stabilna od one koja u potpunosti ostvaruje sve vodikove veze. Ono što omogućuje proteinima da ostvare sve potencijalne vodikove veze jest to da su većina vodikovih veza zapravo lokalne. To znači da uključuju donore i akceptore koji su bliski u sekvenci, najčešće udaljeni za 3 ili 4 aminokiselinska ostatka.[17]

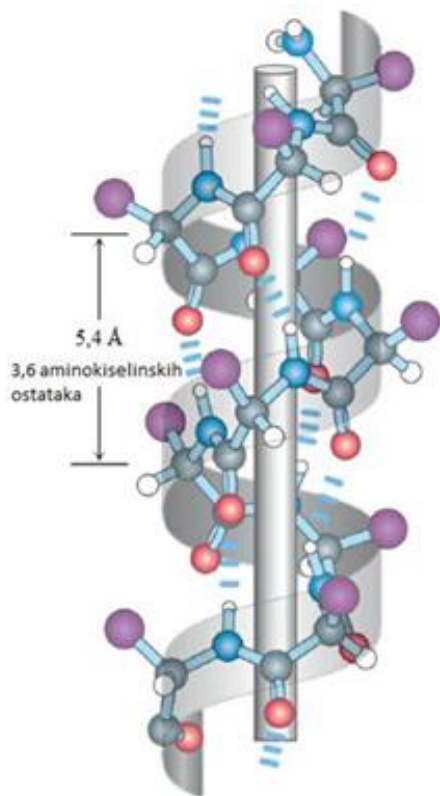
### **3.2.1. SEKUNDARNA STRUKTURA PROTEINA**

Vodikove veze u sekundarnoj strukturi formiraju se isključivo između peptidnih skupina.[18] Elementi sekundarne strukture koji su vrlo stabilni i česta su pojava u strukturi proteina su već spomenuti  $\alpha$ -uzvojnica,  $\beta$ -list i  $\beta$ -okret. U nastavku će se objasniti važnost vodikovih veza u tim strukturama.

#### ***$\alpha$ -uzvojnica***

Uzvojnice su najupečatljiviji elementi sekundarne strukture proteina. Unutrašnjost uzvojnice tvori tijesno uvijena polipeptidna okosnica a bočni ogranci aminokiselinskih ostataka strše prema van. Interakcije koje stabiliziraju uzvojnici su velikim dijelom vodikove veze. Ove vodikove veze mogu se usporediti s intramolekulskim vodikovim vezama u malim molekulama.[19,20]  $\alpha$ -uzvojnici karakterizira 3,6 aminokiselinskih ostataka po okretu visine 5,4 Å. Vodikove veze formiraju se između vodikovog atoma vezanog na elektronegativni dušikov atom jedne aminokiseline (n) i karbonilnog kisikovog atoma aminokiseline koja u linearnom slijedu smještena 4 aminokiselinska ostatka dalje (n+4). To rezultira jakim vodikovim vezama koje imaju gotovo optimalnu udaljenost od 2,8 Å. Na taj način sve CO i NH skupine u okosnici povezane su vodikovim vezama.[20,21]

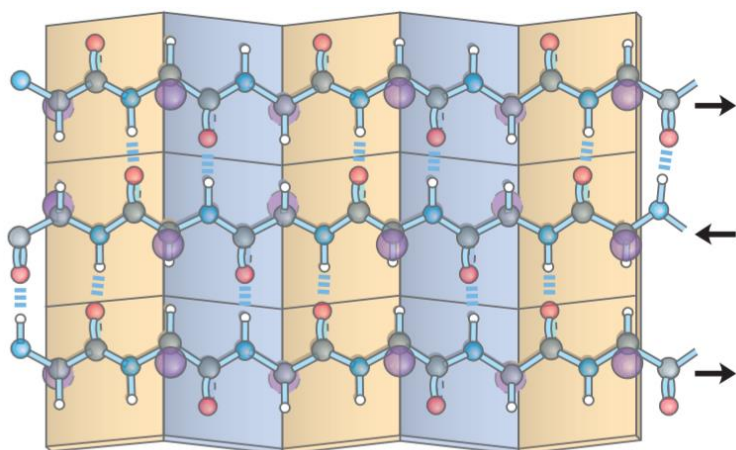




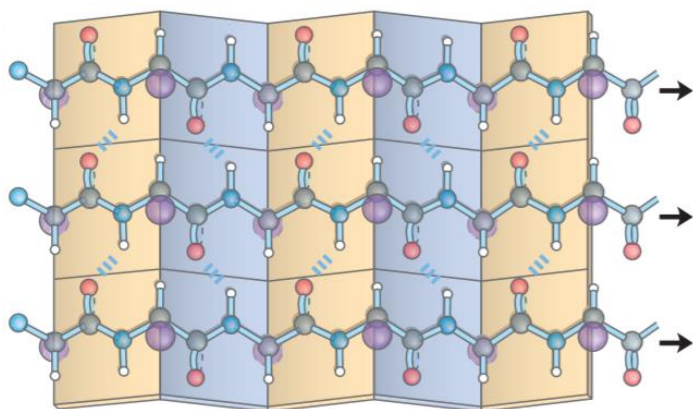
Slika 6. Model  $\alpha$ -uzvojnice (D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, 2012, str. 118)

### ***$\beta$ -list***

Druga periodička struktura je  $\beta$ -list koji se sastoji od dvije ili više  $\beta$ -niti u kojima je polipeptidni lanac skoro sasvim istegnut i proteže se u cik-cak strukturu, za razliku od  $\alpha$ -uzvojnice gdje je lanac tijesno uvijen u spiralnu strukturu.  $\beta$ -niti u  $\beta$ -listu međusobno su povezane vodikovim vezama. Susjedni polipeptidni lanci mogu biti u paralelnoj ili antiparalelnoj orijentaciji. Ako lanci teku u istom smjeru, radi se o paralelnom  $\beta$ -listu, dok se u suprotnom radi o antiparalelnom  $\beta$ -listu. Vodikove interakcije različite su u te dvije strukture. U antiparalelnom  $\beta$ -listu, NH i CO skupine svake aminokiseline su u interakciji s CO i NH skupinama odgovarajuće aminokiseline na susjednom lancu, čime se dobivaju linearne vodikove veze. U paralelnom  $\beta$ -listu, NH skupina svake aminokiseline je povezana vodikovom vezom s CO skupinom aminokiseline na susjednom lancu, a CO skupina je u interakciji s NH skupinom aminokiseline koja se nalazi dva aminokiselinska ostatka dalje u susjednom lancu. U ovom slučaju vodikove veze su izobličene i nisu linearne. Vodikove veze koje stabiliziraju  $\beta$ -list mogu se usporediti s intermolekulskim vodikovim vezama u kristalnim strukturama malih molekula. [20,22,23]



Slika 7. Antiparalelan  $\beta$ -list (D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, 2012, str. 120)

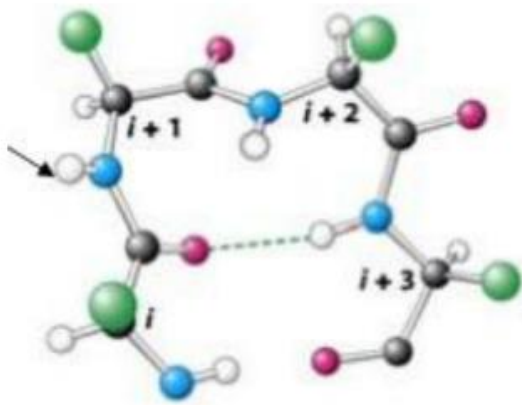


Slika 8. Paralelan  $\beta$ -list (D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, W. H. Freeman, New York, 2012, str. 120 )

### **$\beta$ -okret**

$\beta$ -okret je vrlo važan strukturni element u građi proteina. Zahvaljujući njemu, većina proteina je kuglastog oblika.  $\beta$ -okreti služe kao poveznice između  $\alpha$ -uzvojnica i  $\beta$ -listova ili kao elementi koji mijenjaju smjer polipeptidne okosnice. Njihovo važno svojstvo je da je CO-skupina ostatka  $n$  vodikovom vezom povezana s NH-skupinom ostatka  $(n+3)$  čime se stvara nagli okret od  $180^\circ$  u koji su uključene 4 aminokiseline. Najčešće se nalaze na površini proteina jer tamo aminokiselinski ostatci središnjih dvaju aminokiselina  $\beta$ -okreta mogu stupiti u interakciju s molekulama vode i tvoriti dodatne vodikove veze, čime stabiliziraju strukturu.

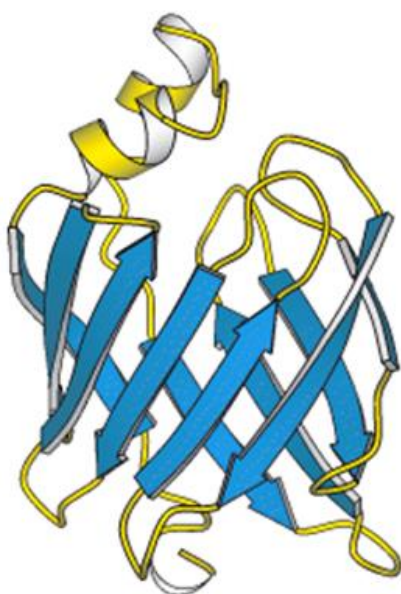
[22,24]



Slika 9. Formiranje  $\beta$ -okreta ( [https://moodle.srce.hr/2019-2020/pluginfile.php/2898912/mod\\_resource/content/1/Predavanje\\_2.pdf](https://moodle.srce.hr/2019-2020/pluginfile.php/2898912/mod_resource/content/1/Predavanje_2.pdf) preuzeto 07.09.2020.)

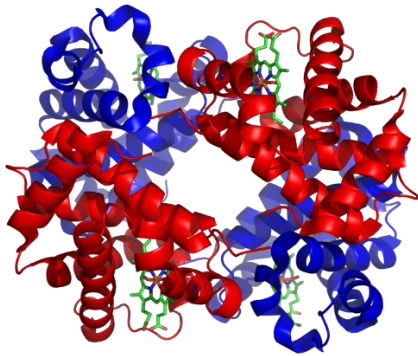
### 3.2.2. TERCIJARNA STRUKTURA PROTEINA

Ukupni trodimenzionalni raspored svih atoma u proteinu naziva se tercijskom strukturom proteina. Dok se termin sekundarna struktura odnosi na prostorni raspored aminokiselinskih ostataka koji su susjedni u segmentu polipeptida, tercijska struktura uključuje čitavu aminokiselinsku sekvencu polipeptidnog lanca. S obzirom na to da vodikove veze stabiliziraju elemente sekundarne strukture a upravo ti elementi grade tercijsku strukturu, samim time vodikove veze stabiliziraju i tercijsku strukturu. Postoje nitasti i globularni proteini. [25,26]

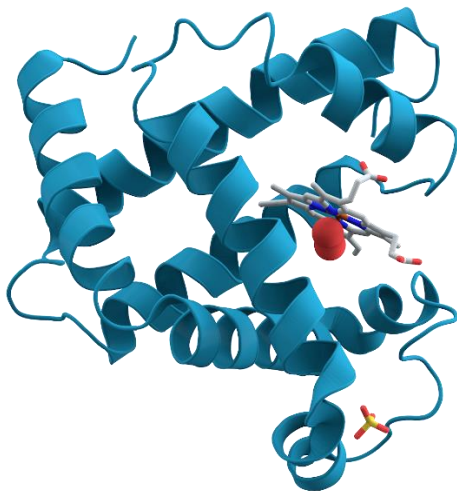


Slika 10. Tercijska struktura proteina bogatog  $\beta$ -listovima (] J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L.Stryer, *Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2002.)

Mioglobin i hemoglobin vrlo su važni proteini koji služe za prijenos kisika kod kralježnjaka. Mioglobin je monomer tj. sastoji se od jednog polipeptidnog lanca, dok je hemoglobin tetramer i sastoji se od četiri polipeptidna lanca (podjedinice). Mioglobin je većim dijelom u konformaciji  $\alpha$ -uzvojnice. Podjedinice kod hemoglobina povezane su nekovalentnim interakcijama među kojima su i vodikove veze. Dakle, oba ta proteina ne bi bila funkcionalna da nema vodikovih veza koje ih stabiliziraju, pa samim time niti opskrba organizama kisikom ne bi bila moguća. [27]



Slika 11. Molekula hemoglobina (<https://en.wikipedia.org/wiki/Hemoglobin>, pristup 07.09.2020.)



Slika 12. Molekula mioglobina (<https://bs.wikipedia.org/wiki/Mioglobin>, pristup 07.09.2020.)

### **3.3. ENZIMI**

Enzimi su biološki katalizatori koji kataliziraju reakciju snižavanjem energije aktivacije odnosno energije koju je potrebno dovesti sustavu kako bi ušao u reakciju. Važan su dio bioloških sustava jer je većina reakcija u njima prespora pri standardnim uvjetima koji postoje u stanici kao što su pH, temperatura i sl.

U odnosu na kemijske katalizatore ili nekatalizirane reakcije biološki katalizatori imaju znatne prednosti. Neke od njih su:

- efikasnost što znači da je faktor ubrzanja veći (10<sup>6</sup> – 10<sup>12</sup> u odnosu na nekataliziranu reakciju te nekoliko redova veličine u odnosu na kemijski kataliziranu),
- blaži reakcijski uvjeti kao što je aktivnost pri fiziološki relevantnim temperaturama ili neutralan pH za razliku od visokih temperatura i velikih tlakova kod kemijski kataliziranih reakcija,
- specifičnost prema supstratima i produktima pri čemu nema nusprodukata, te regulacija aktivnosti kao što su alosterička kontrola ili kontrola reverzibilnim kovalentnim modifikacijama.

Enzimi ne mijenjaju konstantu ravnoteže nego povećavaju brzinu kojom sustav dolazi u ravnotežu pri čemu reakcijski mehanizam može biti isti ili različit od kemijski katalizirane reakcije. Svi enzimi, osim male skupine katalitičkih RNK, su po građi proteini. Katalitička aktivnost ovisi o integritetu njihove native konformacije što znači ako je enzim denaturiran, disociran na svoje podjedinice ili pak reguliran negativnim alosteričkim modulatorom, njegova katalitička aktivnost je izgubljena. [28]

Specifičnost enzima posljedica je precizne interakcije supstrata s enzimom, a ta preciznost je uzrokovana kompleksnom trodimenzionalnom strukturom enzima (proteina) za koju su zaslužne vodikove veze. U nastavku će se detaljnije opisati uloga vodikovih veza u stvaranju kompleksa enzim-supstrat (ES). [13]

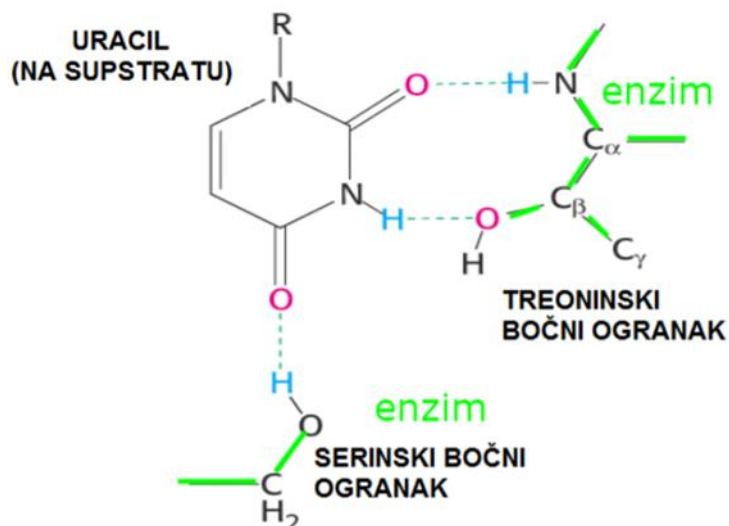
#### **3.3.1. ENZIM-SUPSTRAT KOMPLEKS**

Kao što je već spomenuto, enzimi su visokospecifični i po izboru supstrata i po reakciji koju kataliziraju. Oni su sposobni prepoznati i razlikovati vrlo slične molekule te mogu komunicirati s tim molekulama i maksimalno iskoristiti razlike u njihovoj strukturi. [29] Supstrati se s velikom specifičnošću vežu na enzime a značajna interakcija koja to omogućuje je vodikova veza. [30]

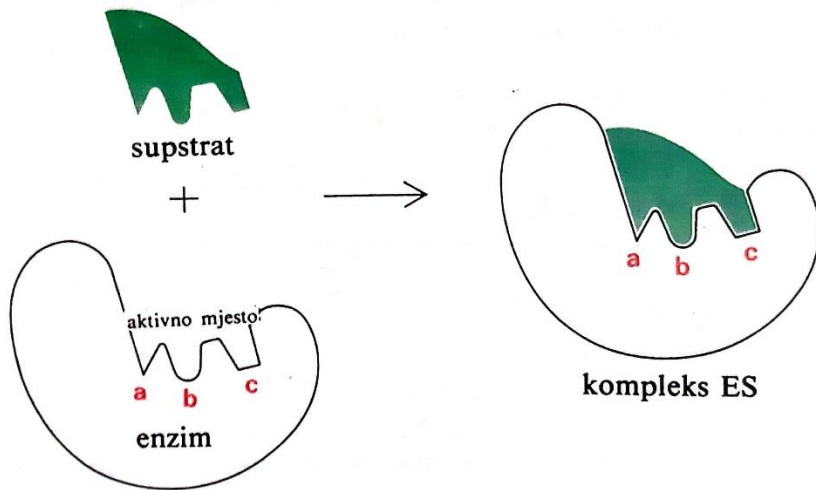
Prvi korak u katalizi je stvaranje kompleksa enzim-supstrat. Iz usmjerenosti vodikove veze i oblika aktivnog mjesta na koje se veže supstrat, proizlazi takva specifičnost u stvaranju kompleksa enzim-supstrat.[13] Važnost vodikovih veza ne leži samo u njihovoj energiji, što dovodi do povoljnog vezanja, već i u njihovoj snažnoj ovisnosti o konformaciji. Promjena kuta veze ili udaljenosti atoma može uzrokovati velike razlike u čvrstoći veze što ovu vezu čini ključnim elementom koji daje specifičnost. [31]

Važnost vodikovih veza u stvaranju kompleksa enzim-supstrat može se vidjeti na primjeru vezanja uridinskog dijela supstrata na ribonukleazu gušterače, a to je enzim koji cijepa ribonukleinsku kiselinu. U stvaranju tog kompleksa nastaju tri vodikove veze. Prva veza nastaje povezivanjem jedne od C=O skupina uridinskog prstena i peptidnog N-H. Druga vodikova veza nastaje vezanjem N-H skupine uridinskog prstena na -OH skupinu treoninskog ostatka s enzima. Treća vodikova veza nastaje vezanjem druge C=O skupine uridinskog prstena preko vodika na -OH skupinu serinskog ostatka. (slika 13)

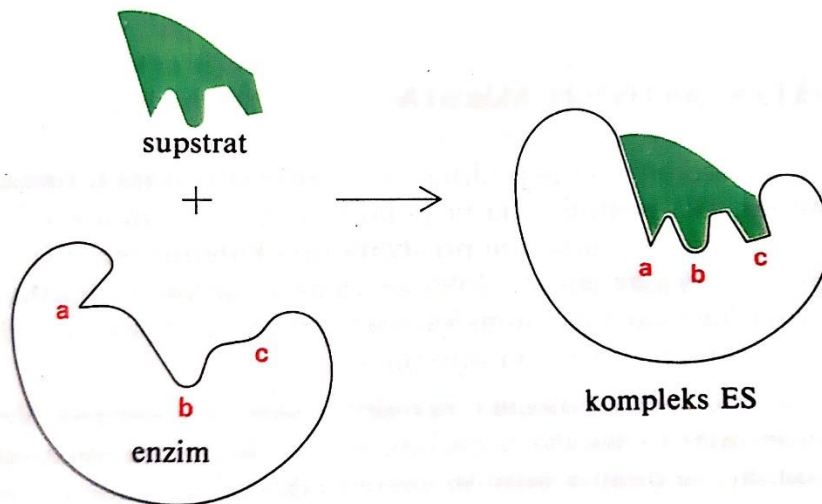
Poznato je da se supstrat na aktivno mjesto proteina metaforički veže po Fischerovom modelu ključ-brava, no modernija istraživanja pokazuju da aktivna mjesta proteina nisu kruta te da se tek nakon vezanja supstrata na enzim aktivno mjesto preoblikuje s obzirom na oblik supstrata te se takvo dinamično prepoznavanje naziva izazvano pristajanje (induced fit). [32]



Slika 13. Stvaranje vodikove veze između enzima ribonukleaze i supstrata uridina ([https://moodle.srce.hr/2019-2020/pluginfile.php/2898925/mod\\_resource/content/1/Predavanje4.pdf](https://moodle.srce.hr/2019-2020/pluginfile.php/2898925/mod_resource/content/1/Predavanje4.pdf), pristup 07.09.2020.)



Slika 14. Vežanje supstrata po modelu ključ-brava (L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1991., 94)



Slika 15. Vežanje supstrata prema modelu izazvanog pristajanja (induced fit) (L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga, Zagreb, 1991., 94)

## 4. ZAKLJUČAK

U ovom radu opisana je, kao što i sam naslov kaže, važnost vodikove veze u biokemijskim procesima. Nakon svega navedenog, neosporno je da je vodikova veza izuzetno važna za život. U svakodnevnom životu susrećemo se s djelovanjem vodikove veze a da toga nismo ni svjesni. Poznata je činjenica da pri pečenju jaja bjelanjak koji je proziran postaje bijel, a ne razmišljamo o tome zašto je to tako. U ovom radu može se naći objašnjenje za tu pojavu i vrlo je jednostavno. Pri povišenoj temperaturi vodikove veze pucaju i dolazi do denaturacije proteina (bjelanjak) te zato on mijenja svoju boju i konzistenciju.

Vodikove veze imaju niz svojstava koja ih čine prikladnima za doprinos biološkim interakcijama u kojima su nužne stabilnost, specifičnost i dinamički karakter. Igraju važnu ulogu u stabilnosti svih važnih bioloških molekula tj. nukleinskih kiselina, proteina i polisaharida. Zahvaljujući komplementarnosti donora i akceptora koji čine vodikovu vezu moguća su specifična prepoznavanja koja se koriste u interakciji između nukleinskih kiselina i proteina, a čak i jedna vodikova veza igra veliku ulogu u enzimskoj katalizi.



## 5. LITERATURA

- [1] P.L.huyskens, W.A.P.Luck, T.Zeegers-Huyskens, *Intermolecular Forces: An Introduction to Modern Methods and Results*, Springer-Verlag Berlin,Heidelberg 1991., 440-441
- [2] <https://socratic.org/questions/why-is-hydrogen-bonding-important> (datum pristupa 28.08.2020.)
- [3] G.A.Jeffrey, W.Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag Berlin.Heidelberg 1991, 3
- [4] D.A.Smith,A Brief History of the Hydrogen Bond,*Modeling the Hydrogen Bond*, American Chemical Society, Washington DC, 1994., Volume 569, 1–5
- [5] E.Arunan, One Hundred Years After the Latimer and Rodebush Paper, Hydrogen Bonding Remains an Elephant!, *Journal of the Indian Institute of Science*, 2019
- [6] G.A.Jeffrey, W.Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag Berlin.Heidelberg 1991, 6-8
- [7] P.Atkins, L.Jones, L.Laverman, *Chemical Primciples: The Quest for Insight*, Sixth Edition, W.H.Freeman and Company, New York, 2012., 197
- [8] <https://goldbook.iupac.org/terms/view/H02899> (pristup 31.08.2020)
- [9] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 108
- [10] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2008., 278-279
- [11] R.R.Sinden, *DNA Structure and Function*, Elsevier Inc., 1994., 12-13
- [12] <https://www.nature.com/scitable/topicpage/discovery-of-dna-structure-and-function-watson-397/> (pristup 01.09.2020.)
- [13] J.M.Berg, J.L.Tymoczko, L.Stryer, *Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2002.
- [14] P.Atkins, L.Jones, L.Laverman, *Chemical Primciples: The Quest for Insight*, Sixth Edition, W.H.Freeman and Company, New York, 2012., 847-848
- [15] G.A.Jeffrey, W.Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag Berlin.Heidelberg 1991, 351
- [16] Sippl, M., J. P. Zbilut, and T. Scheibel, Protein structure prediction and molecular forces, *Protein Folding-Misfolding: Some Current Concepts of Protein Chemistry*, 2006., 117-140
- [17] D. Voet, J. G. Voet, *Biochemistry*, second edition, John Wiley & sons, New York, 1995, str. 221-265
- [18] G.A.Jeffrey, W.Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag Berlin.Heidelberg 1991, 352
- [19] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 26

- [20] G.A.Jeffrey, W.Saenger, *Hydrogen Bonding in Biological Structures*, Springer-Verlag Berlin.Heidelberg 1991., 353-356
- [21] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2008., 117-118
- [22] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 27-28
- [23] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2008., 120
- [24] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2008., 121
- [25] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 29
- [26] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, Fifth Edition, W. H. Freeman, New York, 2008., 123
- [27] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 43-54
- [28] D. L. Nelson, M. M. Cox, *Lehninger Principles of Biochemistry*, peto izdanje, W. H. Freeman, New York, 2008., 183–234
- [29] P.L.huyskens, W.A.P.Luck, T.Zeegers-Huyskens, *Intermolecular Forces: An Introduction to Modern Methods and Results*, Springer-Verlag Berlin,Heidelberg 1991., 445
- [30] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 107
- [31] <http://book.bionumbers.org/what-is-the-energy-of-a-hydrogen-bond/> (pristup 02.09.2020.)
- [32] L.Stryer, *Biokemija*, Školska knjiga,Zagreb,1991., 94-95

