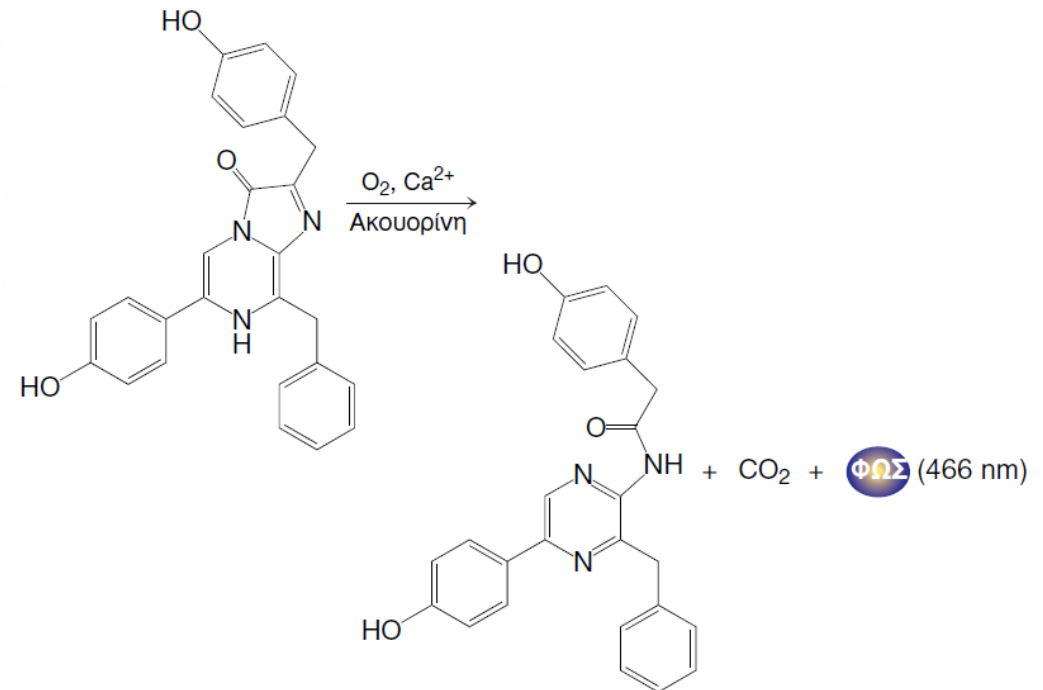


Ένζυμα: Βασικές αρχές και κινητική



Η δραστηριότητα ενός ενζύμου είναι υπεύθυνη για τη λάμψη της φωταυγούς μέδουσας (αριστερά). Το ένζυμο αικουορίνη καταλύει την οξείδωση μιας ένωσης από το οξυγόνο, με την παρουσία ασβεστίου, για να απελευθερώσει CO₂ και φως. [(Αριστερά) chain45154/Getty Images.]



Χημική ισορροπία
μέσα από την ταχύτητα των αντιδράσεων



$$U_1 = k_1[A][B]$$

$$U_2 = k_2[C][D]$$

Σταθερά ισορροπίας $K_c = k_1/k_2$

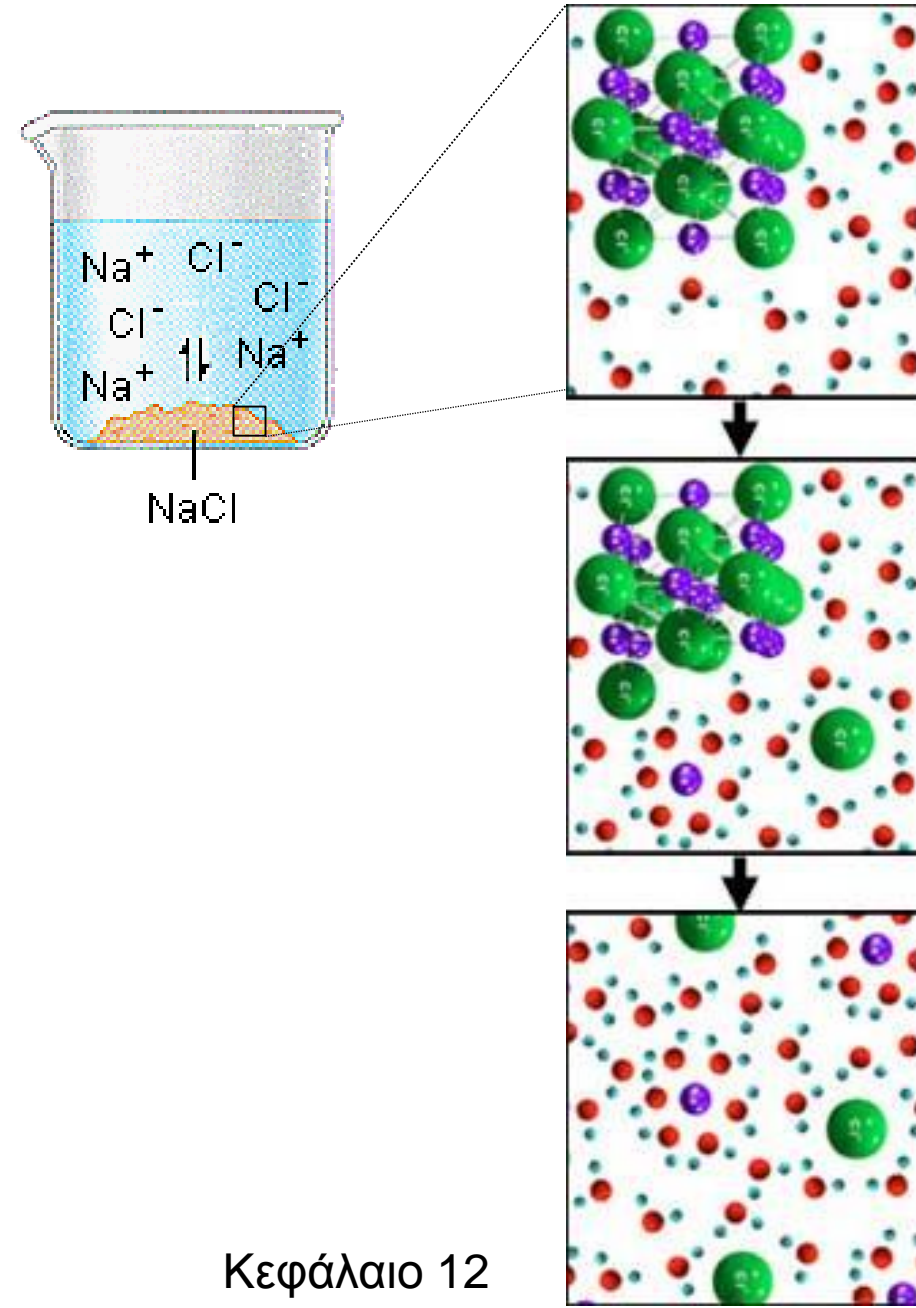
Αρχικά [C] και [D] μηδέν ή ελάχιστες άρα
 $k_2[C][D] = U_2$ ελάχιστη

αλλά

[A] και [B] μέγιστες ή μεγάλες άρα $k_1[A][B] = U_1$
μέγιστη

Διαλύματα

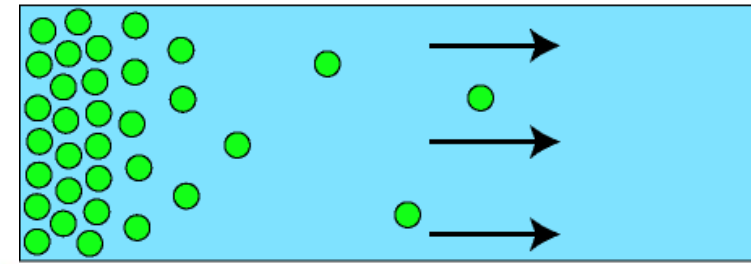
Εάν τα μόρια (ή ιόντα) δεν διαλυθούν, δεν θα έρθουν σε επαφή με τα άλλα μόρια στο διάλυμα και δεν θα αντιδράσουν



Διάχυση και επίδραση στην ταχύτητα

Η διάχυση αναφέρεται στη διαδικασία κατά την οποία τα μόρια μεταφέρονται ως συνέπεια της τυχαίας κίνησής τους λόγω κινητικής ενέργειας

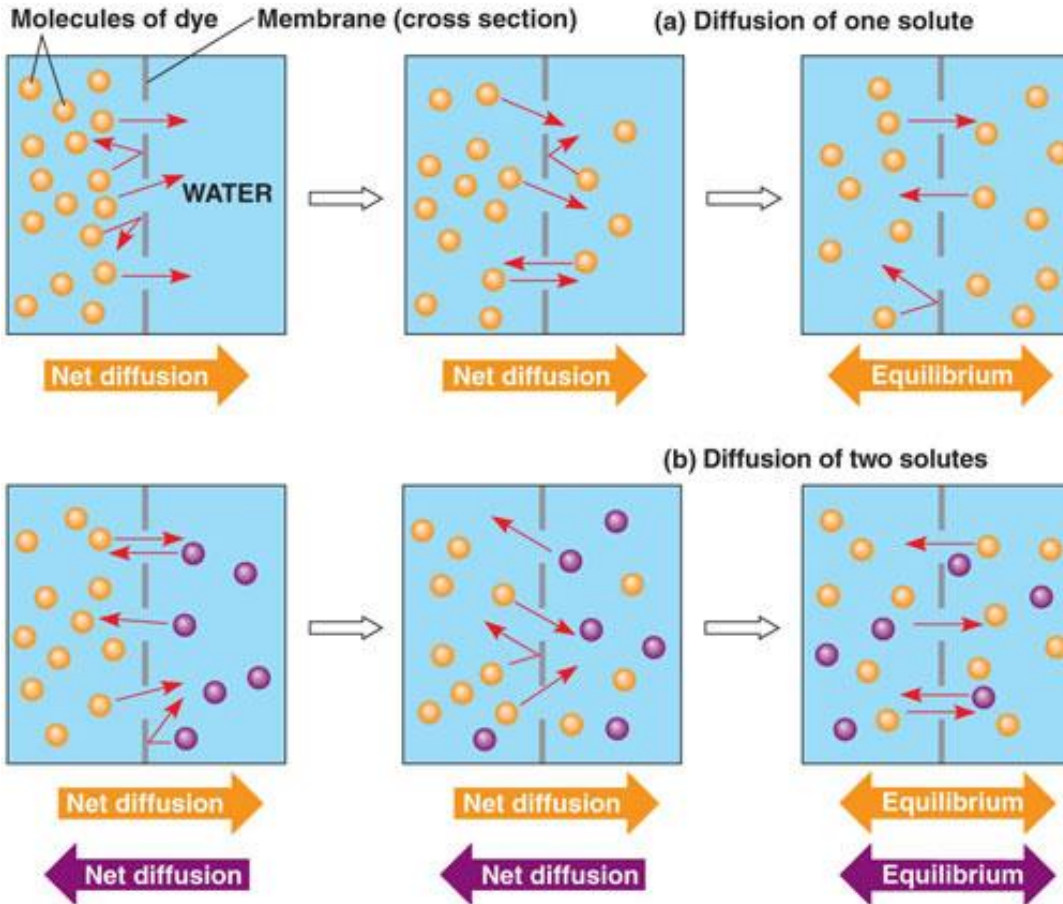
Diffusion



high concentration → low concentration

● solute

Solute transport is from the left to the right; movement of the solutes is due to the concentration gradient (dC/dx).



Εάν τα **μόρια** (πορτοκαλί σφαίρες) δεν περάσουν την ημιπερατή μεμβράνη δεν έρθουν σε επαφή και δεν θα αντιδράσουν με τα **μόρια** στο εσωτερικό (μωβ σφαίρες) και αντίστοιχα τα μόρια στο εσωτερικό

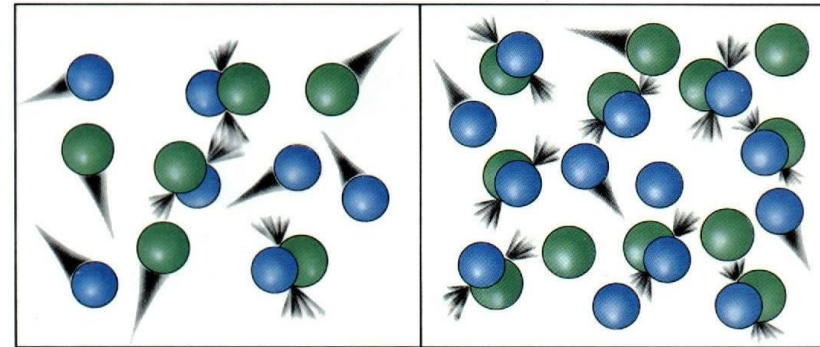
Στοιχεία χημικής κινητικής

Η μελέτη της χημικής κινητική εκτιμά σε μία χημική αντίδραση αν θα γίνει ή όχι η αντίδραση

Παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό της αντίδρασης

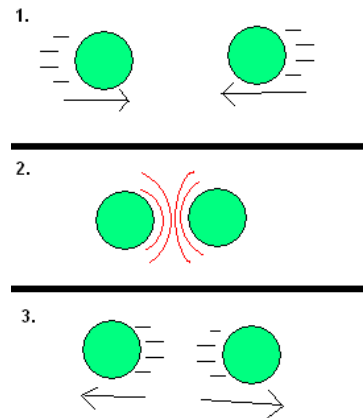
Συγκέντρωση

(Οι σφαίρες μπορεί να συμβολίζουν οτιδήποτε αντιδρά -ενδιάμεσα προϊόντα)

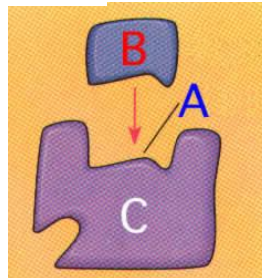


Θερμοκρασία

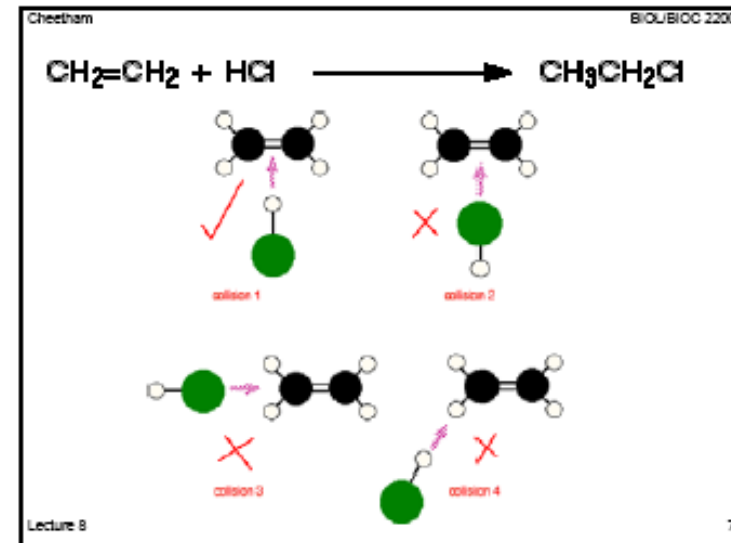
(αύξηση ταχύτητας)



Καταλύτες



Κεφάλαιο 15



Τρόποι μείωσης ταχύτητας αντιδράσεις σε οργανισμούς

Τρόποι έλεγχου

- **Θερμοκρασία**

αλλαγή της θερμοκρασίας - όπου είναι εφικτό

- **Συγκέντρωση**

υπάρχουν μηχανισμοί διατήρησης χαμηλής συγκέντρωσης ενός αντιδρώντος – διατηρώντας τα αντιδρώντα σε ξεχωριστά μέρη

- **Καταλύτης**

κατά κύριο λόγο ο ποιο διαδεδομένος τρόπος ελέγχου – διατηρώντας τον καταλύτη ανενεργό ή απόντα

The rate law – χρόνος ημίσειας ζωής $t_{1/2}$, για μία αντίδραση

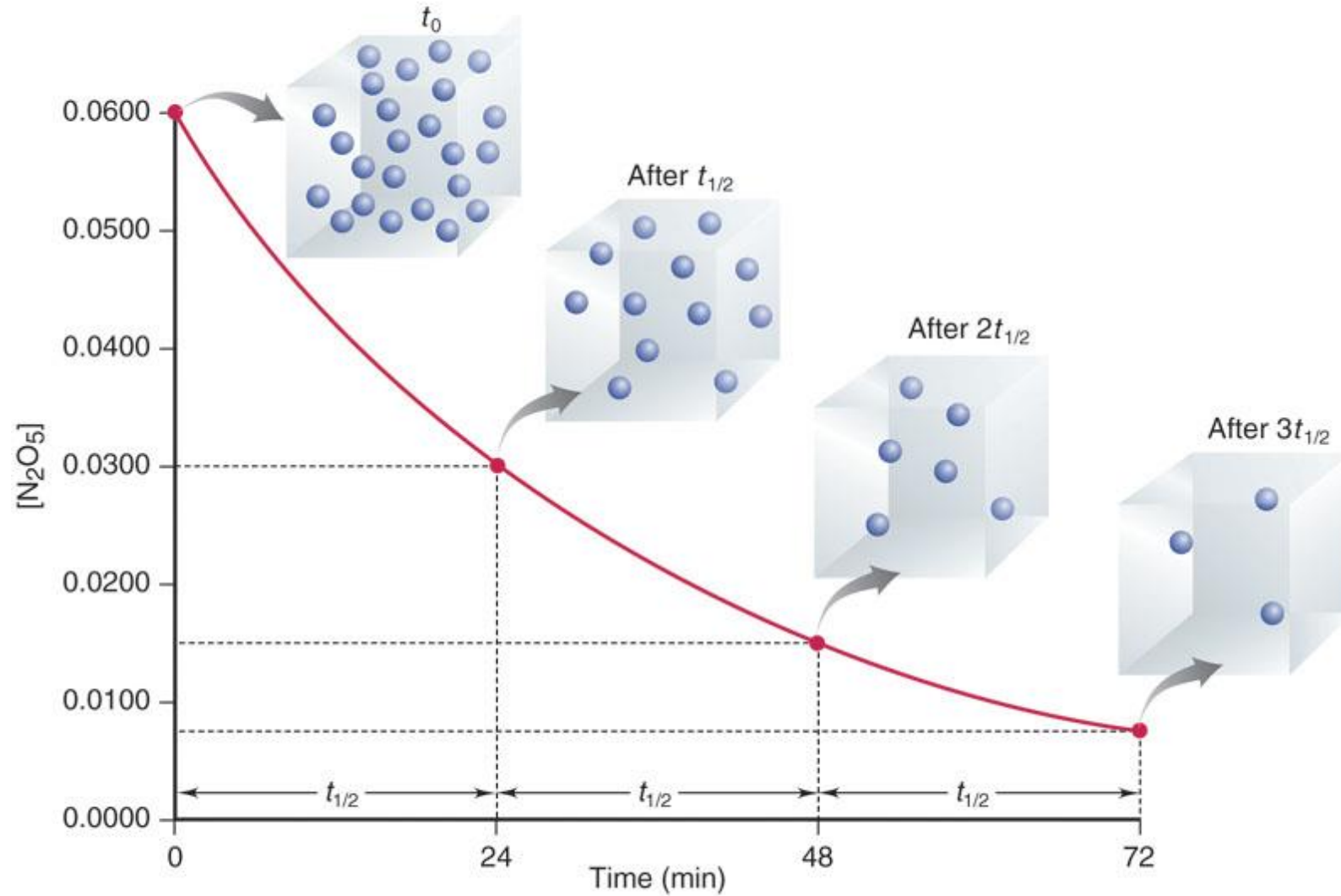


TABLE 13.1

Rate Laws and Rate Constants

Reaction	Rate law*	Temperature, K	Rate constant
Gas phase			
$\text{H}_2 + \text{I}_2 \longrightarrow 2 \text{HI}$	$k[\text{H}_2][\text{I}_2]$	500	$4.3 \times 10^{-7} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
		600	4.4×10^{-4}
		700	6.3×10^{-2}
		800	2.6
$2 \text{HI} \longrightarrow \text{H}_2 + \text{I}_2$	$k[\text{HI}]^2$	500	$6.4 \times 10^{-9} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
		600	9.7×10^{-6}
		700	1.8×10^{-3}
		800	9.7×10^{-2}
$2 \text{N}_2\text{O}_5 \longrightarrow 4 \text{NO}_2 + \text{O}_2$	$k[\text{N}_2\text{O}_5]$	298	$3.7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
		318	5.1×10^{-4}
		328	1.7×10^{-3}
		338	5.2×10^{-3}
$2 \text{N}_2\text{O} \longrightarrow 2 \text{N}_2 + \text{O}_2$	$k[\text{N}_2\text{O}]$	1000	0.76 s^{-1}
		1050	3.4
$2 \text{NO}_2 \longrightarrow 2 \text{NO} + \text{O}_2$	$k[\text{NO}_2]^2$	573	$0.54 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
$\text{C}_2\text{H}_6 \longrightarrow 2 \text{CH}_3$	$k[\text{C}_2\text{H}_6]$	973	$5.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
cyclopropane \longrightarrow propene	$k[\text{cyclopropane}]$	773	$6.7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
Aqueous solution			
$\text{H}^+ + \text{OH}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	$k[\text{H}^+][\text{OH}^-]$	298	$1.5 \times 10^{11} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
$\text{CH}_3\text{Br} + \text{OH}^- \longrightarrow \text{CH}_3\text{OH} + \text{Br}^-$	$k[\text{CH}_3\text{Br}][\text{OH}^-]$	298	$2.8 \times 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
$\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2 \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$	$k[\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}][\text{H}^+]$	298	$1.8 \times 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$

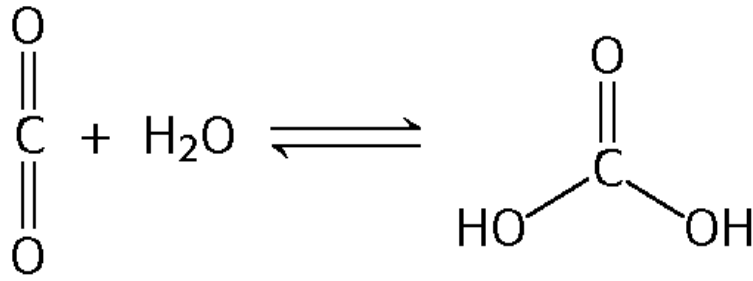
*For the rate of consumption or formation of the substance in bold type in the reaction column.

Ένζυμα

- ❑ Ένζυμα: οι καταλύτες των βιολογικών συστημάτων, σημαντικά μόρια που προσδιορίζουν τον τρόπο των χημικών μετασχηματισμών και μεσολαβούν στον μετασχηματισμό των διαφόρων μορφών ενέργειας.
- ❑ Περίπου το $\frac{1}{4}$ του γονιδιώματος κωδικεύουν ένζυμα, μια απόδειξη της σημασίας τους στη ζωή.
- ❑ Τα κυριότερα χαρακτηριστικά των ενζύμων είναι η καταλυτική ισχύς και η εξειδίκευσή τους.
- ❑ Η κατάλυση λαμβάνει χώρα σε μια ιδιαίτερη περιοχή του ενζύμου που ονομάζεται ενεργό κέντρο.
- ❑ Σχεδόν όλα τα γνωστά ένζυμα είναι πρωτεΐνες.
- ❑ Ωστόσο, οι πρωτεΐνες δεν έχουν το μονοπώλιο της κατάλυσης.
- ❑ Η ανακάλυψη των καταλυτικά ενεργών μορίων RNA παρέχει τις αναγκαίες ενδείξεις ότι το RNA ήταν ένας από τους πρώτους βιοκαταλύτες στην εξέλιξη.

Ένζυμα

- ❑ Οι πρωτεΐνες καταλύουν πολύ αποτελεσματικά διάφορες χημικές αντιδράσεις λόγω της ικανότητάς τους να προσδένουν εξειδικευμένα μια ευρεία τάξη μορίων.
- ❑ Τα ένζυμα φέρνουν μαζί τα υποστρώματα σε έναν άριστο προσανατολισμό, που είναι η προετοιμασία για τον σχηματισμό και τη διάσπαση χημικών δεσμών.
- ❑ Τα ένζυμα καταλύουν αντιδράσεις με το να σταθεροποιούν τις μεταβατικές καταστάσεις, τις υψηλότερες ενεργειακά στερεοδιατάξεις στις πορείες των αντιδράσεων.
- ❑ Ένα ένζυμο, με το να σταθεροποιεί επιλεκτικά μια μεταβατική κατάσταση, προσδιορίζει ποια από τις αντιδράσεις που μπορούν να πραγματοποιηθούν όντως λαμβάνει χώρα.



ΕΝΖΥΜΑ είναι ισχυροί καταλύτες

ανθρακική ανυδράση

(η μεταφορά του CO₂ από τους ιστούς στο αίμα χωρίς το ένζυμο αυτό δεν θα ήταν πλήρης)

Το ένζυμο μπορεί να ενυδατώνει 10⁶ μόρια CO₂ ανά δευτερόλεπτο

Η αντίδραση που καταλύεται είναι 10⁷ φορές ταχύτερη από εκείνη που δεν καταλύεται

Στα βιολογικά συστήματα οι περισσότερες αντιδράσεις δεν γίνονται καν σε αντιληπτή ταχύτητα χωρίς την παρουσία ενζύμων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1 Αύξηση ταχύτητας από επιλεγμένα ένζυμα.

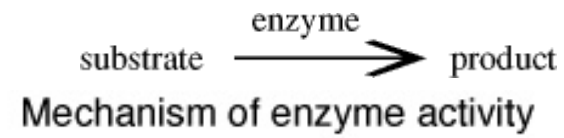
Ένζυμο	Μη ενζυμική ημιζωή	Μη καταλυόμενη ταχύτητα (k_{unr}, s^{-1})	Καταλυόμενη ταχύτητα (k_{cat}, s^{-1})	Αύξηση ταχύτητας (k_{cat}/k_{un})
Αποκαρβοξυλάση της OMP	78.000.000 χρόνια	$2,8 \times 10^{-16}$	39	$1,4 \times 10^{17}$
Σταφυλοκοκκική νουκλεάση	130.000 χρόνια	$1,7 \times 10^{-13}$	95	$5,6 \times 10^{14}$
Νουκλεοζιτάση της AMP	69.000 χρόνια	$1,0 \times 10^{-11}$	60	$6,0 \times 10^{12}$
Καρβοξυπεπτιδάση A	7,3 χρόνια	$3,0 \times 10^{-9}$	578	$1,9 \times 10^{11}$
Ισομεράση των κετοστεροειδών	7 εβδομάδες	$1,7 \times 10^{-7}$	66.000	$3,9 \times 10^{11}$
Ισομεράση των φωσφορικών τριοζών	1,9 ημέρες	$4,3 \times 10^{-6}$	4.300	$1,0 \times 10^9$
Μουτάση του χορισμικού	7,4 ώρες	$2,6 \times 10^{-5}$	50	$1,9 \times 10^6$
Ανθρακική ανυδράση	5 δευτερόλεπτα	$1,3 \times 10^{-1}$	1×10^6	$7,7 \times 10^6$

Έως εδώ 18 Οκτ

Συντομογραφίες: OMP, μονοφωσφορική οροτιδίνη· AMP, μονοφωσφορική αδενοσίνη.

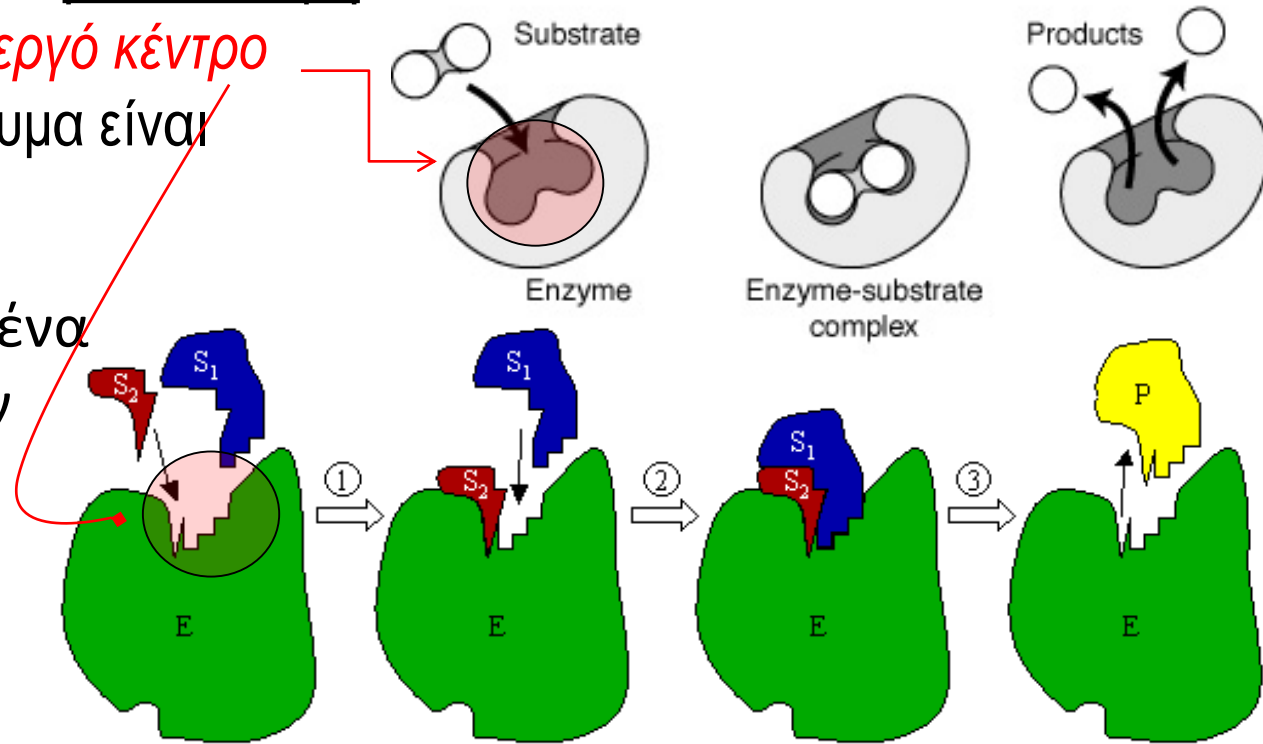
Πηγή: Κατά A. Radzicka and R. Wofenden. *Science* 267 (1995):90-93.

Ένζυμα γενικά



κατάλυση λαμβάνει χώρα σε μια ιδιαίτερη περιοχή του ενζύμου το **ενεργό κέντρο** σχεδόν όλα τα γνωστά ένζυμα είναι πρωτεΐνες

Προσδένουν εξειδικευμένα μια ευρεία τάξη μορίων (**υπόστρωμα**)



καταλύουν αντιδράσεις σταθεροποιώντας τις μεταβατικές καταστάσεις, υψηλότερες ενεργειακά στερεοδιατάξεις στις πορείες των αντιδράσεων

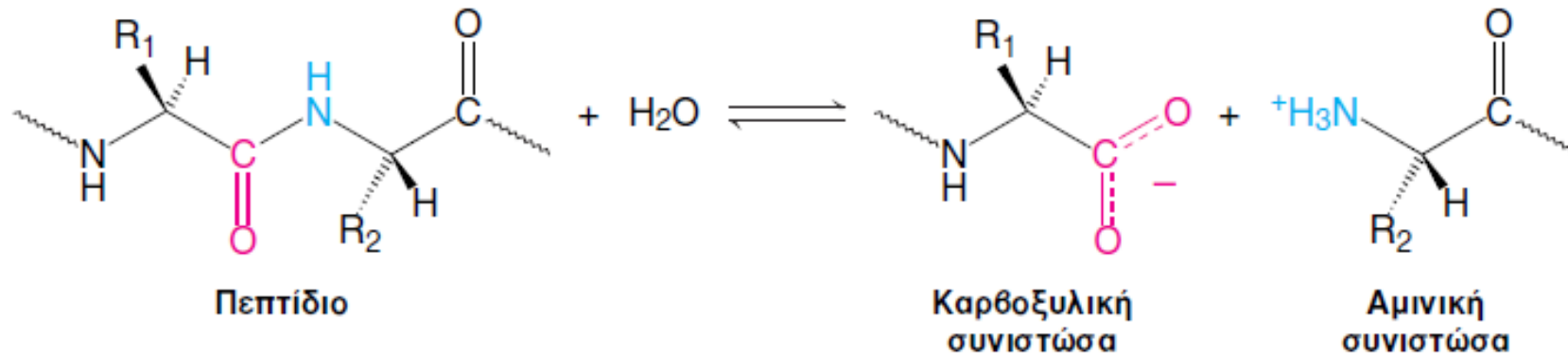
ΕΝΖΥΜΑ

είναι αρκετά εξειδικευμένοι καταλύτες

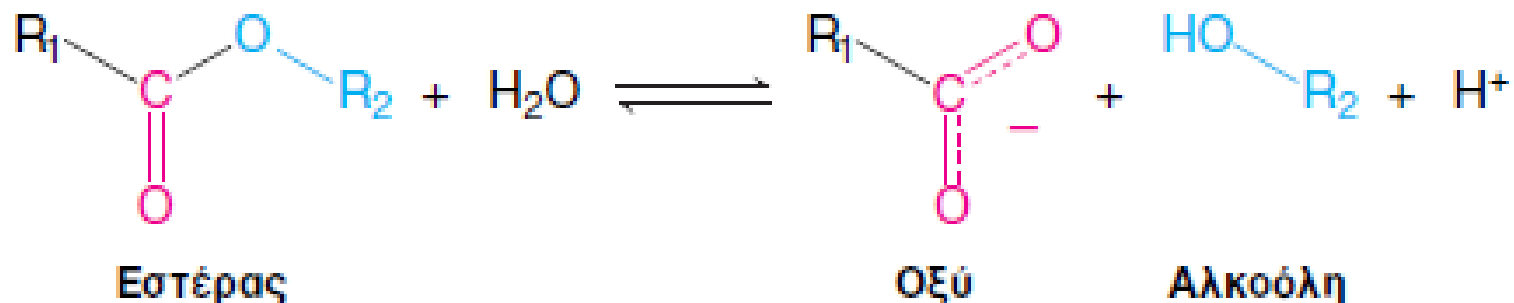
έχουν υψηλό βαθμό εξειδίκευσης τόσο στην αντίδραση που καταλύουν και στην επιλογή των αντιδρώντων, που ονομάζονται υποστρώματα

παράδειγμα

πρωτεολυτικά ένζυμα καταλύουν την πρωτεόλυση

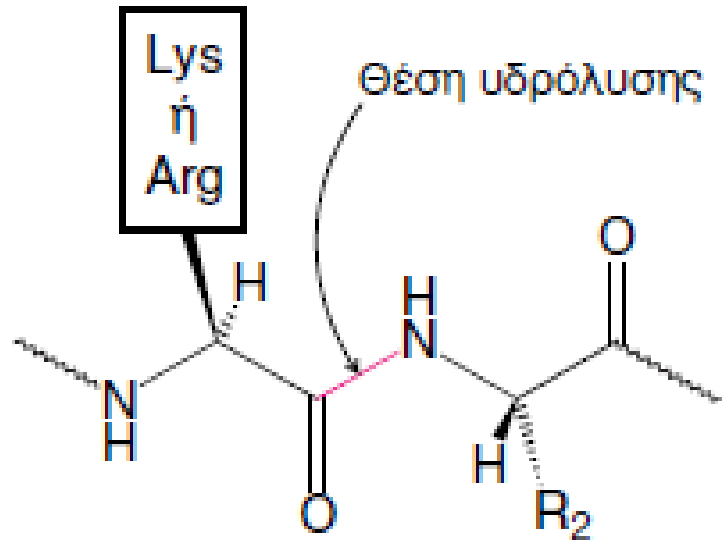


καταλύουν επίσης την υδρόλυση ενός εστερικού δεσμού, *in vitro*, που είναι μια διαφορετική αλλά σχετική αντίδραση.

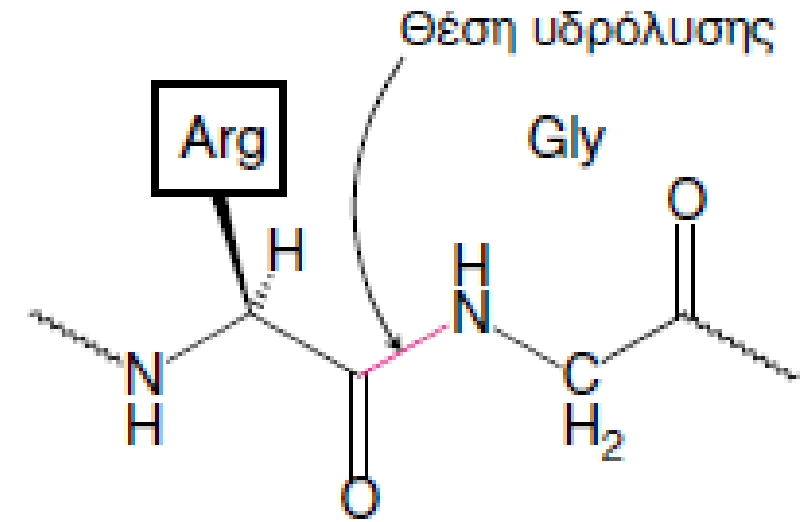


ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

είναι αποτέλεσμα της πολύπλοκης τρισδιάστατης δομής της ενζυμικής πρωτεΐνης που επιτυγχάνει ακριβή αλληλεπίδραση του υποστρώματος και του ενζύμου..



Θρυψίνη υδρόλυση δεσμών Lys/Arg-Gly



θρομβίνη (συμμετέχει στην πήξη του αίματος)
υδρόλυση μόνο των δεσμών Arg-Gly

Θέλουμε υψηλή εξειδίκευση;

Ναι/όχι ανάλογα την περίπτωση (περιβάλλον, ανάγκες κ.τ.λ)

Ναι στην DNA πολυμεράση I (υψηλή εξειδίκευση) εισάγει το λάθος νουκλεοτίδιο στη νεοσχηματιζόμενη αλυσίδα DNA με συχνότητα μικρότερη **από ένα σε ένα εκατομμύριο φορές**.

Τα ενεργά κέντρα των ενζύμων έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά

- ❑ Το ενεργό κέντρο ενός ενζύμου είναι η περιοχή όπου προσδένονται τα υποστρώματα (και ο συμπαραγόντας, εάν υπάρχει).
- ❑ Περιέχει επίσης τα κατάλοιπα που συμμετέχουν απευθείας στη σύνθεση ή τη διάσπαση δεσμών. Τα κατάλοιπα αυτά ονομάζονται **καταλυτικές ομάδες**.
- ❑ Η αλληλεπίδραση του ενζύμου και του υποστρώματος στο ενεργό κέντρο προάγει τον σχηματισμό της μεταβατικής κατάστασης.
- ❑ Το ενεργό κέντρο είναι η περιοχή του ενζύμου που ελαττώνει περισσότερο άμεσα τη ΔG^\ddagger της αντίδρασης, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ταχύτητας που είναι χαρακτηριστική της δράσης του ενζύμου.
- ❑ Η αλληλεπίδραση ενζύμου υποστρώματος στο ενεργό κέντρο και ο σχηματισμός της μεταβατικής κατάστασης είναι μια δυναμική διεργασία.

Τα ενεργά κέντρα των ενζύμων έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά

2. Το ενεργό κέντρο καταλαμβάνει ένα σχετικά μικρό μέρος από τον συνολικό όγκο ενός ενζύμου.

Αν και τα περισσότερα από τα κατάλοιπα των αμινοξέων σε ένα ένζυμο δεν έρχονται σε επαφή με το υπόστρωμα, οι συνεργειακές κινήσεις ολόκληρου του ενζύμου βοηθούν στο να τοποθετηθούν σωστά τα καταλυτικά κατάλοιπα στο ενεργό κέντρο.

Σχεδόν όλα τα ένζυμα αποτελούνται από 100 και πλέον κατάλοιπα αμινοξέων, τα οποία τους προσδίνουν μια μάζα μεγαλύτερη από 10 kD και διάμετρο μεγαλύτερη από 25Å.

3. Τα ενεργά κέντρα είναι μοναδικά μικροπεριβάλλοντα. Σε όλα τα ένζυμα με γνωστή δομή, τα μόρια του υποστρώματος προσδένονται σε μια εσοχή ή σε μια σχισμή.

Το νερό συνήθως δεν περιλαμβάνεται, εκτός και αν είναι ένα από τα αντιδρώντα.

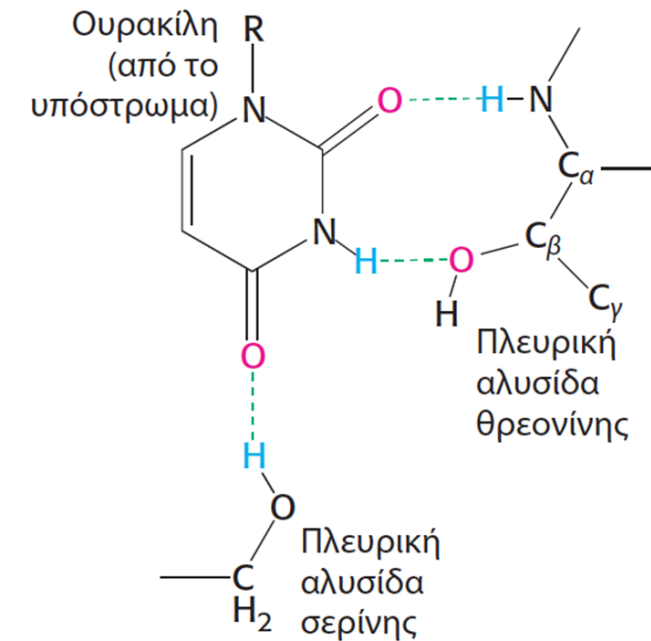
Ο μη πολικός χαρακτήρας των περισσότερων εσοχών αυξάνει την πρόσδεση του υποστρώματος καθώς επίσης και την κατάλυση.

Εντούτοις, η εσοχή μπορεί να περιέχει και πολικά κατάλοιπα. Οι εσωτερικές θέσεις αυτών των πολικών καταλοίπων είναι βιολογικά κρίσιμες εξαιρέσεις από τον γενικό κανόνα όπου τα πολικά κατάλοιπα εκτίθενται στο νερό.

Τα ενεργά κέντρα των ενζύμων έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά

4. Τα υποστρώματα προσδένονται στα ένζυμα με πολλαπλές ασθενείς έλξεις.

- ❑ Οι μη ομοιοπολικές αλληλεπιδράσεις στα σύμπλοκα ES είναι πολύ ασθενέστερες από τους ομοιοπολικούς δεσμούς.
- ❑ Στην πρόσδεση, οι δυνάμεις van der Waals γίνονται σημαντικές μόνον όταν αρκετά άτομα του υποστρώματος μπορούν ταυτόχρονα να έλθουν κοντά σε πολλά άτομα του ενζύμου.

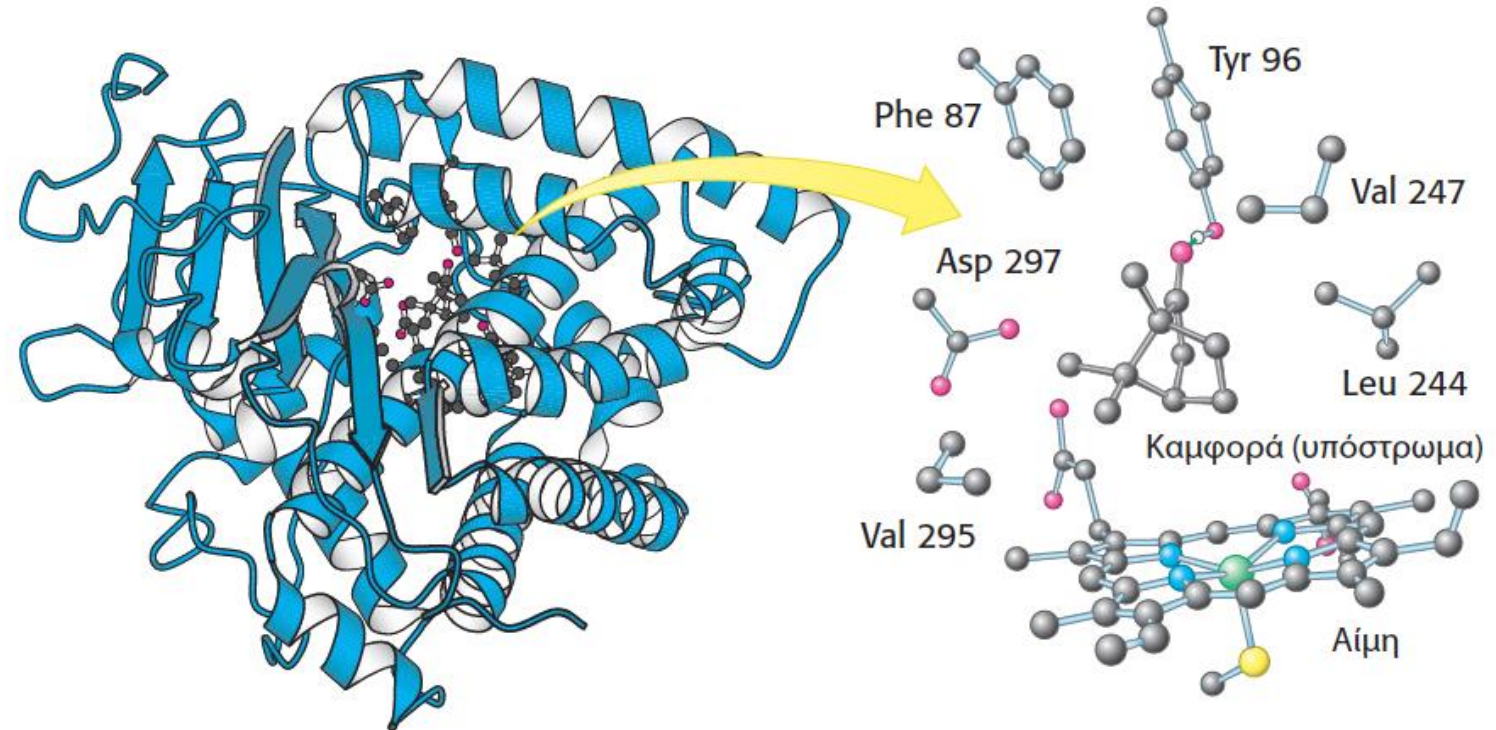
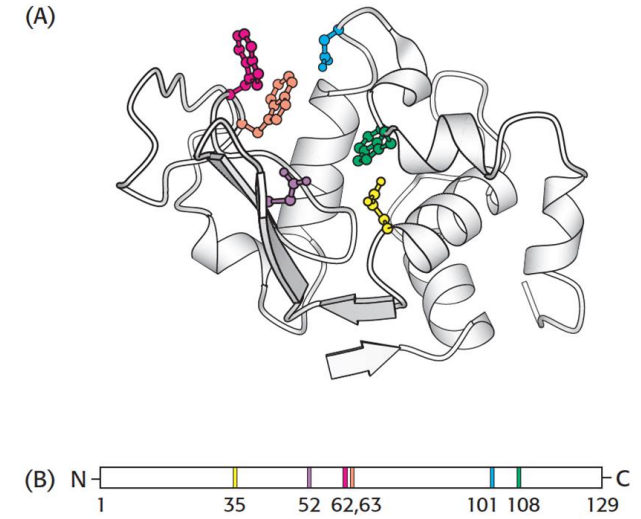


Εικόνα 8.7 Δεσμοί υδρογόνου μεταξύ ενζύμου και υποστρώματος. Το ένζυμο ριβονουκλεάση σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με τη συνιστώσα ουριδίνης του υποστρώματος. [Κατά F.M. Richards, H.W. Wyckoff, and N. Allewell. Στο *The Neurosciences: Second Study Program*, F.O. Schmidt, ed. (Rockefeller University Press, 1970) p. 970.]

Τα ενεργά κέντρα των ενζύμων έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά

Αν και τα ένζυμα διαφέρουν ως προς τη δομή, την εξειδίκευση και τον τρόπο της κατάλυσης, το ενεργό κέντρο έχει κοινά χαρακτηριστικά σε όλα τα ένζυμα.

Το ενεργό κέντρο είναι μια τριδιάστατη εσοχή που έχει σχηματιστεί από ομάδες που προέρχονται από διαφορετικές περιοχές μιας γραμμικής αλληλουχίας αμινοξέων

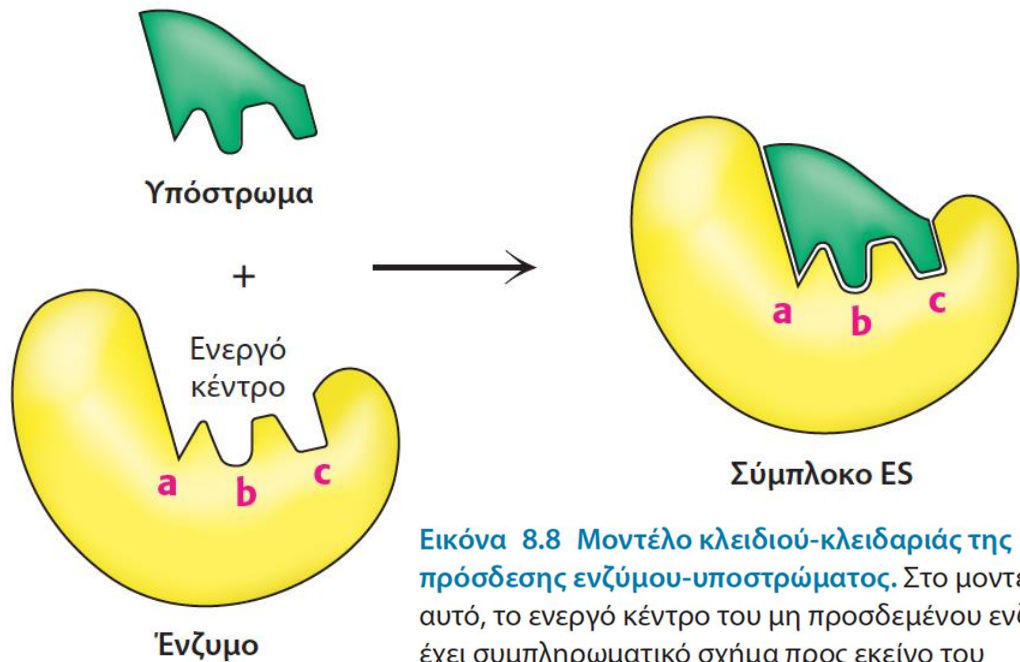


ΕΙΚΟΝΑ 8.5 Δομή ενός συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος. (Αριστερά) Το ένζυμο κυτόχρωμα P450 απεικονίζεται προσδεμένο στο υπόστρωμά του (καμφορά). (Δεξιά) Παρατηρήστε ότι στο ενεργό κέντρο, το υπόστρωμα περιβάλλεται από κατάλοιπα του ενζύμου. Επισημαίνεται η παρουσία ενός συμπαραγόνα αίμης. [Σχεδιασμένο από 2CPP.pdb.]

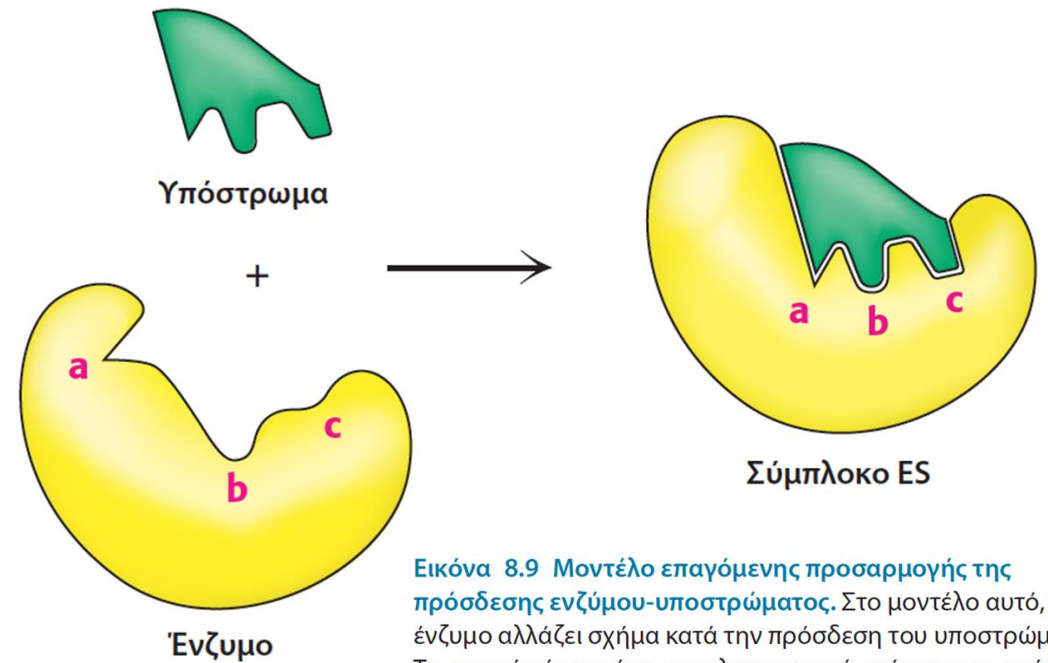
Τα ενεργά κέντρα των ενζύμων έχουν μερικά κοινά χαρακτηριστικά

5. Η εξειδίκευση της πρόσδεσης εξαρτάται από την επακριβώς καθορισμένη τοποθέτηση των ατόμων στο ενεργό κέντρο.

- Επειδή το ένζυμο και το υπόστρωμα αλληλεπιδρούν με δυνάμεις μικρής εμβέλειας οι οποίες απαιτούν κοντινή επαφή, ένα υπόστρωμα για να εφαρμόσει σε μια περιοχή πρέπει να έχει ένα ταιριαστό σχήμα (μεταφορική έννοια του κλειδιού και της κλειδαριάς).
- Τα ένζυμα είναι εύκαμπτα και ότι τα σχήματα των ενεργών κέντρων τροποποιούνται σημαντικά με την πρόσδεση του υποστρώματος.



Εικόνα 8.8 Μοντέλο κλειδιού-κλειδαριάς της πρόσδεσης ενζύμου-υποστρώματος. Στο μοντέλο αυτό, το ενεργό κέντρο του μη προσδεμένου ενζύμου έχει συμπληρωματικό σχήμα προς εκείνο του υποστρώματος.



Εικόνα 8.9 Μοντέλο επαγόμενης προσαρμογής της πρόσδεσης ενζύμου-υποστρώματος. Στο μοντέλο αυτό, το ένζυμο αλλάζει σχήμα κατά την πρόσδεση του υποστρώματος. Το ενεργό κέντρο έχει συμπληρωματικό σχήμα προς εκείνο του υποστρώματος μόνο μετά την πρόσδεση του υποστρώματος.

Πολλά ένζυμα χρειάζονται συμπράγοντες για δραστικότητα

□ Η καταλυτική δραστικότητα πολλών ενζύμων εξαρτάται από την παρουσία μικρών μορίων που ονομάζονται

συμπράγοντες

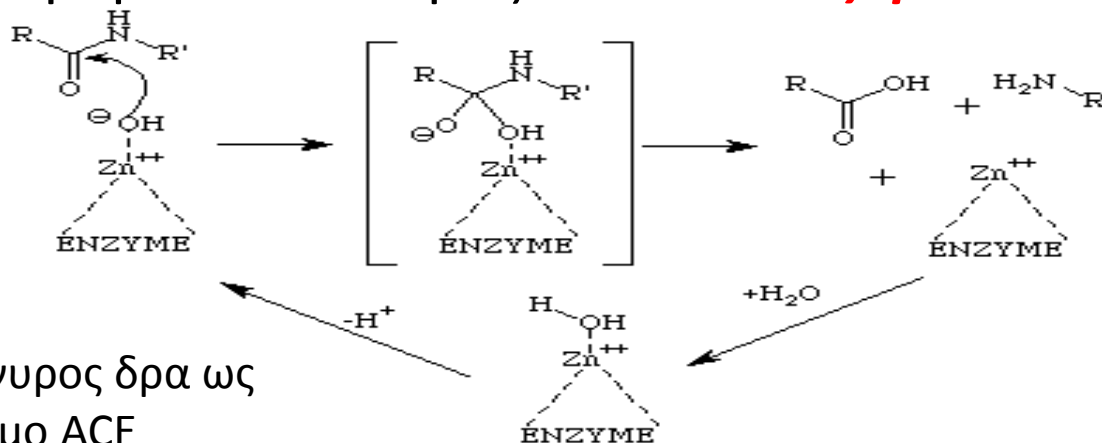
□ Ένα ένζυμο χωρίς τον συμπράγοντά του καλείται **αποένζυμο**.

□ Το πλήρως καταλυτικά ενεργό ένζυμο καλείται **ολοένζυμο**.

Αποένζυμο + συμπράγοντας = ολοένζυμο.

□ Οι συμπράγοντες υποδιαιρούνται σε δύο κατηγορίες:

- 1) μέταλλα και
- 2) μικρά οργανικά μόρια που ονομάζονται **συνένζυμα**.



περίπτωση, ο ψευδάργυρος δρα ως συνένζυμο για το ένζυμο ACE

Πίνακας 8.2 Συμπράγοντες ενζύμων

Συμπράγοντας	Ένζυμο
Συνένζυμο	
Πυροφωσφορική θειαμίνη	Πυροσταφυλική αφυδρογονάση
Φλαβινο-αδενινο-νουκλεοτίδιο	Οξειδάση των μονοαμινών
Νικοτιναμιδο-αδενινο-νουκλεοτίδιο	Γαλακτική αφυδρογονάση
Φωσφορική πυριδοξάλη	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου
Συνένζυμο A (CoA)	Καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA
Βιοτίνη	Καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού
5'-Δεοξυαδενοσυλοκοβαλαμίνη	Μουτάση του μεθυλομηλονικού
Τετραϋδροφυλλικό	Συνθάση του θυμιδικού
Μέταλλο	
Zn ²⁺	Ανθρακική ανυδράση
Zn ²⁺	Καρβοξυπεπτιδάση
Mg ²⁺	EcoRV
Mg ²⁺	Εξοκινάση
Ni ²⁺	Ουρεάση
Mo	Αναγωγάση του νιτρικού
Se	Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
Mn	Δισμουτάση του σουπεροξειδίου
K ⁺	Καρβοξυλάση του προπιονυλο-CoA

Τα ένζυμα μπορεί να μετασχηματίζουν ενέργεια από μια μορφή σε άλλη

- ❑ Βασική ικανότητα όλων των έμβιων οργανισμών είναι η ικανότητά τους να μετατρέπουν μία μορφή ενέργειας σε μία άλλη.
- ❑ Παραδείγματος χάριν, στη φωτοσύνθεση η ενέργεια του φωτός μετατρέπεται σε ενέργεια χημικού δεσμού.
- ❑ Με δεδομένη την κεντρική τους θέση στη ζωή, δεν πρέπει να αποτελεί έκπληξη το ότι τα ένζυμα παίζουν ζωτικό ρόλο στον μετασχηματισμό ενέργειας.
- ❑ Το ένζυμο μυοσίνη μετατρέπει την ενέργεια της ATP σε μηχανική ενέργεια μυϊκής συστολής.
- ❑ Αντλίες στις μεμβράνες των κυττάρων και των οργανιδίων, οι οποίες μπορεί να θεωρηθούν ένζυμα που μετακινούν υποστρώματα μάλλον παρά να τα μεταβάλουν χημικά, χρησιμοποιούν την ενέργεια της ATP για να μεταφέρουν μόρια και ιόντα διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης.
- ❑ Οι μοριακοί μηχανισμοί των ενζύμων αυτών που μετασχηματίζουν ενέργεια βρίσκονται στη φάση της διαλεύκανσης.

Η ενέργεια πρόσδεσης μεταξύ ενζύμου και υποστρώματος είναι σημαντική για την κατάλυση

Τα ένζυμα ελαττώνουν την ενέργεια ενεργοποίησης, όμως, από πού προέρχεται η ενέργεια για την ελάττωση αυτή;;;

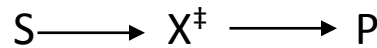
- Ελεύθερη ενέργεια απελευθερώνεται από τον σχηματισμό ενός μεγάλου αριθμού ασθενών αλληλεπιδράσεων μεταξύ του ενζύμου και του υποστρώματος του.
- Η ελεύθερη ενέργεια που απελευθερώνεται κατά την πρόσδεση ονομάζεται **ενέργεια πρόσδεσης**.
- Μόνο το σωστό υπόστρωμα μπορεί να συμμετέχει στις περισσότερες ή όλες τις αλληλεπιδράσεις με το ένζυμο και να μεγιστοποιήσει έτσι την ενέργεια πρόσδεσης: εξειδίκευση υποστρώματος για πολλά ένζυμα.
- Το πλήρες συμπλήρωμα τέτοιων αλληλεπιδράσεων σχηματίζεται μόνο όταν το υπόστρωμα μετατρέπεται στη μεταβατική κατάσταση (μέγιστη ενέργεια πρόσδεσης).
- Η ενέργεια που απελευθερώνεται από την αλληλεπίδραση του ενζύμου και του υποστρώματος μπορεί να θεωρηθεί ότι μειώνει την ενέργεια ενεργοποίησης.
- Η μεταβατική κατάσταση είναι πολύ ασταθής για να παραμείνει για αρκετό διάστημα.
- Καταρρέει είτε προς το υπόστρωμα είτε προς το προϊόν, αλλά το ποιο από τα δύο συσσωρεύεται προσδιορίζεται μόνο από την διαφορά ενέργειας μεταξύ του υποστρώματος και του προϊόντος- δηλ από την ΔG της αντίδρασης.

Ένα ένζυμο δεν μπορεί να μεταβάλει τους νόμους της
θερμοδυναμικής
δεν μπορεί να μεταβάλει την
ισορροπία μιας χημικής αντίδρασης

Τα ένζυμα επιταχύνουν τις αντιδράσεις διευκολύνοντας τον σχηματισμό της μεταβατικής κατάστασης

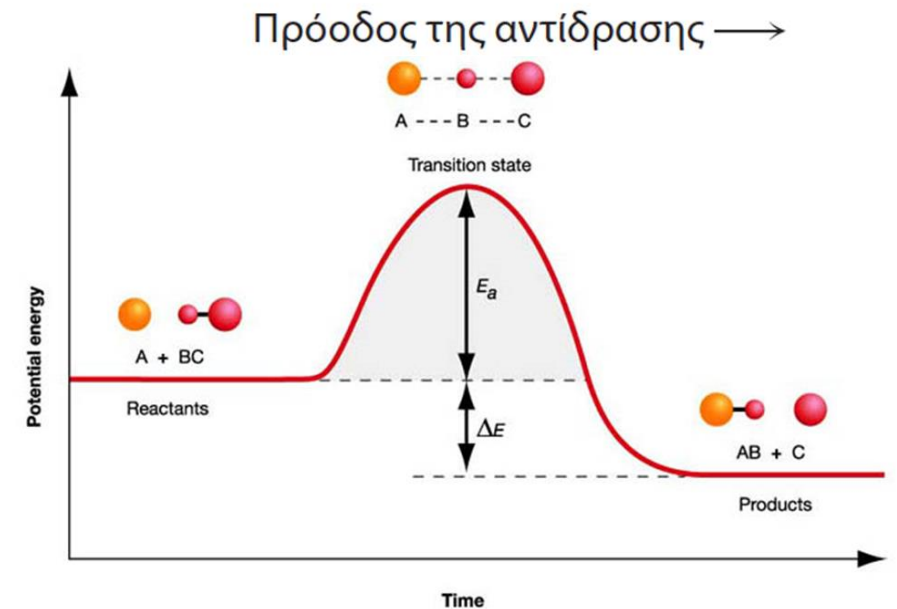
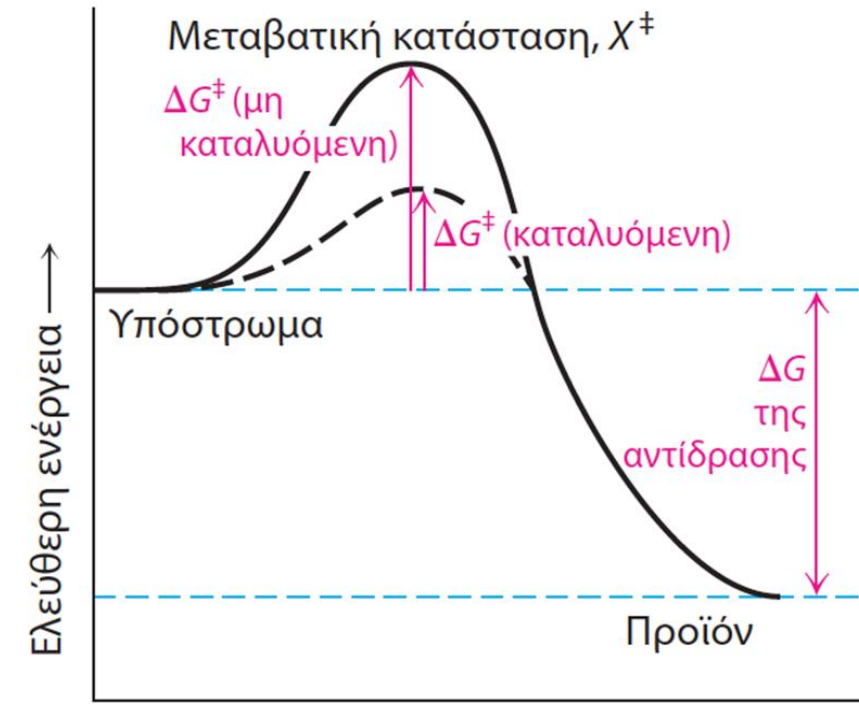
□ Το φράγμα της ενέργειας ενεργοποίησης υποδηλώνει άμεσα πώς τα ένζυμα αυξάνουν την ταχύτητα της αντίδρασης δίχως να μεταβάλλουν τη ΔG της αντίδρασης: **τα ένζυμα λειτουργούν για να ελαττώνουν την ενέργεια ενεργοποίησης, ή με άλλα λόγια, τα ένζυμα διευκολύνουν τον σχηματισμό της μεταβατικής κατάστασης.**

Μια χημική αντίδραση μετατροπής ενός υποστρώματος S σε ένα προϊόν P λαμβάνει χώρα μέσω μιας μεταβατικής κατάστασης X^\ddagger που έχει υψηλότερη ελεύθερη ενέργεια από ό,τι το S ή το P.



Ο διπλός σταυρός στίξης (\ddagger) υποδηλώνει μια θερμοδυναμική ιδιότητα μιας μεταβατικής κατάστασης.

Η διαφορά της ελεύθερης ενέργειας μεταξύ της μεταβατικής κατάστασης και του υποστρώματος καλείται ελεύθερη ενέργεια ενεργοποίησης κατά Gibbs, ή απλά **ενέργεια ενεργοποίησης που συμβολίζεται με ΔG^\ddagger : $\Delta G^\ddagger = G_{X^\ddagger} - G_S$**



ΠΙΝΑΚΑΣ 8.3 Σχέση μεταξύ της ΔG°
και της K'_{eq} (στους 25°C)

K'_{eq}	ΔG°	
	kJ mol^{-1}	kcal mol^{-1}
10^{-5}	28,53	6,82
10^{-4}	22,84	5,46
10^{-3}	17,11	4,09
10^{-2}	11,42	2,73
10^{-1}	5,69	1,36
1	0,00	0,00
10	-5,69	-1,36
10^2	-11,42	-2,73
10^3	-17,11	-4,09
10^4	-22,84	-5,46
10^5	-28,53	-6,82

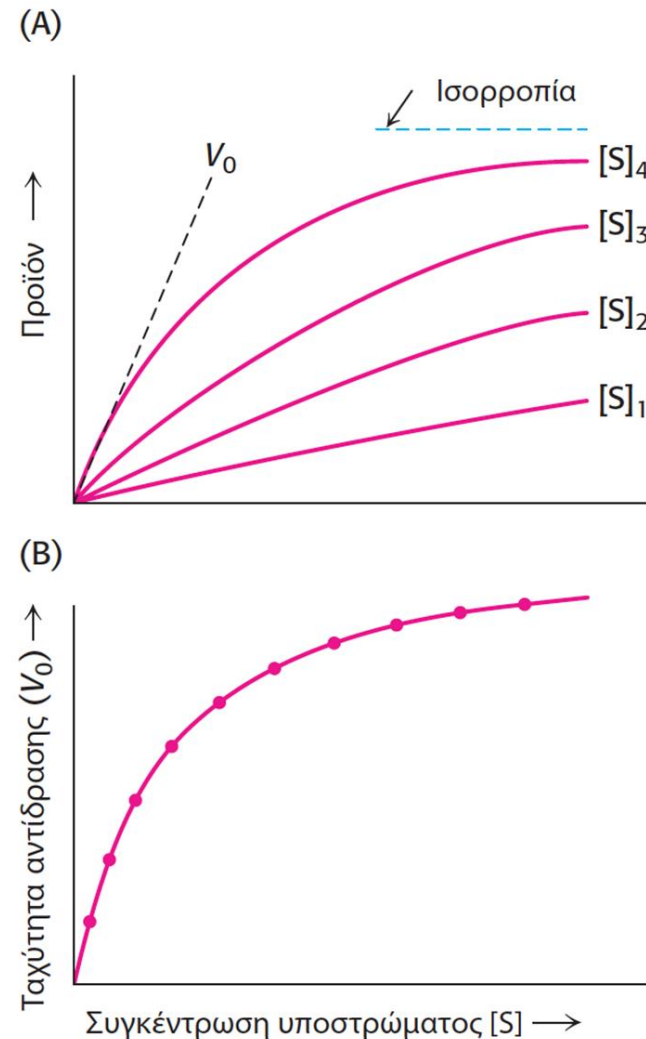
Ο σχηματισμός του συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος είναι το πρώτο βήμα στην ενζυμική κατάλυση

- ❑ Μεγάλο μέρος της καταλυτικής ισχύος των ενζύμων πηγάζει από το ότι προσδένονται στο υπόστρωμα τους και μετά μεταβάλλουν τη δομή του για να προαγάγουν τον σχηματισμό των μεταβατικών καταστάσεων.
- ❑ Το πρώτο βήμα στην κατάλυση είναι ο σχηματισμός ενός συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος (ES).
- ❑ Τα υποστρώματα προσδένονται σε μια ειδική περιοχή του ενζύμου που ονομάζεται *ενεργό κέντρο (active site)*.
- ❑ Τα περισσότερα ένζυμα είναι πολύ επιλεκτικά με τα υποστρώματα που προσδέχουν.
- ❑ Πράγματι, η καταλυτική εξειδίκευση των ενζύμων κατά ένα μέρος εξαρτάται από την εξειδίκευση της πρόσδεσης.

Η υπόθεση της σταθερής κατάστασης διευκολύνει την περιγραφή της ενζυμικής κινητικής

- Ο απλούστερος τρόπος να ερευνήσουμε την ταχύτητα της αντίδρασης είναι να παρακολουθήσουμε την αύξηση του προϊόντος της αντίδρασης σε συνάρτηση με τον χρόνο

$$V = -\Delta S / \Delta t = \Delta P / \Delta t$$



Εικόνα 8.10 Προσδιορισμός της σχέσης μεταξύ της αρχικής ταχύτητας και της συγκέντρωσης του υποστρώματος. (A) Η ποσότητα του προϊόντος που σχηματίζεται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις υποστρώματος παριστάνεται γραφικά ως συνάρτηση του χρόνου. Η αρχική ταχύτητα (V_0) για κάθε συγκέντρωση υποστρώματος προσδιορίζεται από την κλίση της καμπύλης στην αρχή της αντίδρασης, όταν η αντίστροφη αντίδραση είναι ασήμαντη. (B) Οι τιμές της αρχικής ταχύτητας που προσδιορίστηκαν στο διάγραμμα A παριστάνονται γραφικά ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος.

Κινητική ενζύμων

Θεωρία των Michaelis – Menten (παραδοχή αποκατάστασης ισορροπίας)

Βασίζεται στη γενική παραδοχή ότι έχει αποκατασταθεί μια ισορροπία στο σύστημα.

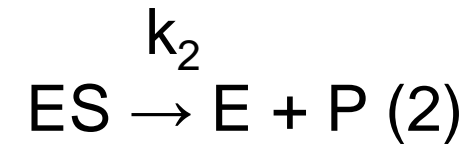
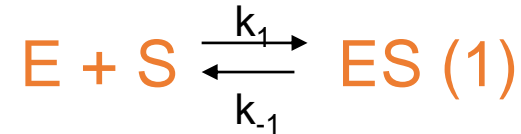
Οι σημαντικές παραδοχές είναι οι εξής:

Η αντίδραση μεταξύ του E και του ES, παραμένει σε ισορροπία και

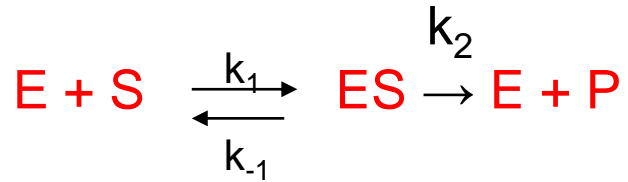
οποιαδήποτε επίδραση της αντίδρασης στην (1), θεωρείται αμελητέα.

Οι συνθήκες αυτές επιτυγχάνονται όταν ο ρυθμός διάσπασης του συμπλόκου ES προς E και S είναι πολύ μεγαλύτερος από το ρυθμό διάσπασής του σε E και P (δηλαδή $k_1 \gg k_2$).

Η συγκέντρωση του ελεύθερου S παραμένει σχεδόν αμετάβλητη κατά την αρχική περίοδο της αντίδρασης, και ισούται με τη συγκέντρωση του ολικού S, δηλαδή $[S] = [S_t]$.



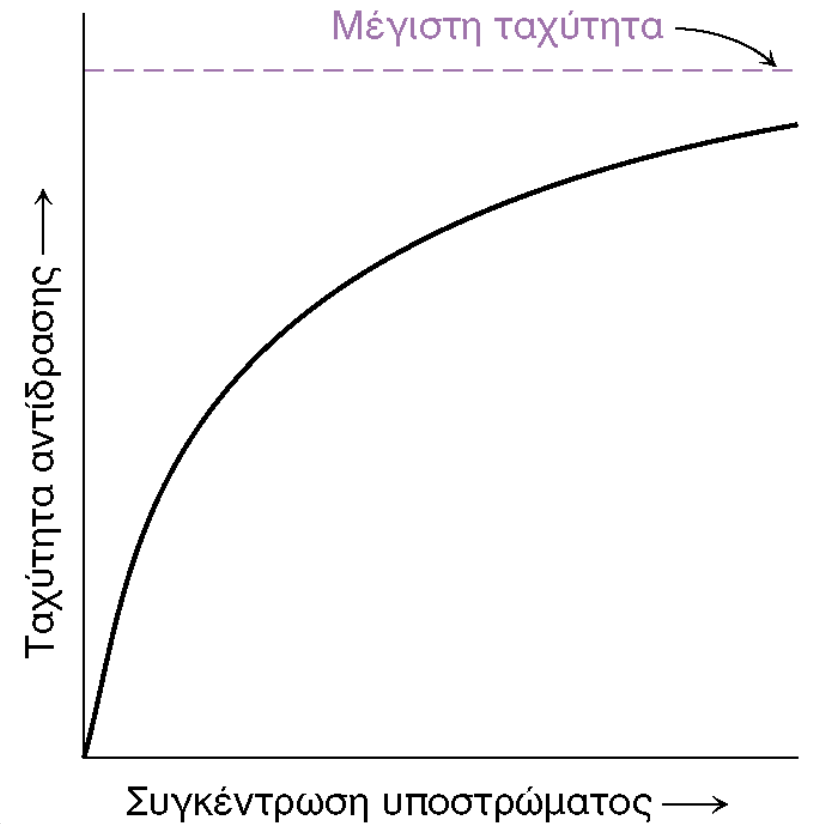
Εξήγηση της Κινητικής των ενζυμικών αντιδράσεων



όπου οι k_1 , k_{-1} και k_2 σταθερές ταχύτητας, με διαστάσεις $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$ για την k_1 και sec^{-1} για τις k_{-1} και k_2

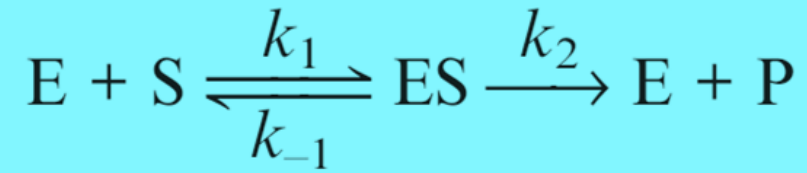
**Άρα η ταχύτητα εξαρτάται (πραγματικά) από την συγκέντρωση
ES**

Το 1913, οι Michaelis - Menten απέδωσαν με μαθηματικό τρόπο το μηχανισμό δράσης των ενζύμων, στηριζόμενοι στην ιδέα της δημιουργίας του ενδιάμεσου συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος



ΕΙΚΟΝΑ 8.4 Διάγραμμα της ταχύτητας μιας ενζυμικής αντίδρασης σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση του υποστρώματος. Μια αντίδραση που καταλύεται από ένζυμο φθάνει σε μια μέγιστη ταχύτητα.

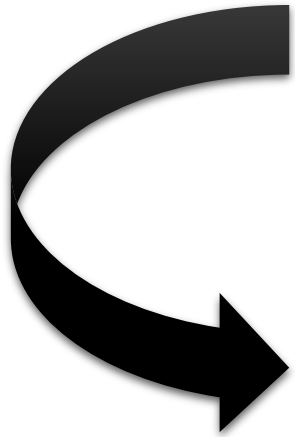
Η υπόθεση της σταθερής κατάστασης διευκολύνει την περιγραφή της ενζυμικής κινητικής



Σταθερά Michaelis:

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

$$K_M = [E] [S] / [ES]$$



$$[ES] = \frac{[E][S]}{K_M}$$

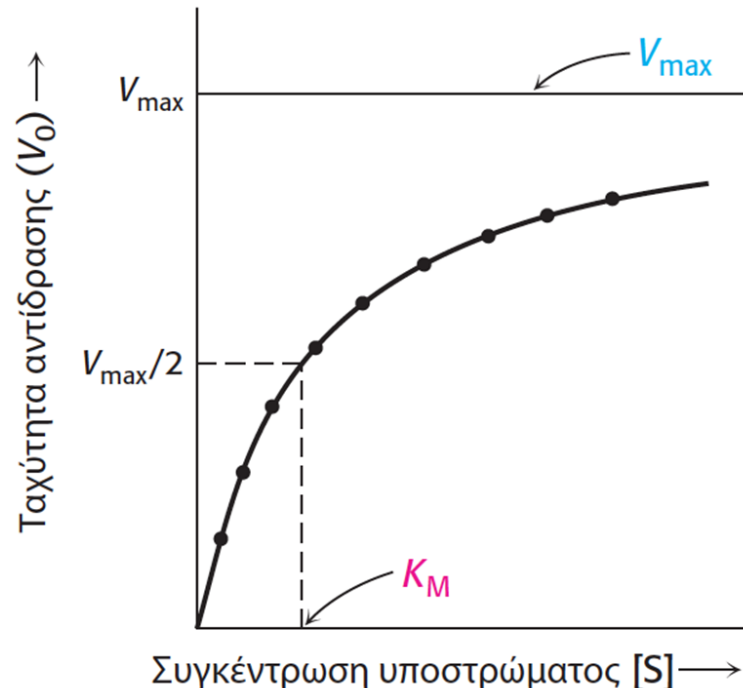
Η υπόθεση της σταθερής κατάστασης διευκολύνει την περιγραφή της ενζυμικής κινητικής

□ Η εξίσωση Michaelis-Menten:

$$V_0 = V_{\max} \frac{[S]}{[S] + K_M}$$

□ Σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος, όταν η $[S]$ είναι πολύ μικρότερη από την K_M , $V_0 = (V_{\max}/K_M)[S]$, δηλαδή η ταχύτητα είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης του υποστρώματος.

□ Σε υψηλές συγκεντρώσεις υποστρώματος, όταν η $[S]$ είναι πολύ μεγαλύτερη από την K_M , $V_0 = V_{\max}$, δηλαδή η ταχύτητα είναι μέγιστη, ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση του υποστρώματος.



Εικόνα 8.11 Κινητική Michaelis-Menten. Διάγραμμα ταχύτητας (V_0) μιας ενζυμικής αντίδρασης ως συνάρτηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος $[S]$, για ένα ένζυμο που υπακούει στην κινητική Michaelis-Menten· δείχνει ότι η μέγιστη ταχύτητα (V_{\max}) προσεγγίζεται ασυμπτωτικά. Η σταθερά Michaelis (K_M) είναι η συγκέντρωση υποστρώματος που παράγει μια ταχύτητα ίση με $V_{\max}/2$.

Εξήγηση της ταχύτητας (σχηματικά)

Στην χημική ταχύτητα αντιδράσεων ισχύει: $S \rightarrow P$ με ταχύτητα $V_1 = k_1[S]$
αύξηση (συγκέντρωση) του αντιδρώντος (S) \rightarrow αυξάνει ο ρυθμός παραγωγής του προϊόντος (P)

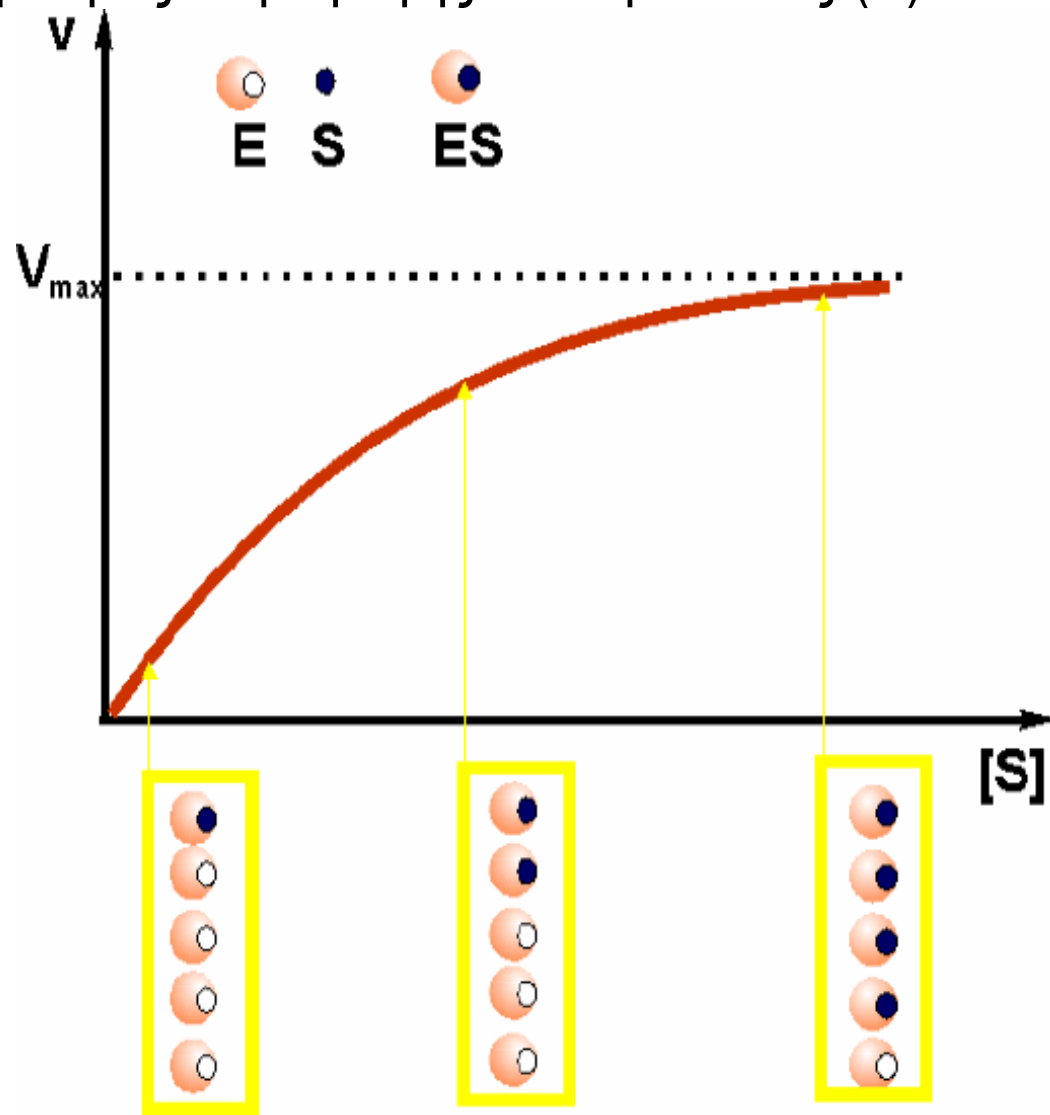
δεν επιβεβαιώνει το παραπάνω στις ενζυμικές αντιδράσεις

Στις ενζυμικές αντιδράσεις ακολουθείται κινητική κορεσμού.

Σε χαμηλές [S], η v εξαρτάται τόσο από τη [S] όσο και από την [E]

Από μία τιμή [S] και μετά
(όταν το E έχει κορεσθεί από το S) η v είναι ανεξάρτητη από τη [S] και εξαρτάται μόνο από την [E]

Δηλαδή, σε υψηλές τιμές [S], το E έχει κορεσθεί από το S και η v έχει αποκτήσει τη μέγιστη τιμή της: το V_{max}

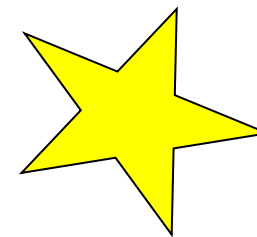


Οι τιμές K_M και V_{max} είναι σημαντικά χαρακτηριστικά του ενζύμου

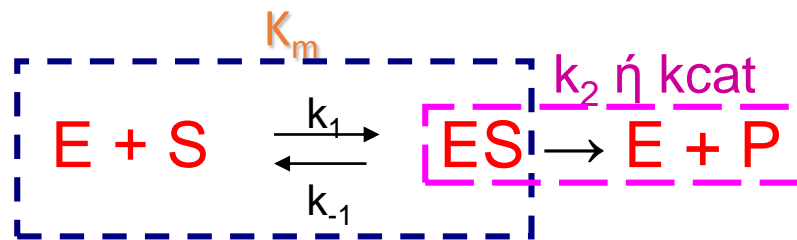
- Η μέγιστη ταχύτητα, V_{max} , αποκαλύπτει τον αριθμό μετατροπής (turnover number) ενός ενζύμου, ο οποίος είναι ο αριθμός των μορίων του υποστρώματος που μετατρέπονται σε προϊόν ανά μονάδα χρόνου από ένα μόριο ενζύμου, όταν το ένζυμο είναι πλήρως κορεσμένο με υπόστρωμα.
- Η μέγιστη ταχύτητα, V_{max} , ισούται με την κινητική σταθερά k_2 , η οποία ονομάζεται και k_{cat} .

Πίνακας 8.5 Αριθμοί μετατροπής μερικών ενζύμων

Ένζυμο	Αριθμός μετατροπής (ανά δευτερόλεπτο)
Ανθρακική ανυδράση	600.000
Ισομεράση των 3-κετοστεροειδών	280.000
Ακετυλοχολινεστεράση	25.000
Πενικιλινάση	2.000
Γαλακτική αφυδρογονάση	1.000
Χυμοθρυψίνη	100
DNA πολυμεράση I	15
Συνθετάση της θρυπτοφάνης	2
Λυσοζύμη	0,5



Σημασία και επίδραση της K_m και της k_{cat} στην κατάλυση



Φυσική σημασία της K_m (ονομάζεται και σταθερά Michaelis)

σταθερά διάστασης του συμπλόκου ES $K_M = [E][S]/[ES]$

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

Η τιμή K_m είναι σταθερή για ένα ένζυμο με ένα ορισμένο υπόστρωμα κάτω από καθορισμένες συνθήκες pH, θερμοκρασίας και ιοντικής ισχύος κυμαίνεται σε τιμές 10^{-1} με 10^{-7} M

Φυσική σημασία της k_{cat} (ταχύτητα αντίδρασης)

$k_{cat} = V_{max}/[Et]$ Η k_{cat} αντιστοιχεί στο μέγιστο αριθμό moles υποστρώματος που μπορούν να μετατραπούν σε προϊόν ανά mole ενζύμου ανά μονάδα χρόνου σε συνθήκες ενζυμικού κορεσμού, αντιπροσωπεύει δηλαδή τη μοριακή ενεργότητα του ενζύμου και εκφράζεται σε sec^{-1} .

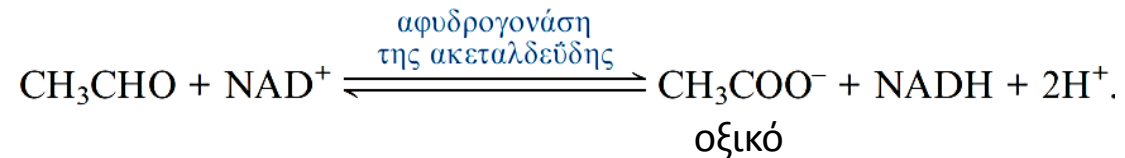
Η k_{cat} ισούται με την k_3 όταν $[S] \gg K_m$ και έχει τιμές που κυμαίνονται ανάμεσα στο $1-10^7$

Μεταβολές στην K_M μπορεί να έχουν φυσιολογικές συνέπειες

- ❑ Η φυσιολογική συνέπεια της K_M καταδεικνύεται από την ευαισθησία μερικών ατόμων στην αιθανόλη.
- ❑ Τέτοια άτομα μετά από κατανάλωση ακόμη και μικρών ποσοτήτων αλκοόλης παρουσιάζουν έξαψη προσώπου και ταχυκαρδία.
- ❑ Στο ήπαρ, η αλκοολική αφυδρογονάση μετατρέπει την αιθανόλη σε ακεταλδεΐδη.



- ❑ Φυσιολογικά, η ακεταλδεΐδη, η οποία σε υψηλές συγκεντρώσεις είναι η αιτία των συμπτωμάτων, μετατρέπεται σε οξικό με την αφυδρογονάση της αλδεΐδης.



Μεταβολές στην K_M μπορεί να έχουν φυσιολογικές συνέπειες

- ❑ Οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν δύο μορφές της αφυδρογονάσης της ακεταλδεΐδης, μία του μιτοχονδρίου με χαμηλό K_M και μία του κυτοσολίου με υψηλό K_M .
- ❑ Σε ευπαθή άτομα, το μιτοχονδριακό ένζυμο είναι λιγότερο ενεργό λόγω της αντικατάστασης ενός μοναδικού αμινοξέος, και έτσι στην ακεταλδεΐδη επιδρά μόνο το ένζυμο του κυτοσολίου.
- ❑ Επειδή το ένζυμο αυτό έχει υψηλό K_M , λιγότερη ακεταλδεΐδη μετατρέπεται σε οξικό και ως εκ τούτου η περίσσεια ακεταλδεΐδης περνά στο αίμα, πράγμα που εξηγεί τα συμπτώματα.



Οι τιμές K_M και V_{max} είναι σημαντικά χαρακτηριστικά του ενζύμου

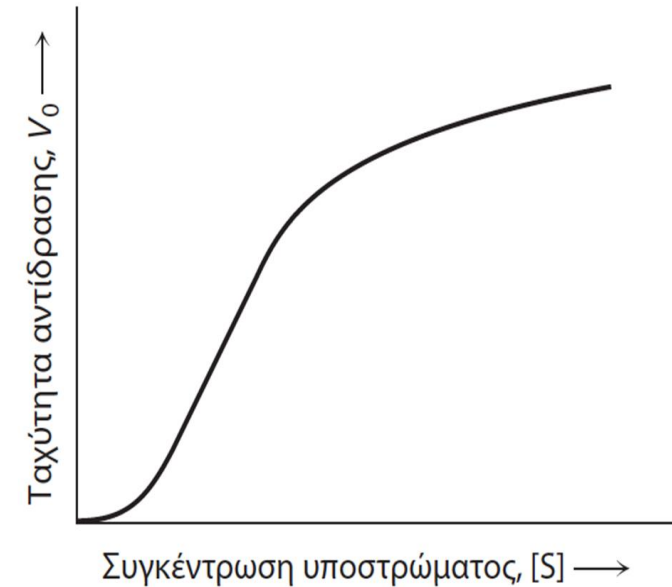
- ❑ Για τα περισσότερα ένζυμα, η K_M έχει τιμές μεταξύ 10^{-1} και 10^{-7} M.
- ❑ Η τιμή K_M για ένα ένζυμο εξαρτάται από το συγκεκριμένο υπόστρωμα, καθώς επίσης και από περιβαλλοντικές συνθήκες όπως π.χ. το pH, η θερμοκρασία και η ιοντική ισχύς.
- ❑ Η σταθερά Michaelis, K_M , ισούται με τη συγκέντρωση του υποστρώματος όπου τα μισά από τα ενεργά κέντρα έχουν καταληφθεί.
- ❑ Έτσι, η K_M παρέχει ένα μέτρο της συγκέντρωσης του υποστρώματος που απαιτείται για να πραγματοποιηθεί σημαντική κατάλυση.

Πίνακας 8.4 Τιμές K_M μερικών ενζύμων

Ένζυμο	Υπόστρωμα	K_M (μM)
Χυμοθρυψίνη	Ακετυλο-L-θρυπτοφαναμίδιο	5000
Λυσοζύμη	Εξα-N-ακετυλογλυκοζαμίνη	6
β -Γαλακτοζιτάση	Λακτόζη	4000
Απαμινάση της θρεονίνης	Θρεονίνη	5000
Ανθρακική ανυδράση	CO ₂	8000
Πενικιλινάση	Βενζυλοπενικιλίνη	50
Πυροσταφυλική καρβοξυλάση	Πυροσταφυλικό	400
	HCO ₃ ⁻	1000
	ATP	60
Συνθετάση του αργινινο-tRNA	Αργινίνη	3
	tRNA	0,4
	ATP	300

Τα αλλοστερικά ένζυμα δεν υπακούουν στην κινητική Michaelis- Menten

- ❑ Οι κινητικές ιδιότητες πολλών ενζύμων δεν μπορούν να εξηγηθούν με το μοντέλο Michaelis-Menten.
- ❑ Μια σημαντική ομάδα ενζύμων τα οποία δεν υπακούουν στην κινητική Michaelis-Menten περιλαμβάνει τα **αλλοστερικά ένζυμα**.
- ❑ Τα ένζυμα αυτά αποτελούνται από πολλαπλές υπομονάδες και πολλαπλά ενεργά κέντρα.
- ❑ Τα αλλοστερικά ένζυμα εμφανίζουν συχνά σιγμοειδείς γραφικές παραστάσεις της ταχύτητας της αντίδρασης V_0 σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση του υποστρώματος $[S]$, παρά ορθογώνιες υπερβολές που προβλέπονται από την εξίσωση Michaelis-Menten.
- ❑ Στα αλλοστερικά ένζυμα, η πρόσδεση του υποστρώματος σε ένα ενεργό κέντρο μπορεί να επηρεάσει τις ιδιότητες των άλλων ενεργών κέντρων στο ίδιο μόριο.
- ❑ Ένα πιθανό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης αυτής μεταξύ υπομονάδων είναι ότι η πρόσδεση του υποστρώματος γίνεται συνεργειακά, δηλαδή, η πρόσδεση του υποστρώματος σε ένα ενεργό κέντρο διευκολύνει την πρόσδεση στα άλλα ενεργά κέντρα.



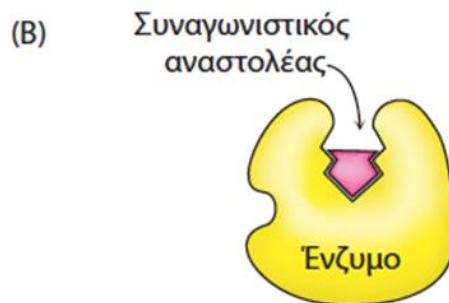
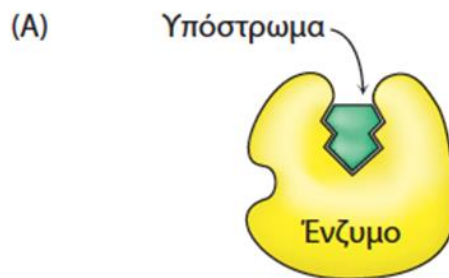
Εικόνα 8.13 Κινητική ενός αλλοστερικού ενζύμου. Τα αλλοστερικά ένζυμα εμφανίζουν σιγμοειδή εξάρτηση της ταχύτητας της αντίδρασης από τη συγκέντρωση του υποστρώματος.

Τα ένζυμα είναι δυνατόν να ανασταλούν από ειδικά μόρια (αναστολείς)

- Η δραστηριότητα πολλών ενζύμων μπορεί να ανασταλεί από την πρόσδεση ειδικών μικρών μορίων ή ιόντων
- Επιπλέον, πολλά φάρμακα και τοξικοί παράγοντες δρουν μέσω της αναστολής ενζύμων.
- Αυτός ο τύπος αναστολής των ενζύμων δεν είναι συνήθως αποτέλεσμα εξελικτικών δυνάμεων, όπως ισχύει για τα αλλοστερικά ένζυμα αλλά οφείλεται κυρίως στον σχεδιασμό αναστολέων από τους επιστήμονες ή απλώς στην τυχαία ανακάλυψη ανασταλτικών μορίων
- Η μελέτη της αναστολής μπορεί να είναι πηγή για την κατανόηση του μηχανισμού της ενζυμικής δράσης: κατάλοιπα κρίσιμα για την κατάλυση μπορούν συχνά να προσδιοριστούν με τη χρησιμοποίηση ειδικών αναστολέων
- Τα ανάλογα μεταβατικής κατάστασης είναι ιδιαιτέρως ισχυροί αναστολείς.

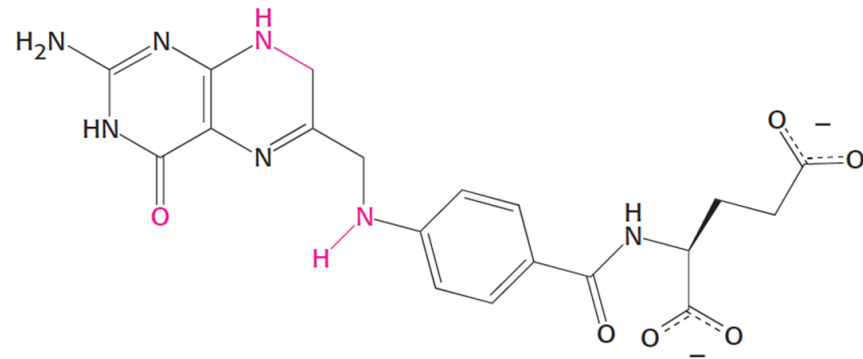
συναγωνιστικός αναστολέας

- ❑ Ο συναγωνιστικός αναστολέας μοιάζει με το υπόστρωμα και προσδένεται στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.
- ❑ Ως εκ τούτου, το υπόστρωμα εμποδίζεται από το να προσδεθεί στο ίδιο ενεργό κέντρο.
- ❑ Ένας συναγωνιστικός αναστολέας ελαττώνει την ταχύτητα της κατάλυσης με το να ελαττώνει την αναλογία των μορίων του ενζύμου που είναι προσδεμένα σε ένα υπόστρωμα.
- ❑ Σε μια οποιαδήποτε συγκέντρωση του αναστολέα, η συναγωνιστική αναστολή μπορεί να ξεπεραστεί με αύξηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος.
- ❑ Κάτω από αυτές τις συνθήκες το υπόστρωμα συναγωνίζεται τον αναστολέα για το ενεργό κέντρο.

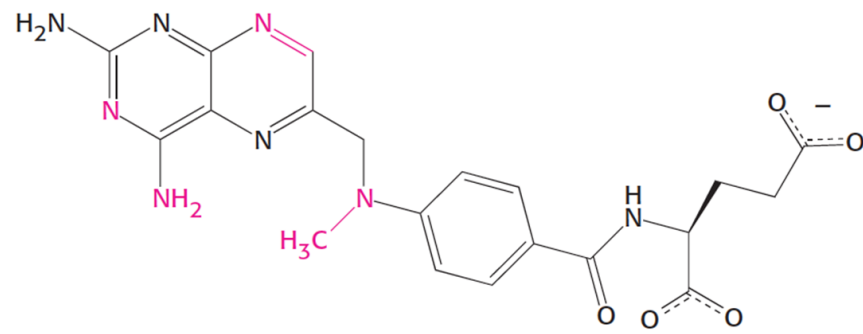


Τα ένζυμα είναι δυνατόν να ανασταλούν από ειδικά μόρια

- Η μεθοτρεξάτη είναι ένας ιδιαίτερος ισχυρός αναστολέας του ενζύμου αναγωγή του διυδροφυλλικού και προσδένεται στο ένζυμο 1000 φορές πιο στέρεα από ό,τι το φυσικό υπόστρωμα και αναστέλλει τη σύνθεση των βάσεων των νουκλεοτιδίων. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου.



Διυδροφυλλικό

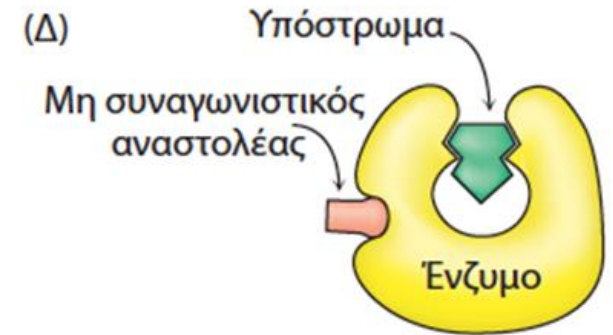
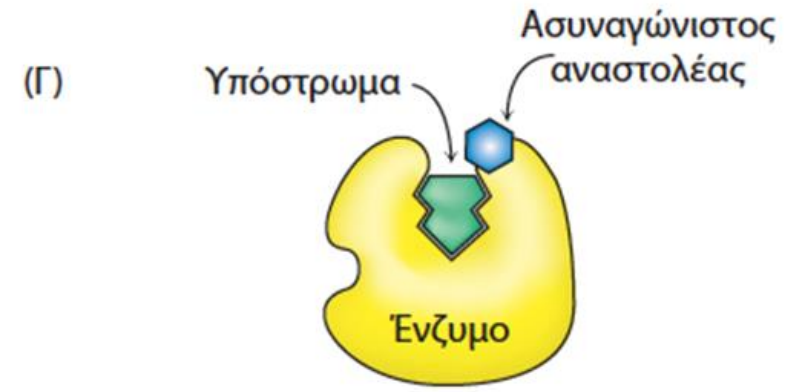


Μεθοτρεξάτη

Εικόνα 8.15 Αναστολείς ενζύμων. Το υπόστρωμα διυδροφυλλικό και το δομικό του ανάλογο μεθοτρεξάτη. Περιοχές με δομικές διαφορές δείχνονται με κόκκινο.

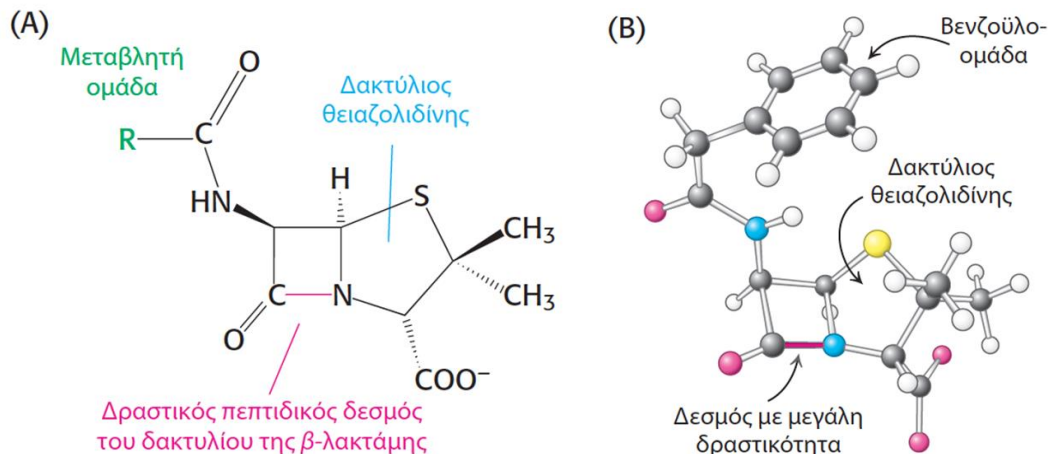
Ασυναγώνιστος & μη συναγωνιστικός Αναστολέας

- ❑ Η ασυναγώνιστη αναστολή είναι αναστολή που εξαρτάται από το υπόστρωμα ως προς το ότι ο αναστολέας προσδένεται μόνο στο σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος
- ❑ Η περιοχή πρόσδεσης του ασυναγώνιστου αναστολέα δημιουργείται μόνο κατά την αλληλεπίδραση του ενζύμου και του υποστρώματος
- ❑ Η ασυναγώνιστη αναστολή δεν μπορεί να υπερνικηθεί με προσθήκη περισσότερου υποστρώματος
- ❑ Στη μη συναγωνιστική αναστολή, ο αναστολέας και το υπόστρωμα μπορούν να προσδένονται ταυτόχρονα σε ένα μόριο ενζύμου σε διαφορετικές περιοχές πρόσδεσης.
- ❑ Σε αντίθεση προς την ασυναγώνιστη αναστολή, ένας μη συναγωνιστικός αναστολέας μπορεί να προσδένεται στο ελεύθερο ένζυμο ή στο σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος.
- ❑ Η μη συναγωνιστική αναστολή όπως και η ασυναγώνιστη αναστολή, δεν μπορεί να ξεπεραστεί με αύξηση της συγκέντρωσης του υποστρώματος.

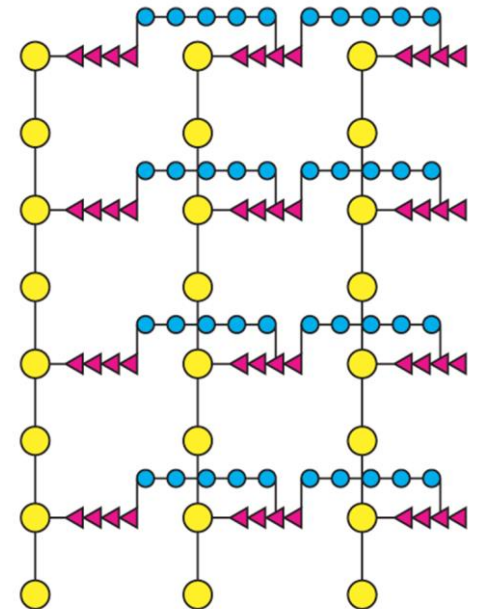


Η πενικιλίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά ένα καθοριστικό ένζυμο στη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος

- ❑ Η πενικιλίνη, το πρώτο αντιβιοτικό που ανακαλύφθηκε, μας δίνει άλλο ένα παράδειγμα ενός κλινικά χρήσιμου αναστολέα αυτοκτονίας.
- ❑ Η πενικιλίνη αποτελείται από μία αρκετά ασταθή δομή.
- ❑ Αυτή η αστάθεια είναι στενά συνδεδεμένη με την αντιβιοτική δράση της πενικιλίνης.
- ❑ **Πως η πενικιλίνη αναστέλλει την ανάπτυξη των βακτηρίων;**
- ❑ Παράδειγμα: Το βακτήριο *Staphylococcus aureus*, που είναι η πιο κοινή αιτία σταφυλοκοκκιάσεων.
- ❑ Η πενικιλίνη λειτουργεί διαταράσσοντας τη σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος του *S. aureus*.
- ❑ Το κυτταρικό τοίχωμα του *S. aureus* αποτελείται από πεπτιδογλυκάνη η οποία αποτελείται από πολυσακχαρικές αλυσίδες συνδεδεμένες με μικρά πεπτίδια.

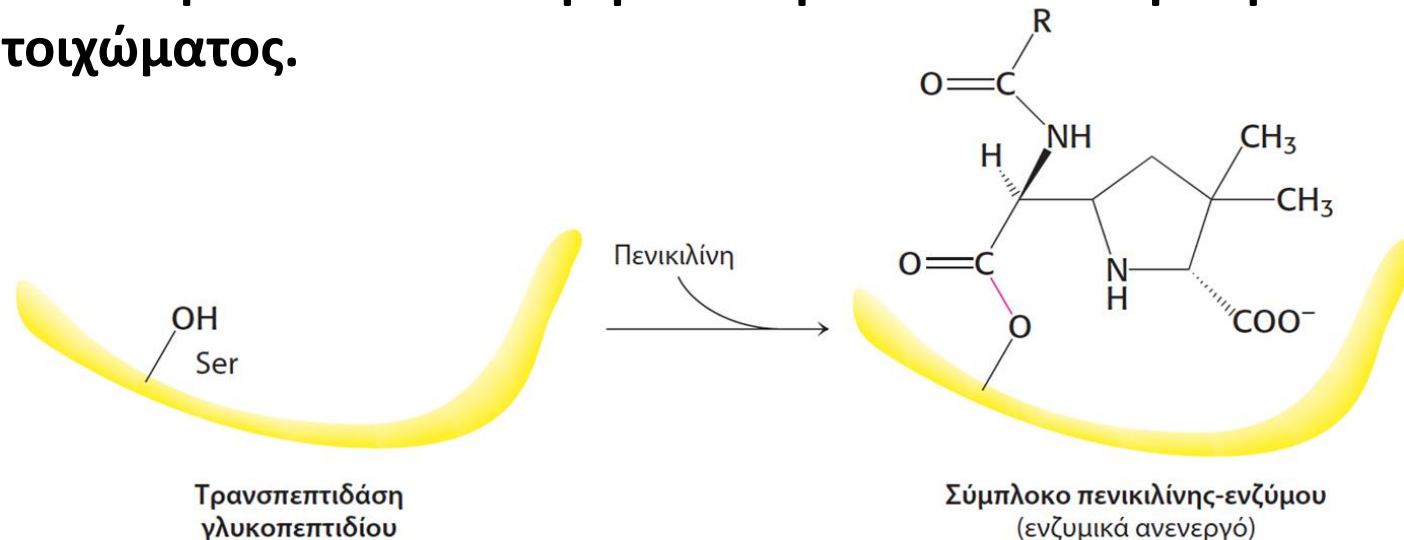


Εικόνα 8.29 Σχηματική αναπαράσταση της πεπτιδογλυκάνης του *Staphylococcus aureus*. Τα σάκχαρα είναι κίτρινα, τα τετραπεπτίδια κόκκινα και οι γέφυρες πενταγλυκίνης μπλε. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι ένα μοναδικό τεράστιο μακρομόριο σε σχήμα σακούλας, λόγω των εκτεταμένων διασυνδέσεων.



Η πενικιλίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά ένα καθοριστικό ένζυμο στη σύνθεση του βακτηριακού κυτταρικού τοιχώματος

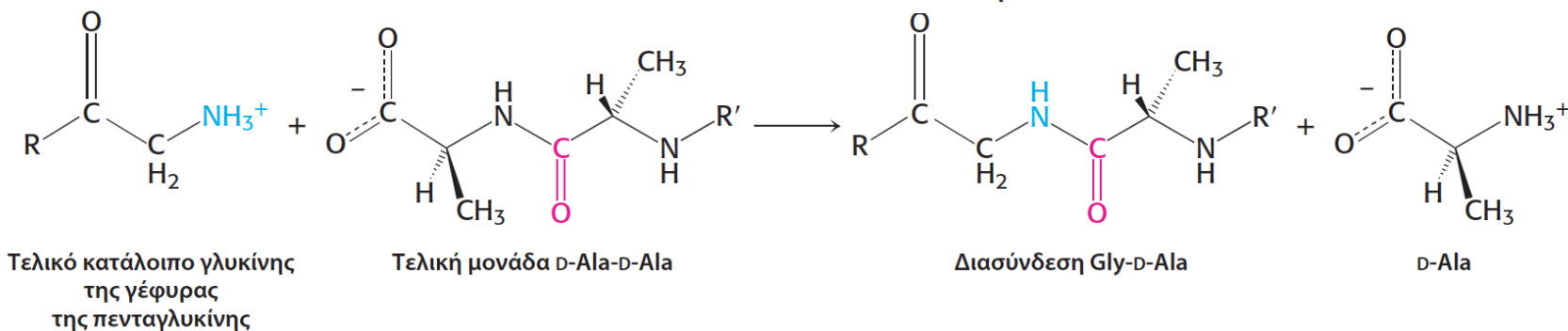
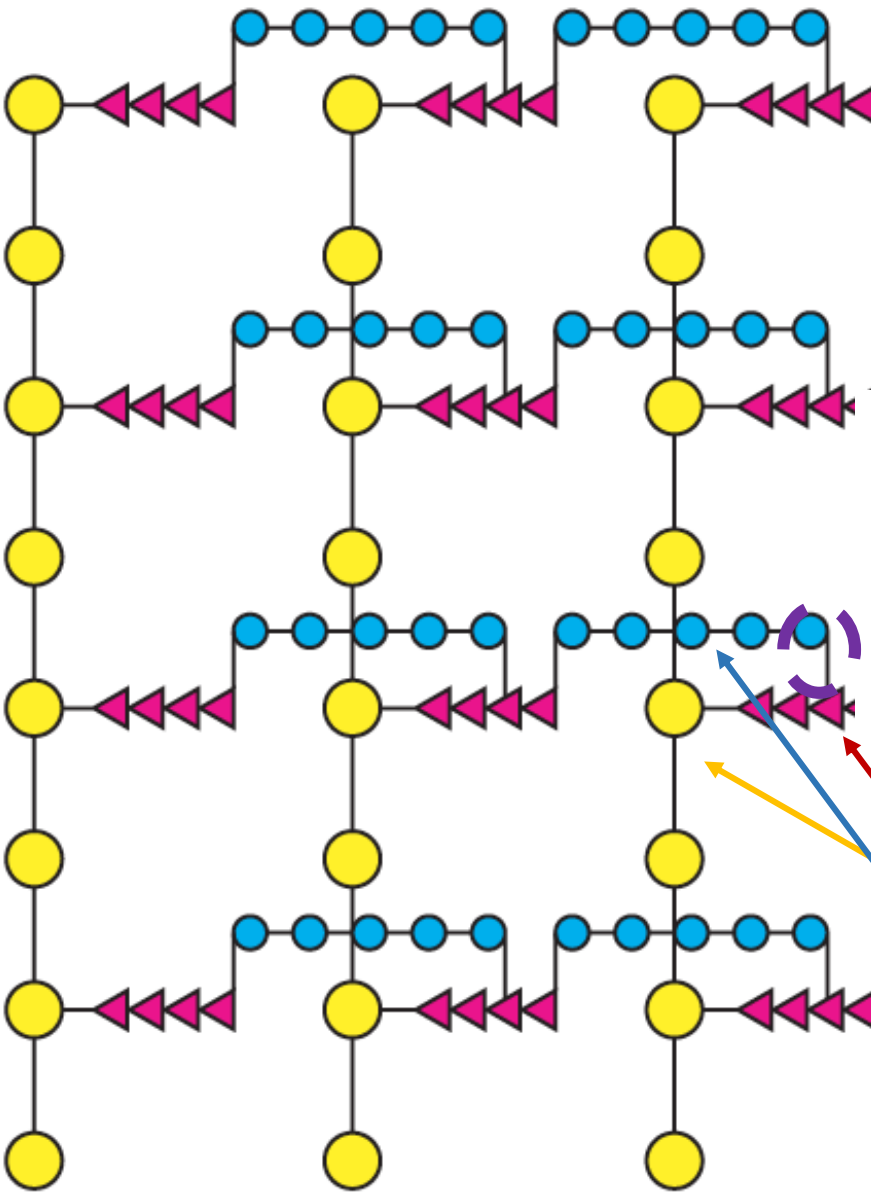
- ❑ Το ένζυμο τρανσπεπτιδάση των γλυκοπεπτιδίων καταλύει τον σχηματισμό των διασυνδέσεων που κάνουν πολύ σταθερή την πεπτιδογλυκάνη.
- ❑ Η πενικιλίνη είναι ευπρόσδεκτη μέσα στο ενεργό κέντρο της τρανσπεπτιδάσης διότι μιμείται μια ομάδα του κανονικού υποστρώματος.
- ❑ Η προσδεμένη πενικιλίνη σχηματίζει τότε έναν ομοιοπολικό δεσμό με ένα κατάλοιπο σερίνης στο ενεργό κέντρο του ενζύμου.
- ❑ Αυτό το σύμπλοκο πενικιλίνης-ενζύμου δεν αντιδρά περαιτέρω.
- ❑ Έτσι, η τρανσπεπτιδάση αναστέλλεται μη αντιστρεπτά και δεν μπορεί να λάβει χώρα η σύνθεση του κυτταρικού τοιχώματος.



Εικόνα 8.33 Σχηματισμός ενός συμπλόκου πενικιλίνης-ενζύμου. Η πενικιλίνη αντιδρά με την τρανσπεπτιδάση για να σχηματίσει ένα ανενεργό σύμπλοκο, το οποίο είναι σταθερό επ' αόριστον.

Παράδειγμα πενικιλίνης

Εικόνα 8.30 Σχηματισμός διασυνδέσεων στην πεπτιδογλυκάνη του *S. aureus*.
Η τελική αμινική ομάδα της γέφυρας πενταγλυκίνης στο κυτταρικό τοίχωμα προσβάλλει τον πεπτιδικό δεσμό μεταξύ δύο καταλοίπων D-Ala για να σχηματίσει μια διασύνδεση.



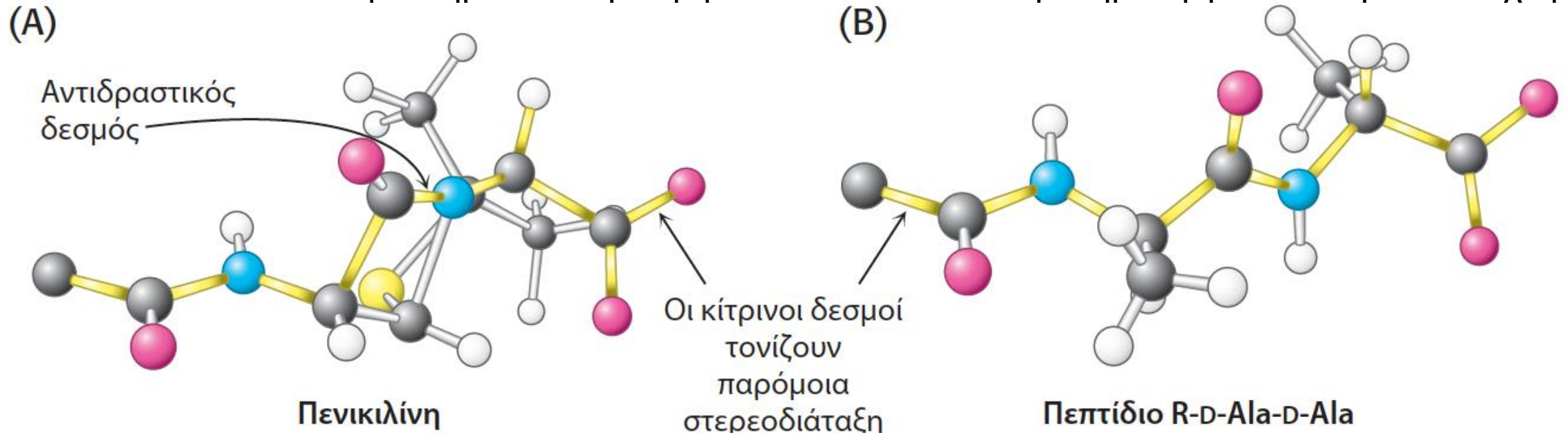
Εικόνα 8.29 Σχηματική αναπαράσταση της πεπτιδογλυκάνης του *Staphylococcus aureus*. Τα σάκχαρα είναι κίτρινα, τα τετραπεπτίδια κόκκινα και οι γέφυρες πενταγλυκίνης μπλε. Το κυτταρικό τοίχωμα είναι ένα μοναδικό τεράστιο μακρομόριο σε σχήμα σακούλας, λόγω των εκτεταμένων διασυνδέσεων.

Δομή

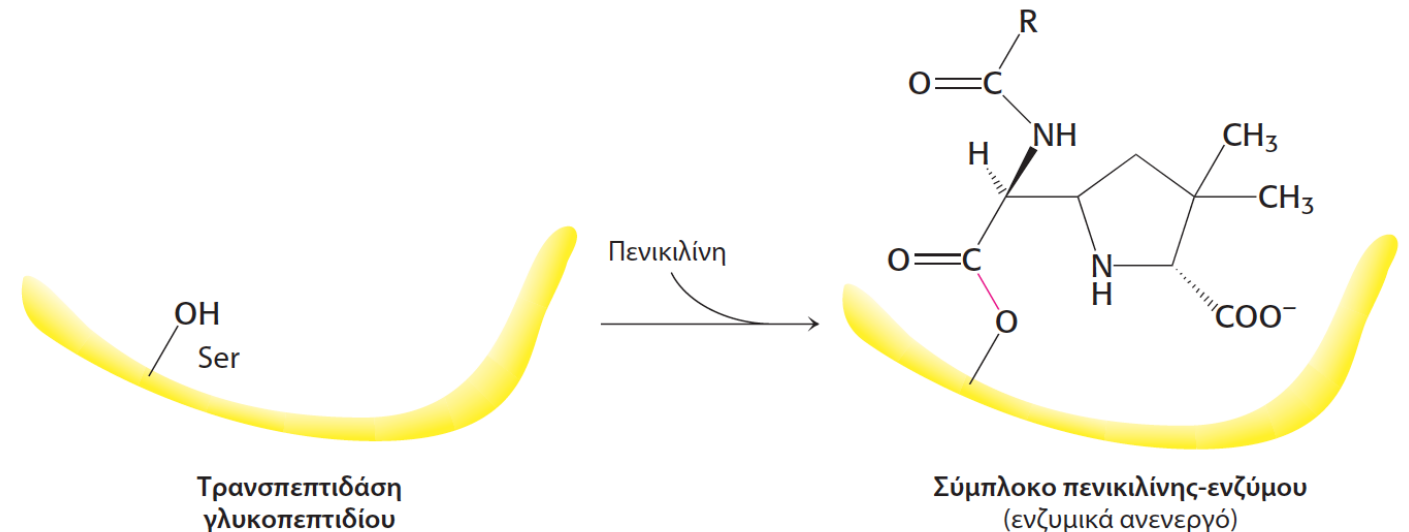
ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ

Παράδειγμα πενικιλίνης

Το πρώτο αντιβιοτικό που ανακαλύφθηκε και αναστέλλει την ανάπτυξη των βακτηρίων, συγκεκριμένα αναστέλλουν την δημιουργία κυτταρικού τοιχώματος



Εικόνα 8.32 Στερεοδιατάξεις της πενικιλίνης και ενός κανονικού υποστρώματος. Η στερεοδιάταξη της πενικιλίνης στην περιοχή του αντιδραστικού πεπτιδικού δεσμού (A) μοιάζει με τη στερεοδιάταξη της μεταβατικής κατάστασης του R-D-Ala-D-Ala (B) στην αντίδραση της τρoσπεπτιδάσης [Κατά B. Lee. *J. Mol. Biol.* 61:463-469, 1971.]



Εικόνα 8.33 Σχηματισμός ενός συμπλόκου πενικιλίνης-ενζύμου. Η πενικιλίνη αντιδρά με την τρoσπεπτιδάση για να σχηματίσει ένα ανενεργό σύμπλοκο, το οποίο είναι σταθερό επ' αόριστον.