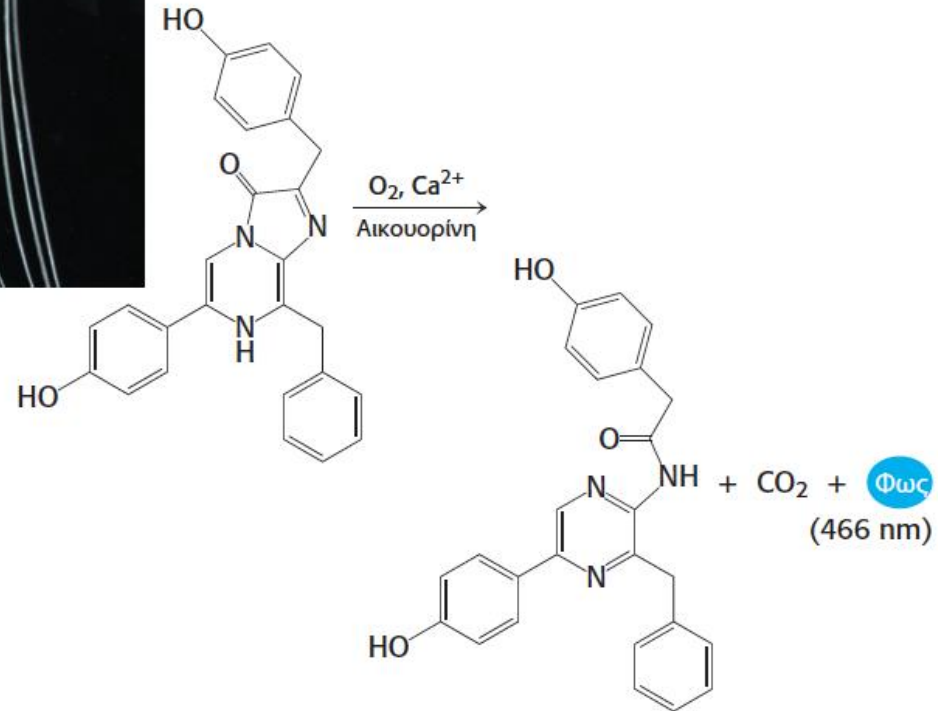


# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 Ένζυμα: Βασικές αρχές και κινητική



Η δραστηριότητα ενός ενζύμου είναι υπεύθυνη για τη λάμψη της φωταυγούς μέδουσας (επάνω). Το ένζυμο αικουορίνη καταλύει την οξείδωση μιας ένωσης από το οξυγόνο, με την παρουσία ασβεστίου, για να απελευθερώσει CO<sub>2</sub> και φως. [(Επάνω] Lesya Castillo/Featurepics].]



Χημική ισορροπία  
μέσα από την ταχύτητα των αντιδράσεων



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

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

$$\text{Σταθερά ισορροπίας } K_c = k_1/k_2$$

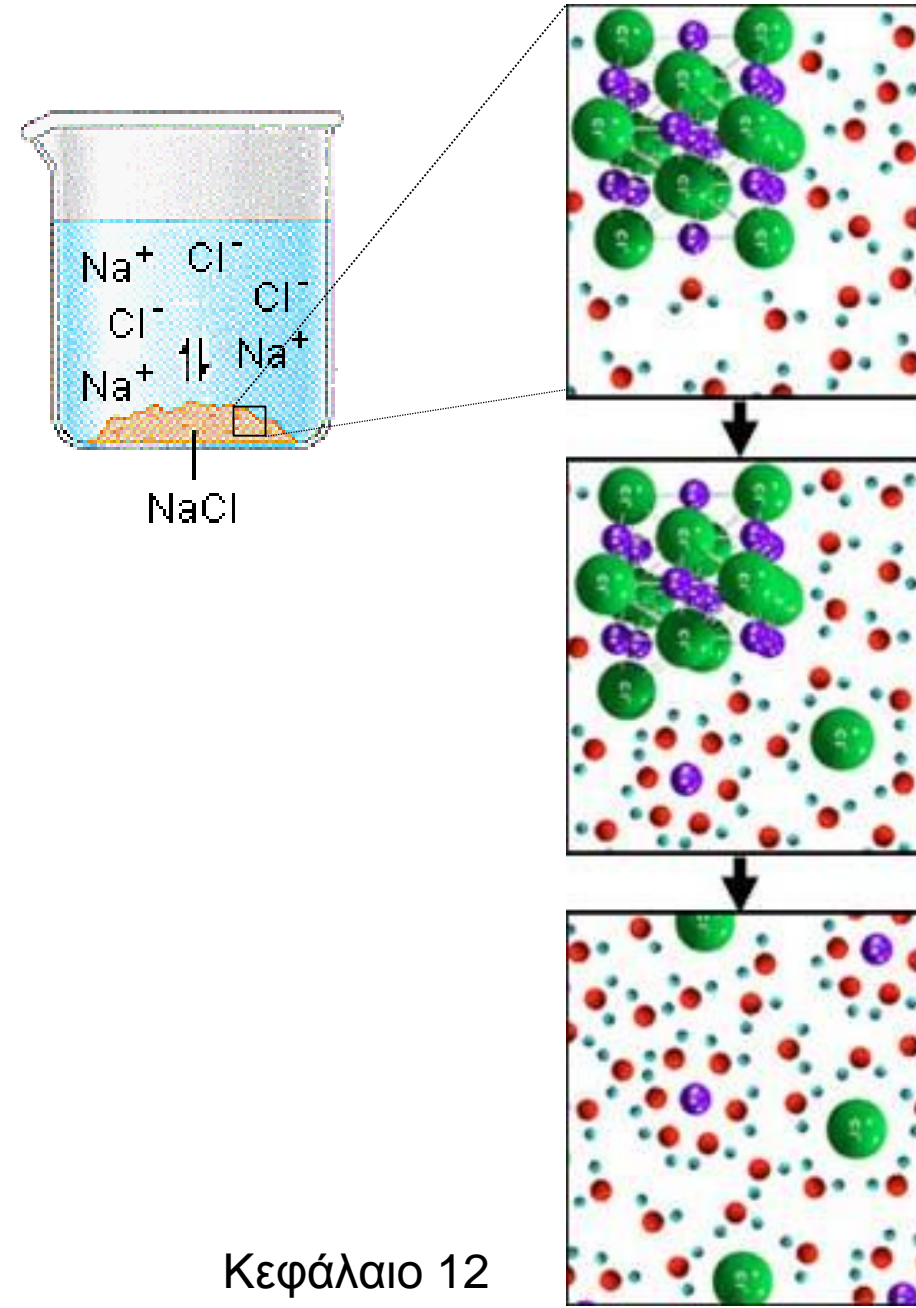
Αρχικά [C] και [D] μηδέν ή ελάχιστες άρα  
 $k_2[C][D] = U_2$  ελάχιστη

αλλά

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

# Διαλύματα

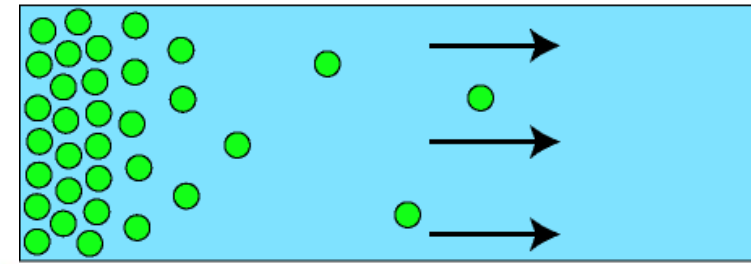
Εάν τα μόρια (ή ιόντα) δεν διαλυθούν, δεν θα έρθουν σε επαφή με τα άλλα μόρια στο διάλυμα και δεν θα αντιδράσουν



# 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

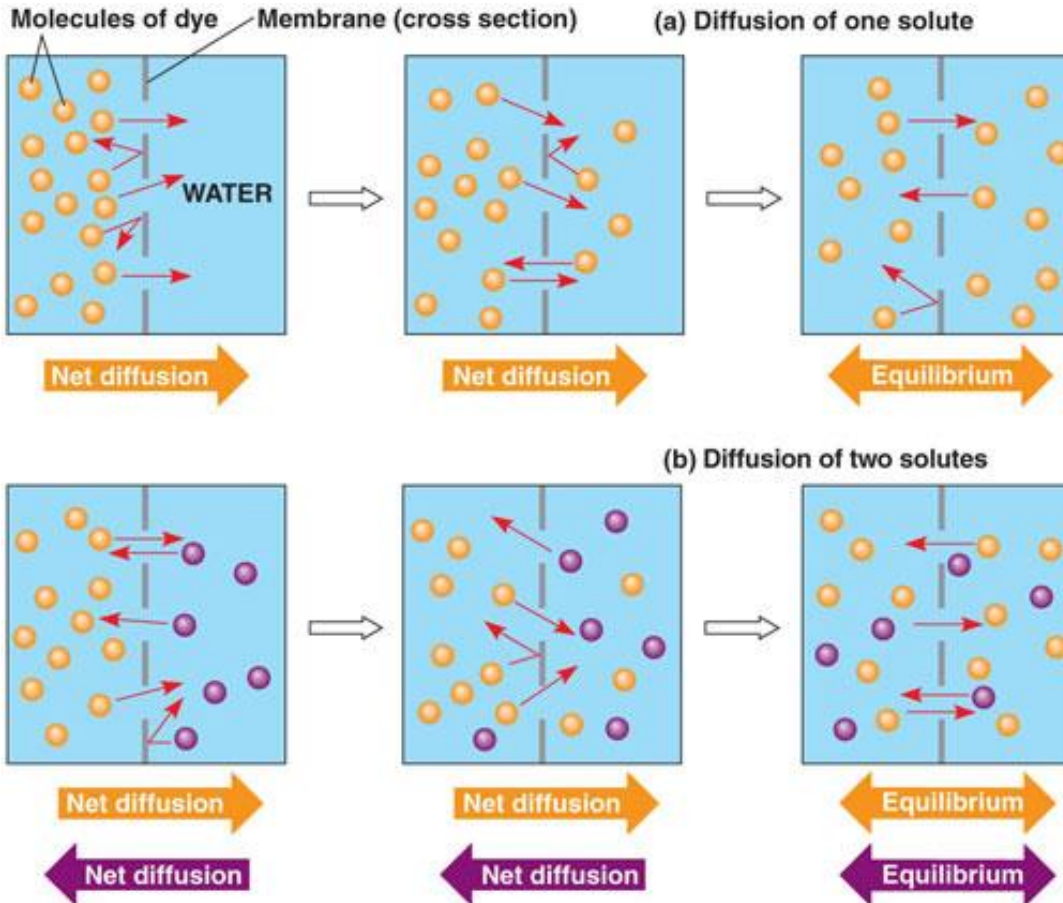
## Diffusion



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

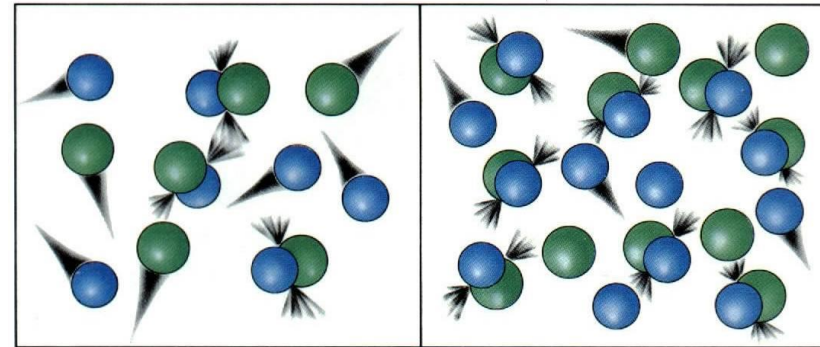
# Στοιχεία χημικής κινητικής

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

Παράγοντες που επηρεάζουν τον ρυθμό της αντίδρασης

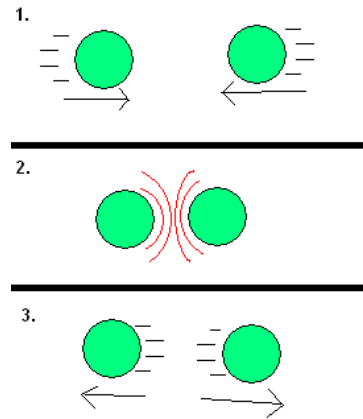
## Συγκέντρωση

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

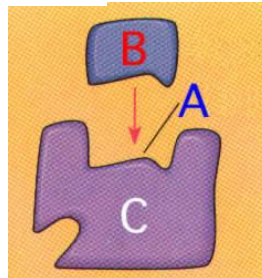


## Θερμοκρασία

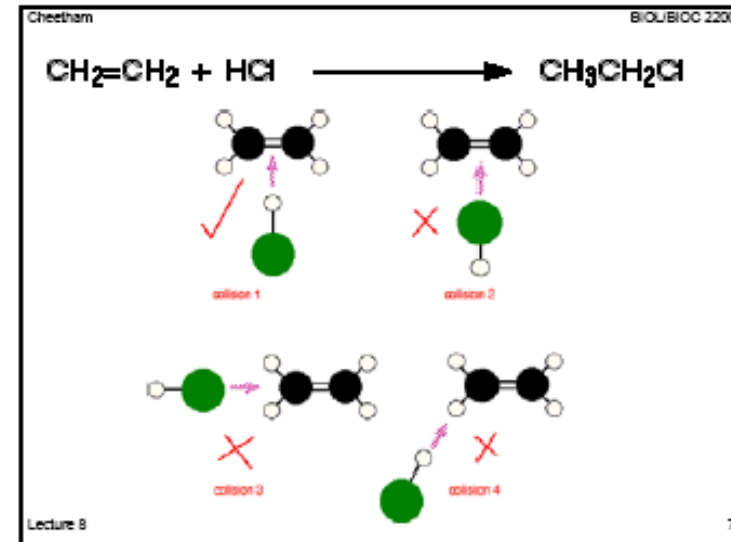
(αύξηση ταχύτητας)



## Καταλύτες



Κεφάλαιο 15





## Τρόποι μείωσης ταχύτητας αντιδράσεις σε οργανισμούς

### Τρόποι έλεγχου

- **Θερμοκρασία**

αλλαγή της θερμοκρασίας - όπου είναι εφικτό

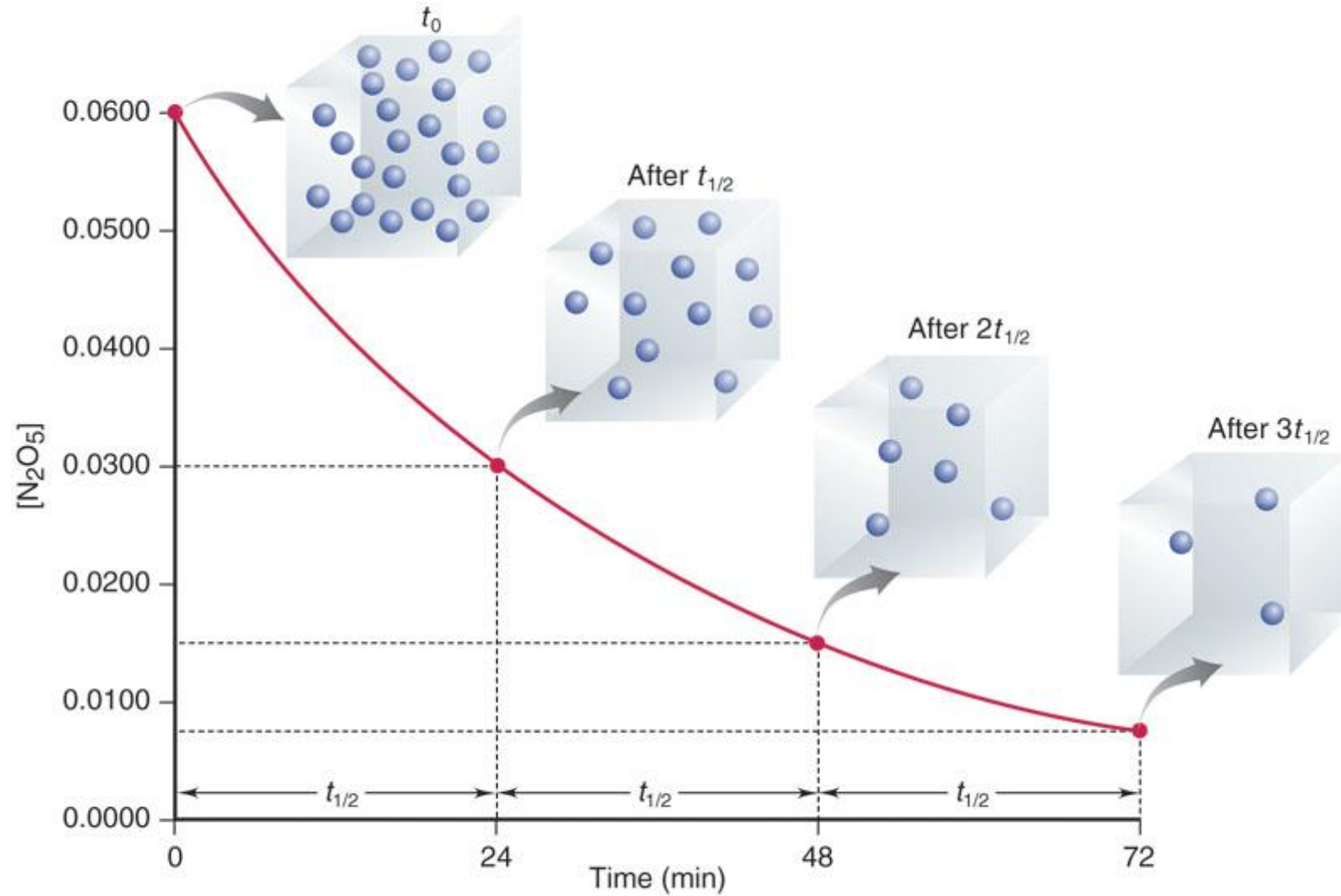
- **Συγκέντρωση**

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
<b>Gas phase</b>			
$\text{H}_2 + \text{I}_2 \longrightarrow 2 \text{HI}$	$k[\text{H}_2][\text{I}_2]$	500	$4.3 \times 10^{-7} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$
		600	$4.4 \times 10^{-4}$
		700	$6.3 \times 10^{-2}$
		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	$9.7 \times 10^{-6}$
		700	$1.8 \times 10^{-3}$
		800	$9.7 \times 10^{-2}$
$2 \text{N}_2\text{O}_5 \longrightarrow 4 \text{NO}_2 + \text{O}_2$	$k[\text{N}_2\text{O}_5]$	298	$3.7 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$
		318	$5.1 \times 10^{-4}$
		328	$1.7 \times 10^{-3}$
		338	$5.2 \times 10^{-3}$
$2 \text{N}_2\text{O} \longrightarrow 2 \text{N}_2 + \text{O}_2$	$k[\text{N}_2\text{O}]$	1000	$0.76 \text{ s}^{-1}$
		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	$6.7 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$
<b>Aqueous solution</b>			
$\text{H}^+ + \text{OH}^- \longrightarrow \text{H}_2\text{O}$	$k[\text{H}^+][\text{OH}^-]$	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	$1.8 \times 10^{-4} \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$

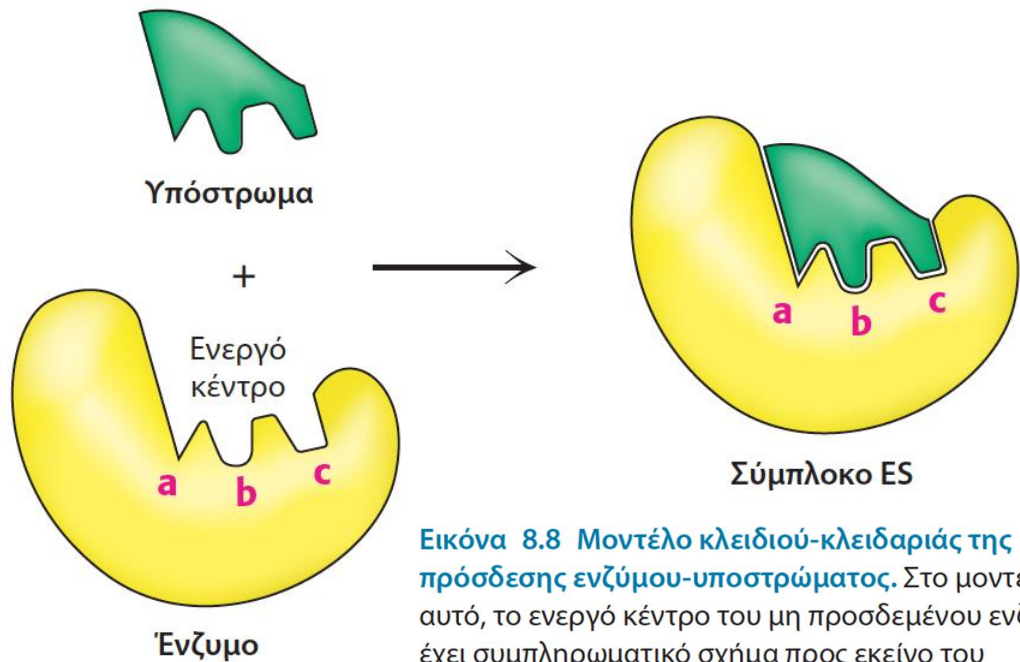
\*For the rate of consumption or formation of the substance in bold type in the reaction column.



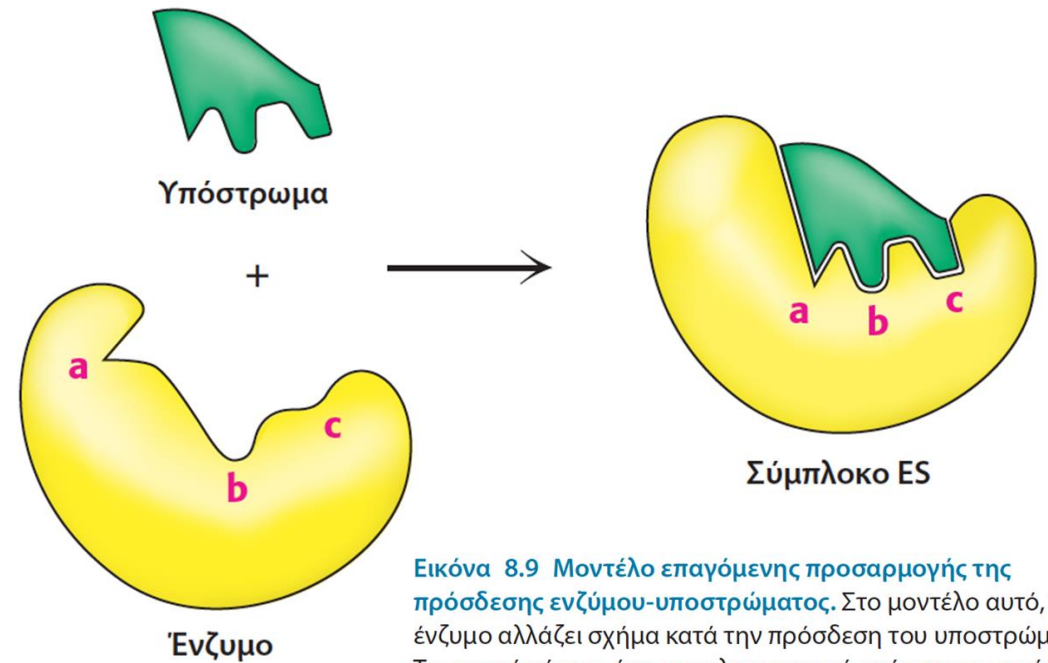
# ενεργά κέντρα

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

- μοντέλο σύμφωνα με το οποίο το **ενεργό κέντρο** έχει ένα ταιριαστό σχήμα (μεταφορική έννοια του κλειδιού και της κλειδαριάς).
- μοντέλο σύμφωνα με το οποίο το **ενεργό κέντρο** είναι εύκαμπτο και ότι το τελικό σχήματα των τροποποιείται σημαντικά με την πρόσδεση του υποστρώματος.



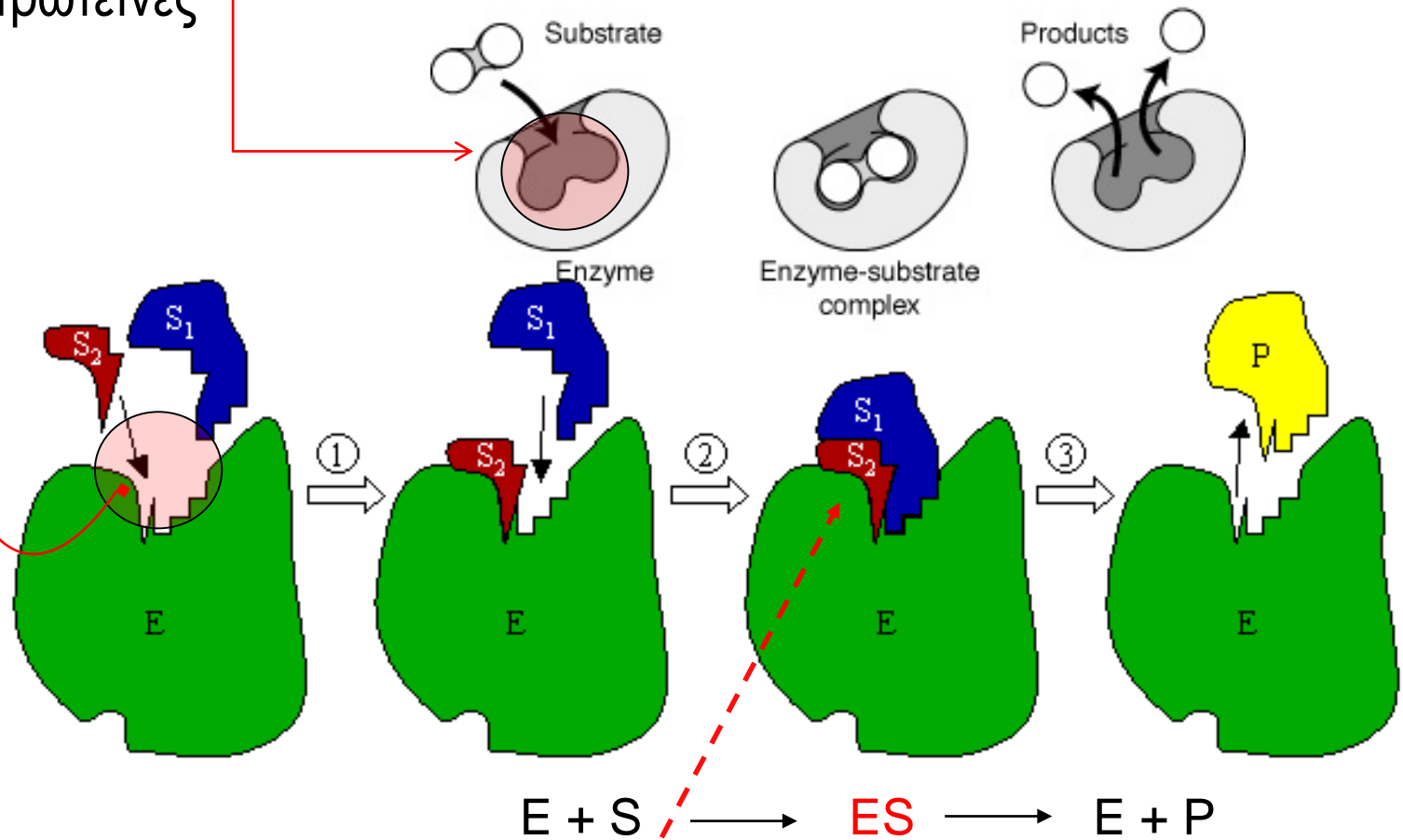
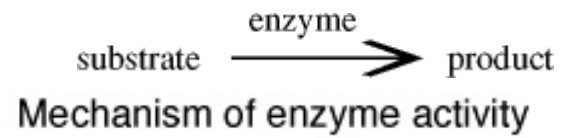
Εικόνα 8.8 Μοντέλο κλειδιού-κλειδαριάς της πρόσδεσης ενζύμου-υποστρώματος. Στο μοντέλο αυτό, το ενεργό κέντρο του μη προσδεμένου ενζύμου έχει συμπληρωματικό σχήμα προς εκείνο του υποστρώματος.



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.

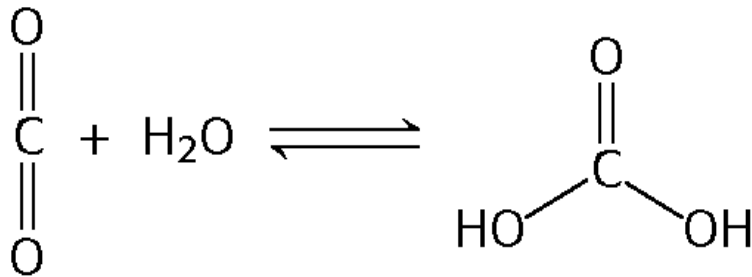
κατάλυση λαμβάνει χώρα σε μια ιδιαίτερη περιοχή του ενζύμου το **ενεργό κέντρο** σχεδόν όλα τα γνωστά ένζυμα είναι πρωτεΐνες

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



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

# ΕΝΖΥΜΑ είναι ισχυροί καταλύτες



ανθρακική ανυδράση

(η μεταφορά του CO<sub>2</sub> από τους ιστούς στο αίμα χωρίς το ένζυμο αυτό δεν θα ήταν πλήρης)

Το ενζύμο μπορεί να ενυδατώνει 10<sup>6</sup> μόρια CO<sub>2</sub> ανά δευτερόλεπτο.

Η αντίδραση που καταλύεται είναι 10<sup>7</sup> φορές ταχύτερη από εκείνη που δεν καταλύεται

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.1** Αύξηση ταχύτητας από επιλεγμένα ένζυμα.

Ένζυμο	Μη ενζυμική ημιζωή	Μη καταλυόμενη ταχύτητα ( $k_{un}$ , s <sup>-1</sup> )	Καταλυόμενη ταχύτητα ( $k_{cat}$ , s <sup>-1</sup> )	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	$1,3 \times 10^{-1}$	$1 \times 10^6$	$7,7 \times 10^6$

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

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

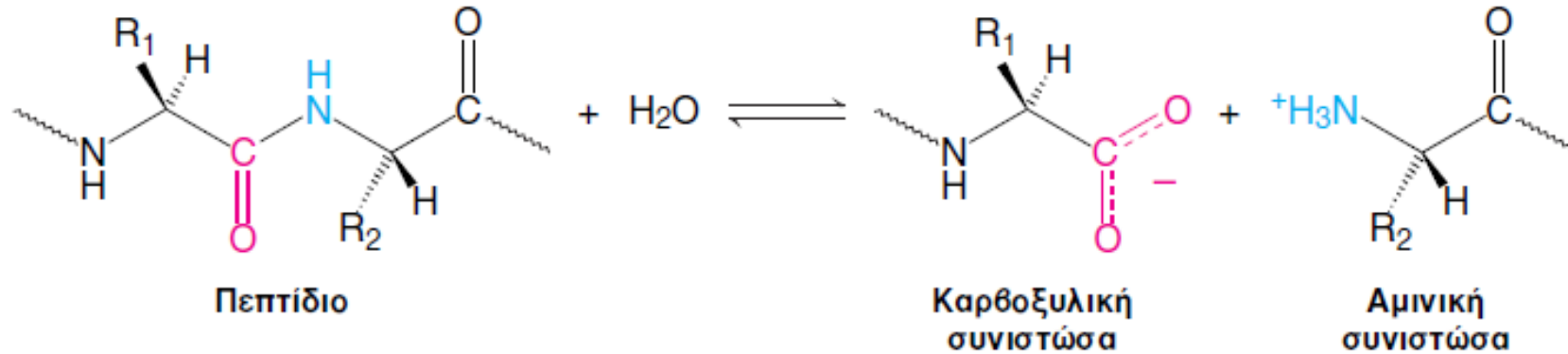
# ΕΝΖΥΜΑ

είναι αρκετά εξειδικευμένοι καταλύτες

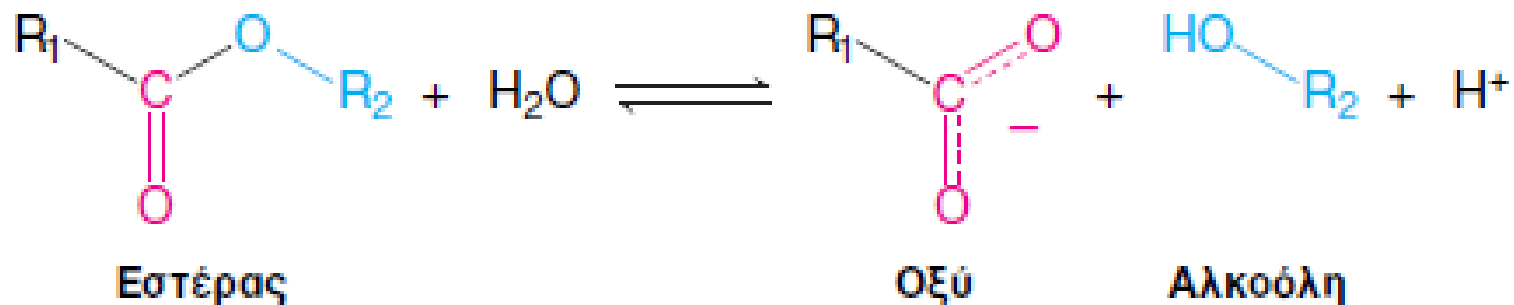
έχουν υψηλό βαθμό εξειδίκευσης τόσο στην αντίδραση που καταλύουν και στην επιλογή των αντιδρώντων, που ονομάζονται υποστρώματα

παράδειγμα

πρωτεολυτικά ένζυμα καταλύουν την πρωτεόλυση



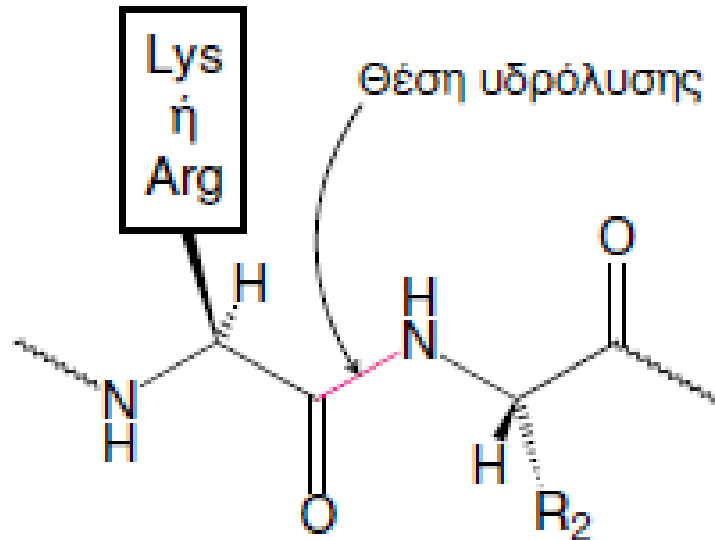
καταλύουν επίσης την υδρόλυση ενός εστερικού δεσμού, *in vitro*, που είναι μια διαφορετική αλλά σχετική αντίδραση.



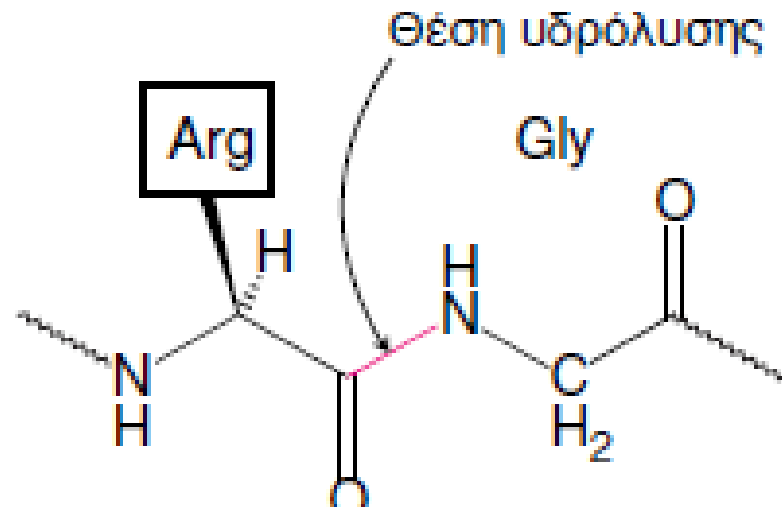
## ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Επιτυγχάνεται με την ακριβή αλληλεπίδραση (δεσμοί) υποστρώματος ενζύμου

Η σουμπιλισίνη (βακτήρια) διασπά οποιοδήποτε δεσμό δεν κάνει διακρίσεις παρακείμενων πλευρικών αλυσίδων



Θρυψίνη υδρόλυση δεσμών Lys/Arg-Gly



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



# Αποένζυμο + συμπάραγοντας = ολοένζυμο.

## Αποένζυμο

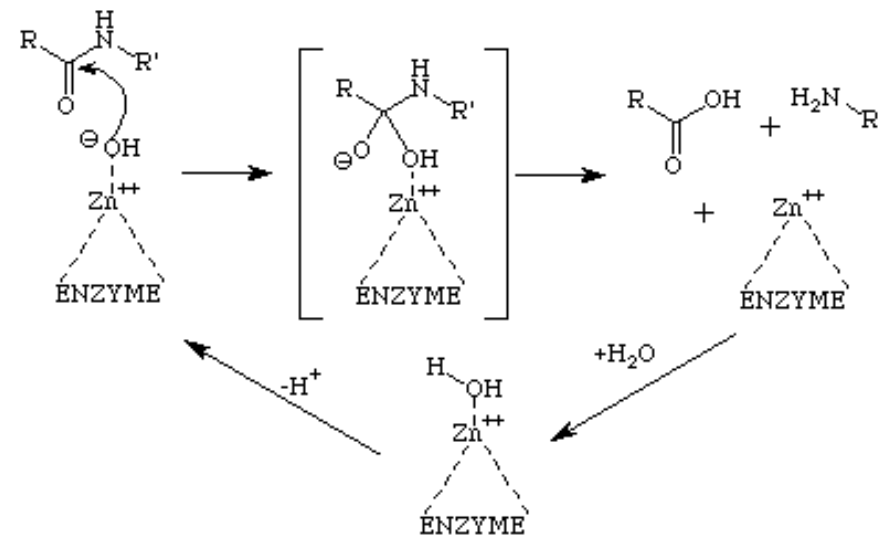
πρωτεϊνικό μέρος ενός ενζύμου χωρίς το συνένζυμο που είναι απαραίτητο για την κατάλυση.

συμπάραγοντας (συνένζυμο) είναι οποιαδήποτε ουσία που χρειάζεται να είναι παρόν ώστε ένα ένζυμο (αποένζυμο) να καταλύσει μία αντίδραση.

συνένζυμο μπορεί να είναι ένα ión μετάλλου ή οργανικό μόριο (*coenzyme*) ή ένας συνδυασμός και των δύο (οι περισσότερες ή λιγότερες κοινές ουσίες όπως το νερό δεν περιλαμβάνονται)

Σε αυτή την περίπτωση, ο ψευδάργυρος δρα ως συνένζυμο για το ένζυμο ACE.

Όταν το συνένζυμο είναι ισχυρά συνδεδεμένο με το ένζυμο ονομάζεται **προσθετική ομάδα**



# Συνένζυμα

ΠΙΝΑΚΑΣ 8.2 Συμπαράγοντες ενζύμων.

Συμπαράγοντας	Ένζυμο
<i>Συνένζυμο</i>	
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	Πυροσταφυλική καρβοξυλάση
5' -Δεοξαδενοσυλο-κοβαλαμίνη	Μουτάση του μεθυλομπλονικού
Τετραϋδροφυλλικό	Συνθάση του θυμιδυλικού
<i>Μέταλλο</i>	
Zn <sup>2+</sup>	Ανθρακική ανυδράση
Zn <sup>2+</sup>	Καρβοξυπεπτιδάση
Mg <sup>2+</sup>	<i>EcoRV</i>
Mg <sup>2+</sup>	Εξοκινάση
Ni <sup>2+</sup>	Ουρεάση
Mo	Αναγωγάση του νιτρικού
Se	Υπεροξειδάση του γλουταθείου
Mn <sup>2+</sup>	Δισμουτάση του σουπεροξειδίου
K <sup>+</sup>	Καρβοξυλάση του προπιονυλο-CoA

Τα συνένζυμα και οι προσθετικές ομάδες, συμμετέχουν στην αντίδραση και **υφίστανται χημικές μεταβολές** (δηλαδή, δεν είναι καταλύτες).

**Αποκαθίστανται** στην αρχική κατάστασή τους με μια δεύτερη αντίδραση, με διαφορετικό τρόπο στα συνένζυμα απ' ότι στις προσθετικές ομάδες.

## Συνένζυμα

Πολλά συνένζυμα και προσθετικές ομάδες σχετίζονται ή περιέχουν στο μόριό τους **νουκλεοτίδια** ή/και **βιταμίνες**.

Γι' αυτό οι **βιταμίνες** είναι απαραίτητα συστατικά της τροφής (και όχι τρόφιμα), τα οποία **δεν μπορεί να συνθέσει ο οργανισμός**, είναι αναγκαία σε πολύ μικρή ποσότητα και έχουν σημαντική βιολογική δράση.

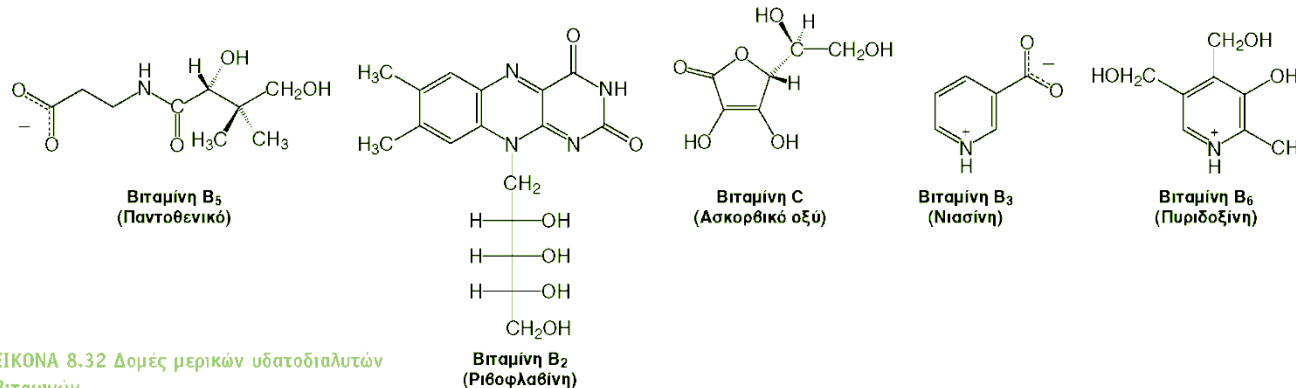
Η δράση αυτή έγκειται στο να **διατηρούν** την κανονική πορεία των **φυσιολογικών λειτουργιών του οργανισμού**.

Δηλαδή, αν δε ληφθεί με την **τροφή** η αναγκαία ποσότητα βιταμινών, δε θα συνθέσει οργανισμός τα αντίστοιχα **συνένζυμα**, δεν θα μπορέσουν να δράσουν τα αντίστοιχα ένζυμα και **κάποιες αντιδράσεις** που θα έπρεπε να γίνουν στον οργανισμό δεν θα γίνουν καθόλου ή όχι στον αναγκαίο βαθμό.

Αυτό θα έχει σαν αποτέλεσμα τη διαταραχή της κανονικής λειτουργίας του οργανισμού, η δε κλινική εικόνα των διαφόρων προβλημάτων που εκδηλώνονται είναι αυτό που ονομάζουμε **ασθένειες**.

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.9 Υδατοδιαλυτές βιταμίνες**

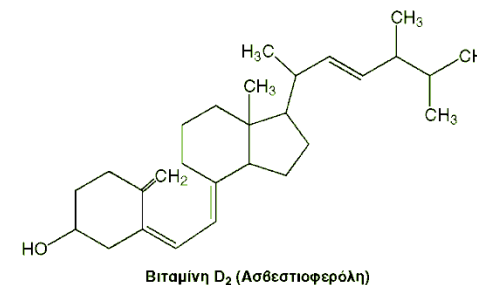
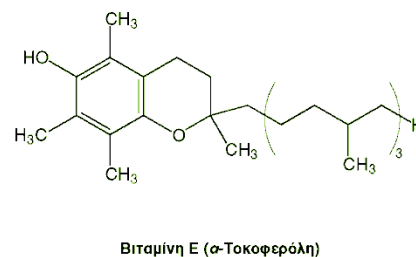
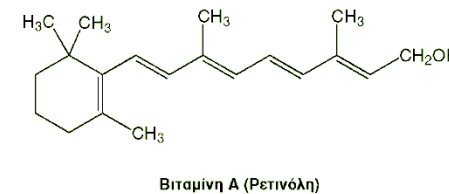
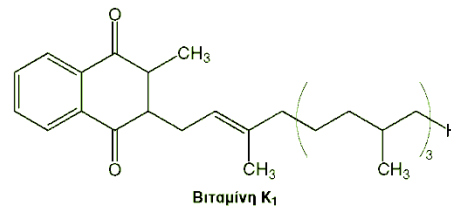
Βιταμίνη	Συνένζυμο	Χαρακτηριστικός τύπος αντίδρασης	Συνέπειες της έλλειψης
B <sub>1</sub> (Θειαμίνη)	Πυροφωσφορική θειαμίνη	Μεταφορά αλδεϋδης	Μπέρι μπέρι (απώλεια βάρους, καρδιακά προβλήματα, νευρική δυσλειτουργία)
B <sub>2</sub> (Ριβοφλαβίνη)	Φλαβινο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (FAD)	Οξειδωση-αναγωγή	Χηληκραιίες και γωνιώδες κολλέγχυμα (αλλοιώσεις του στόματος), δερματίτιδα
B <sub>6</sub> (Πυριδοξίνη)	Φωσφορική πυριδοξάλη	Μεταφορά ομάδας σε ή από αμινοξέα	Κατάθλιψη, σύγχυση, σπασμοί
Νικοτινικό οξύ (νιασίνη)	Νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτίδιο (NAD <sup>+</sup> )	Οξειδωση-αναγωγή	Πελάγρα (δερματίτιδα, κατάθλιψη, διάρροια)
Παντοθενικό οξύ Βιοτίνη	Συνένζυμο Α Σύμπλοκα βιοτίνης-λυσίνης (βιοκυτίνη)	Μεταφορά ακετυλικής ομάδας Καρβοξυλίωση που εξαρτάται από την ATP και μεταφορά καρβοξυλικής ομάδας	Υπέρταση Εξανθήματα γύρω από τα φρύδια, μυϊκός πόνος, κόπωση (σπάνια)
Φυλλικό οξύ	Τετραϋδροφυλλικό	Μεταφορά συστατικών ενός άνθρακα, σύνθεση θυμίνης	Αναιμία, ελαττώματα του νευρικού σωλήνα στην ανάπτυξη
B <sub>12</sub>	5'-Δεοξαδενοσυλοκοβαλαμίνη	Μεταφορά μεθυλικών ομάδων, ενδομοριακές ανακατατάξεις	Αναιμία, μεγαλοβλαστική αναιμία, οξέωση μεθυλομπλονικού
C (ασκορβικό οξύ)		Αντιοξειδωτικό	Σκορβούτο (πρησμένα και αιμορραγούντα ούλα, υποδερμικές αιμορραγίες)



**ΕΙΚΟΝΑ 8.32** Δομές μερικών υδατοδιαλυτών βιταμινών.

## ΠΙΝΑΚΑΣ 8.10 Λιποδιαλυτές Βιταμίνες.

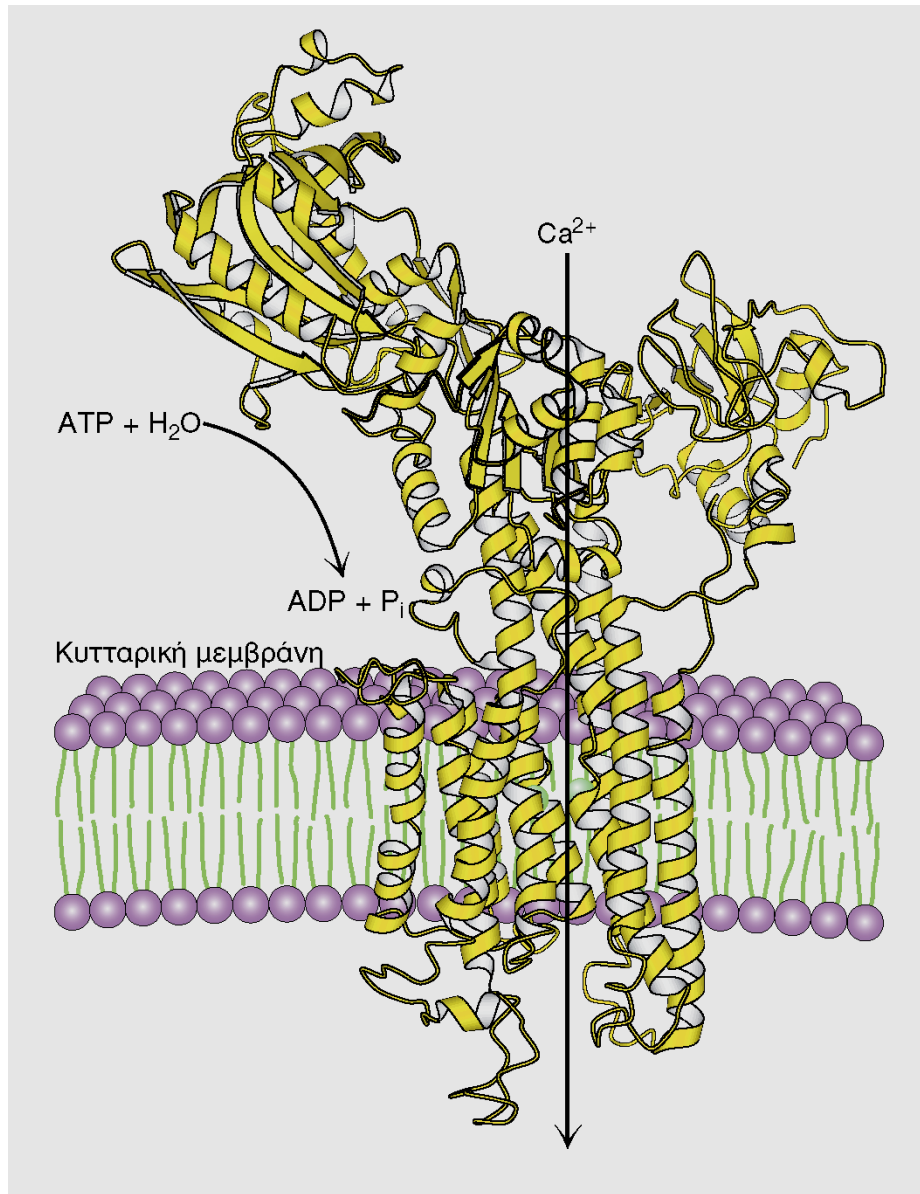
Βιταμίνη	Λειτουργία	Έλλειψη
A	Ρόλοι στην όραση, ανάπτυξη, αναπαραγωγή	Νυκταλωπία, βλάβη του κερατοειδούς χιτώνα, βλάβη του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού σωλήνα
D	Ρύθμιση του μεταβολισμού του ασβεστίου και του φωσφόρου	Ραχίτιδα (παιδιά): σκελετικές παραμορφώσεις, βλάβη στην ανάπτυξη Οστεομαλάκυνση (ενήλικοι): μαλακά, εύκαμπτα οστά
E	Αντιοξειδωτικό	Αναστολή της παραγωγής σπέρματος, αλλοιώσεις στους μύς και στα νεύρα (σπάνια)
K	Πήξη του αίματος	Υποδερμική αιμορραγία



ΕΙΚΟΝΑ 8.35 Δομές μερικών λιποδιαλυτών βιταμινών.



# Τα ένζυμα μετασχηματίζουν ενέργεια από μια μορφή σε άλλη



η ενέργεια των αντιδρώντων μετατρέπεται με μεγάλη αποτελεσματικότητα σε μια διαφορετική μορφή

π.χ.

στη φωτοσύνθεση η ενέργεια του φωτός μετατρέπεται σε ενέργεια χημικού δεσμού μέσω μιας βαθμίδωσης συγκέντρωσης

Ένα ένζυμο που μετασχηματίζει ενέργεια. Η ATPάση  $\text{Ca}^{2+}$  χρησιμοποιεί την ενέργεια υδρόλυσης της ATP για να μεταφέρει  $\text{Ca}^{2+}$  διά μέσου της μεμβράνης, παράγοντας μια βαθμίδωση συγκέντρωσης  $\text{Ca}^{2+}$

# Όλα τα ένζυμα ανήκουν σε έξι κατηγορίες ανάλογα με τον τύπο της αντίδρασης που καταλύουν

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.3** Έξι κύριες κατηγορίες ενζύμων.

Κατηγορία	Τύπος αντίδρασης	Παράδειγμα	Κεφάλαιο
1. Οξειδοαναγωγάσες	Οξείδωση-αναγωγή	Γαλακτική αφυδρογονάση	16
2. Μεταφοράσες	Μεταφορά ομάδας	Κινάση των μονοφωσφορικών νουκλεοζιτών (κινάση NMP	9
3. Υδρολάσες	Αντιδράσεις υδρόλυσης (μεταφορά λειτουργικών ομάδων στο νερό)	Χυμοθρυψίνη	9
4. Λυάσες	Πρόσθεση ή αφαίρεση ομάδων για τον σχηματισμό διπλών δεσμών	Φουμαράση	17
5. Ισομεράσες	Ισομερείωση (ενδομοριακή μεταφορά ομάδας)	Ισομεράση των φωσφορικών	16
6. Λιγάσες	Σύνδεση δύο υποστρωμάτων με δαπάνη την υδρόλυση της ATP	Συνθετάση του αμινοακυλο-tRNA	29

## Ένζυμα- Κατάταξη και Ονομασία

Κωδικ. αριθμός	Συστηματική ονομασία	Συνιστώμενη ονομασία	Αντίδραση που Καταλύουν
1.	Οξειδορεδουκτάσες (οξειδωση-αναγωγή)		
1.1.	Δρουν σε ομάδες δότες =CH-OH		
1.1.1.	Έχουν αποδέκτη το NAD(P)		
1.1.1.1	Αλκοόλη : NAD οξειδορεδουκτάση	Αφυδρογονάση αλκοόλης	αλκοόλη + NAD $\rightleftharpoons$ αλδεΐδη ή κετόνη + NADH
1.1.3.	Έχουν αποδέκτη το οξυγόνο		
1.1.3.4		Οξειδάση γλυκόζης	$\beta$ -D-γλυκόζη + O <sub>2</sub> $\rightleftharpoons$ D-γλυκονο-δ-λακτόζη + H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

Κάθε ένζυμο, εκτός από τη συστηματική και **κοινή ονομασία** του έχει και έναν **κωδικό αριθμό**, που αποτελείται από τέσσερις επιμέρους αριθμούς, παράδειγμα, το ένζυμο (γαλακτική αφυδρογονάση) που καταλύει την αντίδραση μετατροπής του πυροσταφυλικού σε γαλακτικό, κατά την αντίδραση



πυροσταφυλικό οξύ + NADH

*γαλακτική αφυδρογονάση*



γαλακτικό οξύ + NAD<sup>+</sup>

έχει τον εξής κωδικό αριθμό : 1.1.1.27, επειδή

1. Είναι οξειδοαναγωγή

1.1. Δρα σε =CH-OH (δότης H)

1.1.1. Δέκτης του H είναι το NAD<sup>+</sup> και

1.1.1.27. σαν υπόστρωμα το γαλακτικό οξύ, έχει αύξοντα αριθμό 27, στο σύνολο των υποστρωμάτων της αφυδρογονάσης.

## Ένζυμα- Κατάταξη και Ονομασία

2.	Τρανσφεράσες ή μεταφοράσες (Μεταφορά ομάδας)		
2.1.	Μεταφορά ομάδων ενός ατόμου άνθρακα		
2.1.2.	Υδροξυ-μεθυλο τρανσφεράσες και φορμυλο-τρανσφεράσες		
2.1.2.1	L-σερίνη : Τετραϋδρο-φολικό 5,10- υδροξυ-μεθυλο-τρανσφεράση	Υδροξυ-μεθυλο- τρανσφεράση σερίνης	L-σερίνη + τετραϋδρο-φολικό ⇌ γλυκίνη + 5,10-μεθυλενο- τετραϋδρο-φολικό
2.6.	Εχουν αποδέκτη το οξυγόνο		
2.6.1.	Μεταφορά ομάδων που περιέχουν άζωτο		
2.6.1.1	L-ασπαραγινικό: β-κετογλουταρικό αμινο-τρανσφεράση	Αμινο-τρανσφεράση ασπαραγινικού	L-ασπαραγινικό + β- κετογλουταρικό ⇌ οξαλοξικό + L-γλουταμινικό

## Ένζυμα- Κατάταξη και Ονομασία

3.	Υδρολάσες (υδρόλυση)		
3.1.	Υδρολύουν εστερικούς δεσμούς		
3.1.1.	Υδρολάσες καρβοξυλικών εστέρων		
3.1.1.7.	Ακετυλο-χολίνη ακετυλο-υδρολάση	Ακετυλο- χολινεστεράση	Ακετυλο-χολίνη + H <sub>2</sub> O ⇌ χολίνη + οξικό
3.1.3.	Υδρολάσες φωσφορικών μονοεστέρων		
3.1.3.9		Φωσφατάση 6- Φωσφογλυκόζης	D-6-φωσφο-γλυκόζη + H <sub>2</sub> O ⇌ D-γλυκόζη + H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>



## Ένζυμα- Κατάταξη και Ονομασία

4.	<b>Λυάσες</b>	(πρόσθεση ή αφαίρεση ομάδων για σχηματισμό διπλών δεσμών)	
4.1.	C=C λυάσες		
4.1.1.	Καρβοξυλυάσες		
4.1.1.1.	β-κετο-οξυ-καρβοξυλάση	<b>Αποκαρβοξυλάση πυροσταφυλικού</b>	β-κετο-οξύ $\rightleftharpoons$ αλδεΐδη + CO <sub>2</sub>
4.1.2.	Αλδεΐδο-λυάσες		
4.1.2.7.	1-φωσφο-κετόζη αλδεΐδο-λυάση	<b>Αλδολάση</b>	1-φωσφο-κετόζη $\rightleftharpoons$ φωσφο-διυδροξυ-ακετόνη + αλδεΐδη
5.	<b>Ισομεράσες</b>	(Ενδομοριακή μεταφορά ομάδων)	
5.1.	Ρακεμάσες και επιμεράσες		
5.1.3.	Δρουν σε υδατάνθρακες		
5.1.3.1.	D-5-φωσφοριβουλόζη 3 επιμεράση	<b>Επιμεράση φωσφοριβουλόζης</b>	D-5-φωσφο-ριβουλόζη $\rightleftharpoons$ D-5-φωσφοξυλουλόζη

## Ένζυμα- Κατάταξη και Ονομασία

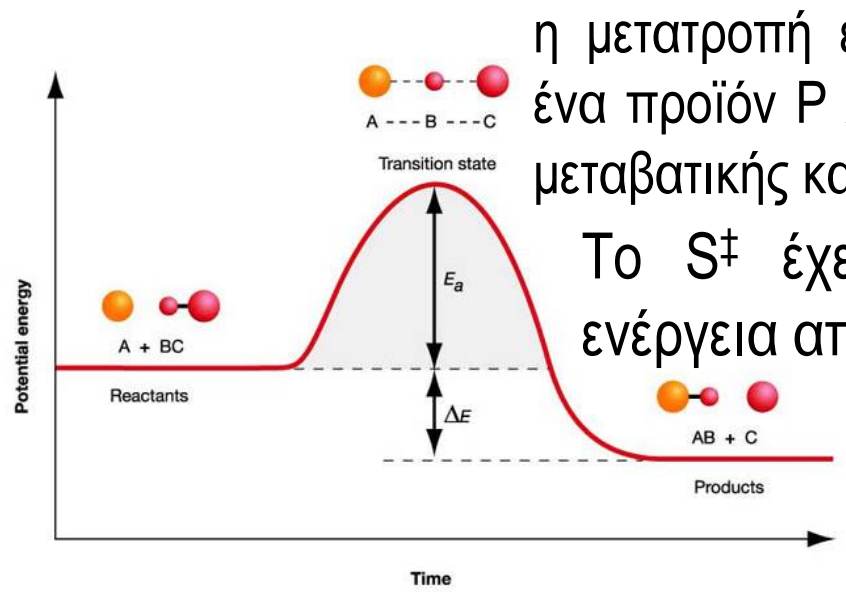
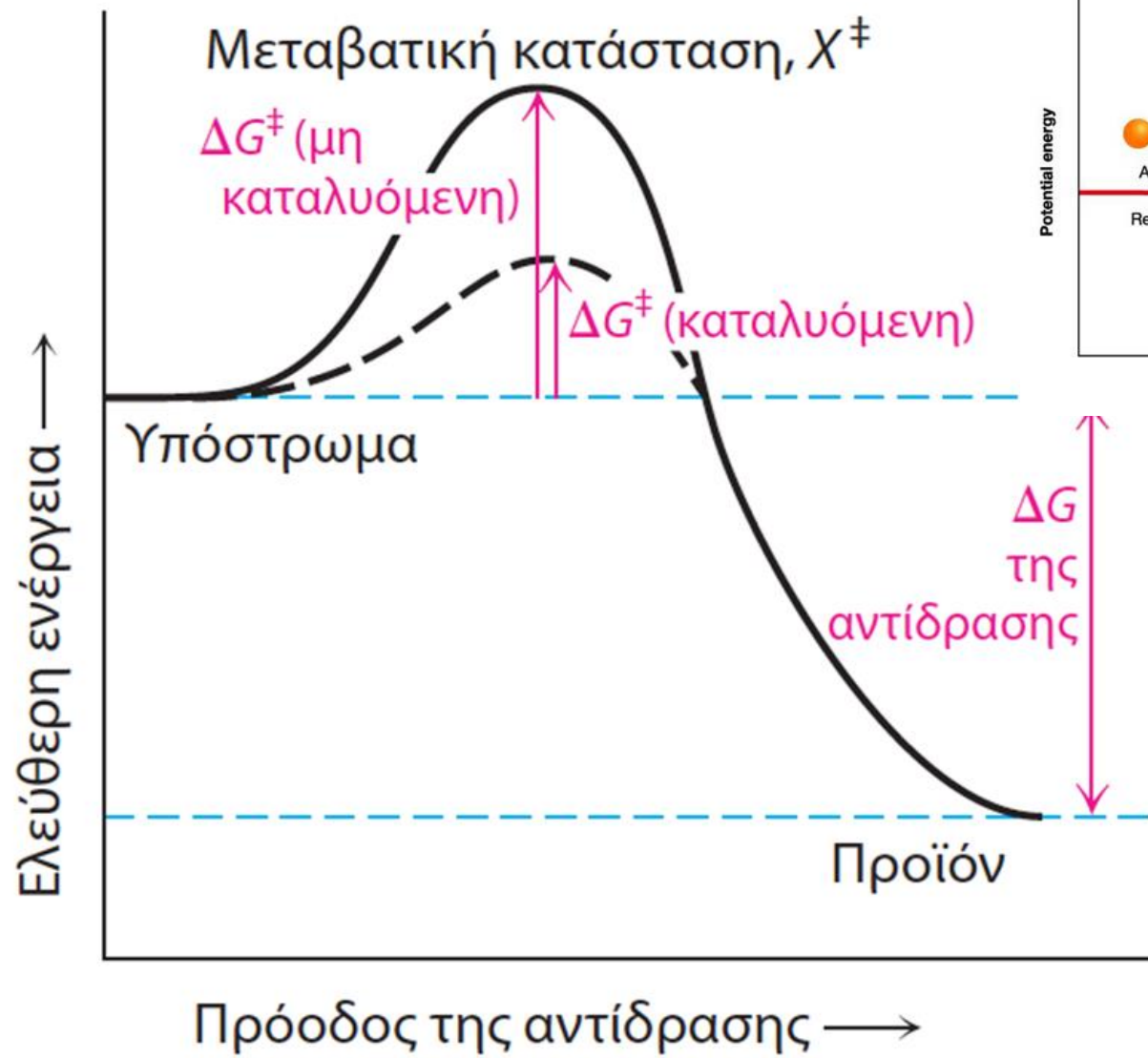
6.	Λιγάσες	(Σύνδεση δυο υποστρωμάτων)	
6.1.	Σχηματίζουν δεσμό C-O		
6.1.1.	Αμινοξυ-RNA λιγάση		
6.1.1.1.	L-τυροσίνη : tRNA λιγάση	Συνθάση τυροζυλο-tRNA	$ATP + L\text{-τυροσίνη} + tRNA \rightleftharpoons$ $AMP + \text{πυροφωσφορικό} + L\text{-τυροζυλο-tRNA}$

Ένα ένζυμο **δεν μπορεί να μεταβάλει** τους νόμους της  
θερμοδυναμικής

άρα δεν μπορεί να μεταβάλει την ισορροπία μιας χημικής αντίδρασης

μπορεί όμως **σταθεροποιώντας τις μεταβατικές καταστάσεις**  
να μειώσει την **ενέργεια ενεργοποίησης**  
άρα να επιταχύνει τον χρόνο αποκατάστασης της ισορροπίας

# Ενέργεια ενεργοποίησης και μεταβατικές καταστάσεις

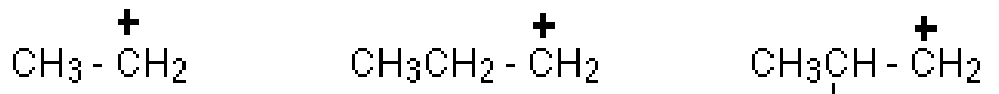


η μετατροπή ενός υποστρώματος S σε ένα προϊόν P λαμβάνει χώρα μέσω μιας μεταβατικής κατάστασης  $S^\ddagger$ .

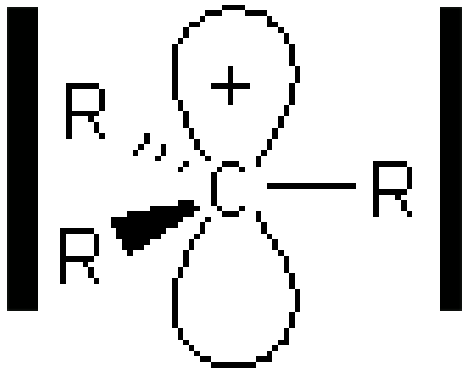
Το  $S^\ddagger$  έχει υψηλότερη ελεύθερη ενέργεια από ότι το S ή το P

Η διαφορά της ελεύθερης ενέργειας μεταξύ της μεταβατικής κατάστασης και του υποστρώματος καλείται ελεύθερη ενέργεια ενεργοποίησης κατά Gibbs **ενέργεια ενεργοποίησης  $\Delta G^\ddagger$**

# Ενδιάμεσα προϊόντα του άνθρακα = μεταβατικές καταστάσεις

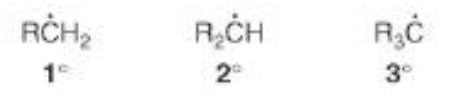


Το καρβοκατιόν έχει ένα  $sp^2$  υβριδικό τροχιακό με ένα τριγωνικό επίπεδο μοριακό σχήμα.

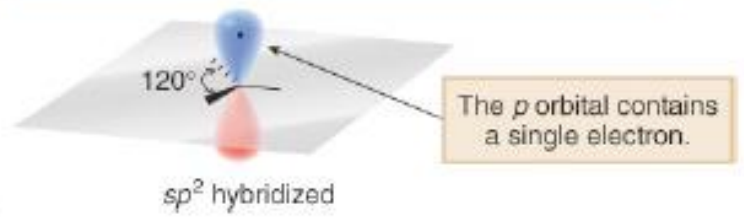


## Ελεύθερες ρίζες άνθρακα

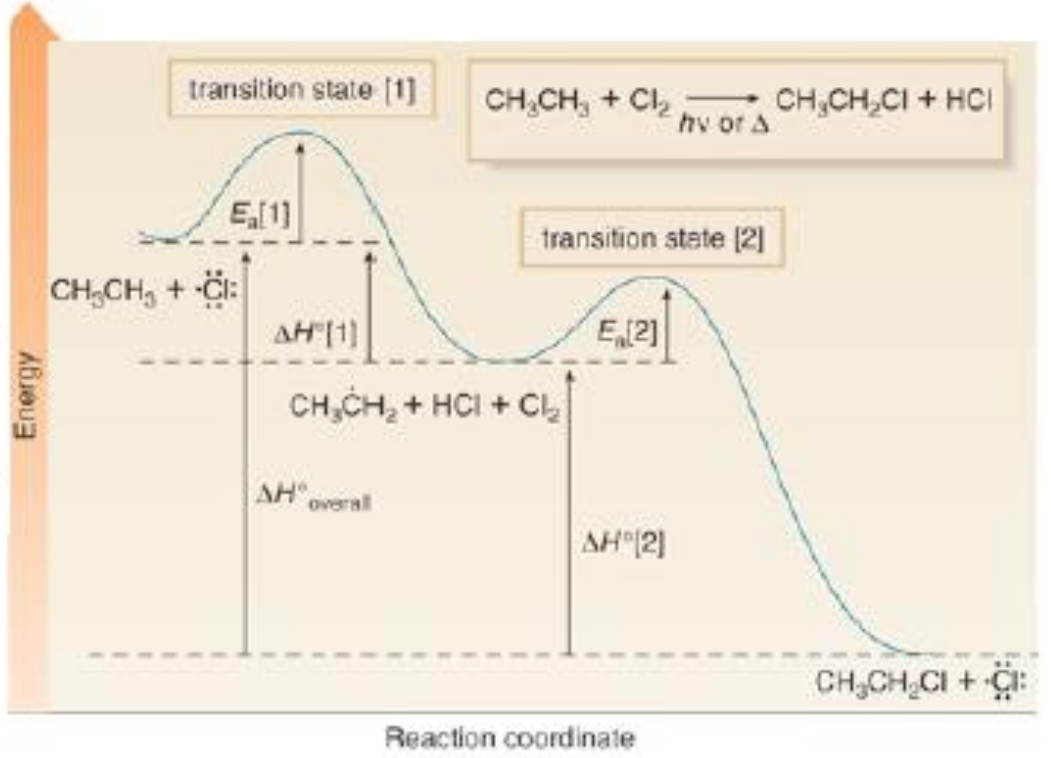
### Classification of carbon radicals



### The trigonal planar geometry of a carbon radical

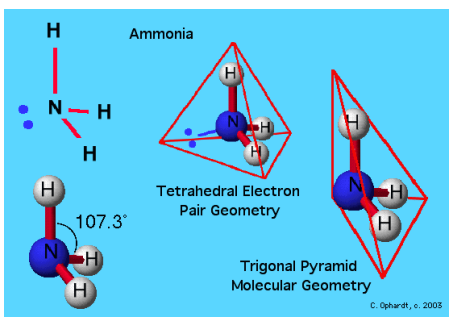


**Figure 13.4** Energy diagram for the propagation steps in the chlorination of ethane



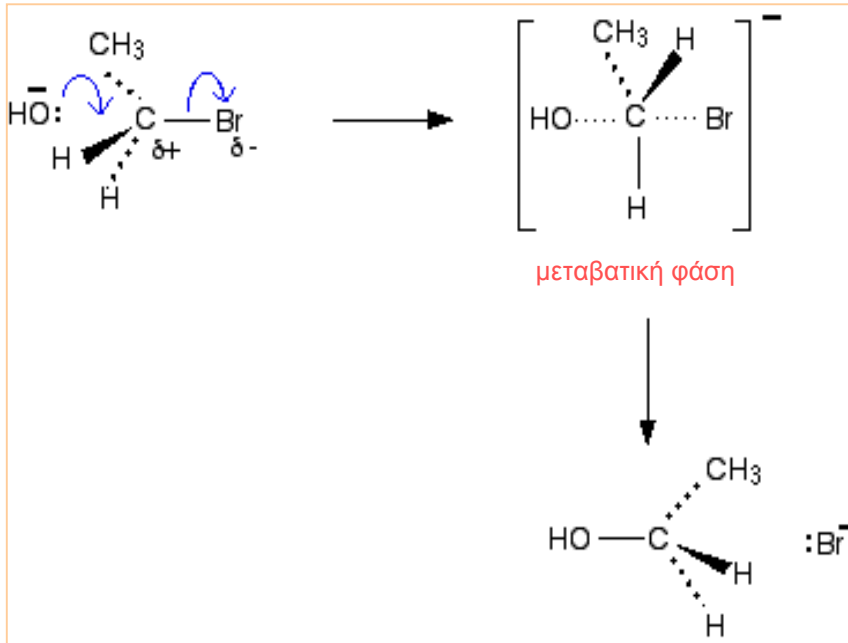
- Because radical halogenation consists of two propagation steps, the energy diagram has two energy barriers.
- The first step is rate-determining because its transition state is at higher energy.
- The reaction is exothermic because  $\Delta H^\circ_{\text{overall}}$  is negative.

Καρβανιόν είναι ένα ανιόν στο οποίο ο άνθρακας έχει ένα ελεύθερο ζεύγος ηλεκτρονίων και ασκεί αρνητικό φορτίο κανονικά και τριγωνική γεωμετρική πυραμίδα.





# Πυρηνόφιλοι και Ηλεκτρονιόφιλοι μηχανισμοί



"SN" σημαίνει νουκλεόφιλο (δότης e<sup>-</sup>)

Τα βελάκια συμβολίζουν που πηγαίνουν τα ηλεκτρόνια. Ορίστε ο μηχανισμός για την αλκαλική υδρόλυση του μεθυλικού βρωμίου από ανιόν υδροξυλίου.

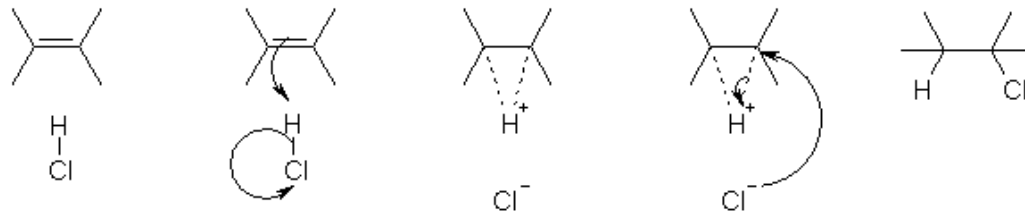
Τα πυρηνόφιλα είναι χημικά είδη που είναι πλούσια σε ηλεκτρόνια (ίσως έχουν μονά ζευγάρια) και αναζητούν θετικό φορτίο (ο πυρήνας να είναι +). Για παράδειγμα, μπορεί να είναι ανιόντα ή το δ-άκρο ενός πολικού μορίου.

OH<sup>-</sup> , H<sub>2</sub>O και ROH.

SH<sup>-</sup> , H<sub>2</sub>S και RSH.

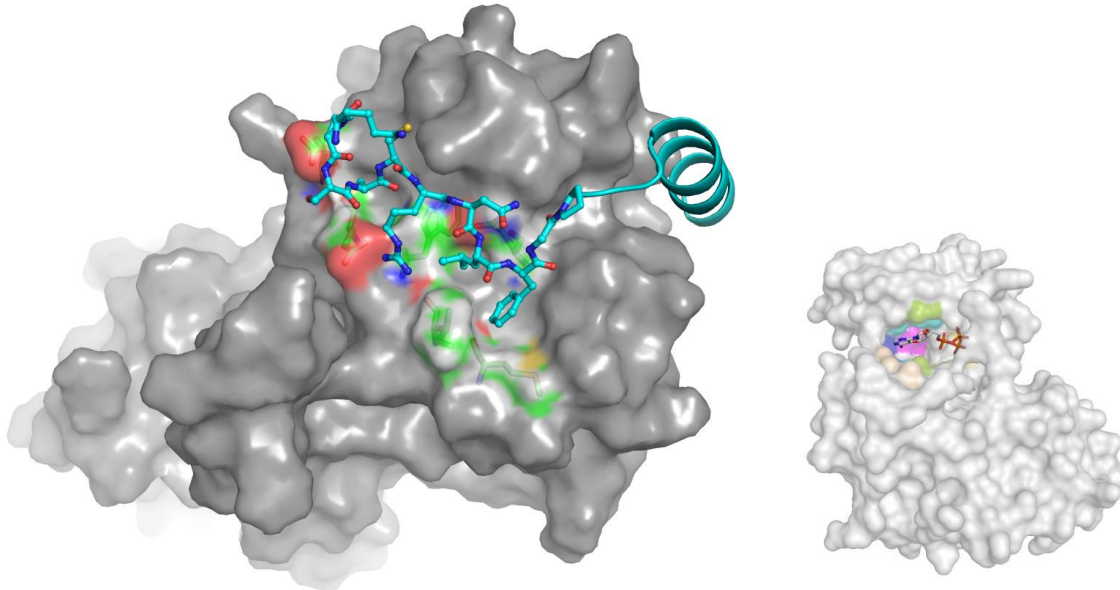
NH<sub>3</sub> , RNH<sub>2</sub> , R<sub>2</sub>NH , R<sub>3</sub>N και R=NR.

Το αντίθετο από ένα πυρηνόφιλο είναι ένα ηλεκτρονιόφιλο, το οποίο έχει έλλειμμα ηλεκτρονίων και γι' αυτό ψάχνει αρνητικό φορτίο (π.χ. π δεσμούς). Αυτά μπορεί να είναι κατιόντα ή το δ<sup>+</sup>άκρο ενός πολικού μορίου. H<sup>+</sup>, NO<sub>2</sub><sup>+</sup>.

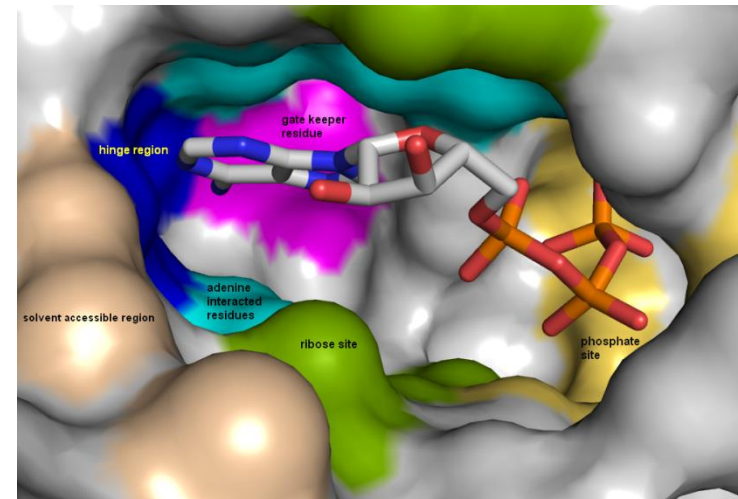
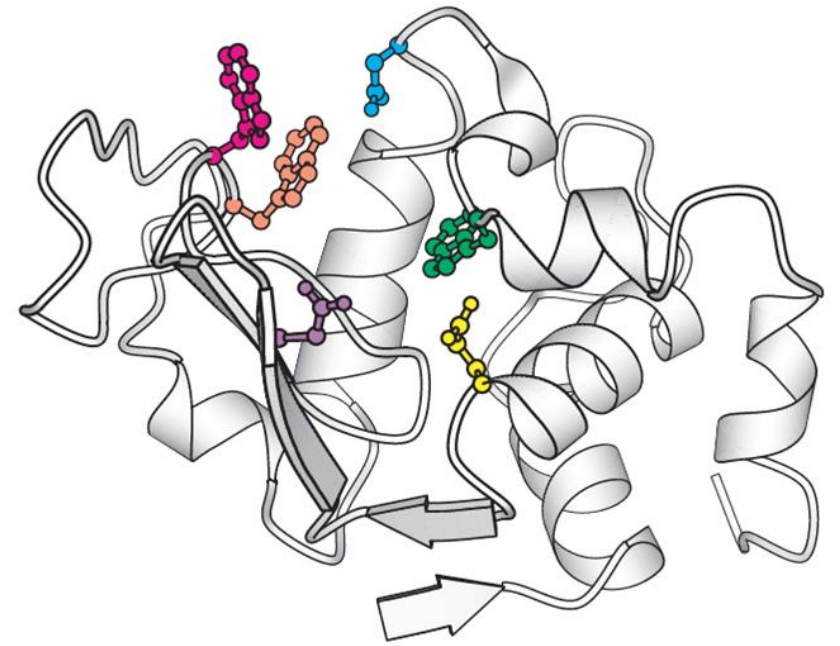


Το μεγαλύτερο μέρος της καταλυτικής ισχύος των ενζύμων πηγάζει από το ότι φέρνουν τα υποστρώματά τους κοντά σε ευνοϊκό προσανατολισμό για να προάγουν το σχηματισμό των μεταβατικών καταστάσεων μέσα σε σύμπλοκα ενζύμου-υποστρώματος (ES)

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

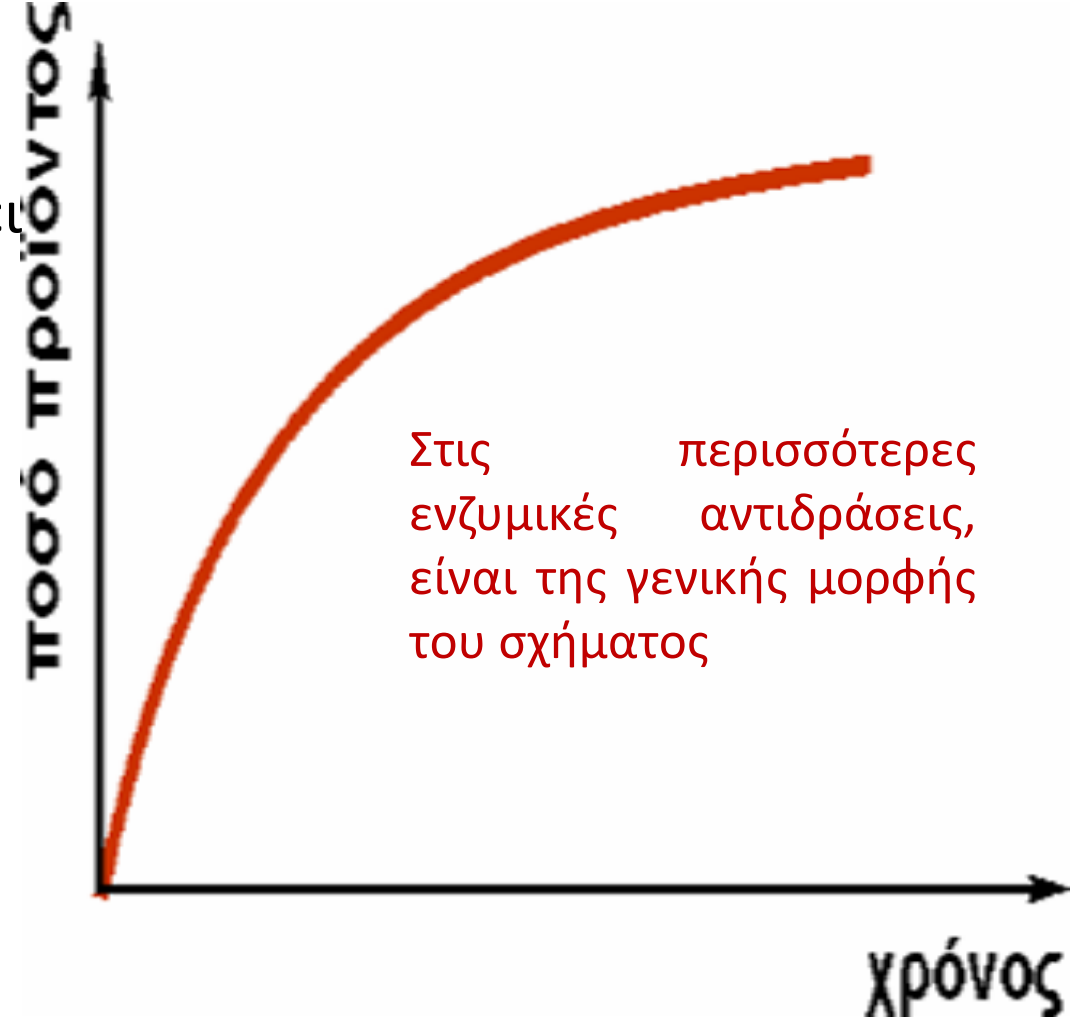


(A)



# Κινητική ενζύμων

Μορφή καμπύλης παραγωγής προϊόντος συναρτήσει του βαθμού προόδου της αντίδρασης (χρόνος).



**Η ταχύτητα μειώνεται συναρτήσει του χρόνου !**

αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι :

- τα προϊόντα της αντίδρασης αναστέλλουν το ένζυμο
- ο βαθμός κορεσμού του ενζύμου από το υπόστρωμα μειώνεται πιθανώς λόγω μείωσης της συγκέντρωσης του υποστρώματος συναρτήσει του βαθμού προόδου της αντίδρασης
- η αντίστροφη πορεία της αντίδρασης γίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό λόγω της αύξησης της συγκέντρωσης των προϊόντων κλπ.

# Κινητική ενζύμων

Στην χημική ταχύτητα αντιδράσεων ισχύει:  $S \rightarrow P$  με ταχύτητα  $V_1 = k_1[S]$

αύξηση (συγκέντρωση) του αντιδρώντος (S) → αυξάνει ο ρυθμός παραγωγής του προϊόντος (P)

**Η πράξη δεν επιβεβαιώνει το παραπάνω στις ενζυμικές αντιδράσεις**

**Στις ενζυμικές αντιδράσεις ακολουθείται κινητική κορεσμού.**

Σε χαμηλές [S],

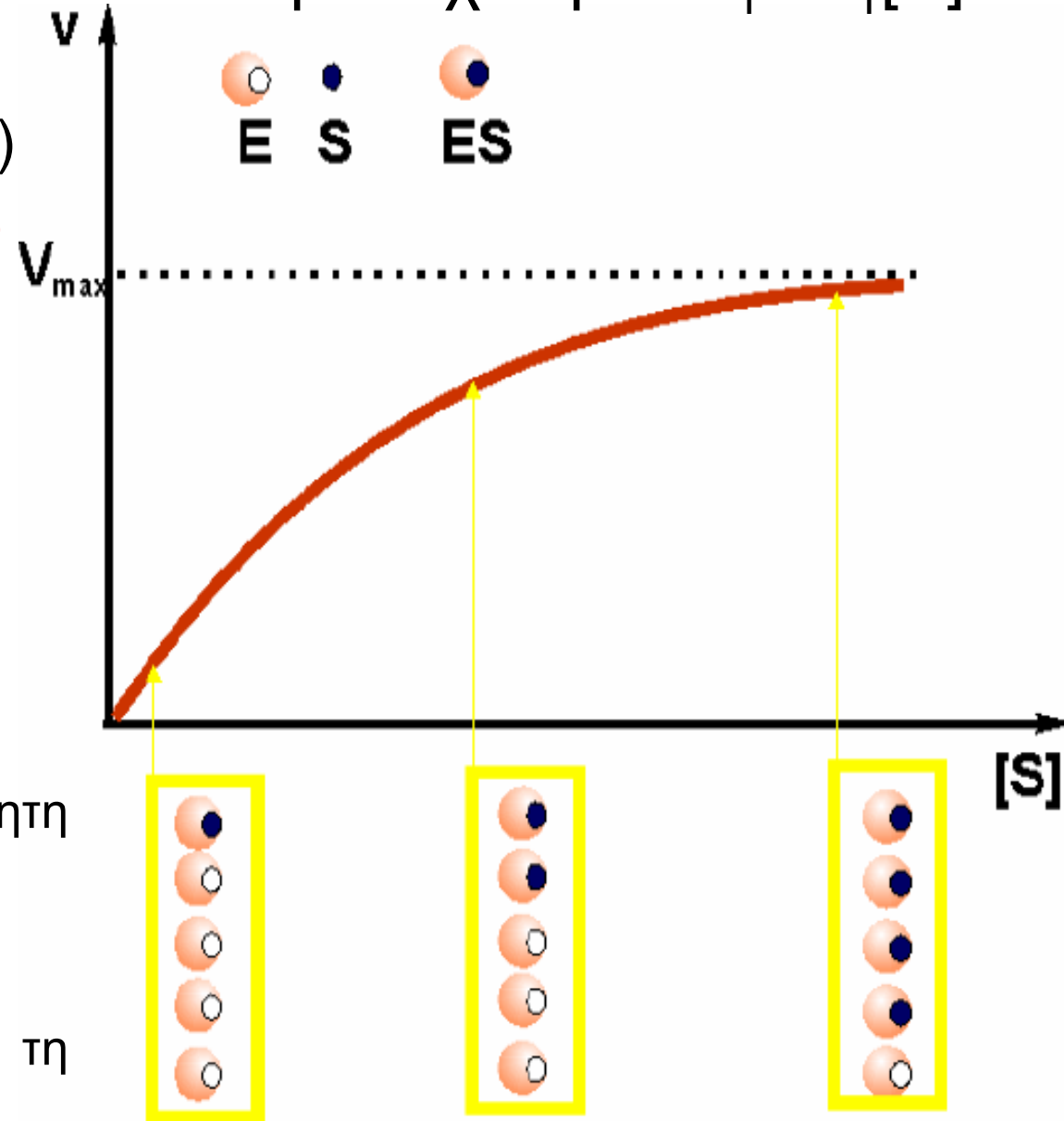
η V εξαρτάται τόσο από τη [S] όσο και από την [E]

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]

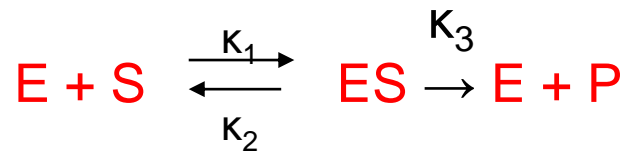
Δηλαδή, σε υψηλές τιμές [S],

το E έχει κορεσθεί από το S και η v έχει αποκτήσει τη μέγιστη τιμή της: το  $V_{max}$



## Εξήγηση της Κινητικής των ενζυμικών αντιδράσεων

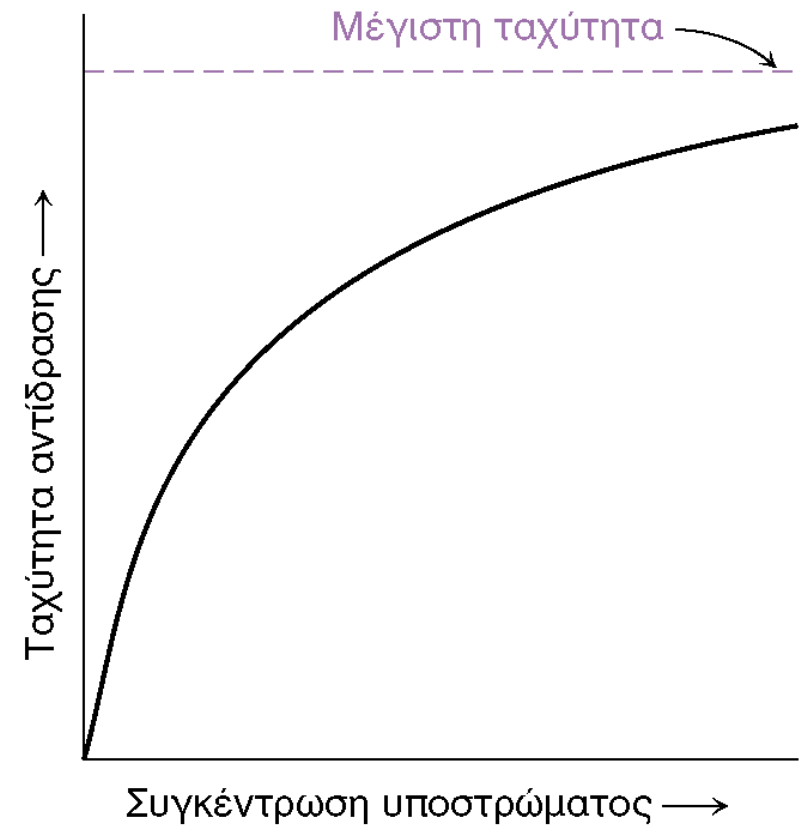
Το 1902, οι Brown και Henri πρότειναν ότι το ένζυμο δημιουργεί αρχικά ένα σύμπλοκο με το υποστρώμα, το οποίο διασπάται στη συνέχεια σε ένζυμο και στα προϊόντα της αντίδρασης (P)



όπου οι  $k_1$ ,  $k_2$  και  $k_3$  σταθερές ταχύτητας, με διαστάσεις  $M^{-1} \text{ sec}^{-1}$  για την  $k_1$  και  $\text{sec}^{-1}$  για τις  $k_2$  και  $k_3$

**Άρα η ταχύτητα εξαρτάται (πραγματικά) από την συγκέντρωση του 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.

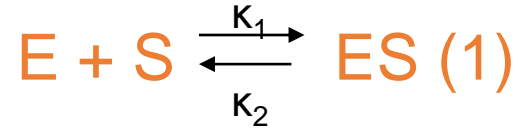
## Κινητική ενζύμων

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 S, παραμένει σε ισορροπία και



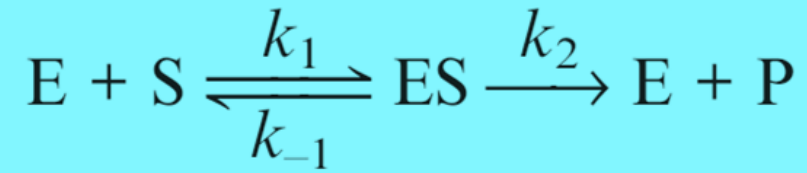
οποιαδήποτε επίδραση της αντίδρασης  $ES \xrightarrow{k_3} E + P \quad (2)$  στην (1), θεωρείται αμελητέα.

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  $k_1 \gg k_3$ ).

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



Η υπόθεση της σταθερής κατάστασης διευκολύνει την περιγραφή της ενζυμικής κινητικής



Σταθερά Michaelis:

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

Επειδή έχουμε αποδεικτεί ότι  $k_{-1}$  είναι πολύ μεγαλύτερη της  $k_2$

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

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



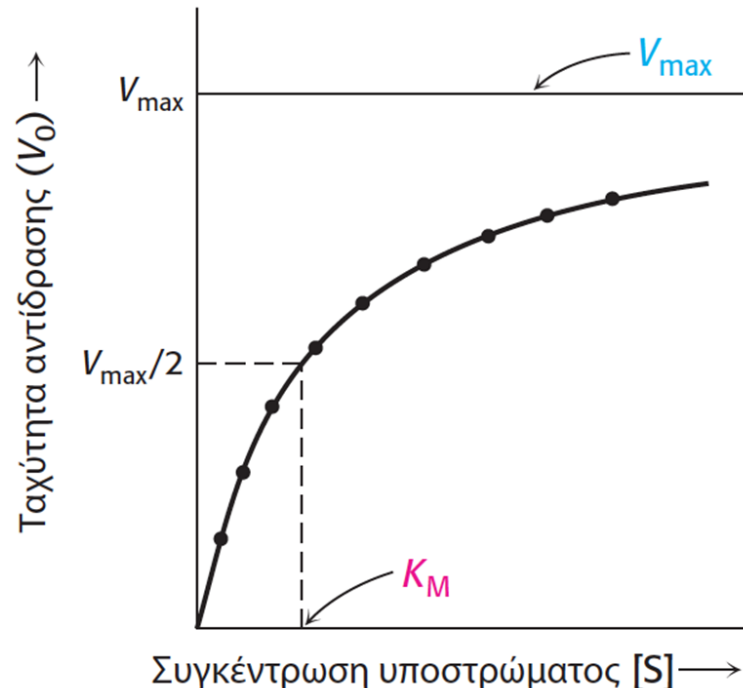
# Η υπόθεση της σταθερής κατάστασης διευκολύνει την περιγραφή της ενζυμικής κινητικής

□ 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  $V_{\max}/2$ .

# 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
$\beta$ -Γαλακτοζιτάση	Λακτόζη	4000
Απαμινάση της θρεονίνης	Θρεονίνη	5000
Ανθρακική ανυδράση	CO <sub>2</sub>	8000
Πενικιλινάση	Βενζυλοπενικιλίνη	50
Πυροσταφυλική καρβοξυλάση	Πυροσταφυλικό	400
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1000
	ATP	60
Συνθετάση του αργινινο-tRNA	Αργινίνη	3
	tRNA	0,4
	ATP	300

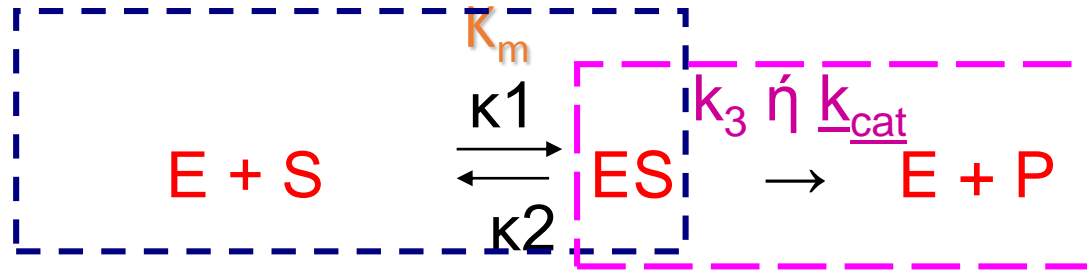
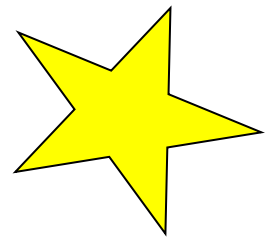
## Οι τιμές $k_{cat}$ και $V_{max}$ είναι σημαντικά χαρακτηριστικά του ενζύμου

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

$k_{cat} = V_{max}/[E_t]$  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  $1-10^7$

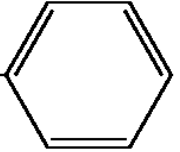
Σπουδαιότητα της  $K_m$  και της  $k_{cat}$  στην κατάλυση

ΤΟ κριτήριο είναι το  $k_{cat}/K_m$

Η τιμή του λόγου  $k_{cat}/K_m$  δεν μπορεί να υπερβεί το  $10^9$  λόγο ορίων διάχυσης

Φυσικός νόμος!

**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.7** Προτιμήσεις της χυμοθρυψίνης για υποστρώματα.

Αμινοξύ στον εστέρα	Πλευρική αλυσίδα αμινοξέος	$k_{cat}/K_M$ ( $s^{-1} M^{-1}$ )
Γλυκίνη	—H	$1,3 \times 10^{-1}$
Βαλίνη	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ \text{—CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	2,0
Νορβαλίνη	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	$3,6 \times 10^2$
Νορλευκίνη	—CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	$3,0 \times 10^3$
Φαινυλαλανίνη	—CH <sub>2</sub> — 	$1,0 \times 10^5$

Πηγή: Κατά A. Fersht, *Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding* (W. H. Freeman and Company, 1999), Table 7.3.

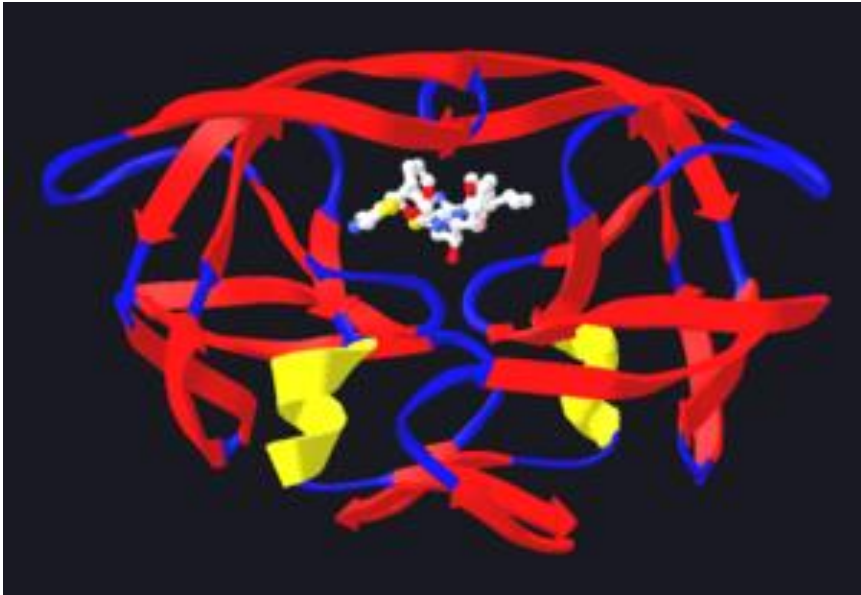
**ΠΙΝΑΚΑΣ 8.8** Ένζυμα των οποίων ο λόγος  $k_{cat}/K_M$  πλησιάζει την ελεγχόμενη από τη διάχυση ταχύτητα της συνάντησης.

Ένζυμο	$k_{cat}/K_M$ ( $s^{-1}M^{-1}$ )
Ακετυλοχολινεστεράση	$1,6 \times 10^8$
Ανθρακική ανυδράση	$8,3 \times 10^7$
Καταλάση	$4 \times 10^7$
Κροτωνάση	$2,8 \times 10^8$
Φουμαράση	$1,6 \times 10^8$
Ισομεράση των φωσφορικών τριοζών	$2,4 \times 10^8$
$\beta$ -Λακταμάση	$1 \times 10^8$
Δισμουτάση του σουπεροξειδίου	$7 \times 10^9$

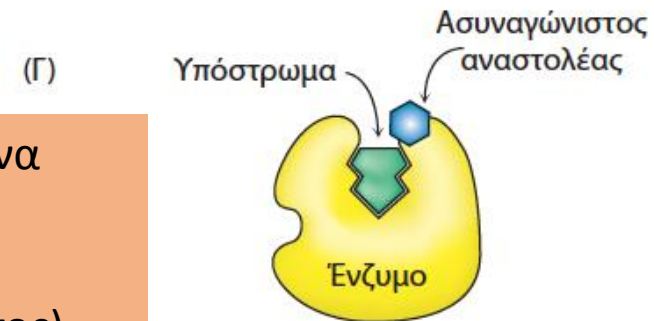
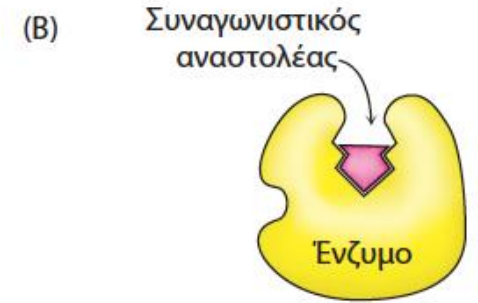
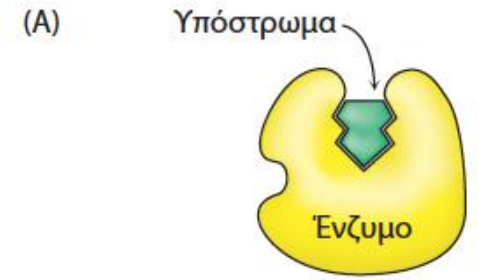
Πηγή: Κατά A. Fersht, *Structure and Mechanism in Protein Science: A Guide to Enzyme Catalysis and Protein Folding* (W. H. Freeman and Company, 1999), Table 4.5.



# γενικότερα Παρεμποδιστές

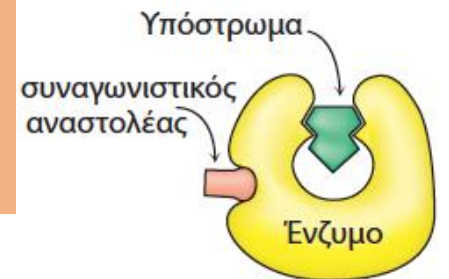


A) Συναγωνιστικός (ανταγωνιστικούς παρεμποδιστές) αναστολέας. Ένα μόριο με παρόμοιο σχήμα και χημεία με το υπόστρωμα συναγωνίζεται για το ενεργό κέντρο του ενζύμου και αποτελεσματικά μειώνει την συγκέντρωση των διαθέσιμων ενζύμων. Συνήθως είναι αναστρέψιμο



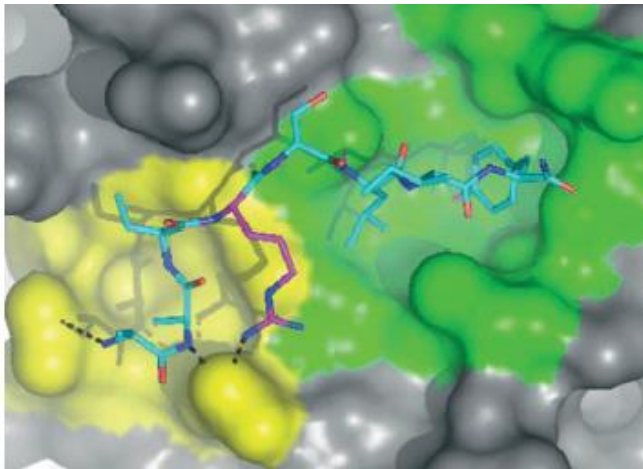
B) Ασυναγώνιστος αναστολέας ένα μόριο που προσδένεται μόνο παρουσία του υποστρώματος (σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος)

B) Μη συναγωνιστικός αναστολέας ένα μόριο που εμποδίζει την πρόσδεση του υποστρώματος χωρίς να προσδένεται στο ίδιο σημείο του ενζύμου με το υπόστρωμα



Η HIV πρωτεάση σε ένα σύμπλοκο με τον παρεμποδιστή της [ritonavir](#). Η δομή της πρωτεάσης φαίνεται με τις κόκκινες, μπλε και κίτρινες ταινίες, ενώ ο παρεμποδιστής σαν τη μικρότερη δομή στο κέντρο που αποτελείται από μπάλες και μπαστούνια

σχεδιαστικές αρχές εφαρμοσμένες σε παρεμποδιστές της κυκλίνης A2.





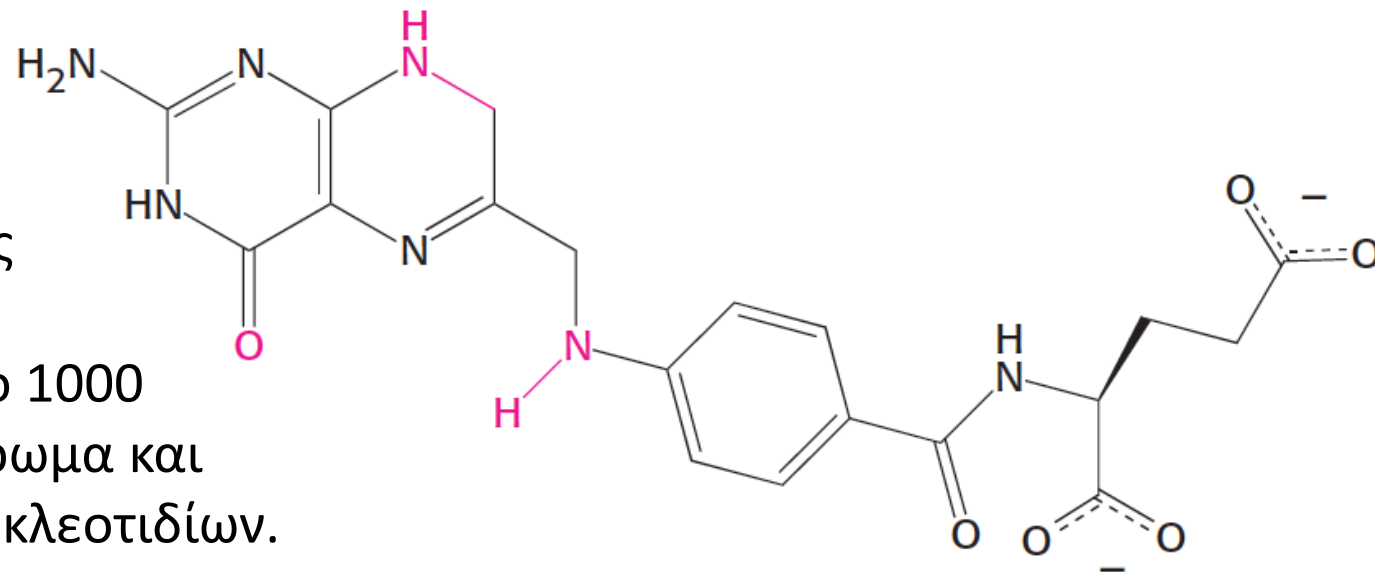
## Μεταβολές στην $K_M$ μπορεί να έχουν φυσιολογικές συνέπειες

- ❑ 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.

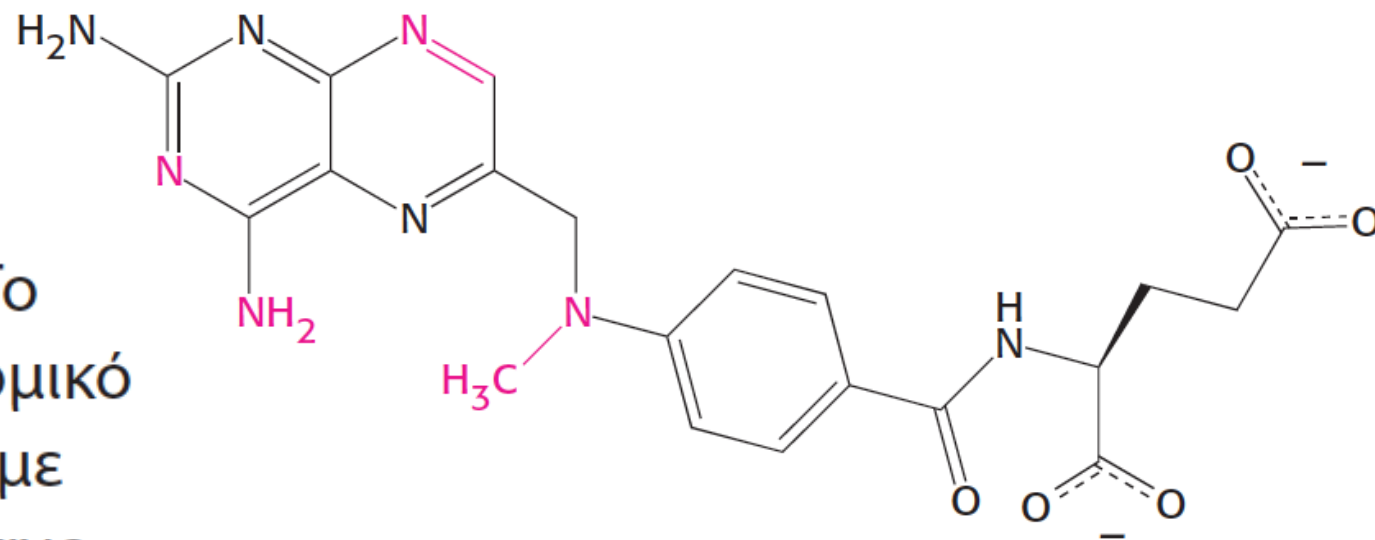


**Παρεμποδιστές:** Ουσίες που μοιάζουν (δομή στον χώρο-) με τα φυσικά υποστρώματα, δρουν ως αναστολείς

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.



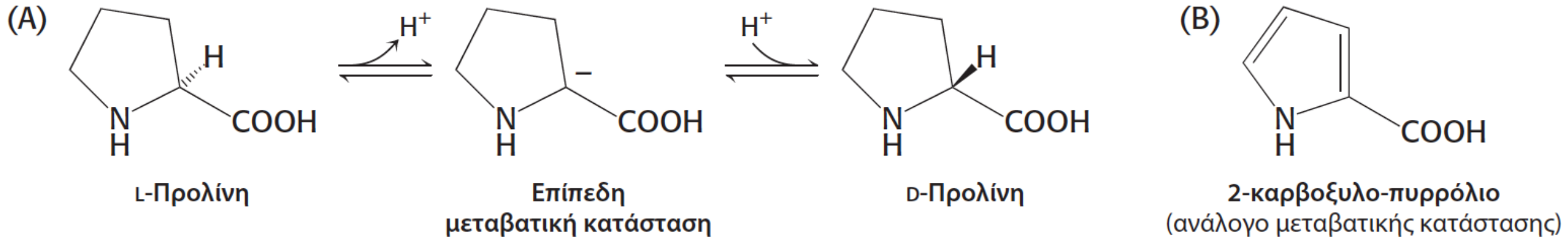
Διυδροφυλλικό



Μεθοτρεξάτη

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

Ανάλογα της μεταβατικής κατάστασης είναι ισχυροί αναστολείς των ένζυμων

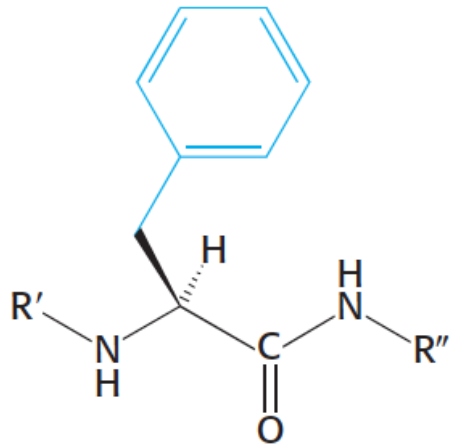


Το 2-καρβοξυλο-πυρρόλιο δένεται στην ρακεμάση 160 φορές ισχυρότερα από την προλίνη άρα είναι ισχυρός αναστολέας

# Μη αντιστρεπτοί αναστολείς ένζυμων

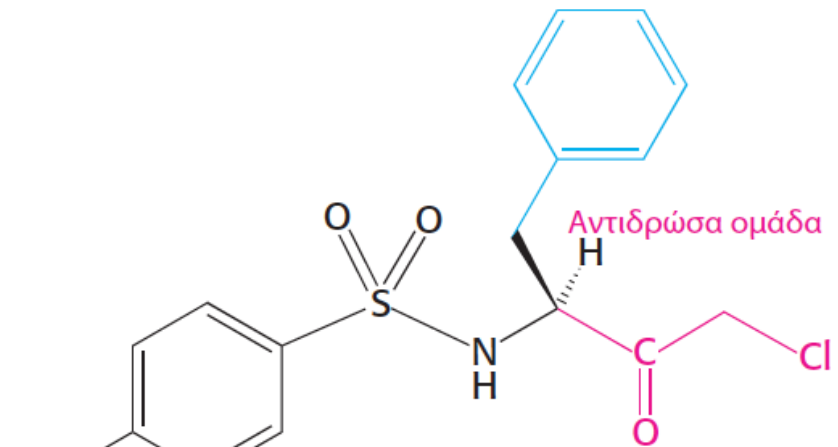
Συνδέονται ομοιοπολικά με το ένζυμο και το αναστέλλουν μόνιμα

(A)



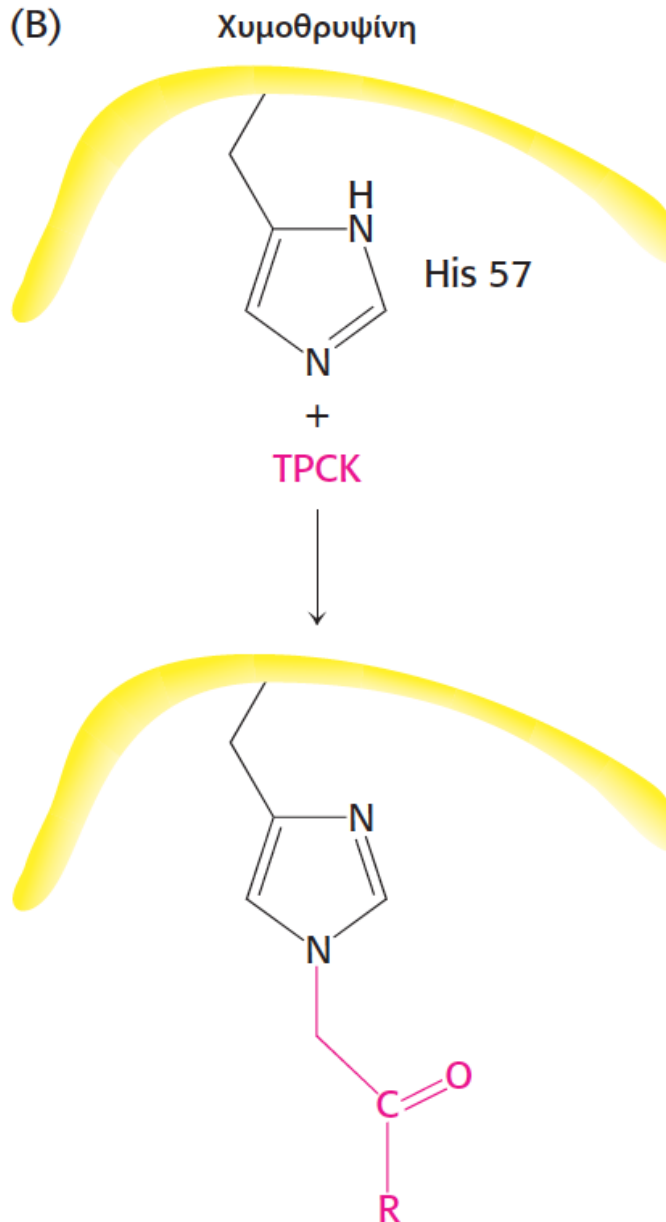
Φυσικό υπόστρωμα για τη χυμοθρυψίνη

Ομάδα εξειδίκευσης



Τοσυλο-L-φαινυλαλανινο-χλωρομεθυλο-κετόνη (TPCK)

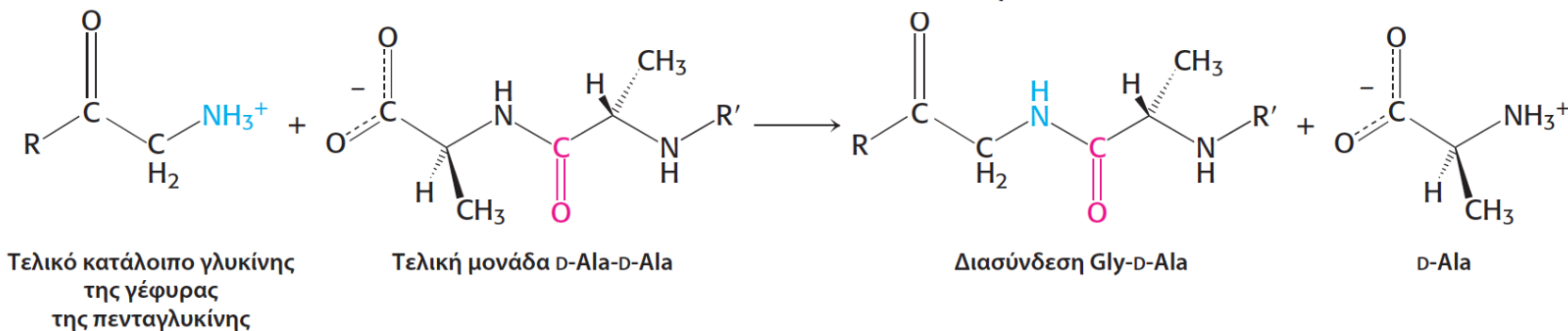
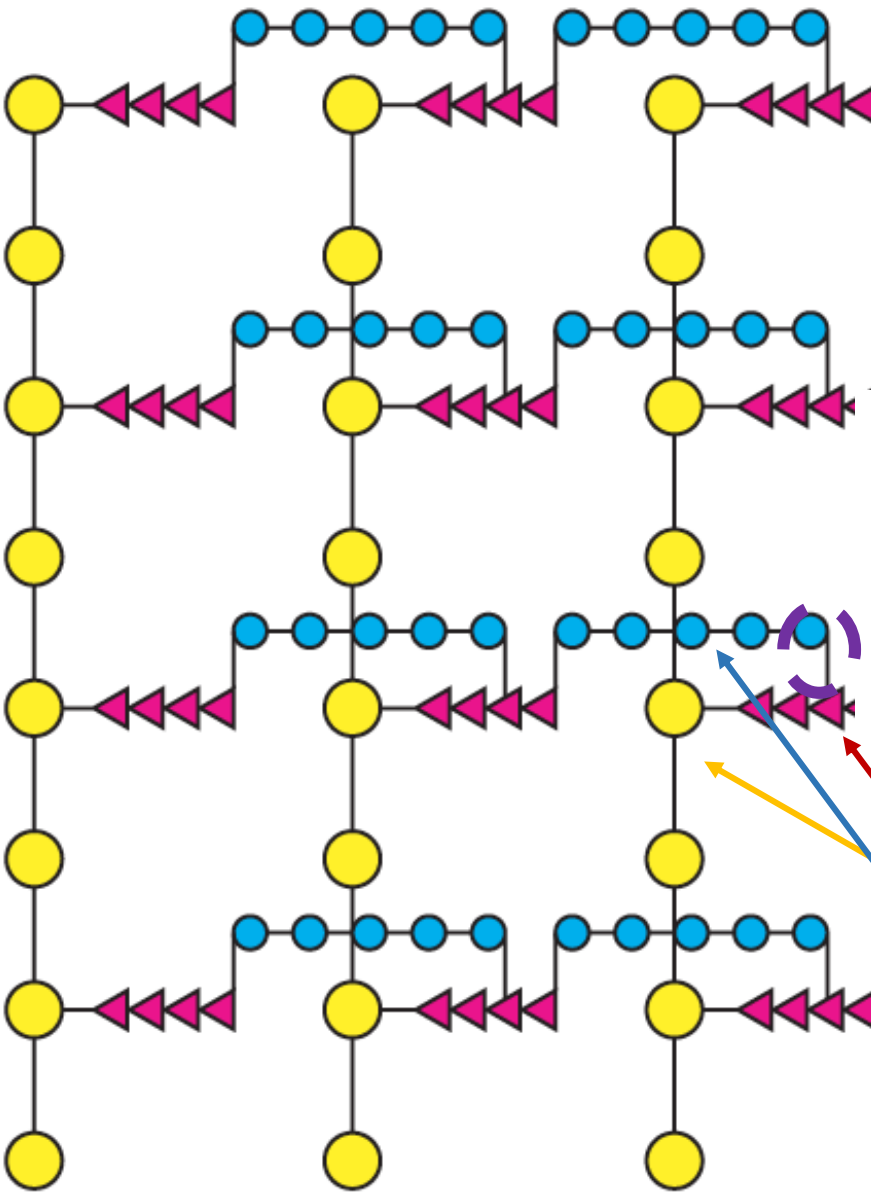
(B)



**Εικόνα 8.23 Σήμανση συγγένειας.** (A) Η τοσυλο-L-φαινυλαλανινο-χλωρομεθυλο-κετόνη (TPCK) είναι ένα ενεργό ανάλογο του κανονικού υποστρώματος της χυμοθρυψίνης. (B) Η TPCK προσδένεται στο ενεργό κέντρο της χυμοθρυψίνης και τροποποιεί ένα απαραίτητο κατάλοιπο ιστοιδίνης.

# 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.

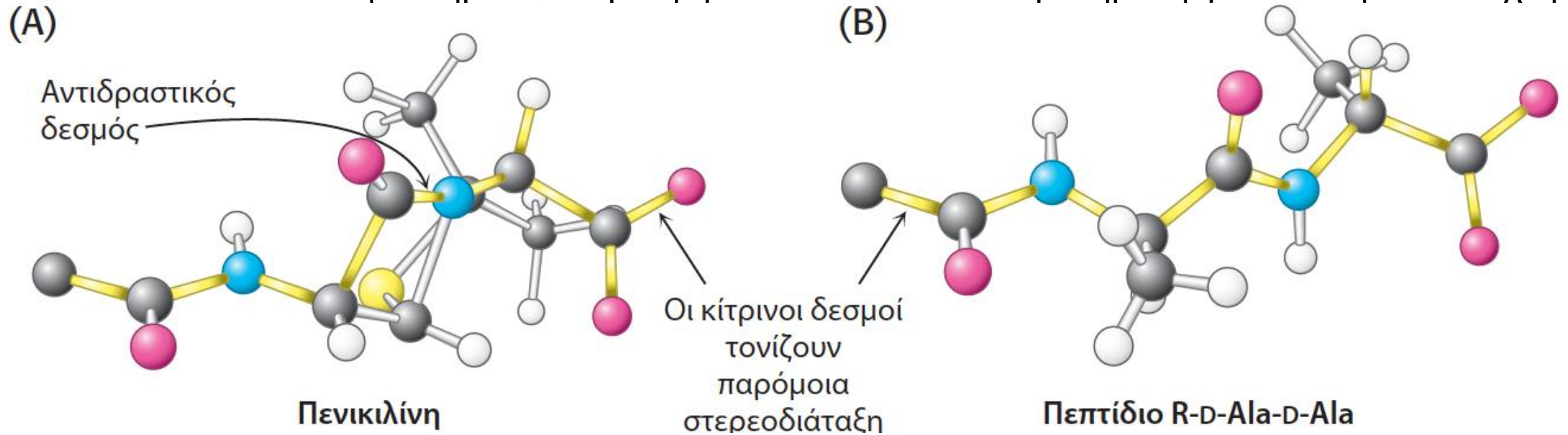
**Δομή**

**ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ**

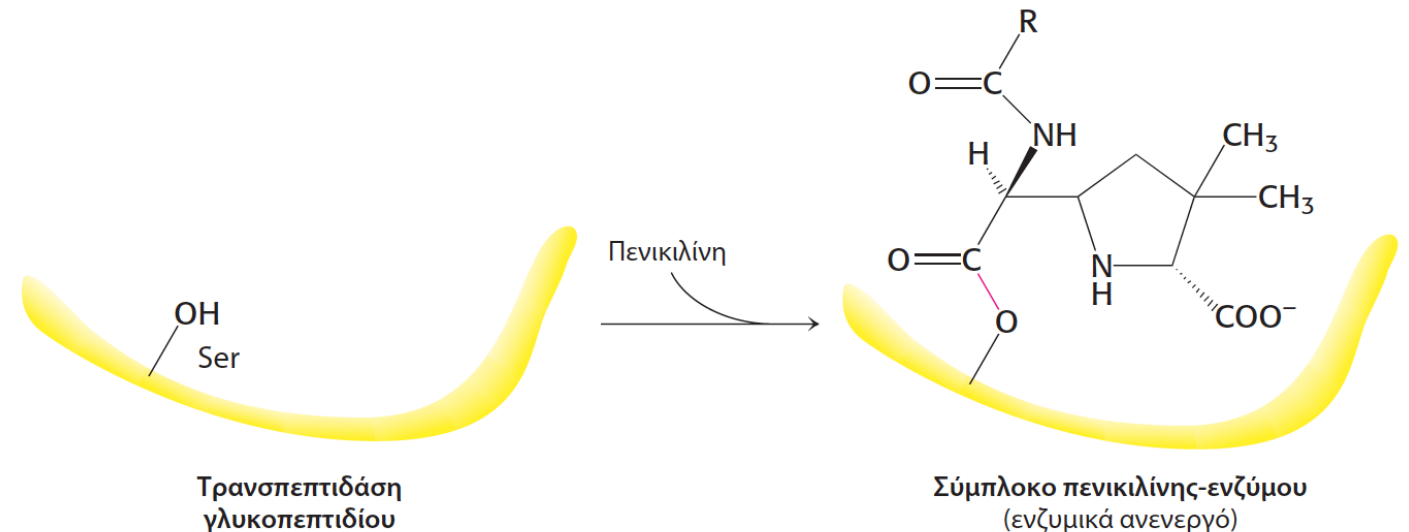


## Παράδειγμα πενικιλίνης

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 τρυσπεπτιδάσης [Κατά B. Lee. *J. Mol. Biol.* 61:463-469, 1971.]



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