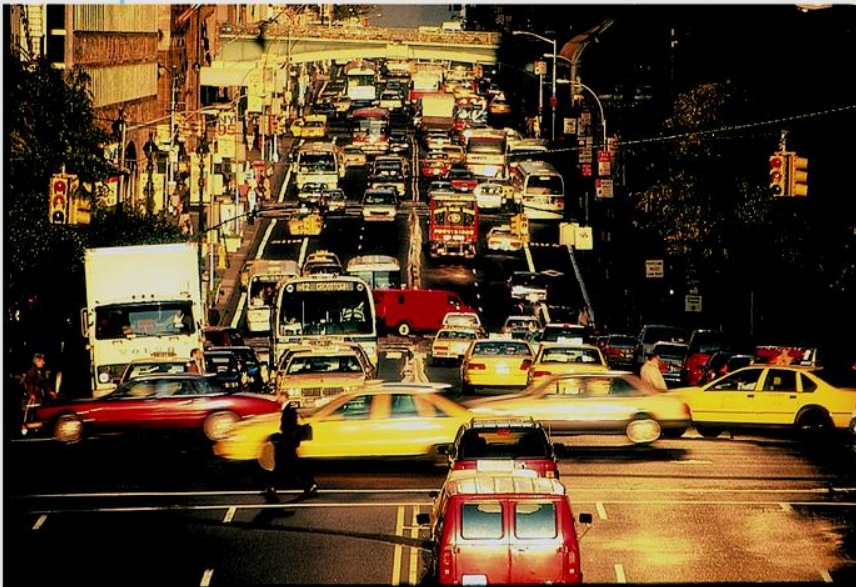
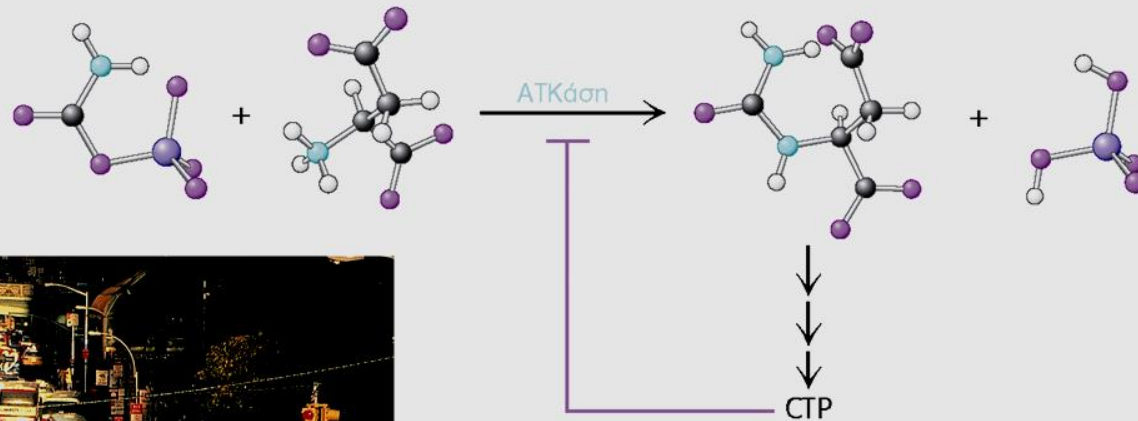


Στρατηγικές ρύθμισης:

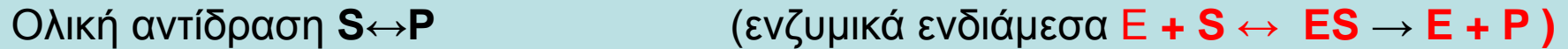


Οι μεταβολικές πορείες, όπως η κυκλοφοριακή κίνηση, ρέουν πιο αποτελεσματικά όταν ρυθμίζονται από σήματα. Η CTP, το τελικό προϊόν μιας πορείας πολλών βημάτων, ελέγχει τη ροή μέσω της πορείας αναστέλλοντας το καθοριστικό βήμα που καταλύεται από την ασπαραγινική τρανσκαρβαμοϋλάση (ΑΤΚάση). [(Αριστερά) Richard Berenholtz/The Stock Market.]

Ρύθμιση δράσης ένζυμων

Τί θα συνέβαινε στην περίπτωση που το ένζυμο ερχόταν σε επαφή με το υπόστρωμα χωρίς έλεγχο;

παράδειγμα



Το ένζυμο μόνο επιταχύνει την αντίδραση αρά με ένα K (σταθερά αντίδρασης) = 10

Το S θα καταναλώνονταν πολύ γρήγορα (ένζυμο) μέχρι

$$[P]/[S]=K=10$$

άρα $P = 10$ εάν $S=1$ αντίδρασης.

Οι ανάγκες το οργανισμού για $[P]$ μπορεί να είναι 100 ή κάποια άλλη στιγμή 2 πώς αυτό επιτυγχάνεται;

Πρέπει να σταματήσει η αντίδραση!

Πρακτικά αυτό συμβαίνει εάν δεν λειτουργήσει το ένζυμο

Άρα ελέγχοντας την δραστικότητα του ενζύμου οι οργανισμοί μπορούν να ελέγχουν την συγκέντρωση των ουσιών

(όταν οι χημικές αντιδράσεις δεν γίνονται από μόνες τους γρήγορα)

Έλεγχος δραστηριότητας ενζύμων

(διαφορετικοί τρόποι ρύθμισης ανάλογα με την ανάγκη)

Αλλοστερικός έλεγχος - ένωση με μικρά σηματοδοτικά μόρια

Αλλαγές στην **στερεοδιάταξης** (τεταρτοταγής δομή): η δραστηριότητα σε μια θέση επηρεάζει την δραστηριότητα σε μια άλλη θέση

Ισοένζυμα - πολλαπλές μορφές ενζύμων- ένωση με μικρά σηματοδοτικά μόρια

Καταλύουν την ίδια αντίδραση διαφέρουν ελαφρώς στην **στερεοδιάταξη** στην k_{cat} και K_m όπως και ιδιότητες ρύθμισης. Βρίσκονται σε ξεχωριστό ιστό ή όργανο ή στάδιο ανάπτυξης

Αντιστρεπτή ομοιοπολική τροποποίηση – πρόσδεση τροποποιητικής ομάδας

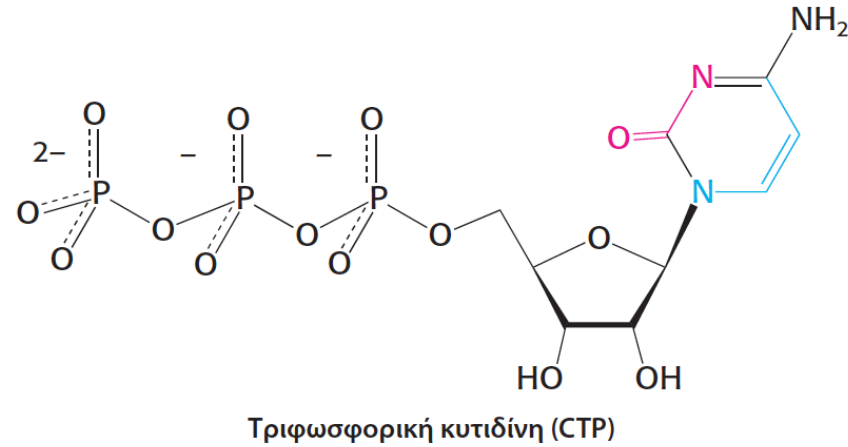
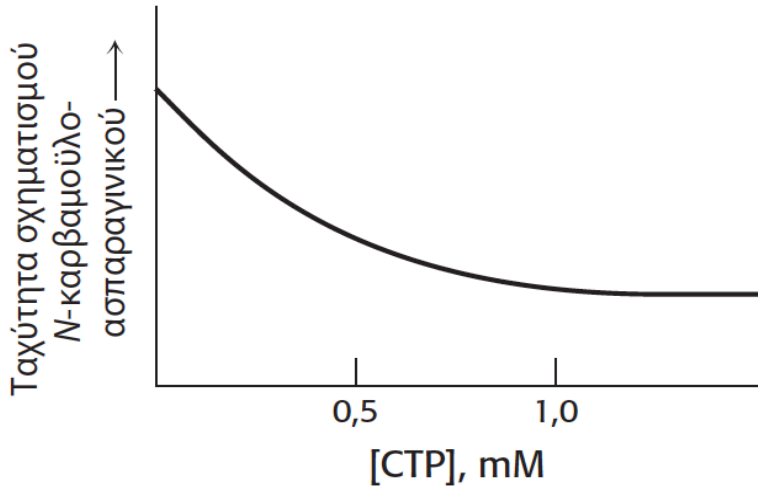
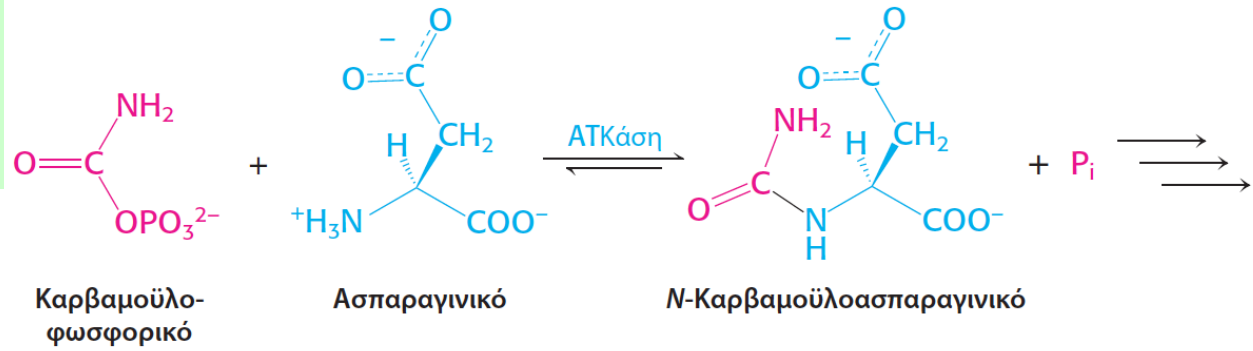
Αλλαγές στην **στερεοδιάταξης** που ενεργοποιεί ή αδρανοποιεί το ένζυμο

Πρωτεολυτική ενεργοποίηση – αλλαγή πρωτοταγούς δομής → αλλαγή στην

στερεοδιάταξη → ενεργοποίηση ενζύμου

Έλεγχος Ποσότητας Ενζύμου– μείωση ποσότητας ενζύμου → μείωση ή μηδενική παραγωγή προϊόντων

Παράδειγμα ασπαραγινικής τρανσκαρβαμοϋλάσης

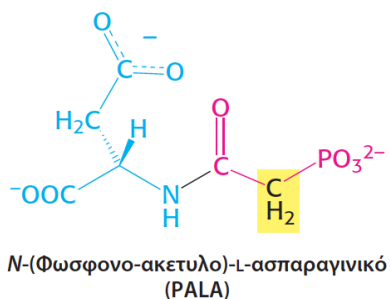
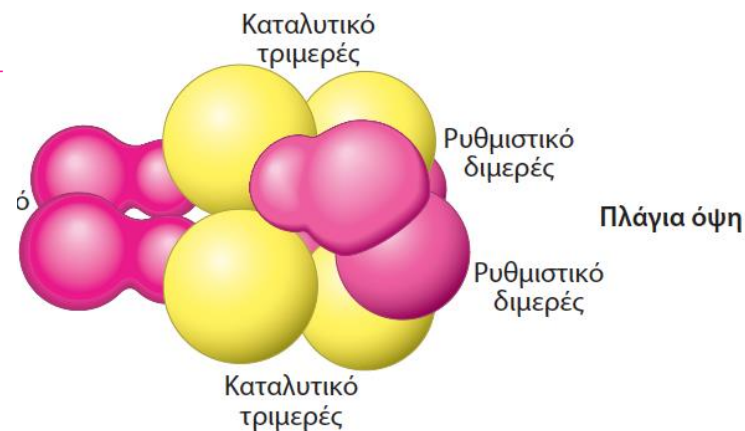
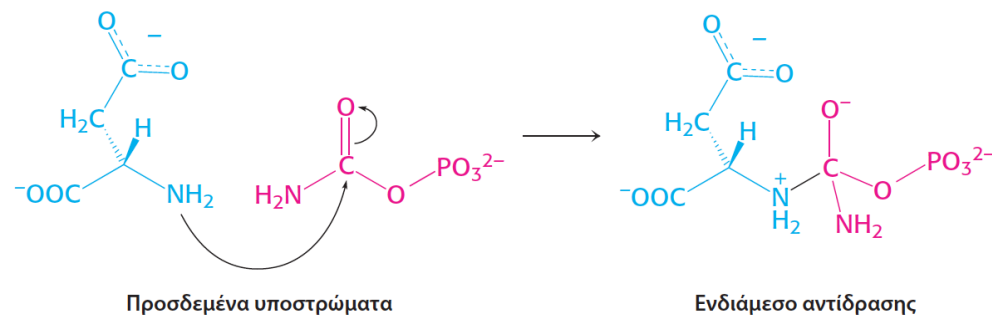
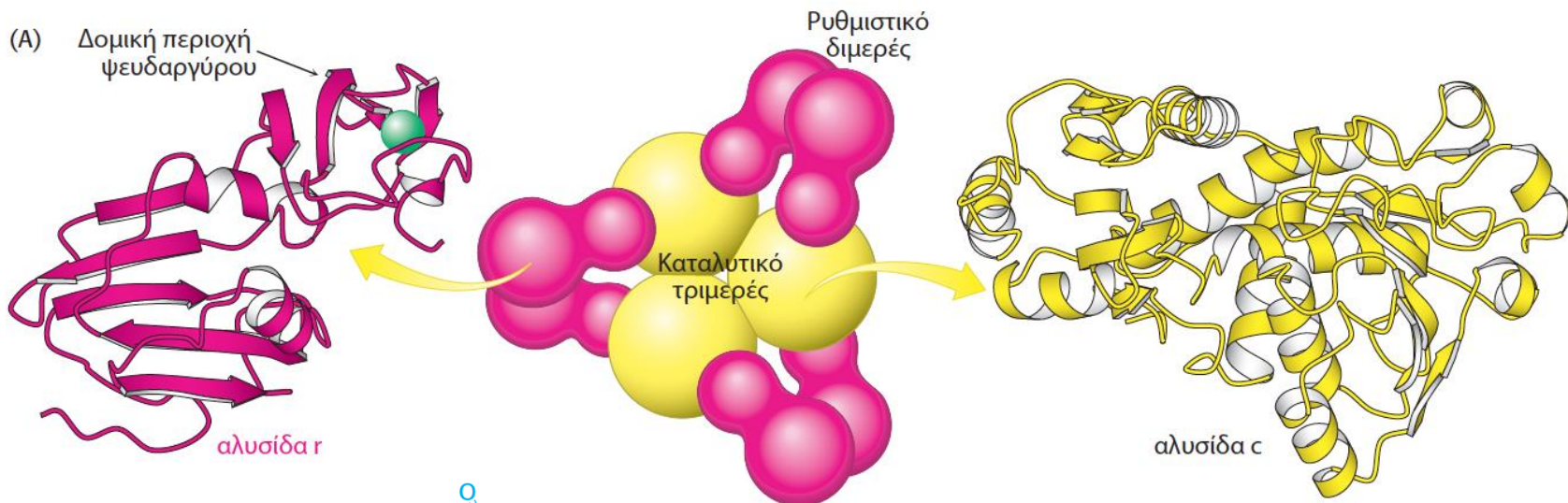


Εικόνα 10.2 Η CTP αναστέλλει την ATKάση. Η τριφωσφορική κυτιδίνη, ένα τελικό προϊόν της πορείας σύνθεσης των πυριμιδινών, αναστέλλει την ασπαραγινική τρανσκαρβαμοϋλάση, παρά το γεγονός ότι έχει μικρή δομική ομοιότητα με τα αντιδρώντα ή τα προϊόντα.

Το τελικό προϊόν της μεταβολικής πορείας, (3-4 βήματα μετά την αρχική καταλυμένη Αντίδραση) αναστέλλει την αρχική αντίδραση Προϊόν βήμα 5 αναστέλλει βήμα 1

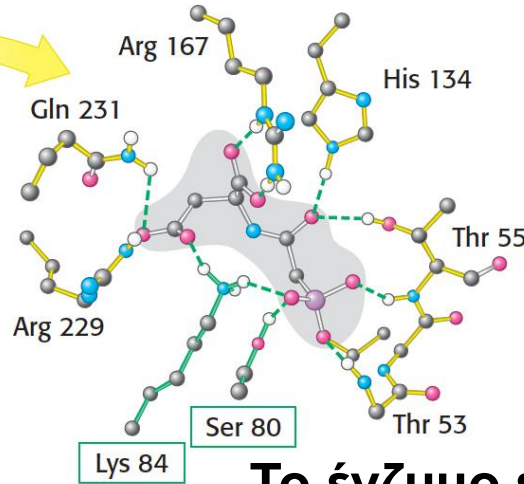
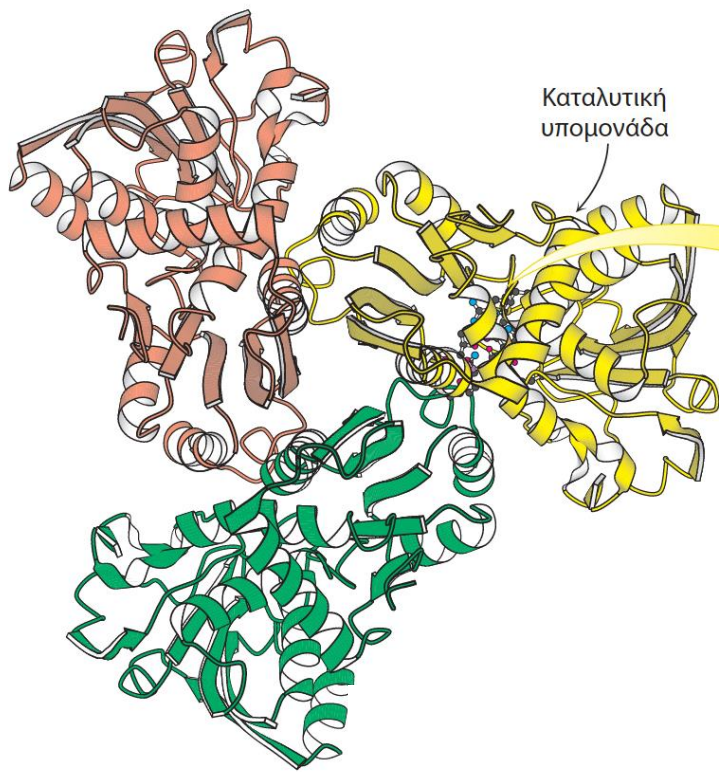
Όχι μόνο ελέγχεται η δραστικότητα του ενζύμου αλλά ανάλογα το μόριο αναστολέα ελέγχονται 2, 3...5 συνεχόμενες αντιδράσεις

Το ένζυμο αποτελείται από υπομονάδες **καταλυτικές** και **ρυθμιστικές** δύο **καταλυτικά** τριμερή το δεύτερο πίσω από το πρώτο



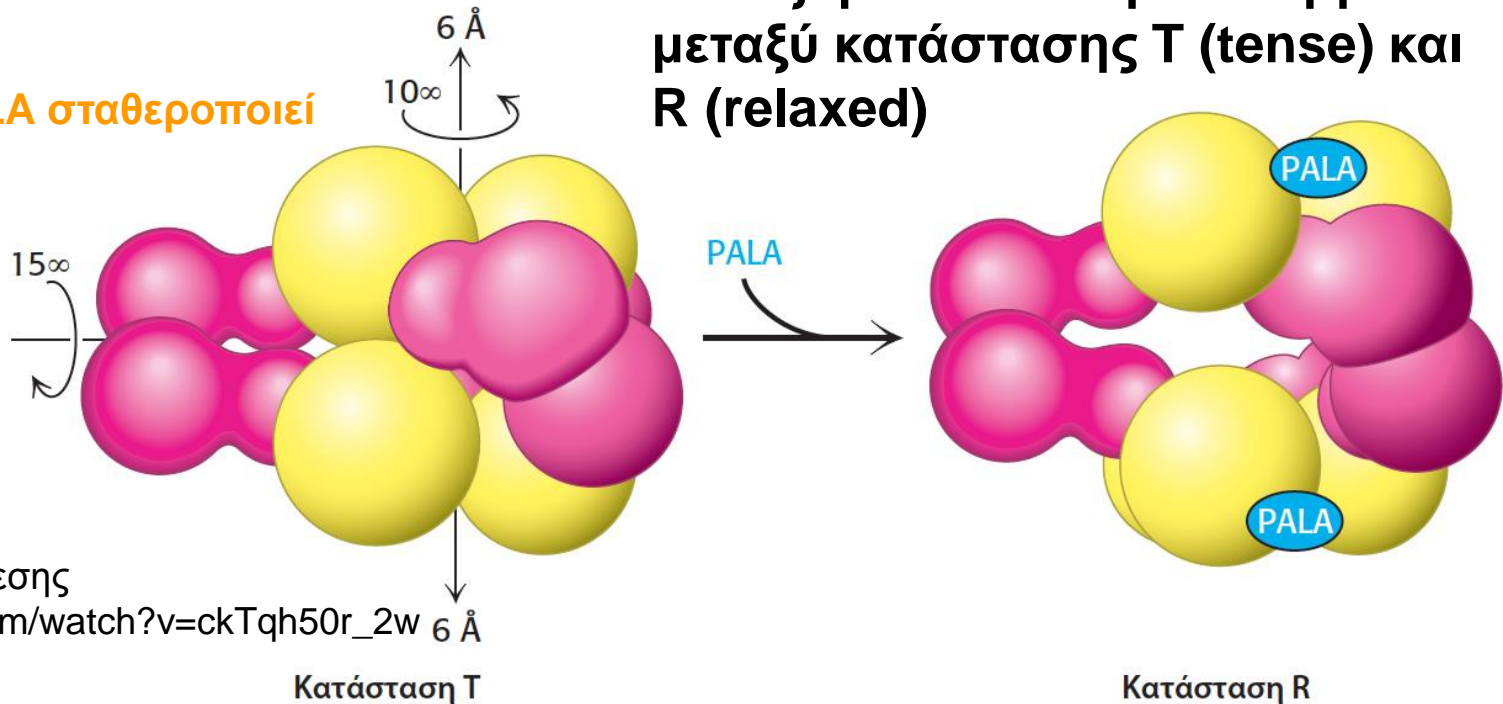
Χρησιμοποιώντας ένα μόριο (PALA) που μοιάζει πολύ με τα υπόστρωμα αλλά δεν μετατρέπεται σε προϊόν (δεν αποδεσμεύεται) μπορούμε να μελετήσουμε την αντίδραση

Καταλυτικό ΤΡΙΜΕΡΕΣ



Το ένζυμο είναι σε μια ισορροπία μεταξύ κατάστασης T (tense) και R (relaxed)

Η πρόσδεση PALA σταθεροποιεί την κατάσταση R



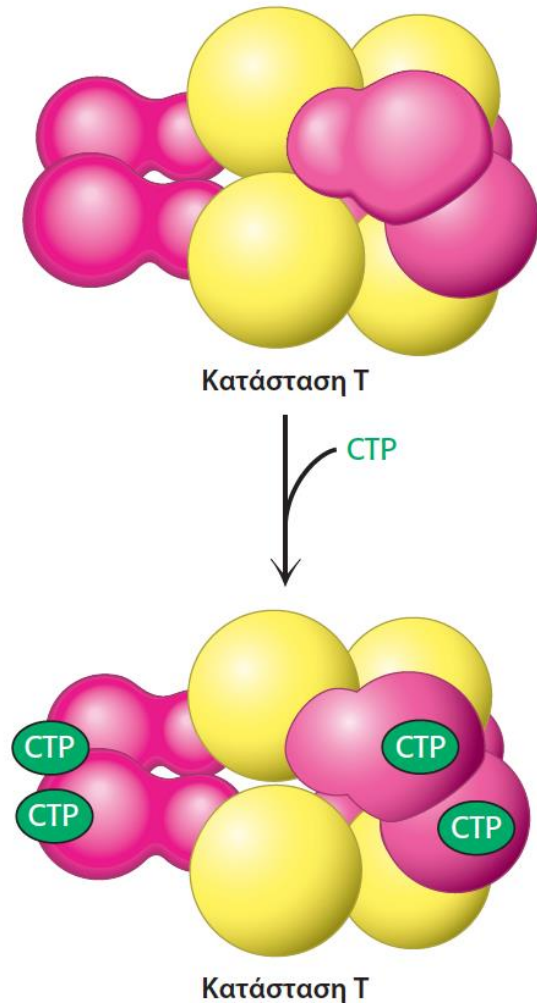
Προσομοίωση πρόσδεσης

http://www.youtube.com/watch?v=ckTqh50r_2w

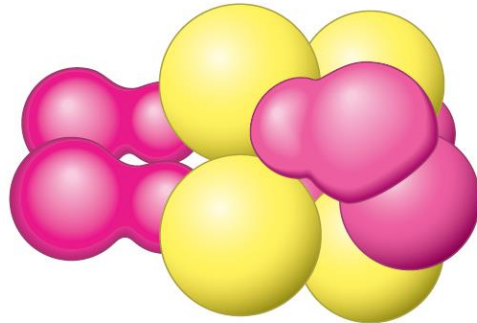
Αντίστοιχα και η μορφή T ελέγχεται με πρόσδεση του CTP (προϊόν 5 βήματα αργότερα) μακριά από το ενεργό κέντρο

Τελικά έχουμε δυο μορφές του ενζύμου σε ισορροπία ανάλογα με τις συνθήκες (απαιτήσεις του κυττάρου του οργανισμού)

Το CTP ενώνεται 50Å μακριά από το ενεργό κέντρο και είναι αναστολέας

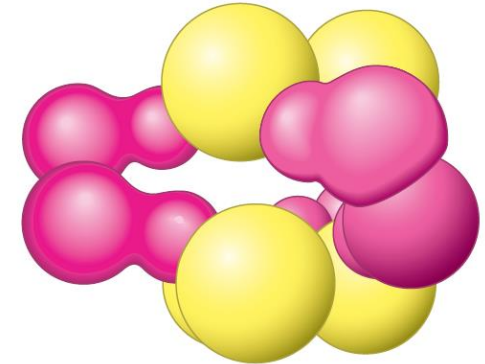


Κατάσταση T
(λιγότερο ενεργός)



Ευνοείται από την πρόσδεση της CTP

Κατάσταση R
(περισσότερο ενεργός)



Ευνοείται από την πρόσδεση του υποστρώματος

Εικόνα 10.12 Οι καταστάσεις R και T βρίσκονται σε ισορροπία. Ακόμη και απουσία οποιουδήποτε υποστρώματος ή ρυθμιστών, η ασπαραγινική τρανσκαρβαμυλάση ισορροπεί μεταξύ των καταστάσεων R και T. Κάτω από τις συνθήκες αυτές, η κατάσταση T ευνοείται κατά έναν παράγοντα περίπου 200.

Ονομάζεται **εναρμονισμένος μηχανισμός** αλλοστερικής ρύθμισης (αλλαγές στο ενζυμο όλες ή καμία)

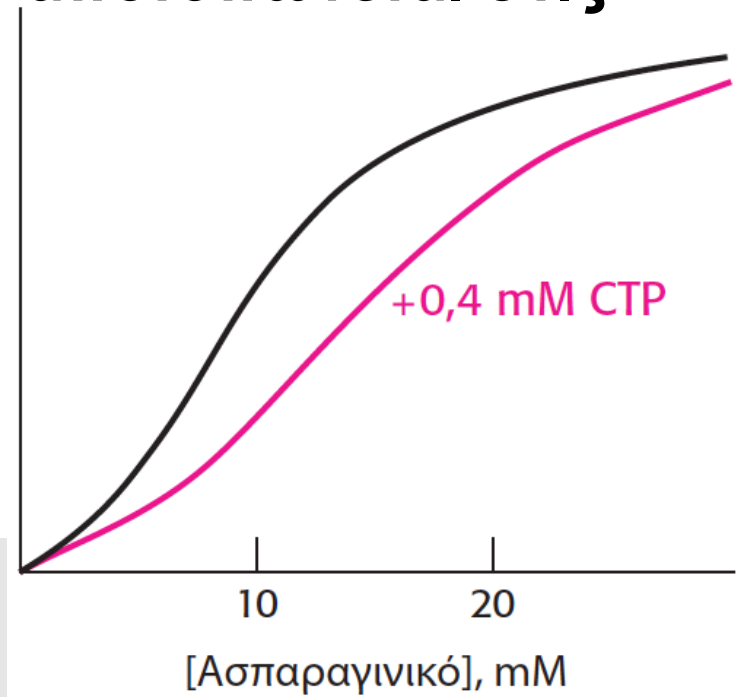
Ο αλλοστερικός μηχανισμοί ελέγχου αποτυπώνεται στις ενζυμικές καμπύλες ταχύτητας του προϊόντος

Εισάγοντας και ένα δεύτερο μόριο **ρυθμιστή (ενεργοποιητή)** ελέγχουμε τα επίπεδα ενεργού-ανενεργού ενζύμου

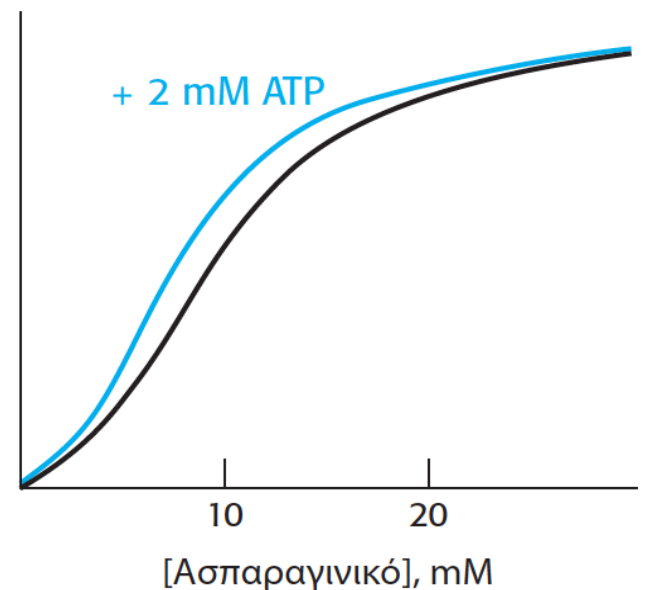
Υψηλές συγκεντρώσεις ATP δηλώνει διαθέσιμη ενέργεια για σύνθεση mRNA

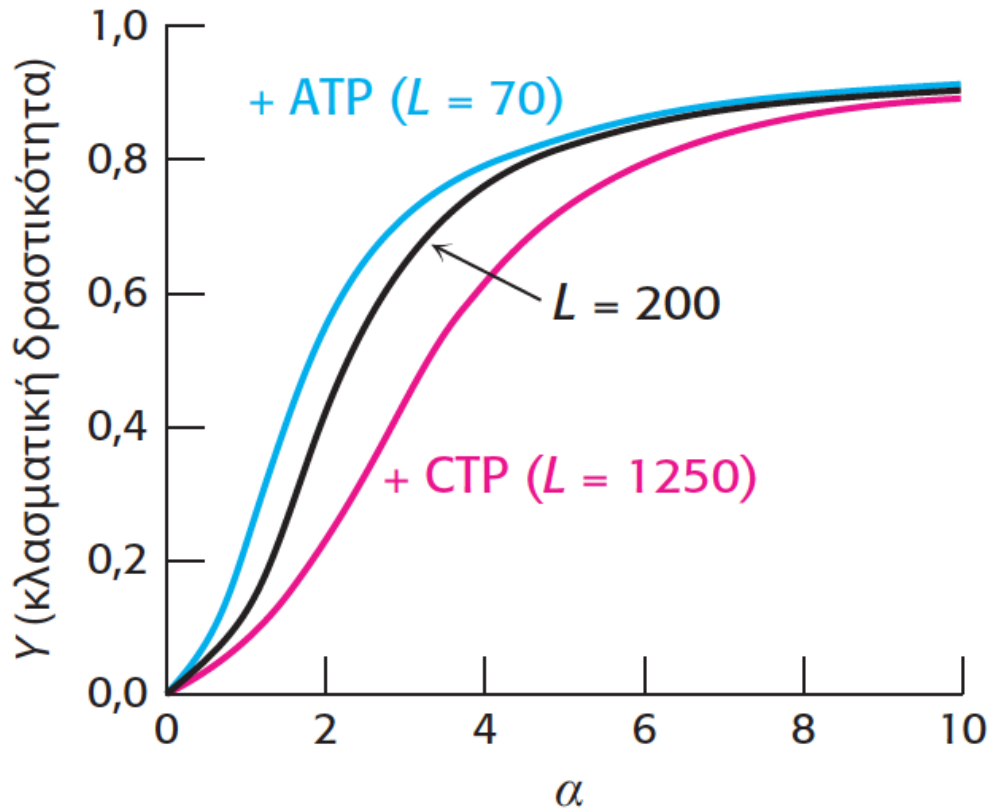
Εικόνα 10.14 Επίδραση της ATP στην κινητική της ΑΤΚάσης. Η ATP είναι ένας αλλοστερικός ενεργοποιητής της ασπαραγινικής τρανσκαρβαμούλασης διότι σταθεροποιεί την κατάσταση R, διευκολύνοντας την πρόσδεση του υποστρώματος, όπως φαίνεται με μπλε.

Ταχύτητα σχηματισμού N-καρβαμοϋλο-ασπαραγινικού ↑



Ταχύτητα σχηματισμού N-καρβαμοϋλο-ασπαραγινικού ↑





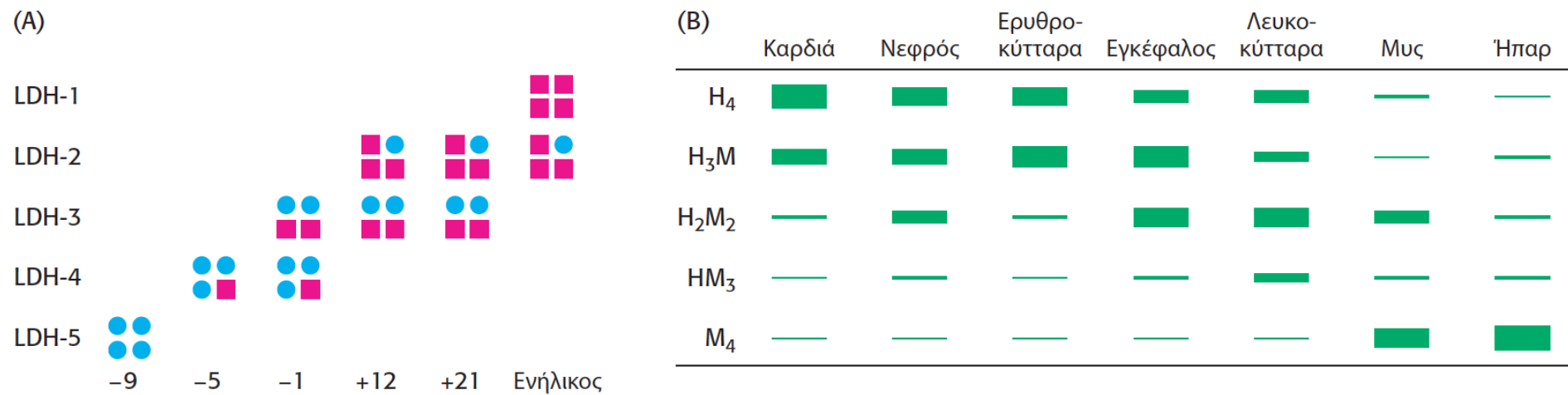
Εικόνα 10.15 Ποσοτική περιγραφή του εναρμονισμένου μοντέλου. Σε αυτή την περιγραφή του εναρμονισμένου μοντέλου, η κλασματική δραστηριότητα, Y , είναι το κλάσμα των ενεργών κέντρων που είναι προσδεμένα στο υπόστρωμα και είναι ευθέως ανάλογη με την ταχύτητα της αντίδρασης. α είναι ο λόγος της $[S]$ προς τη σταθερά διάστασης του S με το ένζυμο στην κατάσταση R . L είναι ο λόγος της συγκέντρωσης του ενζύμου στην κατάσταση T προς εκείνη στην κατάσταση R . Η πρόσδεση των ρυθμιστών ATP και CTP στην ΑΤΚάση αλλάζει την τιμή L και επομένως την απόκριση στη συγκέντρωση του υποστρώματος. Για να κατασκευαστούν αυτές οι καμπύλες χρησιμοποιήθηκε ο τύπος που περιγράφει το εναρμονισμένο μοντέλο στο Παράρτημα του Κεφαλαίου 7, με $c = 0,1$ και $n = 6$.

Τελικό αποτέλεσμα: Το πόσο θα προχωρήσει η αντίδραση εξαρτάται από τις συγκεντρώσεις δυο ουσιών στο διάλυμα.
 Το ποιές θα ουσίες αυτές εξαρτάται από τις ανάγκες του οργανισμού (προϊόντα, αντιδρώντα αντίδρασης άλλη σημαντική ένωση)

Ισοένζυμα

Καταλύουν την ίδια αντίδραση

Είναι προϊόντα διαφορετικών γονιδίων-Διαφέρουν στην αλληλουχία των αμινοξέων
Βρίσκονται συνήθως σε διαφορετικό ιστό ή σε διαφορετικό στάδιο της ανάπτυξης



Η μορφή M₄ ● έχει μέγιστη λειτουργία σε αναερόβιο περιβάλλον (σκελετικοί μύες)
Δεν αναστέλλεται από πυροσταφυλικό

Η μορφή H₄ ■ έχει μέγιστη λειτουργία σε αερόβιο περιβάλλον μυοκάρδιο
Αναστέλλεται από υψηλά επίπεδα πυροσταφυλικού

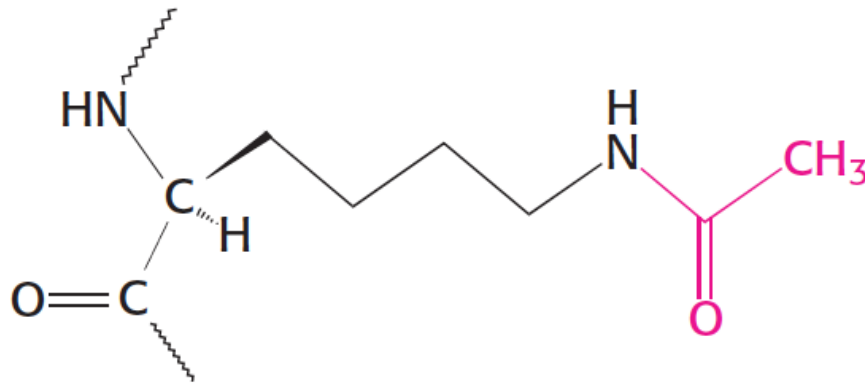
Οι ανάγκες αλλάζουν κατά την ανάπτυξη ή κατά τον ιστό

Τα ισοένζυμα εξηγούν και εν μέρει την ανάγκη ιντρονίων και εξωνίων με τη σύνθεση διαφορετικών καταλυτικών και ρυθμιστικών υπομονάδων

Εικόνα 10.16 Τα ισοένζυμα της γαλακτικής αφυδρογονάσης. (A) Το προφίλ του ισοενζύμου της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) από καρδιά επίμυος αλλάζει κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης. Το ισοένζυμο H αναπαριστάνεται με τετράγωνα και το ισοένζυμο M με κύκλους. Οι αρνητικοί και οι θετικοί αριθμοί υποδηλώνουν αντίστοιχα τις ημέρες πριν και μετά τη γέννηση. (B) Η ποσότητα του ισοενζύμου της LDH ποικίλλει ανάλογα με τον ιστό. [(A) Κατά W.-H. Li, *Molecular Evolution* (Sinauer, 1997), p. 283. (B) Κατά K. Urich, *Comparative Animal Biochemistry* (Springer Verlag, 1990), p. 542.]

Ομοιοπολική Τροποποίηση Ενζύμων

Η μεγάλη διαφορά με το προηγούμενο



Ακετυλιωμένη λυσίνη

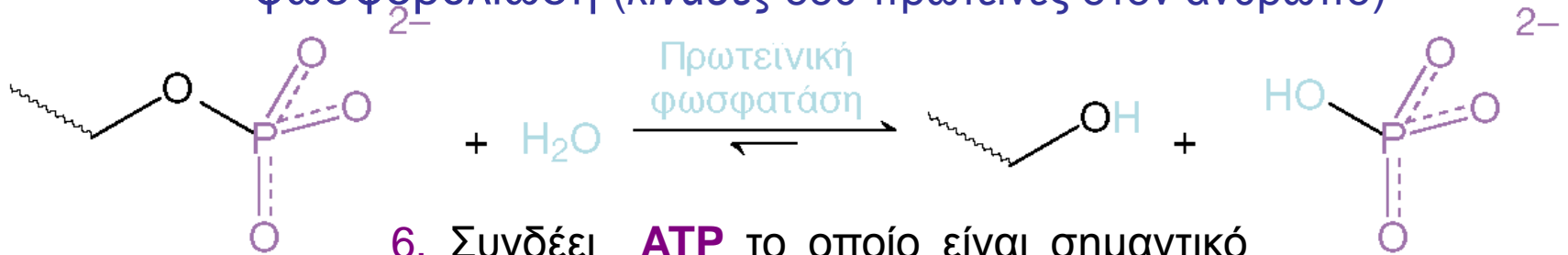
Οι περισσότερες ακετυλιωμένες λυσίνες είναι συνδεδεμένες με γονίδια που μεταγράφονται ενεργά

ΠΙΝΑΚΑΣ 10.1 Κοινές ομοιοπολικές τροποποιήσεις της πρωτεϊνικής δραστηριότητας.

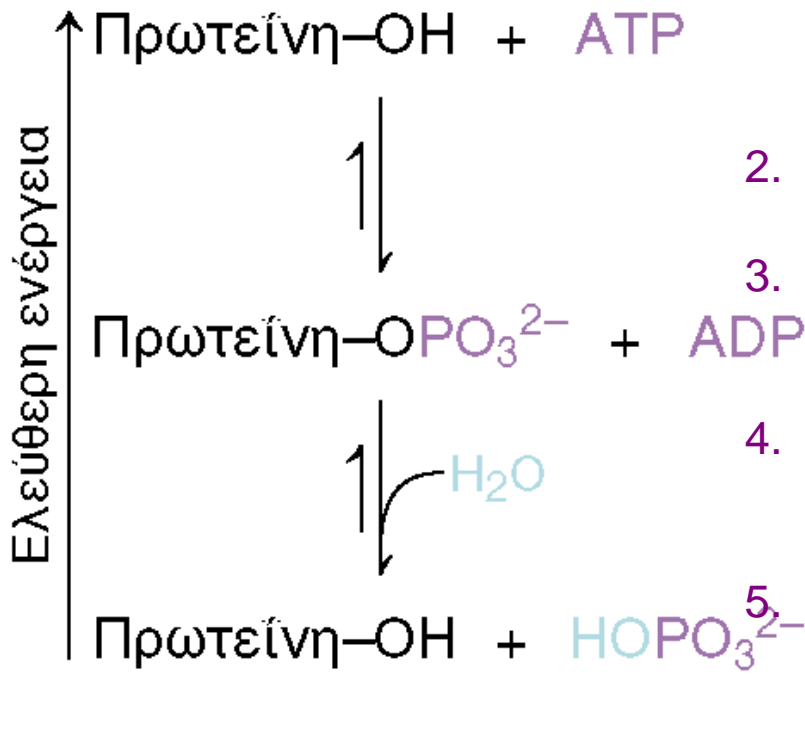
<i>Τροποποίηση</i>	<i>Μόριο δότης</i>	<i>Παράδειγμα τροποποιημένης πρωτεΐνης</i>	<i>Λειτουργία της πρωτεΐνης</i>
Φωσφορυλίωση	ATP	Φωσφορυλάση του γλυκογόνου	Ομοιοστασία γλυκόζης, μεταγωγή ενέργειας
Ακετυλίωση	Ακετυλο-CoA	Ιστονές	Πακετάρισμα DNA, μεταγραφή
Μυριστοϋλίωση	Μυριστοϋλο-CoA	Src	Μεταγωγή σήματος
ADP-ριβοζυλίωση	NAD	RNA πολυμεράση	Μεταγραφή
Φαρνεσυλίωση	Πυροφωσφορικό φαρνεσύλιο	Ras	Μεταγωγή σήματος
γ-Καρβοξυλίωση	HCO ₃ ⁻	Θρομβίνη	Πήξη αίματος
Θειίωση	3'-Φωσφοαδενοσίνη-5'-φωσφοθειικό	Ινωδογόνο	Σχηματισμός θρόμβου αίματος
Ουβικιτίνωση	Ουβικιτίνη	Κυκλίνη	Έλεγχος του κυτταρικού κύκλου

Ομοιοπολική Τροποποίηση Ενζύμων

φωσφορυλίωση (κινάσες 550 πρωτεΐνες στον άνθρωπο)



6. Συνδέει **ATP** το οποίο είναι σημαντικό «ενεργειακό νόμισμα του κυττάρου» με τον **Ορθοφωσφορικό (Pi)** έλεγχο των ενζύμων



1. Η ελεύθερη φωσφορυλίωσης -12Kcal/mol μεταβολή κατά 10⁴ των λειτουργικών καταστάσεων

2. Προσθήκη 2 αρνητικών φορτίων

3. Η -PO₃²⁻ μπορεί να σχηματίσει 3 ή περισσότερους δεσμούς υδρογόνου

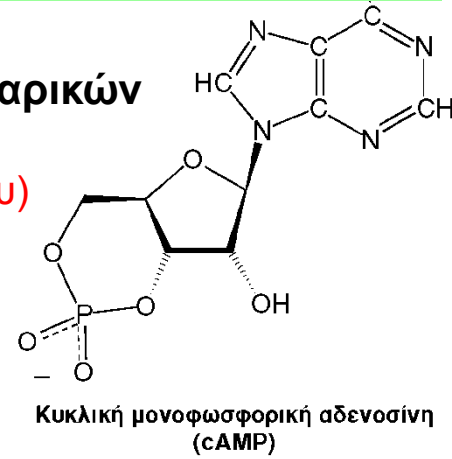
4. Φωσφορυλίωση και απόφωσφορυλίωση μπορεί να λάβει χώρα σε 1" ή ώρες

5. Επειδή είναι ενζυμική αντίδραση μπορεί να φωσφορυλίωση εκατοντάδες πρωτεΐνες στοχους (υποστρώματα)

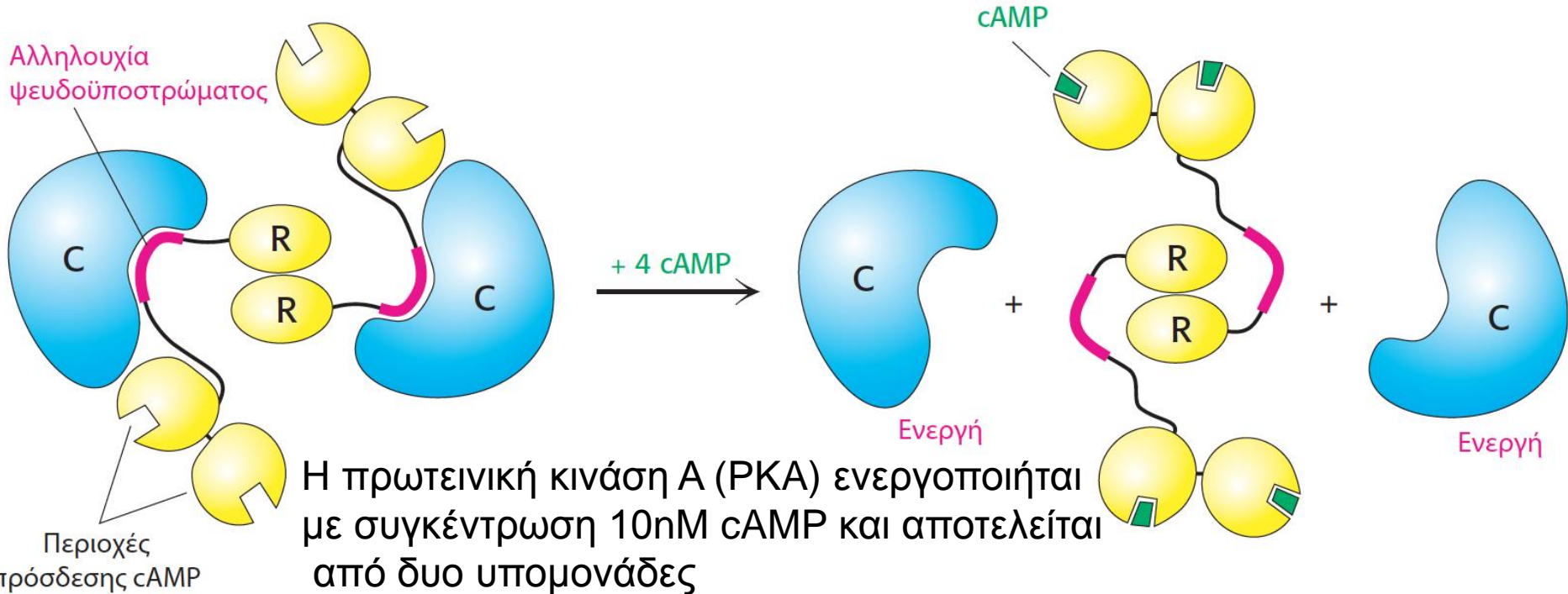
Κατάσταση πάλεψε ή φύγε Ζώα σε συναρπαστικές ή επικίνδυνες καταστάσεις Αποτέλεσμα ορμονών **Αδρεναλίνη** → κυκλική AMP (cAMP)

PKA Παράδειγμα ελέγχου ενεργοποίησης κινάσης
Μόριο ενεργοποιητής cAMP (πολύ κοινό μόριο ενεργοποιητής κυτταρικών μηχανισμών)

(όλοι οι μηχανισμοί απαιτούν αλλαγή συγκέντρωσης ενός μικρού μορίου)



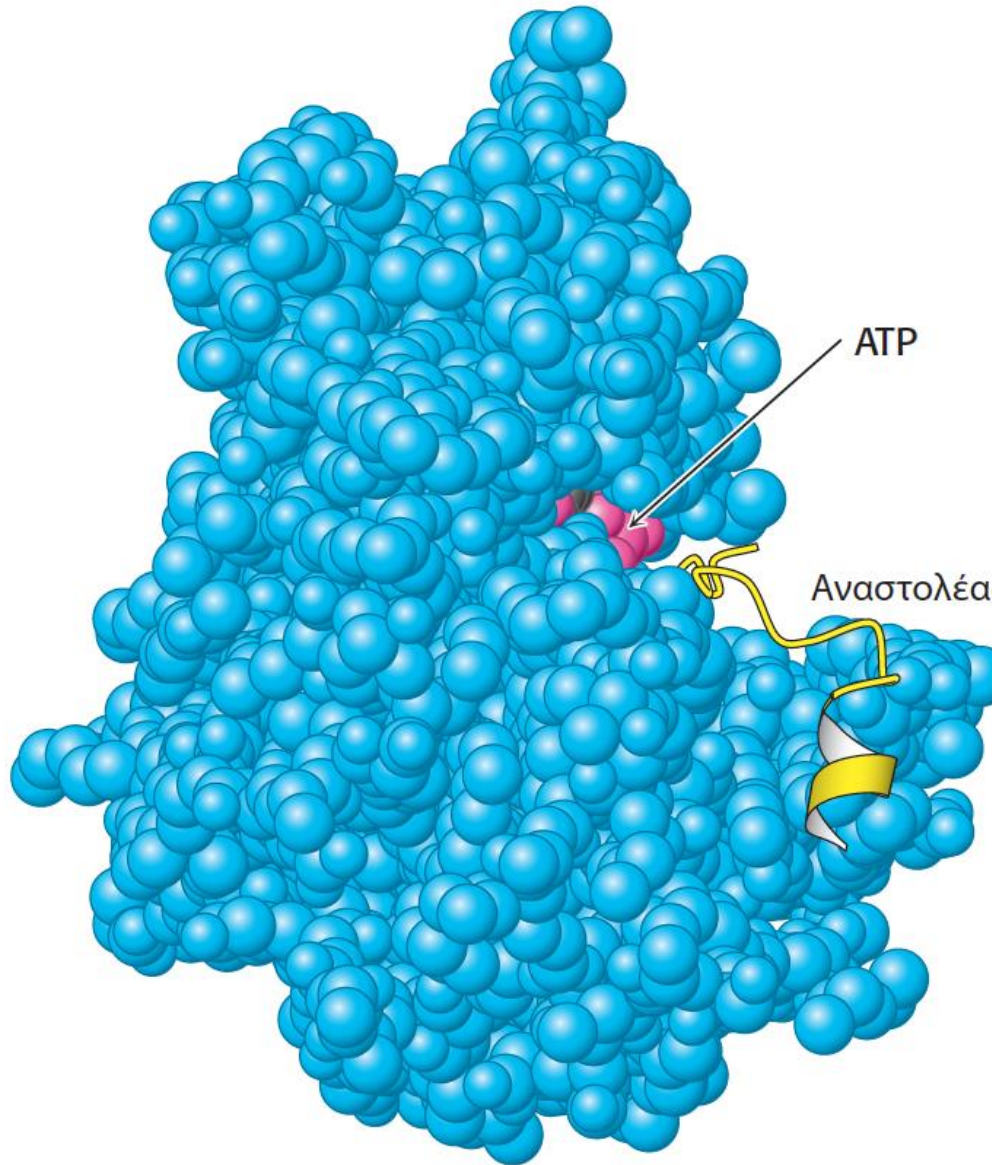
Υπόστρωμα **Arg-Arg-Ser-Ala-Ile**
ψευδοϋπόστρωμα **Arg-Arg-Ala-Ala-Ile**
υπάρχει στην αλληλουχία του R



Η πρωτεϊνική κινάση A (PKA) ενεργοποιείται με συγκέντρωση 10nM cAMP και αποτελείται από δυο υπομονάδες

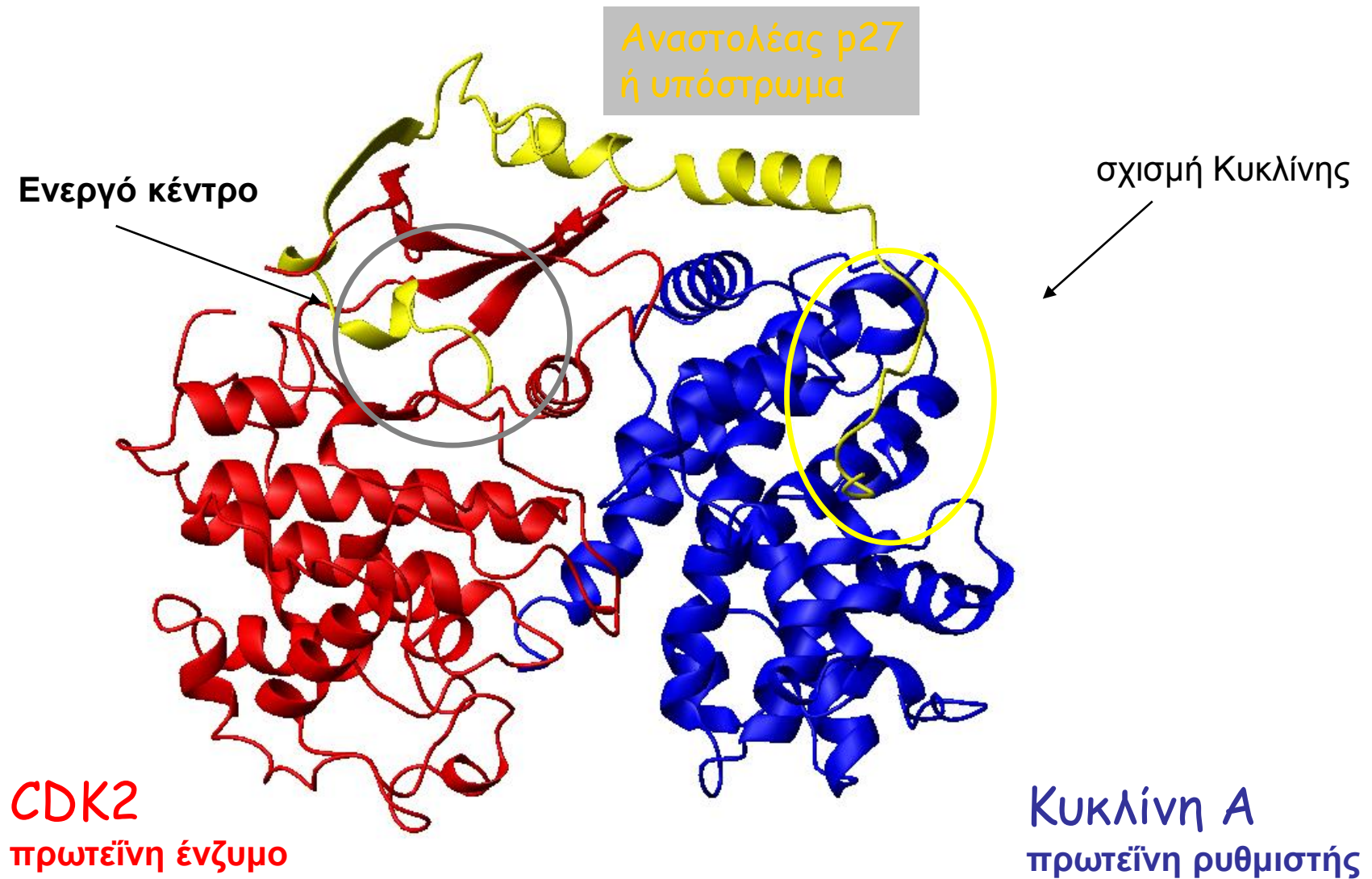
Ρυθμιστική R και **καταλυτική C**

Κατανόηση των μηχανισμών επιτρέπει
σχεδιασμό και ανάπτυξη φαρμάκων για
θεραπεία ασθενειών



Εικόνα 10.18 Η πρωτεϊνική κινάση A προσδεμένη σε έναν αναστολέα. Αυτό το χωροπληρωτικό μοντέλο δείχνει ένα σύμπλοκο της καταλυτικής υπομονάδας της πρωτεϊνικής κινάσης A με έναν αναστολέα που φέρει μια αλληλουχία ψευδοϋποστρώματος. Παρατηρήστε ότι ο αναστολέας (κίτρινο) προσδένεται στο ενεργό κέντρο, μια σχισμή μεταξύ των δομικών περιοχών του ενζύμου. Η προσδεμένη ATP (με κόκκινο) βρίσκεται στο ενεργό κέντρο που γειτνιάζει με τη θέση στην οποία είναι προσδεμένος ο αναστολέας. [Σχεδιασμένο από 1ATP.pdb.]

Ενεργοποίηση μετά από ένωση με πρωτεΐνη ρυθμιστή



Αναστολείς της κυκλίνης A



Modifications at position:	Sequence	IC ₅₀ (μM)	
		Competitive cyclin A binding	CDK2/cyclin A kinase activity
1	Ac - Arg - Arg - Leu - Asn - (<i>p</i> -F-Phe -NH ₂	2.0	12
	H - Arg - Arg - Leu - Asn - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	0.53	7.2
	H - Arg - Cit - Leu - Ile - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	0.59	0.52
	H - Cit - Cit - Leu - Ile - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂ *	21	37
2	H - Arg - Arg - Leu - Ala - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	0.73	8.1
	H - Arg - Cit - Leu - Ala - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	2.6	24
	H - Arg - Gln - Leu - Ile - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	24	8.3
	H - Arg - Cit - Leu - Ile - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	0.59	0.52
3	H - His - Ala - Lys - Arg - Arg - Leu - Ile - Phe -NH ₂	0.05	0.14
	H - His - Ala - Lys - Arg - Arg - Ala - Ile - Phe -NH ₂	1.5	> 50
4	H - Cit - Cit - Leu - Ile - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂ *	21	37
	H - Cit - Cit - Leu - Ala - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	79	12
	H - Cit - Cit - Leu - Asn - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	19	37
	H - Arg - Arg - Leu - Ile - Phe -NH ₂ *	0.68	7.7
	H - Arg - Arg - Leu - ----- Phe -NH ₂	8.1	> 50
	H - Arg - Arg - Leu - Asn - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	0.53	7.2
	H - Arg - Arg - Leu - ----- (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	19	50
5	Ac - Arg - Arg - Leu - Asn - Phe -NH ₂	12	> 50
	Ac - Arg - Arg - Leu - Asn - (<i>p</i> -F-Phe) -NH ₂	2.0	12
	Ac - Arg - Arg - Leu - Asn - (<i>m</i> -Cl-Phe) -NH ₂ *	5.6	31
	Ac - Arg - Arg - Leu - Asn - (<i>p</i> -Cl-Phe) -NH ₂	1.8	13

Kontopidis, G; et al. Structure (Dec 2003)

Ενεργοποίηση με πρωτεολυτική διάσπαση

Ανενεργό ενζυμο – ζυμογόνο (ή προενζυμο)

Σημαντική διαφορά με τα προηγούμενα
Η ενεργοποίηση συμβαίνει μόνο μια φορά στην ζωή του ενζύμου

Δεν απαιτείται ATP για να ενεργοποιηθούν

Χαρακτηριστικό αυτών των ενζύμων είναι ότι η αλλαγή συμβαίνει μια φορά στην ζωή του ενζύμου.

Χαρακτηριστικό όλων των παραπάνω φυσιολογικών διεργασιών είναι συμβαίνουν μια φορά **και δεν είναι αντιστρεπτές!**

Βλέπουμε πως βιοχημικά χαρακτηριστικά αντικατοπτρίζουν και καθορίζουν φυσιολογικά και βιολογικά χαρακτηριστικά

Παραδείγματα από βιολογικές λειτουργίες

Ένζυμα της πέψης (μεγάλη ποσότητα υποστρώματος)

Πήξη του αίματος (γρήγορη απόκριση-κλείσιμο τραύματος)

ΚΟΛΛΑΓΟΝΟ (το κύριο συστατικό του δέρματος από το διαλυτό πρόδρομο προκολλαγόνο)

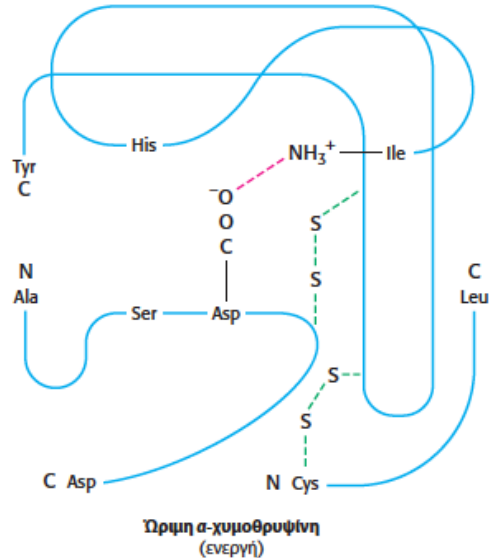
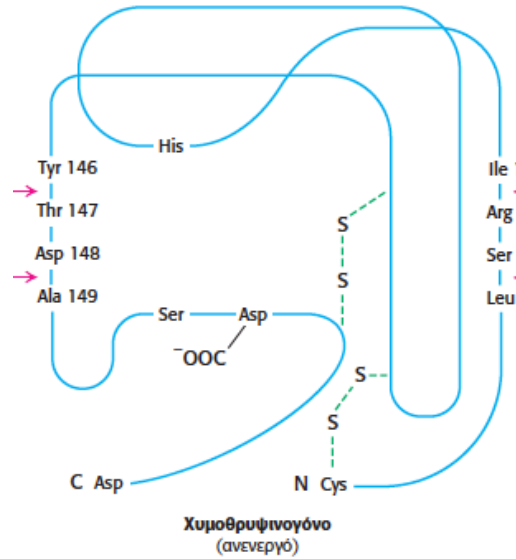
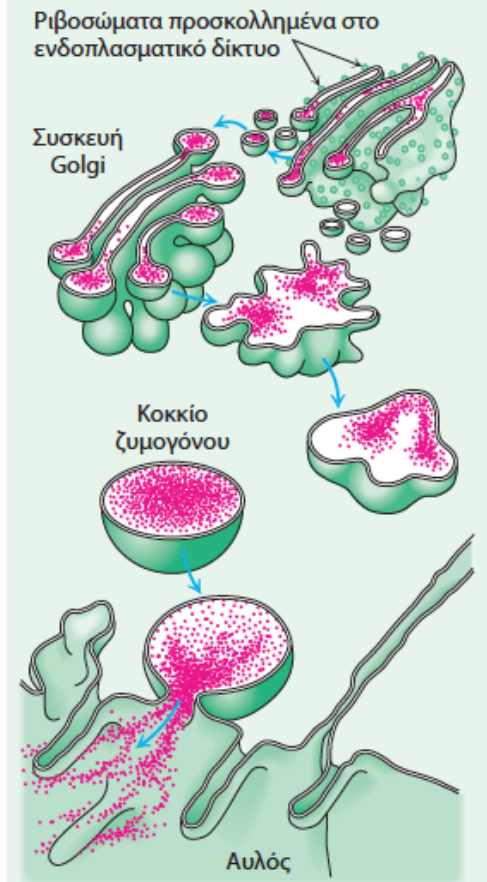
Αναπτυξιακές διεργασίες (αποικοδόμηση μήτρα θηλαστικών μετά τοκετό)

Προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος ή απόπτωση (προκασπάσες)

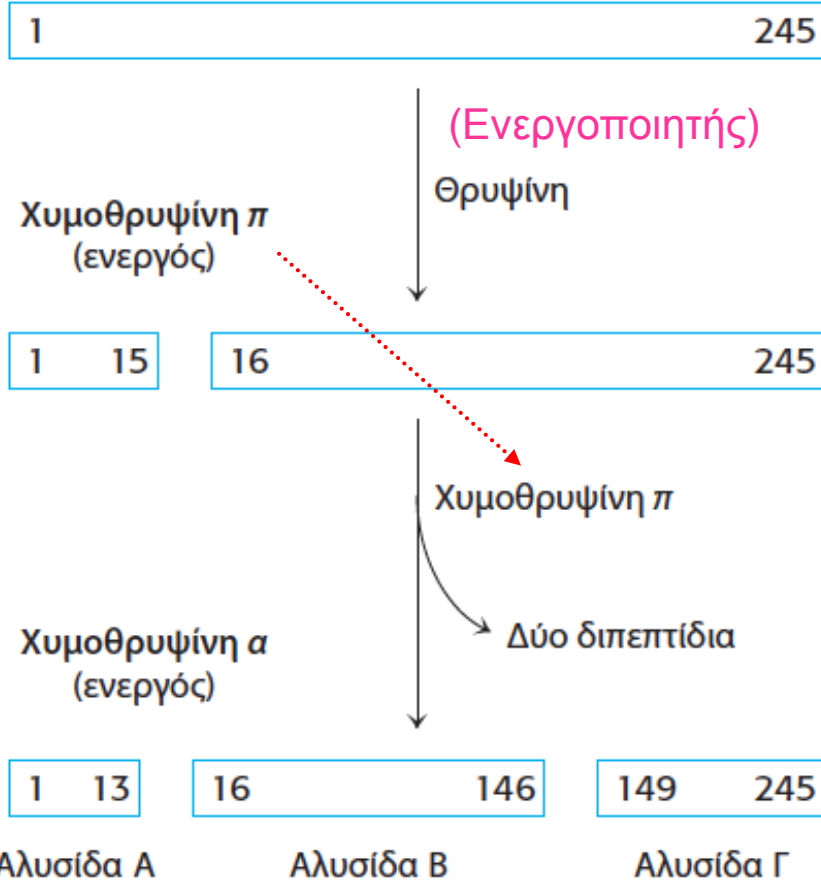
ΠΙΝΑΚΑΣ 10.3 Γαστρικά και παγκρεατικά ζυμογόνα.

Θέση σύνθεσης	Ζυμογόνο	Ενεργό ένζυμο
Στόμαχος	Πεψινογόνο	Πεψίνη
Πάγκρεας	Χυμοθρυψινογόνο	Χυμοθρυψίνη
Πάγκρεας	Θρυψινογόνο	Θρυψίνη
Πάγκρεας	Προκαρβοξυπεπτιδάση	Καρβοξυπεπτιδάση
Πάγκρεας	Προελαστάση	Ελαστάση

Εξειδικευμένη διάσπαση πεπτιδίου δεσμού



Χυμοθρυψινογόνο (ανενεργό)



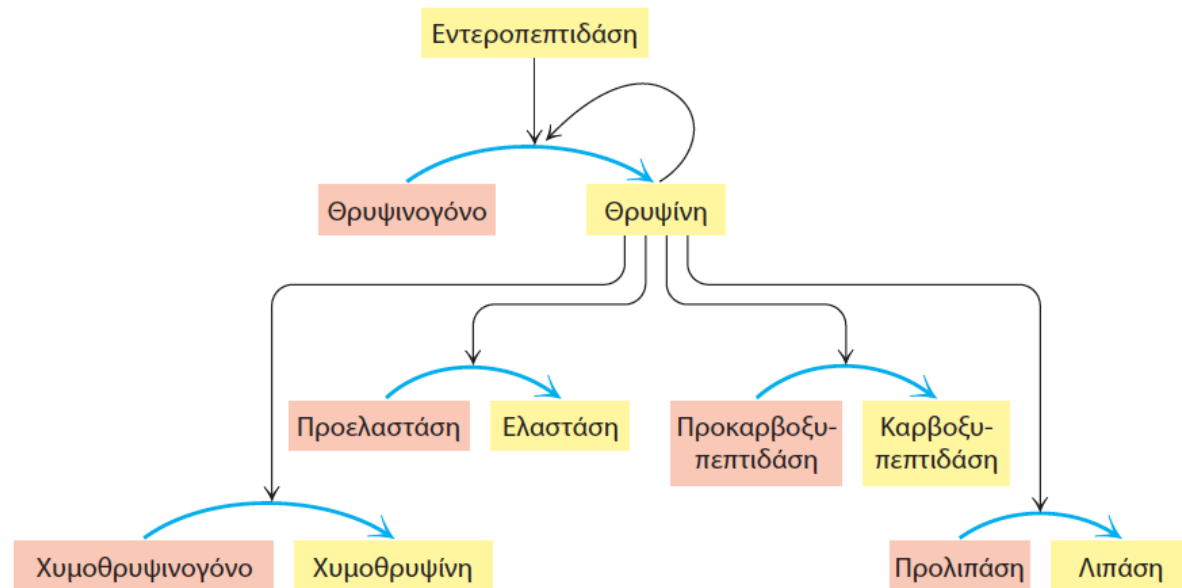
ΕΙΚΟΝΑ 10.20 Πρωτεολυτική ενεργοποίηση του χυμοθρυψινογόνου.

Οι τρεις αλυσίδες της χυμοθρυψίνης α είναι ενωμένες με δύο εσωτερικούς δισουλφιδικούς δεσμούς (Α σε Β, και Β σε Γ).

ΕΙΚΟΝΑ 10.19 Έκκριση ζυμογόνων από ένα εξωκρινές κύτταρο του παγκρέατος. Τα ζυμογόνα συντίθενται σε ριβοσώματα προσκολλημένα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Στη συνέχεια, υφίστανται επεξεργασία στη συσκευή Golgi και συσκευάζονται σε εκκριτικά κοκκία ή κοκκία ζυμογόνου. Με το κατάλληλο σήμα, τα κοκκία ενώνονται με την κυτταρική μεμβράνη και απελευθερώνουν το περιεχόμενό τους στον αυλό των παγκρεατικών πόρων. Το κυτταρόπλασμα εμφανίζεται με ανοιχτό πράσινο. Οι μεμβράνες και ο αυλός φαίνονται με σκούρο πράσινο.

Θρυψίνη ο κοινός ενεργοποιητής αρκετών πρωτεολυτικών ενζύμων

πέψη πρωτεϊνών στο δωδεκαδάκτυλο απαιτεί ταυτόχρονη ενεργοποίηση πολλών πρωτεολυτικών ενζυμων (λιπάση, διαφορετικές πεπτιδάσες)



ΕΙΚΟΝΑ 10.22 Ενεργοποίηση ζυμογόνου από πρωτεολυτική διάσπαση. Η εντεροπεπτιδάση αρχίζει την ενεργοποίηση των παγκρεατικών ζυμογόνων με την ενεργοποίηση της θρυψίνης, η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί άλλα ζυμογόνα. Τα ενεργά ένζυμα φαίνονται με κίτρινο, τα ζυμογόνα με πορτοκαλί.

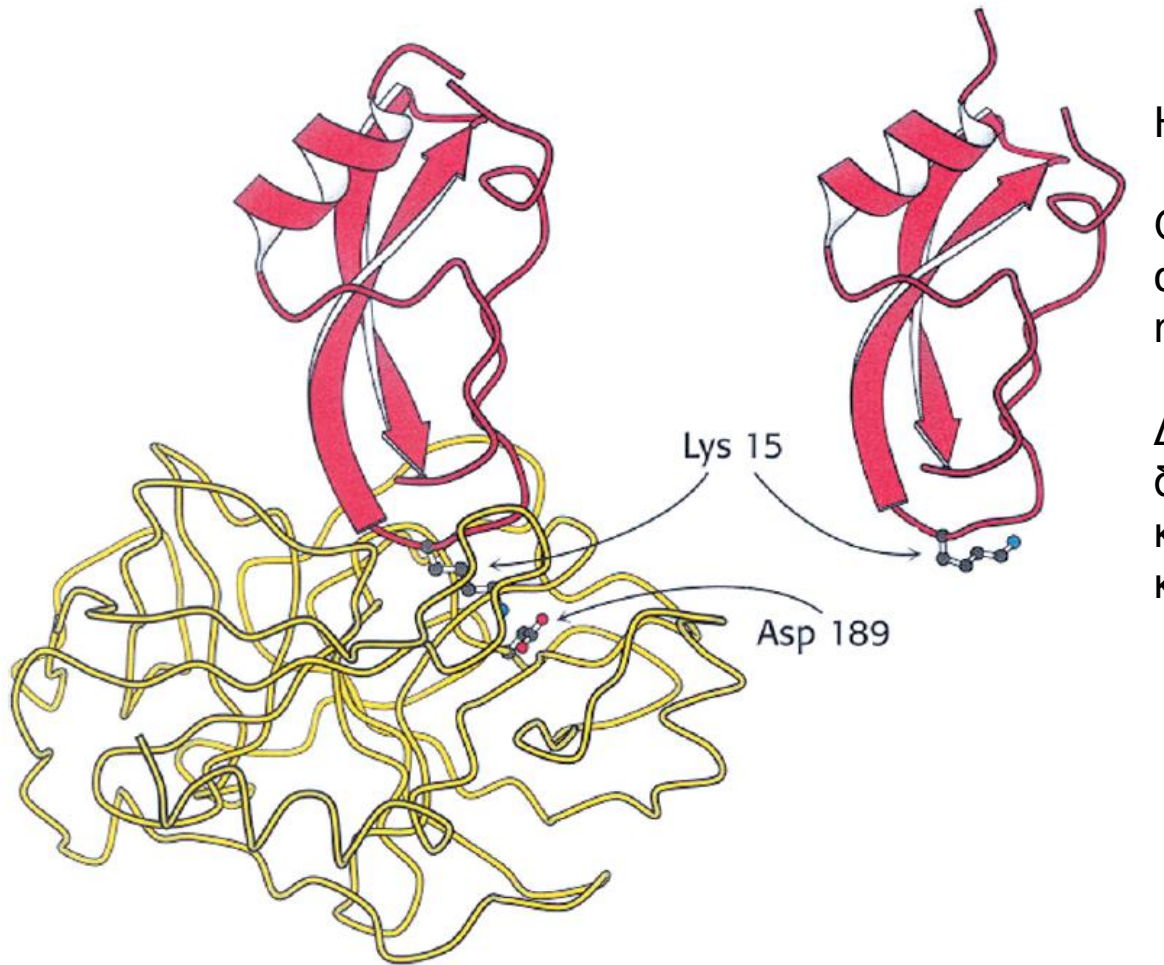
Μερικά πρωτεολυτικά ένζυμα έχουν ειδικούς αναστολείς

Η σταθερά διάστασης $K_d = 1/K$ για την σύνδεση είναι $0,1\text{pM}$ (10^{-13} M)
Ο αναστολέας είναι εάν πολύ καλό ανάλογο του υποστρώματος αλλά με ημιζωή μερικών μηνών

Διαφαίνεται ότι η ισχυρή πρόσδεση δυο μορίων (ένζυμο αναστολέας) το κάνει πιο σταθερό. Το ένζυμο δεν καταστρέφεται με ουρία 8M

Γιατί υπάρχει ο αναστολέας;

Ένα επιπλέον μέτρο προστασίας
Μόρια θρυψίνης που έχουν ενεργοποιηθεί στο πάγκρεας θα μπορούσαν να καταστρέψουν σοβαρά αυτούς τους ιστούς (νέκρωση) ή αιμορραγία από ενεργοποίηση της ελαστάσης



Σύμπλοκο θρυψίνης-αναστολέα
παγκρεατικής θρυψίνης

Ελεύθερος αναστολέας
της παγκρεατικής θρυψίνης

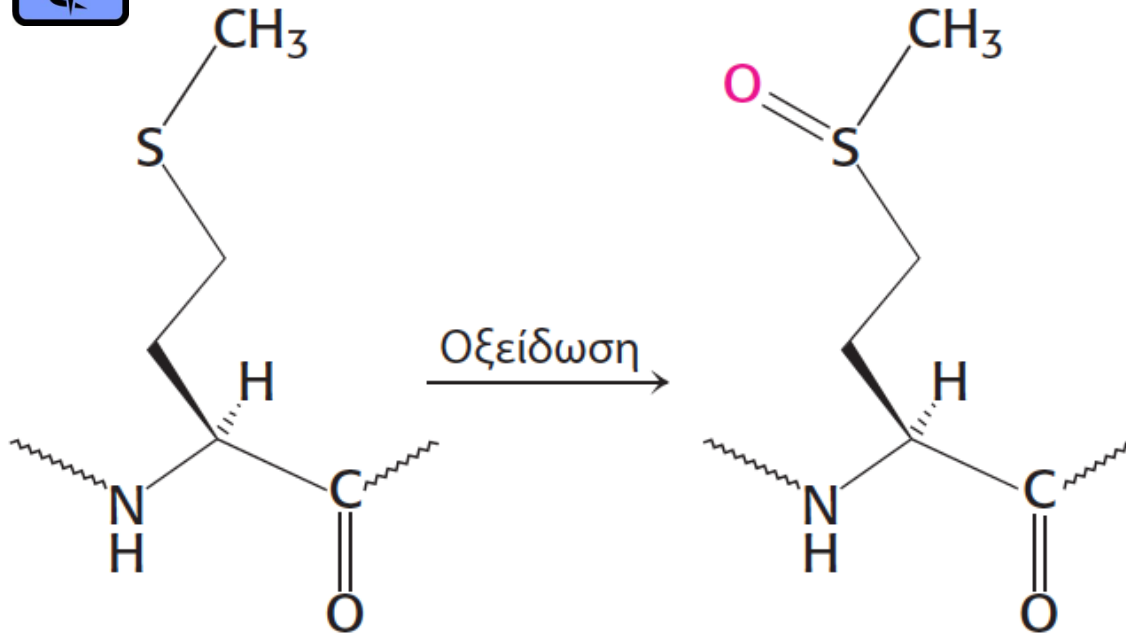
Ο αναστολέας της παγκρεατικής θρυψίνης δεν είναι μοναδικός

Αναστολέας της ελασάσης
(αντιθρυψίνη α1), προστατεύει
τους ιστούς από την ελασάση
(σκοπός καταστροφή βακτηριδίων
στους πνεύμονες)



Γενετικές ανωμαλίες **Lys53Glu** της αντιθρυψίνης α1
(πρωτεΐνη τύπου Z) οδηγούν σε μείωση της έκκρισης
από το ήπαρ.

15% της φυσιολογικής σε ομοζυγωτικά με την ανεπάρκεια
Αποτέλεσμα η περίσσεια ελασάσης καταστρέφει τις
ελαστικές ίνες στα κυψελιδικά τοιχώματα των
πνευμόνων (κλινικά ονομάζεται *εμφύσημα*)



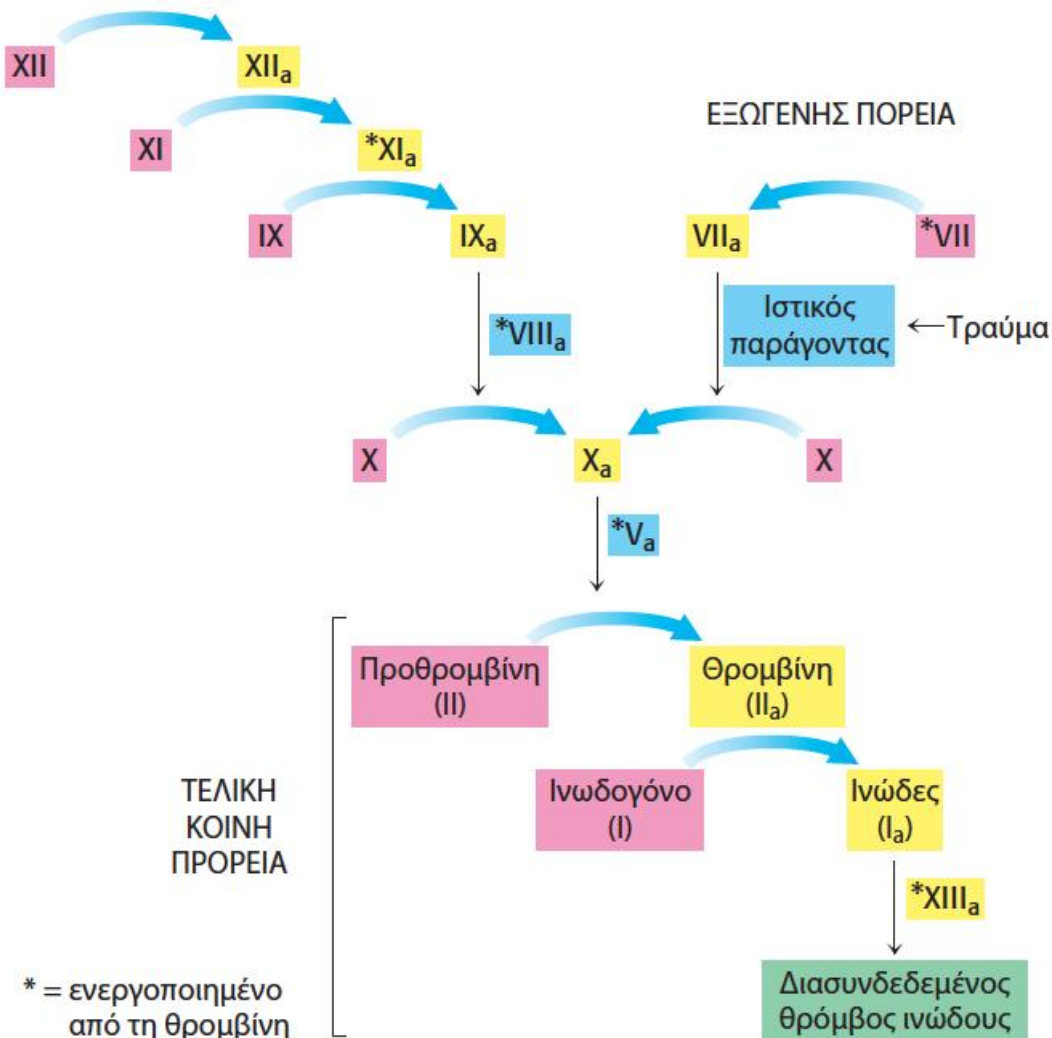
Οι κυψελίδες γίνονται λιγότερο
ελαστικές και χωράνε λιγότερο αέρα.
Το κάπνισμα αυξάνει την πιθανότητα
ανάπτυξης *εμφυσήματος*

**Εικόνα 10.25 Οξειδωση της μεθειονίνης σε
σουλφοξειδιο.**

Αιτία No2: ο καπνός οξειδώνει
την Met 358 του αναστολέα και
παρεμποδίζει την πρόσδεση του
στην ελασάση

Κατεστραμμένη επιφάνεια

Κινογόνο
Καλλικρεΐνη



Πήξη αίματος καταρράκτης ενεργοποιήσεων ζυμογόνων

Ενεργοποίηση ενζύμων από ένζυμο
Εάν 1 ένζυμο ενεργοποιεί 10 σε τέσσερα βήματα 10.000 ένζυμα θα ενεργοποιηθούν χρειαζόταν 10.000 ενεργοποιητές στο ίδιο σημείο τώρα έχουμε μόνο ένα ένζυμο
Αποτέλεσμα γρήγορη απόκριση στο τραύμα και 10 σημεία ελέγχου

Η ενεργοποίηση του καταρράκτη ενζύμων είναι
Ενδογενής (ενδοθηλιακή στιβάδα αιμοφόρα αγγεία)
ή εξωγενής (τραυματισμένος ιστός)

Τελικό στάδιο έλεγχος και ενεργοποίηση της προθρομβίνης

Η πρωτεΐνη αποτελείται από τέσσερις δομικές περιοχές με την περιοχή *gla* πλούσια σε **γ-καρβοξυγλουταμινικό** ιδιαίτερης σημασίας

Θέσεις διάσπασης



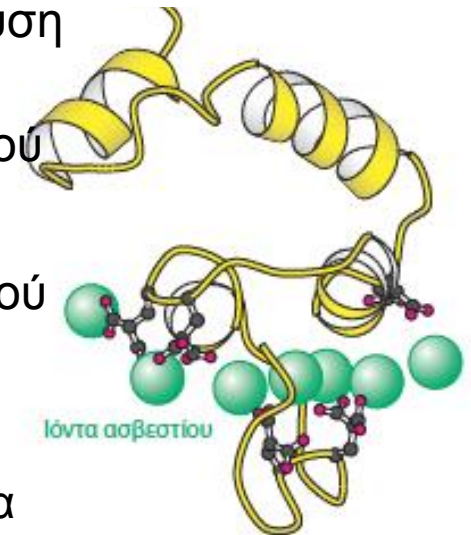
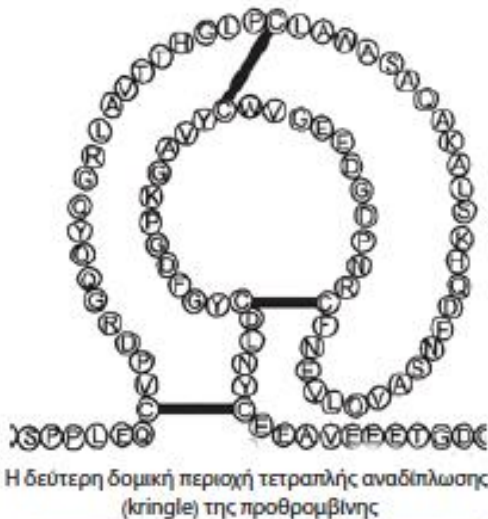
ΕΙΚΟΝΑ 10.26 Δομικές μονάδες της προθρομβίνης. Η διάσπαση των δύο πεπτιδικών δεσμών παράγει θρομβίνη. Όλα τα κατάλοιπα του γ-καρβοξυγλουταμινικού βρίσκονται στη δομική περιοχή *gla*.

Η μη φυσιολογική **προθρομβίνη** (Πθρ) έχει τα ίδια αμινοξέα με την φυσιολογική (ανάλυση αμινοξέων δεν δείχνει διαφορές)

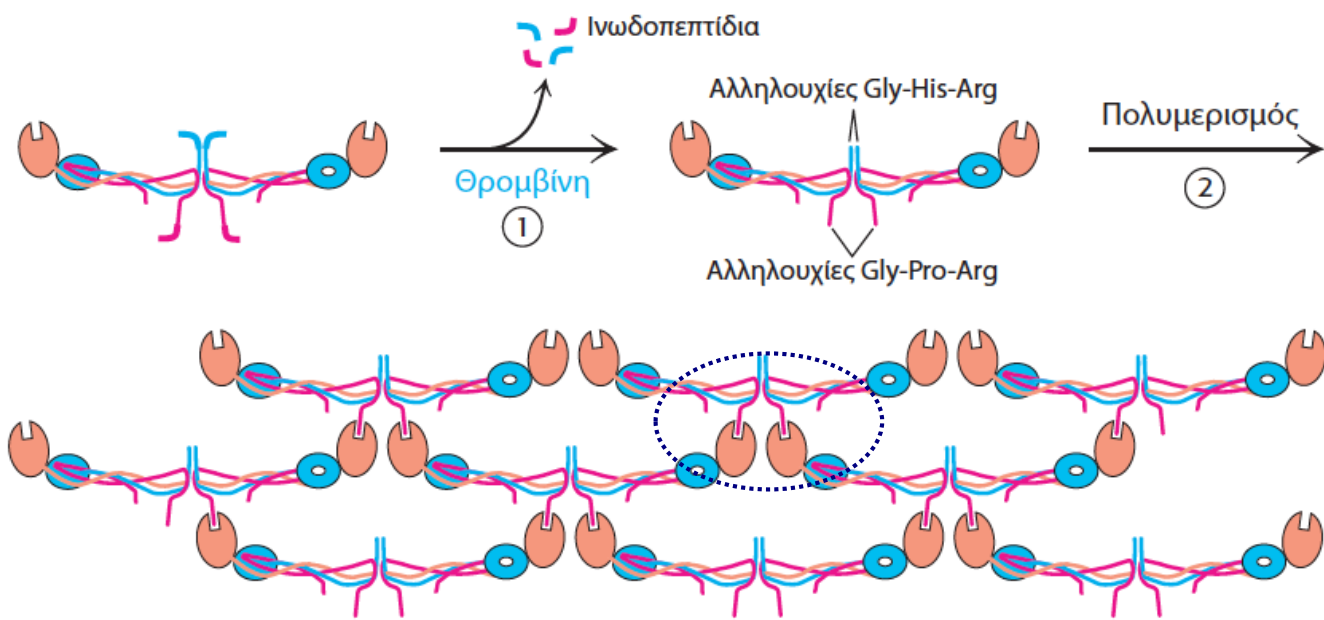
Η φυσιολογική έχει καρβοξυγλουταμινικού (κργλ) αντί για γλουταμινικό

Για την σύνθεση καρβοξυγλουταμινικού χρειάζεται **βιταμίνη Κ**

Το **κργλ προσδένει Ca^{2+}** τα οποία ακινητοποιούν την Πθρ στα Φωσφολιπίδια από τις μεμβράνες των αιμοπεταλίων και έτσι βρίσκεται κοντά στις δυο πρωτεΐνες της πήξης (που την μετατρέπουν σε θρομβίνη)



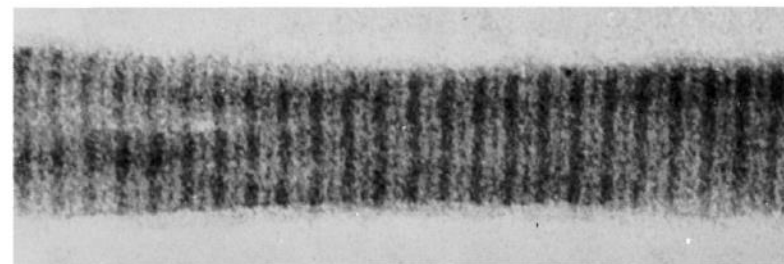
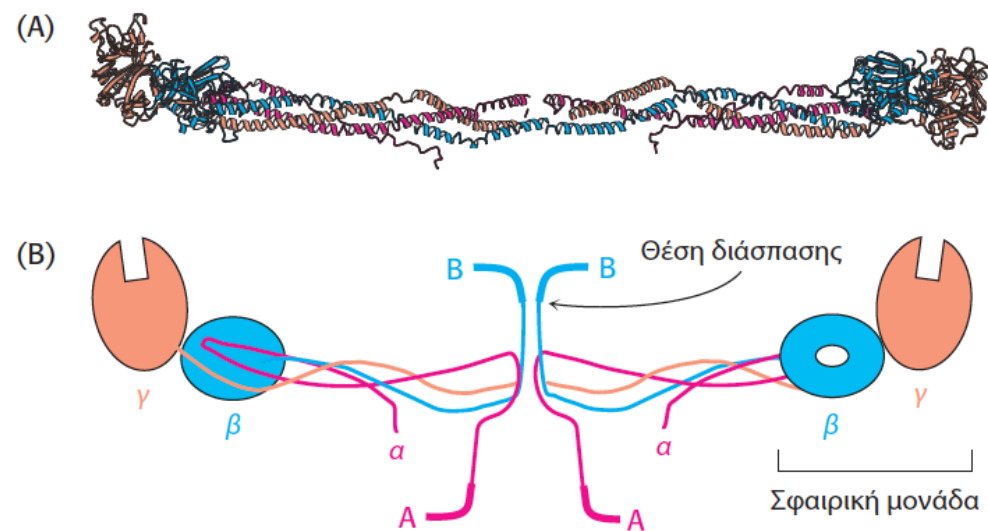
ΕΙΚΟΝΑ 10.27 Η περιοχή πρόσδεσης ασβεστίου της προθρομβίνης. Η προθρομβίνη προσδένει το ασβέστιο μέσω του τροποποιημένου γ-καρβοξυγλουταμινικού οξέος. [Σχεδιασμένο από 2PF2.pdb.]



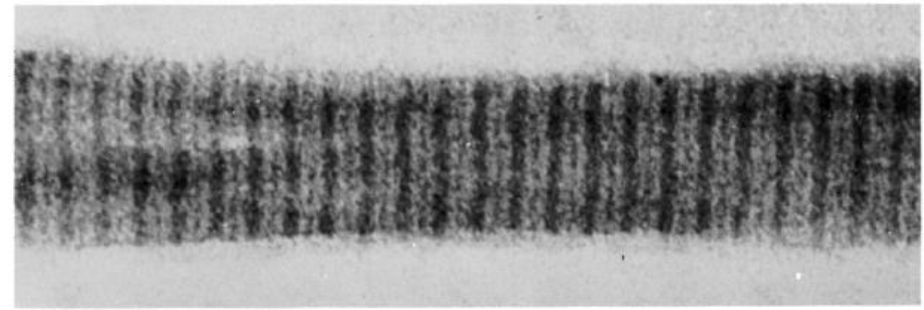
Το ινωδογόνο μετατρέπεται σε **θρόμβο** (ένζυμο **θρομβίνη**)

ΕΙΚΟΝΑ 10.30 Σχηματισμός θρόμβου ινώδους. (1) Η θρομβίνη διασπά τα ινωδοπεπτίδια από την κεντρική σφαίρα του ινωδογόνου. (2) Οι σφαιρικές δομικές περιοχές στα καρβοξυ-τελικά άκρα των αλυσίδων β και γ αλληλεπιδρούν με «κομβία» που είναι εκτεθειμένα στα αμινο-τελικά άκρα των αλυσίδων β και γ για να σχηματίσουν θρόμβους.

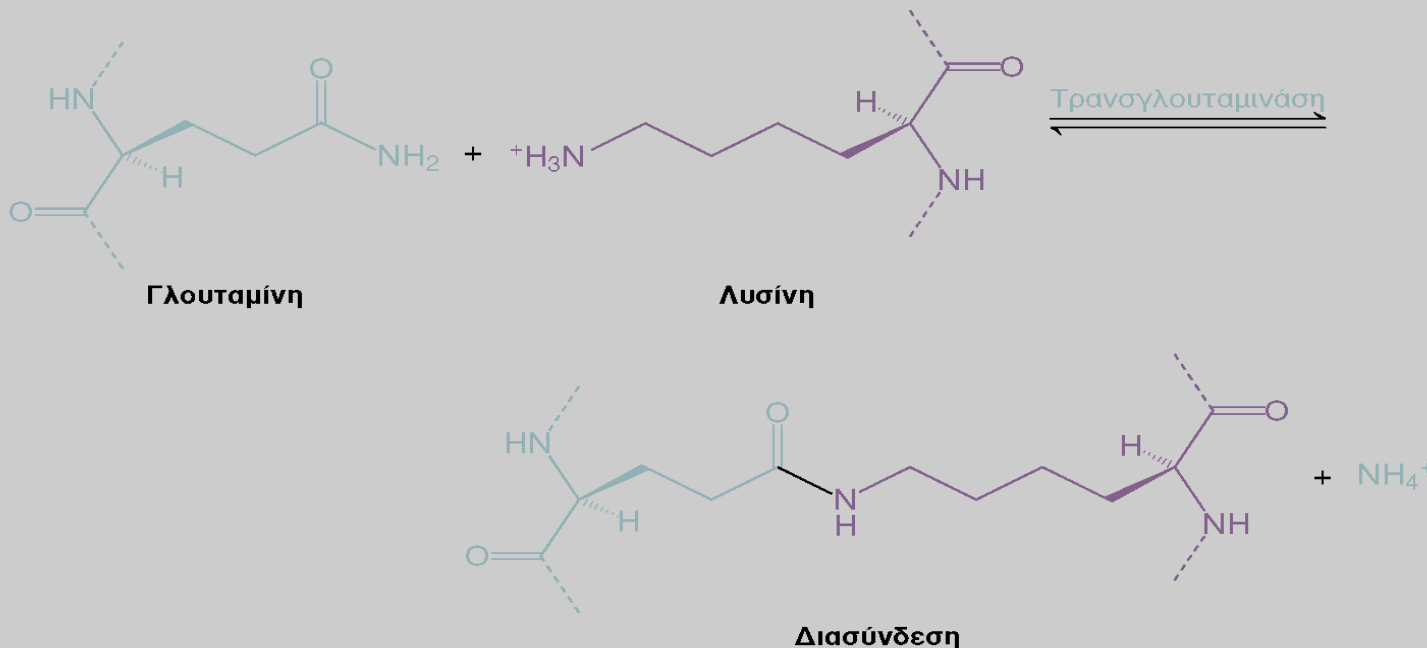
Θρόμβος



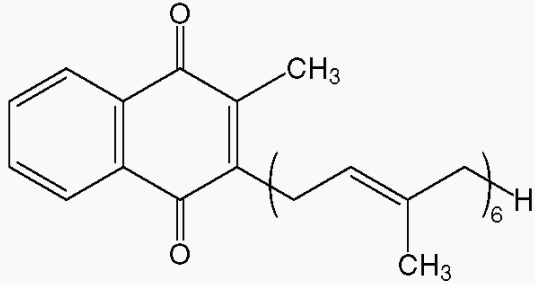
ΕΙΚΟΝΑ 10.28 Δομή ενός μορίου ινωδογόνου. (A) Διάγραμμα κορδέλας. Οι δύο περιοχές ράβδου είναι ελικοειδή σπειράματα α-έλικας, ενωμένα σε κάθε άκρο με μια σφαιρική περιοχή. Η δομή της κεντρικής σφαιρικής περιοχής δεν έχει προσδιοριστεί. (B) Σχηματική αναπαράσταση που δείχνει τις θέσεις των ινωδοπεπτιδίων A και B. [Το A σχεδιασμένο από 1DEQ.pdb.]



Τελευταίο βήμα οι γειτονικές αλυσίδες ενώνονται ομοιοπολικά



Η βιταμίνη K λαμβάνει μέρος στο τελευταίο στάδιο σχηματισμού της προθρομβίνης

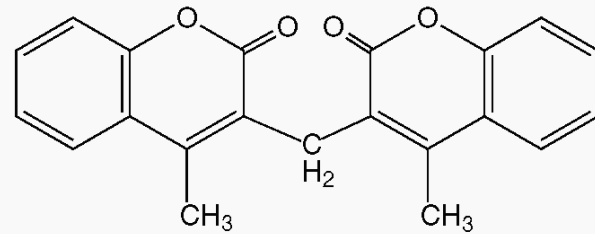


Βιταμίνη K

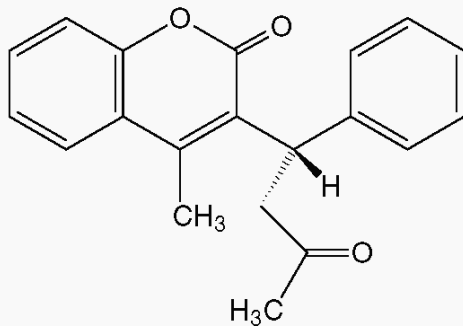
Δικουμαρόλη μιμείται την δομή της βιταμίνης K παράγεται από μύκητα που μεγαλώνει στο τριφύλλι

θανατηφόρος αιμορραγική ασθένεια στα βοοειδή (αλλά και κλινικά ως αντιπηκτικό)

Η δικουμαρόλη (όπως και η γουαρφαρίνη) σχηματίζουν μη φυσιολογική ΠΘρ βοήθησαν στην μελέτη του μηχανισμού πήξης



Δικουμαρόλη



Γουαρφαρίνη

ΕΙΚΟΝΑ 10.42 Δομές της βιταμίνης K και δύο ανταγωνιστών, της δικουμαρόλης και της γουαρφαρίνης.

Η πορεία της πήξης πρέπει να ρυθμίζεται επακριβώς



Μεταξύ αιμορραγίας και θρόμβωσης υπάρχει μικρή απόσταση

Ο σχηματισμός θρόμβου πρέπει να περιοριστεί μόνο στο σημείο του τραύματος

Οι παράγοντες πήξης έχουν μικρή διάρκεια ζωής και αραιώνονται από το αίμα

οι παράγοντες Va και VIIIa πέπτονται από την πρωτεΐνη C η οποία ενεργοποιείται από την δράση της **θρομβίνης**

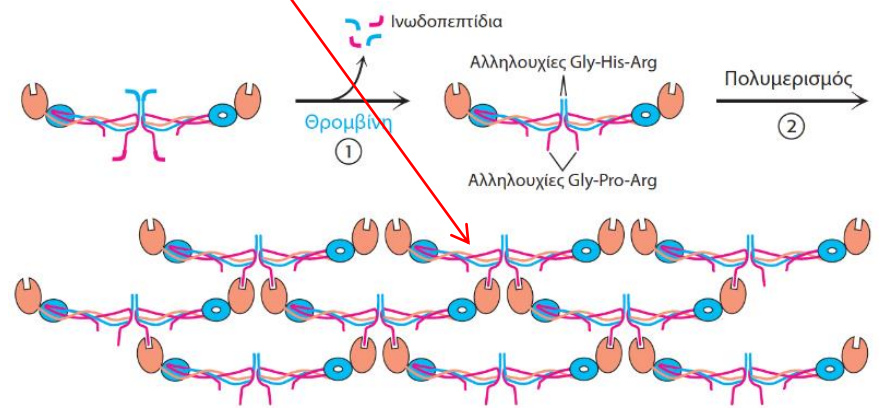
Η θρομβίνη έτσι έχει διπλή λειτουργία

Η θρομβίνη ενεργοποιεί τον σχηματισμό του ινώδους και συγχρόνως δίνει το έναυσμα για απενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης

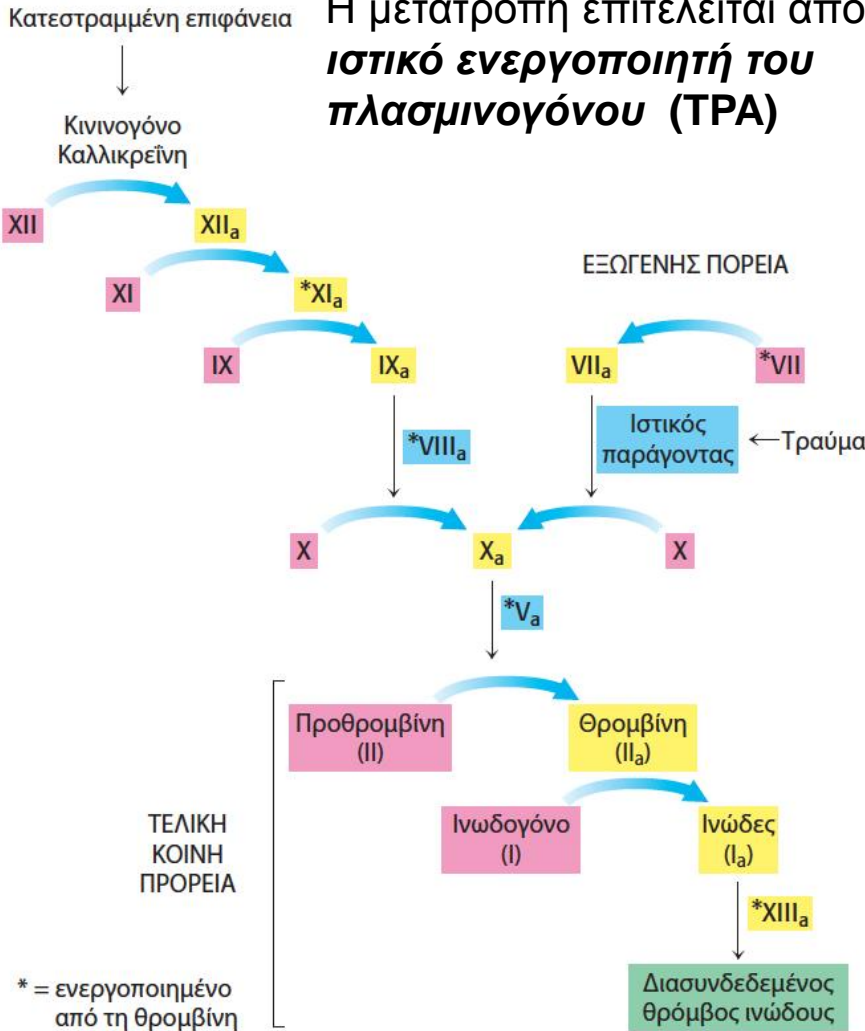
Πολύ συχνά μια πορεία ξεκινά συγχρόνως και την αντίθετη πορεία που αποκαθιστά την αρχική κατάσταση.

Οι θρόμβοι δεν είναι μόνιμες δομές πρέπει (είναι σχεδιασμένοι) να διαλύονται (μετά την αποκατάσταση των κατεστραμμένων ιστών)

Το ινώδες διασπάται από την **πλασμίνη**
Υδρολύει πεπτιδικούς δεσμούς στην τρίτη έλικα της συνδετικής ράβδου



Η μετατροπή επιτελείται από τον **ιστικό ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (ΤΡΑ)**



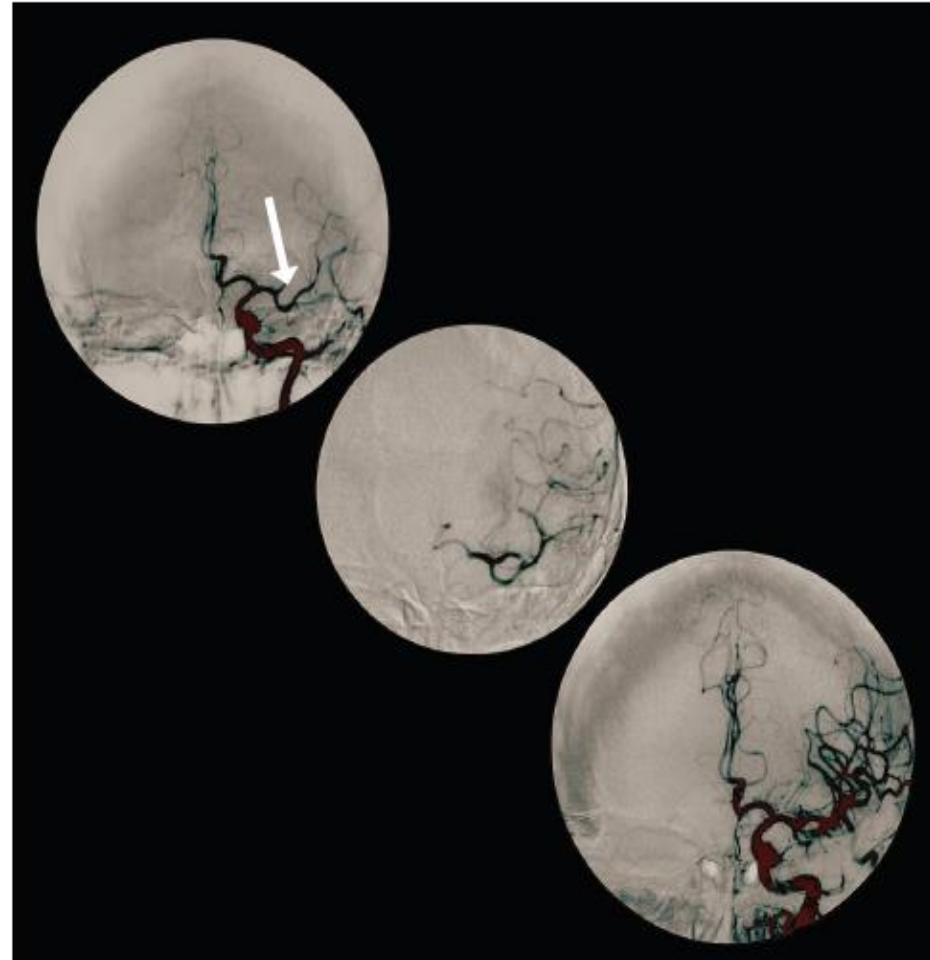
Η πλασμίνη σχηματίζεται από πρωτεολυτική υδρόλυση του **πλασμινογόνου**
Ανενεργό πρόδρομο με μεγάλη συγγένεια με τους θρόμβους ινώδους (άρα πρόσδεση αφού σχηματιστούν)

άρα υπάρχει και επιπλέον βήμα έλεγχου

Ο TPA όταν είναι συνδεδεμένος με τους θρόμβους ινώδους γρήγορα ενεργοποιεί το πλασμινογόνο **αντίθετα ενεργοποιεί πολύ αργά το ελεύθερο**

Γνωρίζοντας ότι το TPA μπορεί να «διαλύσει» τον θρόμβο μπορούμε να το παράγουμε και να το χορηγήσουμε

ΕΙΚΟΝΑ 10.35 Το αποτέλεσμα του ιστικού ενεργοποιητή του πλασμινογόνου. Αγγειογραφικές εικόνες δείχνουν τα αποτελέσματα της χορήγησης TPA. Στην εικόνα πάνω αριστερά φαίνεται μια φραγμένη εγκεφαλική αρτηρία (βέλος) πριν ενεθεί TPA. Η μεσαία εικόνα δείχνει τη θέση όπου έγινε η ένεση. Η κάτω δεξιά εικόνα, που ελήφθη μερικές ώρες μετά την ένεση, αποκαλύπτει την αποκατάσταση της ροής του αίματος στην εγκεφαλική αρτηρία. [Medical Body Scans/Science Source.]



Ανακαλύπτοντας τον μοριακό μηχανισμό και τους ενζυμικούς παράγοντες μπόρεσε να βρεθεί θεραπεία για την **καρδιακή προσβολή** (διάλυση θρόμβων)

