

אינטראקציות חלשות במים

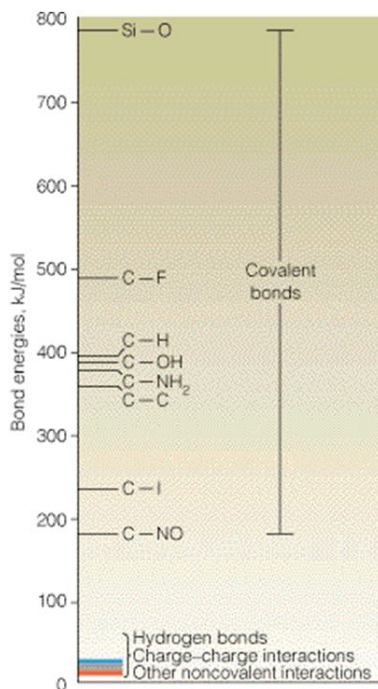
חוקי הבסיס של הביוכימיה:

- מולקולות ביולוגיות מתנהגות לפי החוקים הכימיים והפיסיקליים בטבע.
- כל האורגניזמים בנויים מאותם קודים גנטיים ומאותן חומצות אמינו.
- כל החיים מבוססים על תאים, בעלי יכולת חלוקה המקיימים הפרדה מרחבית מהסביבה ושומרים על תנאים אחידים בתוכם.
- מולקולות ביולוגיות ותאים מתפקדים כראוי רק בסביבה מימית.
- האבולוציה מכתובה השתנות והתפתחות, כאשר שינוי שנשמר מהווה יתרון.
- מבנים מורכבים נוצרים ממספר מצומצם של אבני בניין.

כוחות בסביבה מימית:

אינטראקציות בלתי קוולנטיות הן חלשות יותר מאשר אינטראקציות קוולנטיות, והן מתבססות תמיד על מטענים מנוגדים. האינטראקציות הללו נחוצות כדי לאפשר את הדינאמיות הנחוצה לקיום החיים. ככל שהפרשי המטען החשמלי גדולים יותר, כך הקשר בין המולקולות חזק יותר, וככל שהמטען או הדיפול יציבים יותר, כך הקשר יציב יותר.

חוזק הקשר

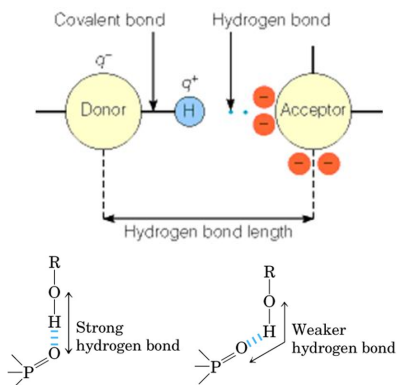


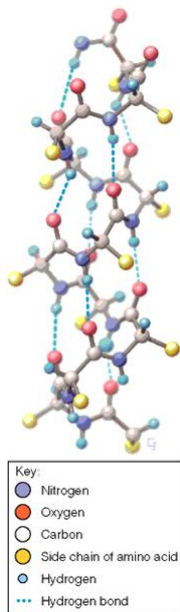
דיפול: תכונה של המולקולות המושפעת מהאלקטרושליליות של האטומים המרכיבים את המולקולה. הדיפול הוא סכום וקטורי הדיפול של כל האטומים. למולקולות סימטריות אין דיפול כי הדיפולים החלקיים מבטלים אחד את השני. הדיפול יכול להיות מורכב מכמה מומנטים של הפרש מטען המסתכמים למומנט דיפול אחד. הדיפול מושפע מהמרחק בין האטומים וחוזקו ביחס הפוך למרחק.

כוחות ואן דר וולס: כוחות שבהם מתרחשת השראה של דיפול בין מולקולות לפי ההפרשים בין הדיפולים, והם קיימים במולקולות שבהן המטען יכול לנדוד וליצור הפרש דיפול זמני. אנרגיית האינטראקציה מתוארת כאנרגיה של משיכה ודחייה בין המולקולות וככל שהמולקולות מתקרבות זו לזו, כוח המשיכה ההדדי מתחזק, עד כדי מגע פיזי של מעטפת האלקטרונים (שהוא רדיוס ואן דר וולס).

קשר מימן: מתאפשר היות ואטום המימן מאוד קטן ויכול להיקשר בקשר קוולנטי עם תורם (Donor) ולמסור לו אלקטרון. ה-Donor מוסר את הפרוטון באופן חלקי ל-Acceptor להשלמה לאוקטט. הקשר המימני חלש יותר מקשר קוולנטי רגיל. קשרי מימן קיימים בין אטומים המסוגלים לשתף פרוטון ואלקטרונים בעלי מומנט דיפול מתאים. ככל שקשר המימן ישר יותר, הוא חזק יותר.

קשרי מימן במים: המים יכולים להיות Acceptor ו-Donor בו-זמנית בגלל הדיפול שלהן והאלקטרונגטיביות החזקה של החמצן. וכך למעשה נוצרים מבנים מורכבים וניידים של מולקולות המים עם מולקולות אחרות. יתרונם הגדול של המים הוא שהם נוזליים בטמפ' החדר, וכאשר הם קופאים, המולקולות מסתדרות בגבישים שקלים

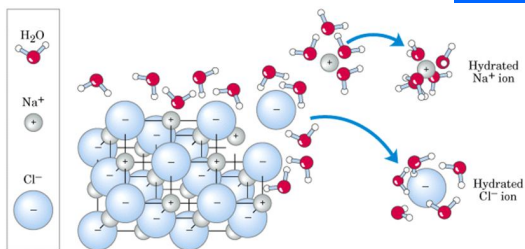




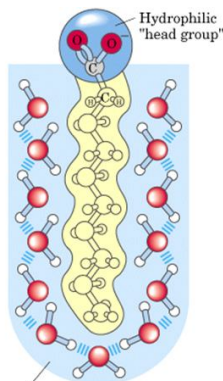
יותר מהנוזל ומגדילים את הסיכוי של המוצק להתמוסס (האנומאליה של המים). המים רותחים ומפשירים בטמפ' גבוהה בהרבה מחומרים בעלי גודל דומה. **קשרי מימן בחלבונים:** חלק מאנרגיית המבנה של חלבונים, מקורה בקשרי מימן. החלבונים יוצרים בנוסף לקשרי מימן עם המים שסביבם, קשרי מימן בחלבון שהם דינמיים ויכולים להתחלף בין קשרים בתוך החלבונים וקשרים עם המים. מולקולת מים יכולה ליצור קשר מימני לשני הצדדים וכך להיות גשר בין אטומים אחרים.

| Type of Interaction | Model | Example | Dependence of Energy on Distance |
|--|-------|---------|----------------------------------|
| (a) Charge-charge Longest-range force, nondirectional | | | $1/r$ |
| (b) Charge-dipole Depends on orientation of dipole | | | $1/r^2$ |
| (c) Dipole-dipole Depends on mutual orientation of dipoles | | | $1/r^3$ |
| (d) Charge-induced dipole Depends on polarizability of molecule in which dipole is induced | | | $1/r^4$ |
| (e) Dipole-induced dipole Depends on polarizability of molecule in which dipole is induced | | | $1/r^6$ |
| (f) Dispersion Involves mutual synchronization of fluctuating charges | | | $1/r^6$ |
| (g) van der Waals repulsion Occurs when outer electron orbitals overlap | | | $1/r^{12}$ |
| (h) Hydrogen bond Charge attraction + partial covalent bond | | | Length of bond fixed |

מולקולות פולאריות, בלתי פולאריות ואמפיפטיות:



מולקולות פולאריות: מולקולות שיוצרות קשרי מימן עם המים כך שיש אינטראקציה חזקה בינם לבין המים, והמים מהווים ממס מצוין למולקולות אלה. הן הידרופיליות והמים מצפים את המולקולה ומפרקים אותה ליונים באמצעות מיסוך.



מולקולות בלתי פולאריות:

מולקולות בלתי פולאריות: מולקולות הידרופוביות שאינן מתמוססות במים ומורכבות משרשראות של מימן ופחמן שלא יוצרים אינטראקציה עם המים. מולקולות כאלה הן יותר שומניות ויכולות לדחות את המים. המים מסתדרים מסביב למולקולה, כך שהם נהיים מסודרים יותר בניגוד לשאיפה של כל מערכת לחוסר סדר. המולקולות ההידרופוביות נדחות כך ששטח פני המגע יהיה כמה שיותר קטן בעזרת הידבקות של המולקולות אחת לשנייה.

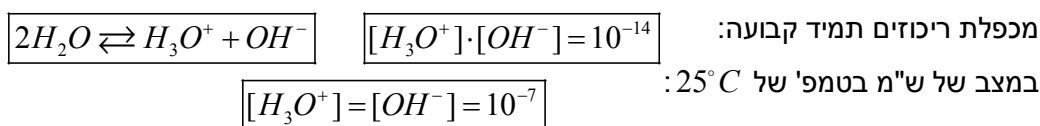
ככל שמולקולות הן יותר הידרופוביות, יש להן נטייה להידבק אחת לשנייה.

מולקולות אמפיפטיות:

מולקולות אמפיפטיות: חלק מהמולקולה הידרופובי וחלק אחר הידרופילי. בעזרת המולקולות אמפיפטיות ניתן להפריד בין סביבות מימיות שונות. המולקולות יסתדרו כך שהצד ההידרופילי נוגע במים וההידרופובי מתרחק מהמים בצורה כדורית (מיצלות).

יוניזציה של המים:

המים יכולים לתפקד גם כחומצה (חלשה) וגם כבסיס (חלש), ע"י קליטה או מסירה של פרוטון. פרוטונים מסוגלים לדלג בין מולקולות המים ובכך להוליך את הפרוטונים דרך המולקולות.



pH, חומצות ובסיסים:

$$pH = -\log[H^+] \quad pOH = -\log[OH^-] \quad k_w = [H^+][OH^-] = 10^{-14} \quad \text{נוסחאות בסיסיות:}$$

חשיבות ה-pH:

1. משפיע על כוחות חלשים בחלבונים (בעיקר קשרי מימן וקשרים יוניים).
 2. קליטה או שחרור של פרוטונים משפיעה על מסיסות ופעילות מולקולות ביולוגיות.
 3. משפיע על יחסי חמצון-חיזור בסביבתו.
- שחרור הפרוטונים תלוי ב-pH, כלל שמעלים את ה-pH, יותר פרוטונים משוחררים וככל שמורידים את ה-pH החומר יהיה יותר טעון חיובית.
- חומצה:** משחררת פרוטונים וככל שהיא חזקה יותר היא תשחרר יותר בקלות פרוטון בסביבה מימית. חומצה חלשה אינה עוברת פירוק מלא בתמיסה מימית ולכן קיים קבוע דיסוציאציה-ka.

$$Ka = \frac{[H^+][A^-]}{[HA]} \quad pka = -\log Ka$$

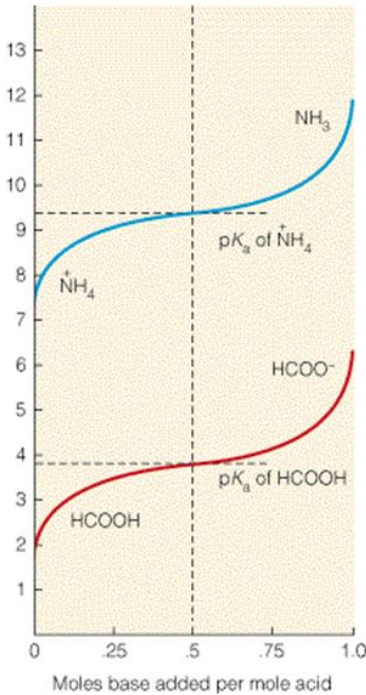
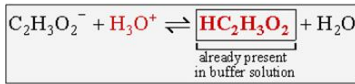
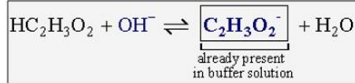
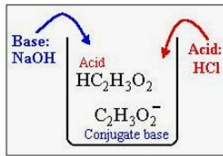
בסיס: מקבל פרוטונים. בסיס חזק מסוגל לקלוט בקלות פרוטון בסביבה מימית, ואילו בסיס חלש לא עובר פירוק מלא בסביבה מימית ומגיב עם מים ע"י הוצאת פרוטון ויצירת OH^- . Kb הוא קבוע

$$Kb = \frac{[BH^+][OH^-]}{[BOH]} \quad pKb = -\log Kb \quad pKa + pKb = pKw = 14 \quad \text{הדיסוציאציה של הבסיס.}$$

ככל שחומצה חזקה יותר, כך הבסיס המצומד שלה חלש יותר ולהפך. המטען של הבסיס המצומד יהיה קטן ב-1 מהמטען של החומצה. חומצה יכולה לתרום יותר מפרוטון אחד, וככל שהיא נותנת יותר פרוטונים, היא נחלשת יותר ויותר.

משוואת הנדרסון-הסלבר: מתארת את היחס בין חומצה שהתפרקה לחומצה שלא התפרקה

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$$



בופרים:

בופרים: חומרים שמצליחים לשמור על pH קבוע בטווח צר יחסית. הבופר מורכב מחומצה ומהבסיס המצומד שלה וע"י כך הוא מונע תנודות חדות בחומציות של התמיסה. אם נוסיף בסיס לבופר, הבופר יגרום ליוני ה- OH^- להגיב ולהגיב לקבלת הבסיס המצומד ומים. אם נוסיף חומצה לבופר, הוא יגרום ליוני ה- H_3O^+ ליצור מים. ה-pH יישמר כל עוד הבופר קיים. ה-pH לא משתנה כמעט כי אם יש כבר בסיס וחומצה, הוספת בסיס/חומצה לא מזיזה הרבה מהש"מ.

טיטרציה: תהליך מבוקר שבו משנים את ה-pH של חומר.

נקודה אקוויולנטית: נקודה בה כל החומצה נסתרה ע"י הבסיס ועברה 100% טיטרציה.

נקודת אמצע הטיטרציה – הנקודה האיזואלקטרית – pI: נקודת שיווי-המשקל שבה יחס המולים שווה והמטענים של המולקולה שווים (pH=pKa). ב-pI המסיסות נמוכה כי אין מטען והמים ממסים פחות טוב.

הכנת בופר:

1. שמים חומצה ובסיס מצומד בכמות זהה.
2. טיטרציה- לוקחים חומצה ומטטרים אותה עם בסיס עד שמתקבלים חומצה והבסיס המצומד שלה באותה הכמות.

הערה: אם נמשיך לטטר, נסתור לבסוף את כל החומצה ונישאר רק עם הבסיס המצומד. זה יקרה כאשר נוסיף מספר מולים של בסיס הזהה למספר המולים של החומצה.

קיבול של בופר: כמות החומצה/הבסיס שניתן להוסיף לבופר מבלי לשנות במידה ניכרת את ה-pH.

בופר יעיל בטווח: $pKa - 1 \leq pH \leq pKa + 1$ בטווח זה, שינויי ה-pH

קטנים.

אמפוליות: מולקולה שיש בה גם קבוצה בסיסית וגם קבוצה חומצית, ובעלת שני ערכי pKa.

חומצות פוליפרוטיות: חומצות שמסוגלות לשחרר יותר מאלקטרון אחד, כאשר לכל שלב יש קבוע-pKa שונה. ככל שהיא מוסרת יותר ויותר אלקטרונים, היא נעשית חומצה יותר ויותר חלשה.

פוליאניון: חומר בעל מטענים שליליים בלבד. כמו מולקולות ה-DNA שדוחות אחת את השנייה חזק.

פוליקטיון: חומר בעל מטענים חיוביים בלבד.

ב-pH גבוה, החלבון יהפוך להיות פוליאניון, וב-pH נמוך הוא יהפוך לפוליקטיון.

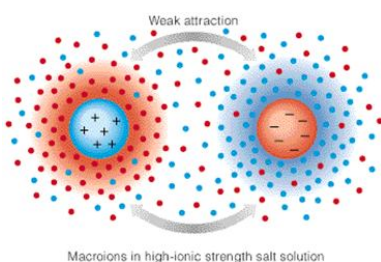
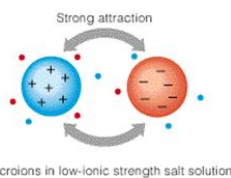
צביריון: מספר זהה של קבוצות חיוביות ושליליות.

מסיסות חלבונים כתלות ב-pH:

ב-pH ניטרלי מסיסות החלבון נמוכה כי חלבונים עם מטען שלילי נצמדים לחלבונים עם מטען חיובי בעזרת האפקט ההידרופובי.

יונים קטנים המצויים בתמיסה (כמו מלחים) יכולים ליצור מעטפת מסביב לפוליאניונים ומסביב לפוליקטיונים (לפי משיכה בין מטענים מנוגדים) וזה מאפשר אינטראקציה חלשה יותר בין הפוליאניון לפוליקטיון כי היונים יוצרים מיסוך.

דוגמא: כדי לשקע DNA מוסיפים מלח.



קבוצות פונקציונאליות וחומצות אמינו

מבנים וקשרים הנפוצים במולקולות ביולוגיות:

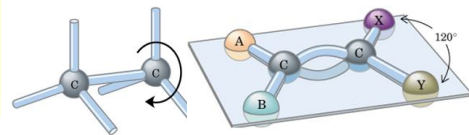
table 3-3

| Strengths of Bonds Common in Biomolecules | | | |
|---|------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Type of bond | Bond dissociation energy* (kJ/mol) | Type of bond | Bond dissociation energy (kJ/mol) |
| Single bonds | | Double bonds | |
| O—H | 461 | C=O | 712 |
| H—H | 435 | C=N | 615 |
| P—O | 419 | C=C | 611 |
| C—H | 414 | P=O | 502 |
| N—H | 389 | | |
| C—O | 352 | Triple bonds | |
| C—C | 348 | C≡C | 816 |
| S—H | 339 | N≡N | 930 |
| C—N | 293 | | |
| C—S | 260 | | |
| N—O | 222 | | |
| S—S | 214 | | |

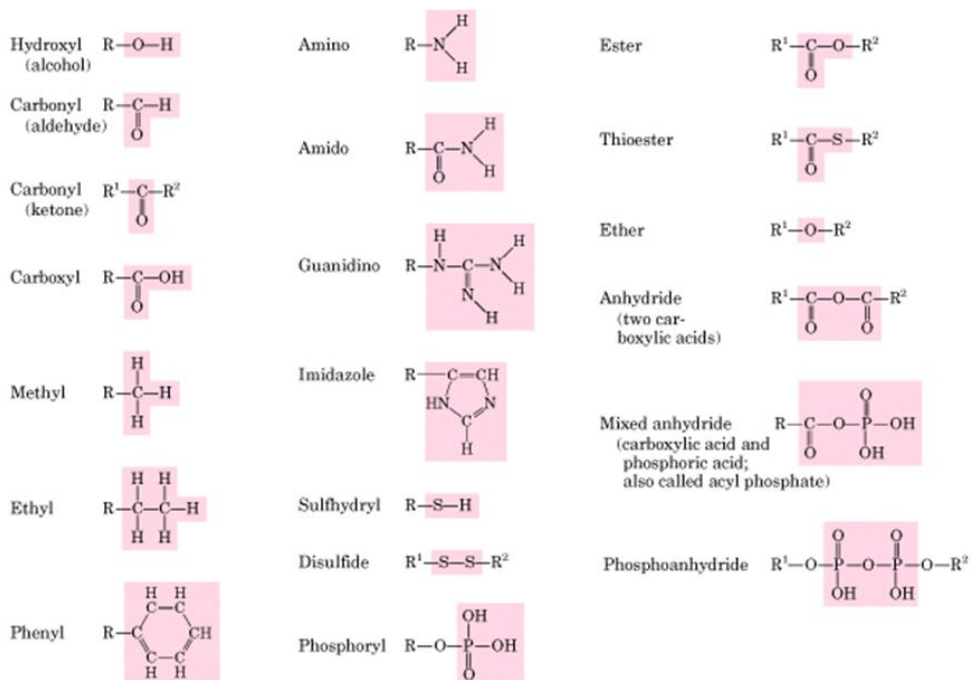
(L table 3-3)

מולקולות אורגניות וביומולקולות מורכבות מפחמן שיכול ליצור קשרים בודדים, כפולים או משולשים. חוזק הקשר מייצג את כמות האנרגיה שצריך בשביל לפרק אותו. קשר כפול יהיה חזק יותר וקצר יותר מקשר בודד, אבל הוא פחות גמיש.

קשר בודד יכול להסתובב סביב צירו, בעוד הקשר הכפול יהיה שטוח.

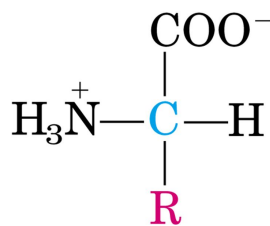


קבוצות פונקציונאליות נפוצות:



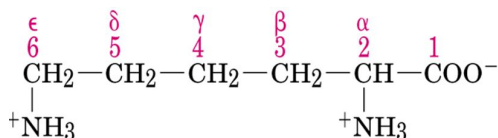
Functional groups are labeled R as in organic chemistry (L3-5)

חומצות אמינו:



חומצה אמינית: חומצה בעלת קצה אמיני- H_3N^+ וקצה קרבוקסילי- COO^- שקשורים לפחמן α -כיראלי, אליו קשור גם אטום מימן ושייר צד-R, האופייני לכל חומצה אמינית ספציפית.

נומנקלטורה: הקבוצה האמינית תמיד קשורה לפחמן α והמספור מתחיל ממנו, בניגוד לכימיה אורגנית (שם זה מספרים ולא אותיות).



pKa: לכל חומצות האמינו יש לפחות 2 ערכי pKa- אחד לקבוצה האמינית והשני וקבוצה הקרבוקסילית. אצל חלק מחומצות האמינו גם לקבוצת הצד יש ערך pKa והיא מסוגלת להתיון.

תכונות של חומצות אמינו:

table 5-1

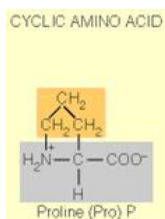
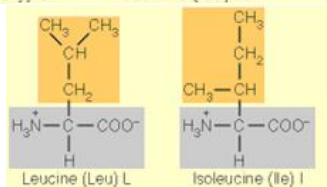
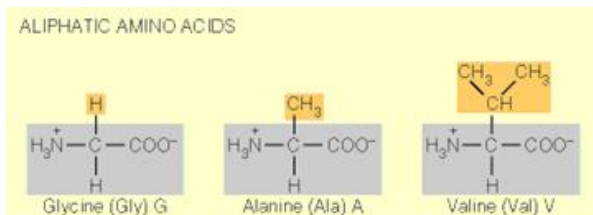
| Properties and Conventions Associated with the Standard Amino Acids | | | | | | | | |
|---|-------------------|-------|----------------|---|------------------|-------|-------------------------------|---|
| Amino acid | Abbreviated names | M_r | pK_a values | | | pI | Hydropathy index ^a | Occurrence in proteins (%) [†] |
| | | | pK_1 (-COOH) | pK_2 (-NH ₃ ⁺) | pK_R (R group) | | | |
| Nonpolar, aliphatic R groups | | | | | | | | |
| Glycine | Gly G | 75 | 2.34 | 9.60 | | 5.97 | -0.4 | 7.2 |
| Alanine | Ala A | 89 | 2.34 | 9.69 | | 6.01 | 1.8 | 7.8 |
| Valine | Val V | 117 | 2.32 | 9.62 | | 5.97 | 4.2 | 6.6 |
| Leucine | Leu L | 131 | 2.36 | 9.60 | | 5.98 | 3.8 | 9.1 |
| Isoleucine | Ile I | 131 | 2.36 | 9.68 | | 6.02 | 4.5 | 5.3 |
| Methionine | Met M | 149 | 2.28 | 9.21 | | 5.74 | 1.9 | 2.3 |
| Aromatic R groups | | | | | | | | |
| Phenylalanine | Phe F | 165 | 1.83 | 9.13 | | 5.48 | 2.8 | 3.9 |
| Tyrosine | Tyr Y | 181 | 2.20 | 9.11 | 10.07 | 5.66 | -1.3 | 3.2 |
| Tryptophan | Trp W | 204 | 2.38 | 9.39 | | 5.89 | -0.9 | 1.4 |
| Polar, uncharged R groups | | | | | | | | |
| Serine | Ser S | 105 | 2.21 | 9.15 | | 5.68 | -0.8 | 6.8 |
| Proline | Pro P | 115 | 1.99 | 10.96 | | 6.48 | 1.6 | 5.2 |
| Threonine | Thr T | 119 | 2.11 | 9.62 | | 5.87 | -0.7 | 5.9 |
| Cysteine | Cys C | 121 | 1.96 | 10.28 | 8.18 | 5.07 | 2.5 | 1.9 |
| Asparagine | Asn N | 132 | 2.02 | 8.80 | | 5.41 | -3.5 | 4.3 |
| Glutamine | Gln Q | 146 | 2.17 | 9.13 | | 5.65 | -3.5 | 4.2 |
| Positively charged R groups | | | | | | | | |
| Lysine | Lys K | 146 | 2.18 | 8.95 | 10.53 | 9.74 | -3.9 | 5.9 |
| Histidine | His H | 155 | 1.82 | 9.17 | 6.00 | 7.59 | -3.2 | 2.3 |
| Arginine | Arg R | 174 | 2.17 | 9.04 | 12.48 | 10.76 | -4.5 | 5.1 |
| Negatively charged R groups | | | | | | | | |
| Aspartate | Asp D | 133 | 1.88 | 9.60 | 3.65 | 2.77 | -3.5 | 5.3 |
| Glutamate | Glu E | 147 | 2.19 | 9.67 | 4.25 | 3.22 | -3.5 | 6.3 |

M_r - מסה של חומצה אמינית שלמה.

| Name | Abbreviations | pK_a of α -COOH Group | pK_a of α -NH ₃ ⁺ Group | pK_a of Ionizing Side Chain ^a | Residue ^b Mass (daltons) | Occurrence ^c in Proteins (mol %) |
|---------------|---------------|--------------------------------|--|--|-------------------------------------|---|
| Alanine | A, Ala | 2.3 | 9.7 | — | 71.08 | 9.0 |
| Arginine | R, Arg | 2.2 | 9.0 | 12.5 | 156.20 | 4.7 |
| Asparagine | N, Asn | 2.0 | 8.8 | — | 114.11 | 4.4 |
| Aspartic acid | D, Asp | 2.1 | 9.8 | 3.9 | 115.09 | 5.5 |
| Cysteine | C, Cys | 1.8 | 10.8 | 8.3 | 103.14 | 2.8 |
| Glutamine | Q, Gln | 2.2 | 9.1 | — | 128.14 | 3.9 |
| Glutamic acid | E, Glu | 2.2 | 9.7 | 4.2 | 129.12 | 6.2 |
| Glycine | G, Gly | 2.3 | 9.6 | — | 57.06 | 7.5 |
| Histidine | H, His | 1.8 | 9.2 | 6.0 | 137.15 | 2.1 |
| Isoleucine | I, Ile | 2.4 | 9.7 | — | 113.17 | 4.6 |
| Leucine | L, Leu | 2.4 | 9.6 | — | 113.17 | 7.5 |
| Lysine | K, Lys | 2.2 | 9.0 | 10.0 | 128.18 | 7.0 |
| Methionine | M, Met | 2.3 | 9.2 | — | 131.21 | 1.7 |
| Phenylalanine | F, Phe | 1.8 | 9.1 | — | 147.18 | 3.5 |
| Proline | P, Pro | 2.0 | 10.6 | — | 97.12 | 4.6 |
| Serine | S, Ser | 2.2 | 9.2 | — | 87.08 | 7.1 |
| Threonine | T, Thr | 2.6 | 10.4 | — | 101.11 | 6.0 |
| Tryptophan | W, Trp | 2.4 | 9.4 | — | 186.21 | 1.1 |
| Tyrosine | Y, Tyr | 2.2 | 9.1 | 10.1 | 163.18 | 3.5 |
| Valine | V, Val | 2.3 | 9.6 | — | 99.14 | 6.9 |

Residue Mass - המסה פחות מולקולת מים (כמה שיתווסף לחלבון בהוספת חומצה אמינית זו- קשר פפטידי מוציא מולקולת מים).

חלוקת חומצות האמינו לקבוצות:



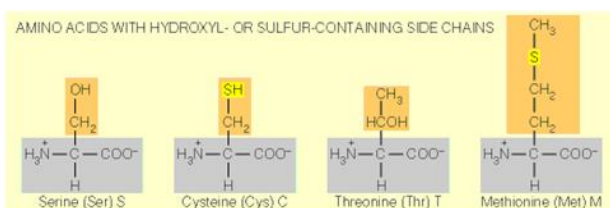
אליפטיות: מולקולות שיש להן פחמנים ומימנים, אבל לא בצורה של טבעת ארומטית. כולן חוץ מגליצין הידרופוביות. ככל ששייר הצד גדול יותר, ההידרופוביות חזקה יותר. הן נוטות להיות בליבת החלבון.

- Gly-G גליצין
- Ala-A אלאנין
- Val-V ואלין
- Leu-L לאוצין
- Ile-I איזולאוצין

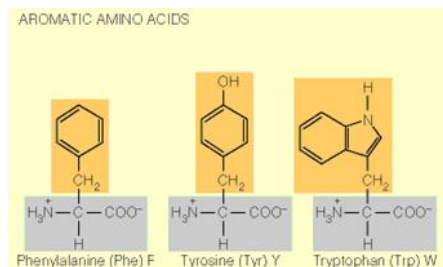
ציקלית: חומצה שיש לה קשר קוולנטי בין השייר צד לקבוצה האמינית. בעזרתה יוצרים זוויות קשיחות בחלבון.

- Pro-P פרולין

מכילות הידרוקסיד או גופרית: הידרופיליות. נקשרות בקלות.

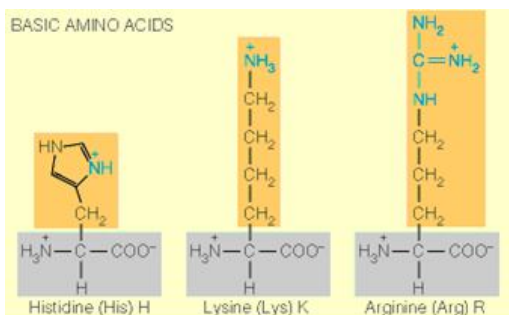


- Ser-S סרין
- Cys-C ציסטאין
- Thr-T טראונין
- Met-M מתיונין



ארומטיות: יש להן שייר צד של טבעת ארומטית. הן יודעות בלוע אור בטווח 260-280nm. זה משמש לאבחנה האם יש או אין חלבון בתמיסה. פנילאלנין מאוד הידרופובית ואילו האחרות הידרופיליות.

- Phe-F פנילאלנין (260nm)
- Tyr-Y טירוזין (280nm)
- Trp-W טריפטופאן (280nm)

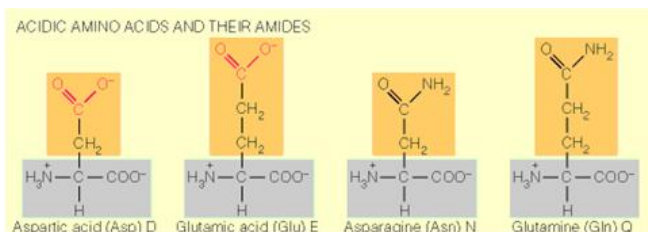


בסיסיות: טעונות חיובית ב-pH פיזיולוגי.

הן הידרופיליות ולכן יוכלו להימצא ע"פ שטח החלבון.

- His-H היסטידין
- Lys-K לזין
- Arg-R ארגינין

חומציות: טעונות שלילית ב-pH פיזיולוגי.



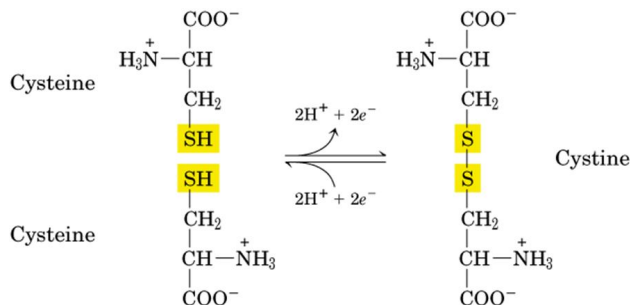
גם הן הידרופיליות.

- Asp-D חומצה אספרטית
- Glu-E חומצה גלוטמית
- Asn-N אספארגין
- Gln-Q גלוטאמין

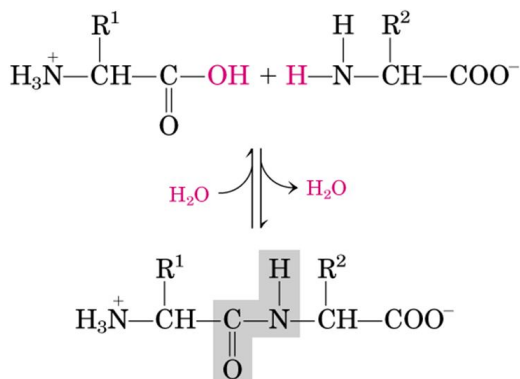
קשר דיסולפדי: ציסטאין ריאקטיבי כלפי עצמו. שייר הצד שלו מכיל SH שמסוגל להתפרק ואז ייווצרו קשרי S-S בין שתי מולקולות ציסטאין שייצרו ציסטין (מבנה של 2 מולקולות מחוברות בקשר S-S). יחסית לקשרים קוולנטיים אחרים זהו קשר חלש אך עדיין קוולנטי. הקשר נוצר בסביבה מחמצנת-בנוזל הבין-תאי- סביבה שלוקחת אלקטרונים. בתוך התא זה לא קורה. תפקיד הקשרים הוא ייצוב החלבון והם תמיד נוצרים רק לאחר קיפול החלבון למבנה המרחבי שלו.

הידרופוביות של חומצות אמינו:

| Amino Acid | Scale of Engelman, Steitz, and Goldman ^a | Scale of Kyte and Doolittle ^b |
|------------|---|--|
| Phe | 3.7 | 2.8 |
| Met | 3.4 | 1.9 |
| Ile | 3.1 | 4.5 |
| Leu | 2.8 | 3.8 |
| Val | 2.6 | 4.2 |
| Cys | 2.0 | 2.5 |
| Trp | 1.9 | -0.9 |
| Ala | 1.6 | 1.8 |
| Thr | 1.2 | -0.7 |
| Gly | 1.0 | -0.4 |
| Ser | 0.6 | -0.8 |
| Pro | -0.2 | -1.6 |
| Tyr | -0.7 | -1.3 |
| His | -3.0 | -3.2 |
| Gln | -4.1 | -3.5 |
| Asn | -4.8 | -3.5 |
| Glu | -8.2 | -3.5 |
| Lys | -8.8 | -3.9 |
| Asp | -9.2 | -3.5 |
| Arg | -12.3 | -4.5 |

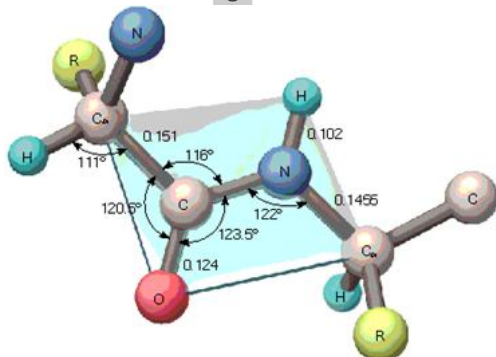
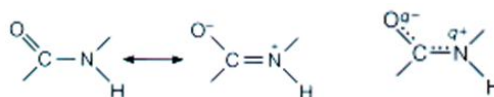


מבנה ראשוני:



הקשר הפפטידי: קשר קוולנטי המחבר בין הפחמן בקצה הקרבוקסילי והחנקן בקצה האמיני של שתי חומצות אמינו ע"י הוצאת מים מהמולקולה. בתאים התהליך מתרחש בריבזומים שמחברים בין חומצות האמינו ליצירת חלבון.

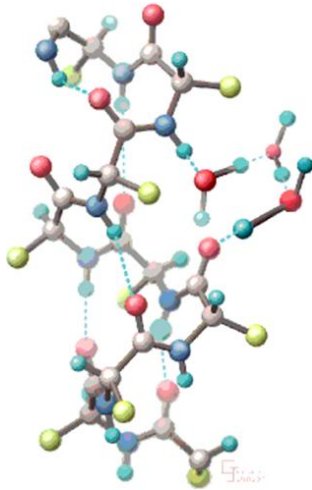
הקשר הפפטידי הוא בעל תכונה של קשר כפול חלקי באמצעות רזוננס באזור הקשר (הוא יהיה חלקית קשר כפול). הוא חזק יותר מקשר בודד, קצר יותר ממנו ובעל מבנה שטוח יותר. הקשר הוא חסר מטען.



C-ול-N אין סיבוב חופשי מסביב לקשר. זהו קשר קשיח. בד"כ פחמני-α נמצאים במצב של טראנס אחד אל השני. יוצא דופן: פרולין, מצוי גם במצב של ציס וגם במצב של טרנס.

חומצות אמינו הומולוגיות: רצפים מאוד דומים של חומצות אמינו. לחלבונים כאלה יהיה מבנה דומה ותפקוד דומה בתאים.

מבנה שניוני של חלבונים



Some hydrogen bonds to water, helix broken

מבנה שניוני: מבנה תלת-מימדי מקומי ומסודר, על פי רוב מחזורי. מיוצב ע"י קשרי מימן שבין קבוצות שבתוך הקשרים הפפטידיים. קשר מימן הוא קשר דינאמי במים וריבוי קשרי המימן מאפשר שמירה על המבנה למרות התפרקות זמנית של קשרים ליצירת קשרים עם המים. הקשר הפפטידי הוא יחסית קשיח ויחסית פלאגרי ולא מאפשר תזוזה. לעומת-זאת הקבוצות האמינית והקרבווקסילית יכולות להסתובב סביב פחמן- α (זוויות ϕ ו- ψ בהתאמה) והסיבוב יוגבל רק ע"י הפרעות סטריות. יש לכל חומצת אמינו דרגת חופש מסוימת לסיבוב משני הצדדים.

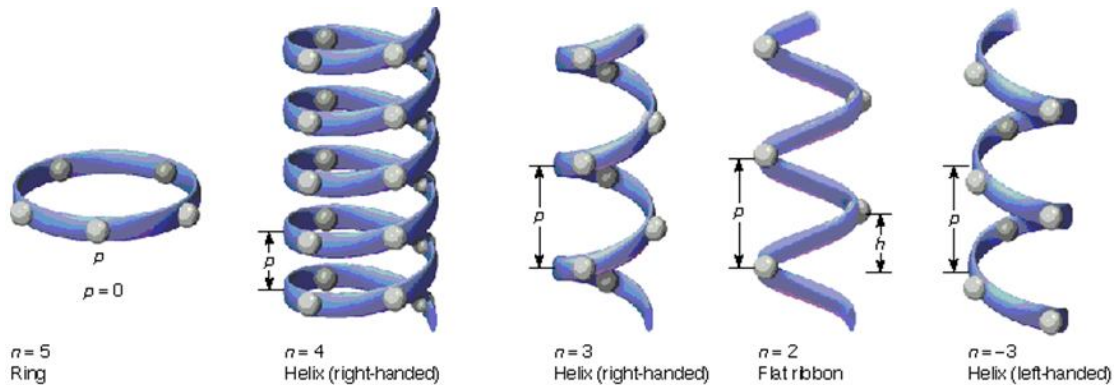
עקרונות פאולינג למבנים חלבוניים:

- אורכי הקשרים והזוויות יאפשרו לאטומים להתקרב אחד לשני כמה שיותר קרוב.
- אבל, הם לא יחדרו מעבר לרדיוס ואן-דר-ולס של כל אטום.
- הקשר הפפטידי הוא פלאגרי ויהיה בטרנס כאשר סיבוב יתאפשר משני צידי פחמני- α .
- קשרים לא קוולנטיים נחוצים לייצוב המבנה.

הליקסים:

תכונות של הליקסים:

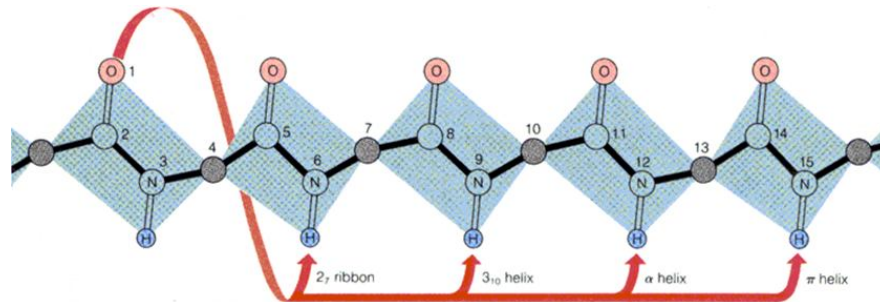
- כיווניות: ימני או שמאלי, לפי ההתקדמות על הסליל מהקצה האמיני לקצה הקרבווקסילי. אלפא-הליקס הוא סלילי ימני.
 - n: מספר חומצות האמינו בסיבוב אחד, לא בהכרח ערך שלם.
 - h: גובה לאורך ציר ההליקס בין שתי חומצות אמינו סמוכות.
 - p: המרחק בו הסליל משלים סיבוב אחד. $p = n \cdot h$
 - c: המרחק בו המבנה חוזר על עצמו במדויק.
 - m: מספר היחידות במחזור שלם (c-ב) $m = c \cdot n$
- הערה: אם בכל סיבוב יש מספר שלם של חומצות אמינו אז: $m = n - 1$ $c = p$.



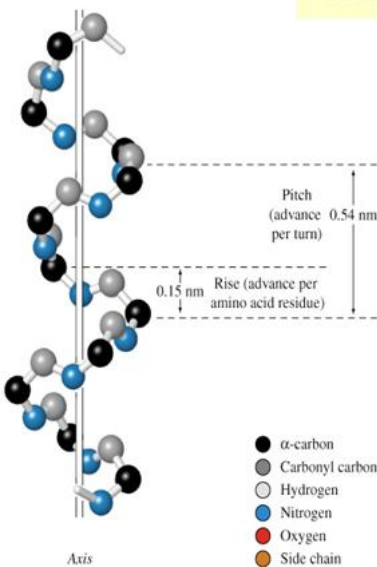
הברגה ימנית ושמאלית הן שונות לחלוטין. בטבע קיימת בעיקר הברגה ימנית עקב הפרעות סטריות מרובות יותר בהליקס בעל הברגה שמאלית.

נומנקלטורה של הליקסים:

2-7 - התקדמות של 7 אטומים - מספר הקשרים לסגירת מעגל. בנוסף התקדמו 2 חומצות אמינו.
 3-10 - התקדמות של 10 אטומים ו-3 חומצות אמינו.



| Structure Type | Residues/ Turn | Rise (nm) | Number of Atoms in H-Bonded Ring | ϕ ($^\circ$) | ψ ($^\circ$) |
|---|-------------------|-----------|--|---------------------|---------------------|
| Antiparallel β sheet | 2.0 | 0.34 | — ^a | -139 | +135 |
| Parallel β sheet | 2.0 | 0.32 | — ^a | -119 | +113 |
| 3 ₁₀ helix | 3.0 | 0.20 | 10 | -49 | -26 |
| α helix (3.6 ₁₃) | 3.6 | 0.15 | 13 | -57 | -47 |
| π helix (4.4 ₁₆) ^b | 4.4 | 0.12 | 16 | -57 | -70 |



אלפא-הליקס: הליקס בהברגה ימנית. ומיוצב ע"י קשרי מימן בתוך הסליל בין החמצן של הקבוצה הקרבוקסילית (החמצן שקשור בקשר כפול ל-C-שליד פחמן- α) של C_n למימן האמידי (קשור ל-N) של C_{n+4} . קבוצות הצד פונות החוצה, ולכן הקוטר של הסליל קטן כך שגם מולקולת מים לא יכולה להיכנס פנימה. הסליל מורכב בדרך-כלל מ-20-7 חומצות אמינו ואינו יכול להכיל את פרולין, בגלל שהיא שוברת את הזוויות שבו (היא בדרך-כלל תסיים את הסליל). להליקס יש דיפול קטן בגלל שקיים הבדל קטן בין הקצה האמיני לקצה הקרבוקסילי.

$n = 3.6$ חומצות אמינו בסיבוב.
 $h = 0.15\text{nm}$ מרחק אנכי בין שתי חומצות אמינו.
 $p = 0.54\text{nm}$ מרחק אנכי של סיבוב אחד.
 הסליל חוזר על עצמו ממש כל 5 סיבובים ולכן:
 $m = 3.6 \times 5 = 18$ חומצות אמינו בחזרה.
 $c = 18 \times 0.15\text{nm} = 2.7\text{nm}$ מרחק אנכי של חזרה.

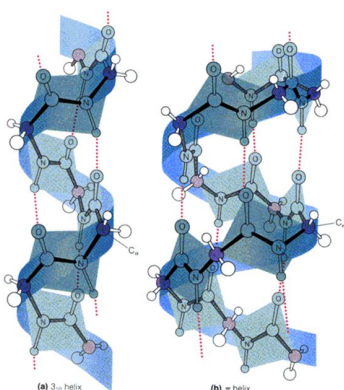
פאי-הליקס ו-3₁₀-הליקס:

מציינים גם הם לחוקי פאולינג.

ה-3₁₀ מצוי בשכיחות נמוכה מאוד ואילו ה- π -הליקס קיים רק תיאורטית, לא מצאו עדות לקיומו.

גורמים שמשפיעים על יציבות ההליקס:

מטען- מטענים זהים בין שיירים קרובים יפגעו ביציבות. הידרופוביות- חומצות אמינו הידרופוביות נוטות להתקרב ולייצב את המבנה. סטריות- אם נוצרה הפרעה סטרית עקב שיירי צד, היציבות תפגע.

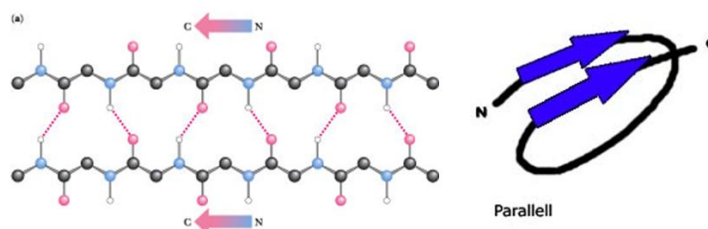


משטחי-בטא:

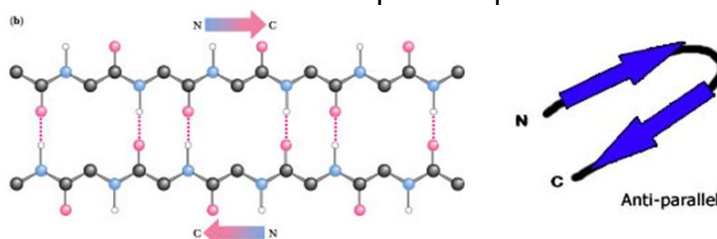
מבנה שיוני המורכב מכמה סיבים שנקראים β -strands. הם מכילים בדרך-כלל בין 3 ל-8 סיבים, כאשר על כל סיב יש בין 4 ל-12 חומצות אמינו. קשרי המימן שבו נוצרים בין החמצן הקרבווקסילי למימן האמידי בשרשראות סמוכות ושיירי הצד מופנים מעל ומתחת למישור לסירוגין (זווית של 180 מעלות בין שני שיירי צד סמוכים). הגל שטוח מידי מכדי שקשרי מימן ייווצרו לאורכו ולכן הם נוצרים רק בין סיבים שונים.

זהו מבנה מאוד יציב עם הרבה קשרי מימן והפרעה סטרית מינימאלית.

1. β -sheet מקבילי: כל הסיבים הולכים באותו הכיוון בין הקצוות הטרמינלים של החלבון.



2. β -sheet אנטי-מקבילי: כל סיב הולך בכיוון מנוגד לשני הסיבים שהוא מחובר אליהם. מבנה זה נפוץ יותר בגלל שהוא יציב יותר - קשרי המימן בו יותר ישרים.

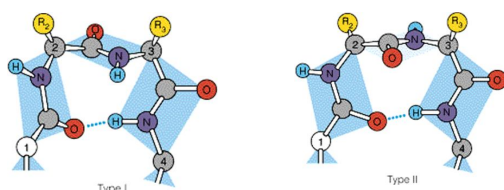


$m=n=2$ חומצות אמינו ב"סיבוב" שהוא גם חזרה אחת.
 $h = 0.32\text{nm}$ (מקבילי) או 0.34nm (אנטי-מקבילי), מרחק בין שתי חומצות אמינו.
 $p = 0.64\text{nm}$ (מקבילי) או 0.68nm (אנטי-מקבילי), מרחק בין כל חזרה (2 חומצות אמינו).

מבנים נוספים:

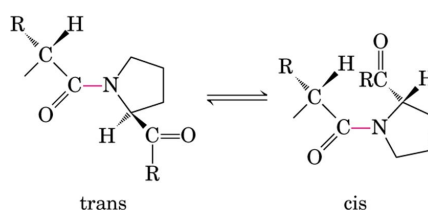
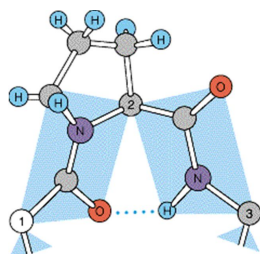
בטא-turns: סיבוב שיש בו 4 חומצות אמינו.

שני המבנים הללו אפשריים ואין הפרעה סטרית מסוימת לאף-אחד מהם.



גמא-turns: סיבוב שיש בו 3 חומצות אמינו כאשר

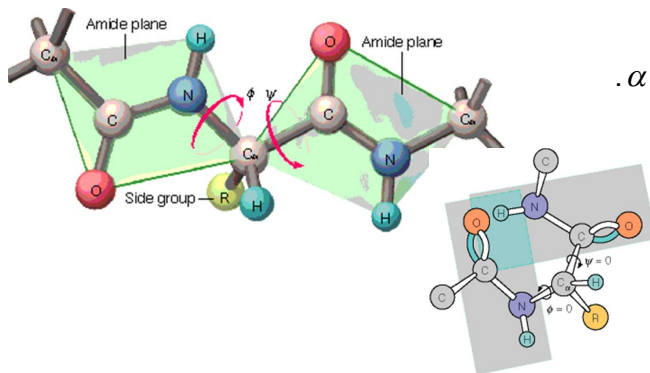
האמצעית היא בד"כ פרולין. היא מאפשרת זווית חדה ויציבה ולכן נפוצה ב- γ -turn



לפרולין יש שני איזומרים - trans ו-cis והמעבר ביניהם מתרחש ספונטאנית ויכול להיגרם הרס לחלבון. בגוף יש אנזים מיוחד המווסת בין המצבים וגורם לפרולין להישאר במצב הרצוי.

הערה: סיבוב יכול למשל לחבר בין שני β -sheet לא מקבילים.

random coils: אזורים נוספים בחלבון שאין להם מבנה שניוני מוגדר. הם לא גמישים ויש להם צורה מסוימת, אך אין להם את אחד המבנים המוכרים.

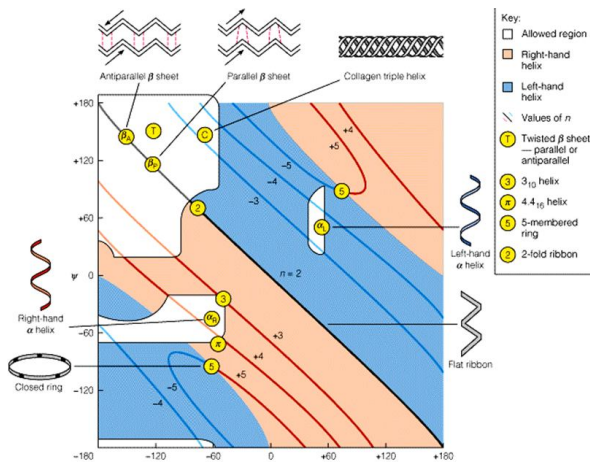


זוויות רמצנדרן:

אלו הזוויות ϕ ו- ψ שמשני צידי פחמן- α .
 בציר משמאל: הזוויות שוות שתייהן ל- 180° . חלק מהזוויות אינן מותרות בגלל הפרעה סטרית (אטומים "חודרים אחד לשני").

- לכל חומצה אמינית הנמצאת בחלבון במבנה יציב יש זוויות רמצנדרן מסוימות בהתאם למבנה.
- לכל חומצות האמינו המצויות במבנים השניוניים המוגדרים יש זוויות רמצנדרן דומות מאוד.
- זוויות רמצנדרן המותרות הן אלו הכלולות באזורים שאין בהם הפרעה סטרית או עיוות חזק של הקשרים הפפטידיים.
- לכל חומצת אמינו שונה יש מרחב שונה של זוויות רמצנדרן בגלל ההבדלים במבנה שיירי הצד.
- חריגה מזוויות רמצנדרן המותרות אפשרית, אבל רק במידה ונוצר כיפוף של הקשר הפפטידי והוא נהיה לא לגמרי שטוח.

Ramachandran plot:



נוצרת מפה שמתארת זוויות אפשריות. הזוויות המותרות של ϕ ו- ψ מצוירות בלבן. הזוויות בצבעים הכהים אינן אפשריות. וכך אפשר לבדוק איזה אינן אפשריות עבור מבנה של חלבון. ניתן לראות כי α -helix שמאלי פחות קומפקטי ויש לו פחות אזורים מותרים ולכן הוא נדיר יותר.

העדפות מבנה שניוני של חומצות אמינו:

ככל שהמספר גדול יותר כך החומצה האמינית מעדיפה יותר להיות במבנה הזה (מספר בין 0 ל-2).
 זה מאפשר לשער איזה חלקים בחלבון (בהינתן רצף חומצות האמינו) ייצרו איזה מבנים שניוניים.
הערה: ל-Arg אין ממש העדפה לגבי אף מבנה.

| Residue | α -helix (P_α) | β -sheets (P_β) | Turn (P_0) |
|---------|--------------------------------|-------------------------------|----------------|
| Ala | 1.29 | 0.90 | 0.78 |
| Cys | 1.11 | 0.74 | 0.80 |
| Leu | 1.30 | 1.02 | 0.59 |
| Met | 1.47 | 0.97 | 0.39 |
| Glu | 1.44 | 0.75 | 1.00 |
| Gln | 1.27 | 0.80 | 0.97 |
| His | 1.22 | 1.08 | 0.69 |
| Lys | 1.23 | 0.77 | 0.96 |
| Val | 0.91 | 1.49 | 0.47 |
| Ile | 0.97 | 1.45 | 0.51 |
| Phe | 1.07 | 1.32 | 0.58 |
| Tyr | 0.72 | 1.25 | 1.05 |
| Trp | 0.99 | 1.14 | 0.75 |
| Thr | 0.82 | 1.21 | 1.03 |
| Gly | 0.56 | 0.92 | 1.64 |
| Ser | 0.82 | 0.95 | 1.33 |
| Asp | 1.04 | 0.72 | 1.41 |
| Asn | 0.90 | 0.76 | 1.28 |
| Pro | 0.52 | 0.64 | 1.91 |
| Arg | 0.96 | 0.99 | 0.88 |

מבנה שלישוני- חלבונים סיביים

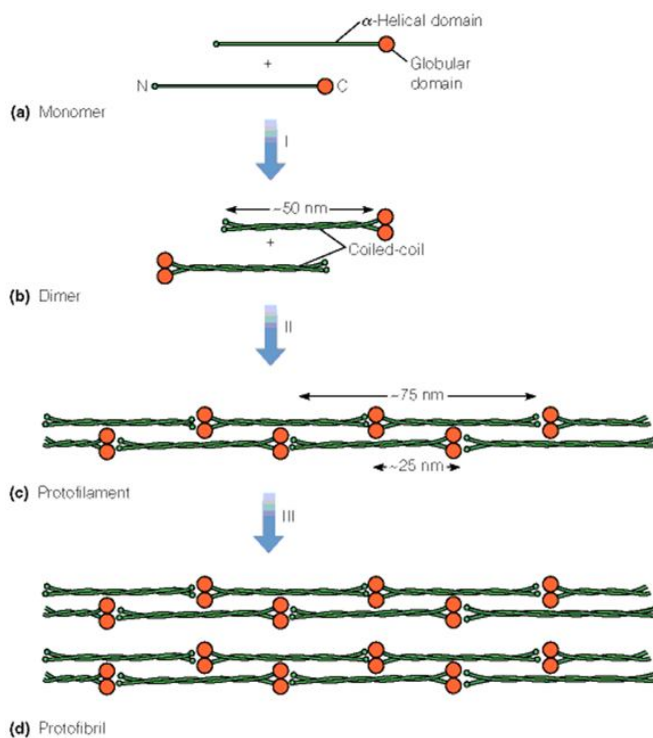
- חלבונים סיביים קשורים במיוחד ביצירת מבנים או תפקידים הדורשים חוזק מכאני.
- הם קשורים ביצירת מבנה המחזיק רקמות או משמש כרקמת חיבור, או ליצירת קורים, כמו קורי העכביש והמשי.
- בדרך-כלל חלבונים כאלה בנויים על בסיס של מבנה שניוני החוזר על עצמו לאורכו של החלבון.

קרטין - Keratin:

מתחלקים לשתי משפחות:

בטא-קרטין: משמשים ליצירת קשקשים בדגים. יוצרים הרבה β -sheet.

אלפא-קרטין: מצויים הרבה ביונקים. יוצרים הרבה α -הליקס.



בתוך התאים שלנו יש ציטוסקלטון המבוסס במידה ניכרת על קרטינים.

זוהי משפחה של חלבונים היוצרים מבנה הקרוי **coiled coil** - סיב מאורך שהינו α -הליקס אחד השזור ב- α -הליקס שני. הסלילים שזורים אחד בשני בהברגה שמאלית.

leucine zipper: יש חומצות אמינו שתמיד פונות כלפי חוץ ויש כאלה שפונות כלפי פנים. ליזין בולטים החוצה ונמצאים אחד מול השני, ונסגרים כמו ריץ'-ריץ'.

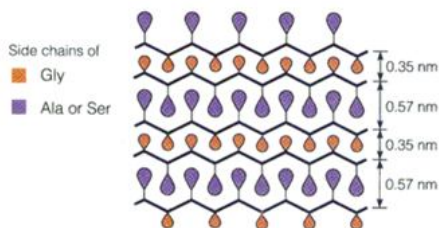
זוג coiled coil מתלפפים זה מסביב לזה ליצירת protofibril המורכב מ-4 סלילים ו-8 כאלה יוצרים ביחד microfibril.

בקצה הסיבים יש אזור גלובולארי שהוא יותר תלת-מרחבי ומסודר.

קשרים די-סולפידיים:

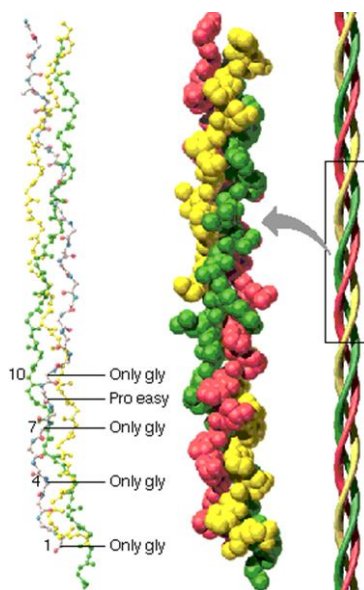
יש בחלבונים סיביים כמות גדולה יחסית של ציסטאין, ולכן יש בהם די הרבה קשרי S-S. הם נוצרים ליציבות המבנה ומקבעים אותו. חימום (כמו פן במספרה) פותח את הקשרים הללו ולאחר עיצוב השיער הקשרים נוצרים שוב בצורה ספונטאנית עקב חשיפה לחמצן.
הערה: בציפורניים יש יותר קשרים די-סולפידיים והן חזקות יותר מאשר השיער.

פיברואין - Fibroin:



חלבונים שמהם מייצרים את המשי וקורי עכביש. הם בנויים ממשטחים של β -sheet שמחליקים אחד כלפי השני. צד אחד של כל משטח מכיל גליצין ואילו הצד השני מכיל אלאנין או סרין. שמוצבים בצורה של סריג זה כלפי זה. מטרת המבנה היא להגדיל את אורך המשטח ואת גמישותו תוך שמירה על חוזק מספיק, וזה נעשה בעזרת חומצות האמינו ואלין ותירוזין. נוצרים משטחים שהם מאות β -sheet אחד על-גבי השני.

קולאגן - Collagen



החלבון שבונה את העצמות, והוא מצוי גם בגידים ובעור. בעל מבנה קשיח וחזק עם גמישות קטנה. החלבון נוצר בתוך התאים ומופרש החוצה והוא משמש כשלד חוץ-תאי.

הקולגן הוא סיב של חלבונים המורכב מ-3 הליקסים שמאליים שנשזרים זה בזה בהברגה ימנית. ההליקס המשולש מורכב משרשראות של גליצין-פרולין/פרולין/פרולין שמחובר אליו OH כך שהטבעת ההידרופובית הופכת להידרופילית. ההליקסים מפנים כלפי-פנים את הגליצין ומה שבולט כלפי חוץ זה בעיקר הידרוקסיד ופרולין- מאפשר לסליל ליצור קשרי מימן עם סלילי קולגן אחרים.

ההידרוקסיה של הפרולין נעשית ע"י ויטמין C וחוסר בוויטמין יגרום לדימומים ונשירת שיניים. הקולגן מיוצב ע"י שני ליזין שנמצאים בתוך כל שרשרת והם מחברים בין 2 שרשראות שונות ויוצרים צילובים שמייצבים את המבנה ולא ניתנים לפתיחה. עודף בצילובים יכול לגרום לעצמות להיות פריכות יותר ולהישבר מהר יותר (מה שקורה לעת זיקנה).

אלסטיין – Elastin

חלבון שמייצר סחוסים, גידים ואת דפנות כלי הדם, ומורכב בעיקר מגליצין, אלאנין, ואלין ומעט ליזין. המבנה שלו לא מסודר (בעיקר random coil ומעט מבנה שניוני לא מוגדר). המבנה שלו לא ממש סיבי אך הוא משויך למשפחה הזו כי תפקידו הוא מבני-מכני.

הליזין יוצר בו צילובים מיוחדים כך שהחלבון יכול לאבד את מבנהו המקורי ולחזור אליו, ובכך לקבל תכונות אלסטיות.

מבנה שלישוני- חלבונים גלובולאריים

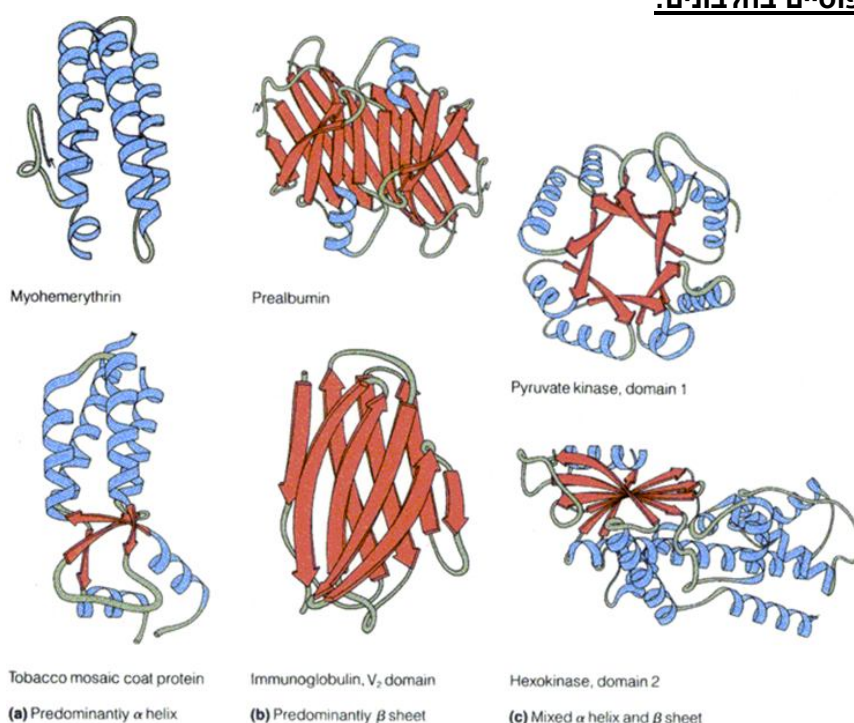
חלבון גלובולארי:

אלה הם רוב סוגי החלבונים שבגוף. יש להם מבנה תלת-מרחבי מסוים המקנה להם פונקציונאליות מסוימת. החלבונים הם בדרך-כלל בעלי מבנה שלישוני שמשמש בעיקר במבנים של α -helix ו- β -sheet אבל הוא לא חייב להכיל אותם.

בדרך-כלל מוצאים בהם **prosthetic groups** - מולקולות לא חלבוניות שמצויות בתוך "כיסים" בחלבונים. החלבונים מסודרים בדרך-כלל בצורה כדורית כאשר בליבה מתרכזות החומצות ההידרופוביות ובמעטפת החיצונית מצויות ההידרופיליות.

בדרך-כלל לחלבונים יש יותר מאזור אחד עם פונקציונאליות משלו-domain, כאשר אם נחתוך את החלבון באמצע, כל דומיין ישמור עדיין על מבנהו המרחבי בנפרד. קשרים די-סולפידים מייצבים את הדומיינים.

דומיינים טיפוסיים בחלבונים:



קיפול של חלבונים:

החלבון מתקפל כי זהו המצב האנרגטי הנמוך ביותר מבחינתו. כבר אחרי שהחלבון נוצר בריבזום הוא מנסה ליצור מבנה על-מנת להתקפל לפי סדר חומצות האמינו שלו. חלק מהחלבונים יכולים להתקפל בצורה ספונטאנית אולם אחרים זקוקים לעזרה בחוץ.

החלבון מתקפל ע"י אינטראקציות לא קוולנטיות, קשרי מימן מרובים בתוך שרשראות החלבון ובין השרשראות. באזורים שאין בהם מים נוצרים קשרי ואן-דר-זלס שיוצרים את האפקט ההידרופובי ולמעשה "אורזים" את החלבון בצורה יותר קומפקטית. כל הקשרים יוצרים אנתלפיה נמוכה ומורידים את האנרגיה במערכת ומזרזים את הקיפול. ליבת החלבון דחוסה וצפופה מאוד והיא ארוזה היטב כדי למנוע מהמים להגיע אליה.

תרמודינאמיקה של הקיפול:

הכוחות שמשפיעים על הקיפול שואפים למינימום אנרגיה ולכמה שיותר אי-סדר.

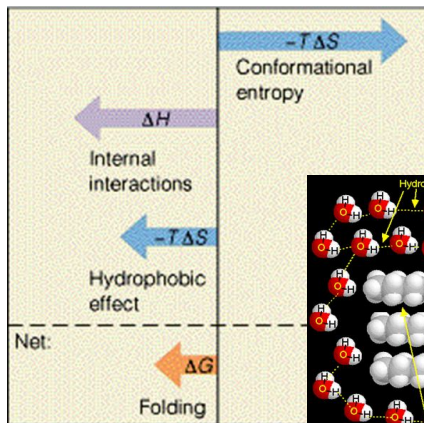
$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

ΔH - אנתלפיית המערכת. מידת התנועה שקיימת בחומר. נוצרת מגשרי מלח, קשרי מימן, קשרים אלקטרוסטטיים, קשרי ון-דר-ולס ואינטראקציות מושרות.
 T - טמפרטורת המערכת.
 ΔS - האנתרופיה, מידת חוסר הסדר שקיימת במערכת.

בקיפול החלבון:

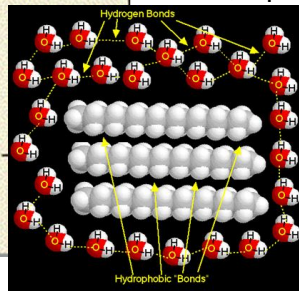
- ΔG שלילי- מצב ה-native המקופל של החלבון הינו בעל אנרגיה נמוכה יותר.
- ΔH שלילי- במצב ה-native, האנתלפיה נמוכה ויש מקסימום בקשרים שנוצרים בתוך החלבון.
- ΔS שלילי- גם האנתרופיה קטנה כי נוצר סדר בתוך החלבון.

כיצד ניתן להסביר את יצירת מבנה החלבון המסודר בניגוד לשאיפה לחוסר סדר במערכת?



יש גורמים "בעד" ו"נגד" הקיפול ולבסוף הגורמים ש"בעד" מנצחים ו- $\Delta G < 0$ כלומר: משתחררת אנרגיה והתהליך קורה באופן ספונטאני.

האפקט ההידרופובי: אם החלבון לא היה מתקפל, המים שסביבו היו יוצרים "כלובים" מסביב לחלקים ההידרופוביים. בכך המים היו מאבדים מהרנדומאליות שלהם, והיה נוצר בהם סדר. אבל אם החלבון יתקפל, המים לא יחויבו להסתדר בכלובים ולכן חוסר הסדר יחזור לתנועת המים.

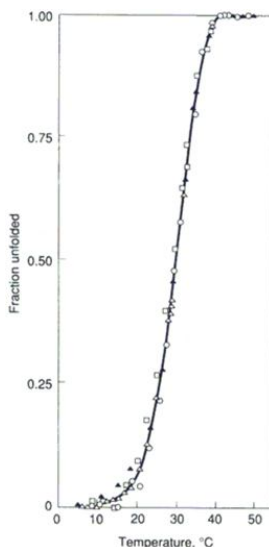


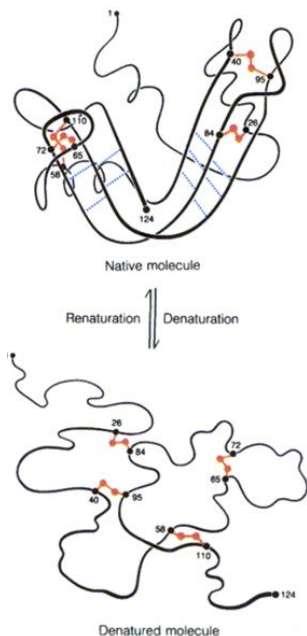
דנטורציה: תהליך שבו נהרס המבנה של החלבון, עד חזרה לרצף הראשוני של חומצות האמינו. החלבון מאבד בכך את תפקידו.

גורמים לדנטורציה:

1. חימום.
2. שינוי pH קיצוני- pH חומצי יגרום ליותר מידי קבוצות טעונות (+) בחלבון שידחו אחת את השנייה, pH בסיסי יגרום ליותר מידי קבוצות טעונות (-) שידחו אחת את השנייה.
3. הוספת urea: מולקולה המסוגלת ליצור בבת-אחת 8 קשרי מימן. הן יוצרות בבת-אחת המון קשרים ואם הן יהיו בעודף, הן יתחרו עם החלבון על הקשרים שקודם היו בו.
4. הוספת דטרגנטים- מולקולות עם ראש הידרופילי וזנב הידרופובי- הזנב יוצר קשרים עם החלקים שבליבת החלבון והראש עם החלקים ההידרופיליים.
5. הוספת חומר מחזר לשבירת קשרי S-S.

טמפ' דנטורציה: טמפרטורה שבה 1/2 עברו דנטורציה ו-1/2 במצב native. לכל חלבון טמפ' שונה.

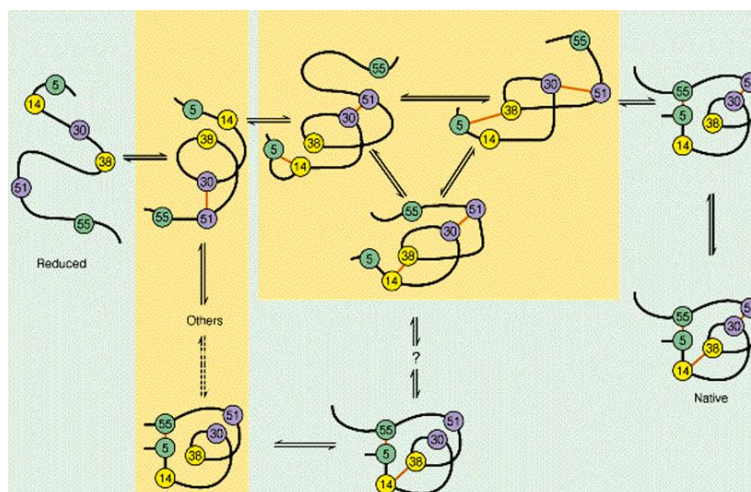




רנטורציה: החזרת חלבון למצבו ה-native. תיאורטית סילוק הגורם שגרם לדנטורציה אמור לגרום לחלבון לחזור למצבו הקודם. זה בדרך-כלל לא קורה עקב קשרים לא נכונים שהחלבון יוצר באמצע הקיפול מחדש, עם דברים אחרים, או עקב הידבקות אזורים הידרופוביים זה לזה הגורמים לשקיעת החלבון.

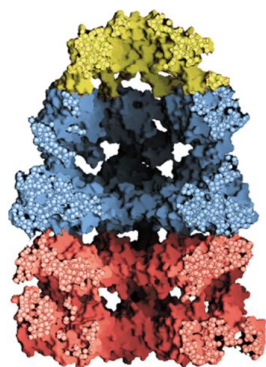
קשרי S-S במהלך קיפול: אם נפתח חלבון המכיל קשרי S-S ונפתח גם אותם, אז יהיו לחלבון יותר אפשרויות קיפול לא נכונות. אם נשאיר את קשרי S-S סגורים, יש סיכוי גבוה יותר כי החלבון יתקפל נכון כי קשרי S-S מקטינים את דרגת החופש של החלבון מבחינת קיפול לא נכון. כאשר פותחים את קשרי ה-S-S, טמפ' הדנטורציה קטנה.

בגוף יש חומרים מחזרים המאפשרים לקשרים די-סולפידים להיפתח ולהיסגר מחדש. בדרך זו ניתן לסדר קשרים שנוצרו באופן לא תקין. חלבונים בדרך-כלל יוצרים את הקשרים הדי-סולפידים שלהם לאחר שהם סיימו להתקפל.



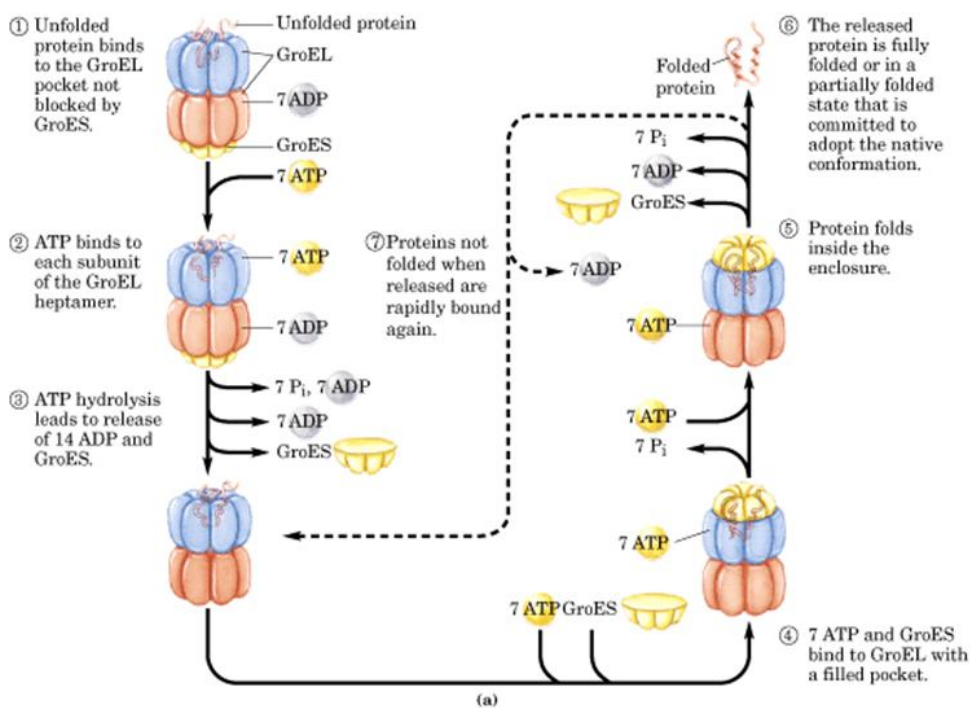
מנגנוני תיקון טעויות בקיפול:

- אם חלבון לא מצליח להתקפל כראוי הוא יכול להפריע ולגרום להרס מבנים בתא.
- **צ'פרונים:** חלבונים אשר מכסים את החלבון הלא מקופל מייד אחרי יציאתו מהריבוזום, כדי שחלקיו ההידרופוביים לא יבואו במגע עם הסביבה, עד לסיום הקיפול הנכון.
- חלבונים שיודעים לתקן קשרי S-S שנוצרו באופן לא נכון.
- חלבונים אשר מחזרים את החומצה האמינית פרולין לאיזומר-trans- המצב הרצוי.
- **צ'פרונים:** חלבוני ענק שהמבנה שלהם מזכיר קופסה עם מכסה. חלבון שלא מצליח להתקפל כראוי מוכנס לתוך הקופסא ובעזרת אנרגיה מ-ATP הם עוזרים לחלבון להתקפל.



קיפול ע"י צ'פרונים זהו הפיתרון האחרון לנסות ולקפל את החלבון שנוצר, בגלל שיש כאן השקעה של אנרגיה בניסיון לקפל את החלבון. אם התהליך הזה נכשל, החלבון נקשר ליוביקוויטין ומפורק.

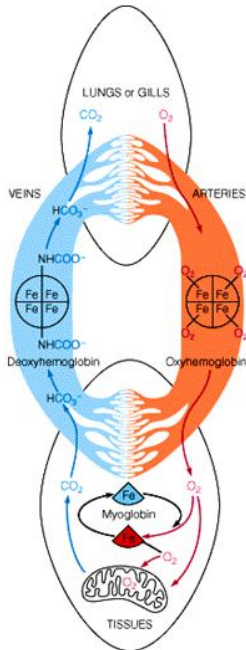
תהליך קיפול חלבון ע"י צ'פרונים:



מיוגלובין והמוגלובין

משפחה מיוחדת וחשובה של חלבונים קושרי חמצן. קשירת החמצן מתבצעת ע"י שימוש בקבוצה פרוסטטית מיוחדת (heme). קשירת החמצן משנה את תכונות ההמוגלובין ואת יכולתו לקשור אטומי חמצן נוספים.

תפקידם במערכת הובלת החמצן בגוף:



מטרת החלבונים הללו היא קשירת חמצן והובלתו לרקמות הגוף. דיפוזיה של חמצן אפשרית רק עבור מילימטר או שניים ולכן נדרש לגוף מנגנון של הובלת חמצן.

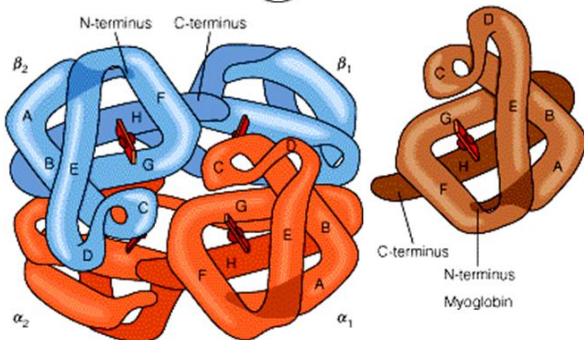
החמצן נקשר בתאי הדם האדומים שבהם יש המוגלובין שקושר את החמצן בצורה חזקה (באפיניות גבוהה).

הוא מובל לרקמות התאים ואז האפיניות יורדת והוא משתחרר לרקמות.

ואז נעשית גם קשירת CO_2 להמוגלובין שיוביל אותו לריאות לצורך שחרור מהגוף. יש לפנות אותו מהגוף כדי שלא ייווצרו בועות שיחסמו את נימי הדם.

ברקמות עצמן המיוגלובין מקבל מההמוגלובין את החמצן ומוביל את החמצן בתא אל המיטוכונדריה.

לבע"ח שצוללים בים לזמן ממושך יש ריבוי במיוגלובין המשמש לאגירת חמצן.



השוואה בין המוגלובין למיוגלובין:

מיוגלובין- חלבון הבנוי מתת-יחידה אחת. המוגלובין- בנוי מ- 4 תת-יחידות, שתי יחידות α ושתי יחידות β . כל תת-יחידה מכילה 8 הליקסים ואף משטח- β . בין היחידות יש קשרים הידרופוביים, קשרי מימן וגשרי מלח.

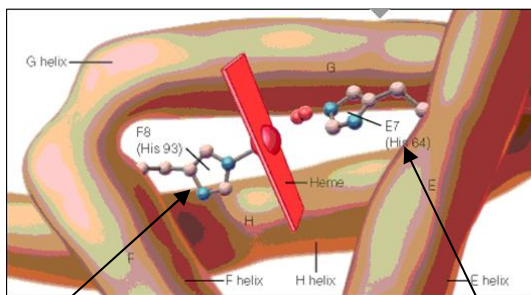
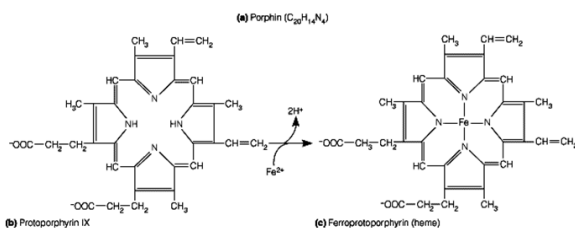
ה-heme וקשירת החמצן:

ה-heme: קבוצה פרוסטטית הנקשרת בליבת החלבון. זו קבוצה כימית בעלת מבנה מיוחד: 4 טבעות שמחוברות ביחד- טבעת פורפירינית. גורם לצבע האדום בדם.

הברזל קשור ב-4 קשרים קואורדינטיביים לחנקנים בטבעת הארומטית (הפורפירינית) שמייצבים את ה-heme. הקשר החמישי שלו הוא ל- O_2 והשישי היסטידין 93, הפרוקסימאלי.

ה-heme נעוץ ממש בתוך ליבתו של החלבון, הוא לא קשור שם קוולנטית. הברזל קושר את החמצן ביעילות בתוך ליבת החלבון.

לחמצן יש מצד אחד קשר לברזל ומהצד השני קשר היסטידין 64, הדיסטאלי.



His 93 - ההיסטידין הפרוקסימאלי

His 64 - ההיסטידין הדיסטאלי

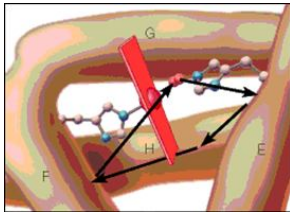
עקומות קשירת חמצן:

חמצן מסיס במים, אך המסיסות אינה מספיקה ולכן אם לא היה לנו דם או מים בגוף, לא היה מגיע אלנו מספיק חמצן. מי שמגיע אליו יותר חמצן מסוגל לנוע מהר יותר- ברירה טבעית.

אפיניות של חלבון לליגנד: מהו ריכוז הליגנד שדרוש כדי להגיע ל-50% קשירה לליגנד (P_{50}). כאשר זה נעשה בריכוז נמוך, יש אפיניות גבוהה. אפיניות החלבון תלויה בלחץ החמצן.

מיוגלובין:

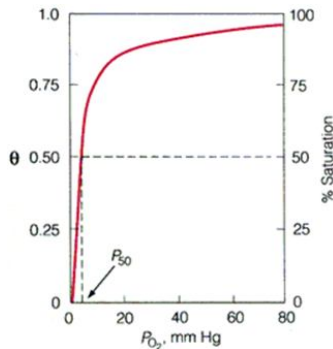
למיוגלובין יש אפיניות גבוהה לחמצן. ככל שריכוז החמצן עולה, רוב מולקולות החמצן ייקשרו למיוגלובין. כאשר מיוגלובין קושר ומתמלא, נוצרת רוויה.



הברזל כשהוא במצב Fe^{+2} יכול לקשור את החמצן בעילות. גם כשהחמצן משתחרר מהברזל, הוא לא בורח מהחלבון, הוא מצוי בכיס ולכן יש סבירות גבוהה שהוא ישוב וייקשר לברזל מחדש- מגדיל את האפיניות.

החלבון מגן על הברזל מפני חמצון. אם הוא בכל זאת מתחמצן ל-

Fe^{+3} (מצב שבו אינו קושר חמצן אלא קושר מים) יש מנגנון שמחזר אותו בחזרה ל- Fe^{+2} .



PO_2 - הלחץ החלקי של החמצן.

$$P_{50Mb} = 4 \text{ mmHg}$$

$$\theta = \frac{\text{sites occupied}}{\text{total sites}}$$

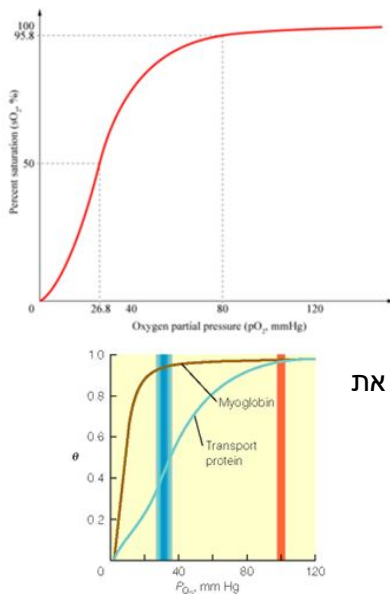
$$n_{Mb} = 1, \theta = \frac{PO_2}{P_{50} + PO_2}$$

חוק הנרי: ריכוז גז שמומס בנוזל פרופורציונאלי ללחץ של הגז מעל הנוזל. ולכן, ריכוז החמצן בדם בריאות הוא פרופורציונאלי לריכוז החמצן באוויר בריאות.

מיוגלובין אינו טוב כמוביל חמצן כי יש לו אפיניות גבוהה מידי והוא לא משחרר את החמצן. הוא אוגר חמצן ומשחרר אותו רק ב"מצב חירום" כאשר לחץ החמצן מאוד נמוך, ולא ב- 30 mmHg , הלחץ הרגיל ברקמות. כמו-כן, CO הוא רעל מסוכן כי הוא נקשר באפיניות גבוהה מהרבה מאשר חמצן.

המוגלובין:

בריאות צריכה להיות להמוגלובין אפיניות גבוהה לחמצן כדי שייקשר הרבה מאוד חמצן. אבל ברקמות יש צורך באפיניות פחות גבוהה, כדי שהחמצן יוכל להשתחרר אל הרקמות. ולכן אפיניות החמצן משתנה כתלות בלחץ החמצן.



$P_{50Hb} = 26 - 30 \text{ mmHg}$

n - מקדם הקואופרטיביות

$$n_{Hb} = 2.4 - 3$$

ולכן להמוגלובין יש עקומה סיגמואידאלית בעלת שיפוע שונה בריכוז חמצן גבוה- בריאות ובריכוז חמצן נמוך- בתאים.

העקומה הזו מתאפשרת בגלל שהחלבון מתנהג בצורה קואופרטיבית: יש לו מספר אתרים שמוסוגלים לקשור חמצן שמתקשרים אחד עם השני. קשירת חמצן ע"י אחד מהם, מגבירה את האפיניות לקשירה באחרים.

השוואה בין מיוגלובין להמוגלובין:

קואופרטיביות ועקומת היל:

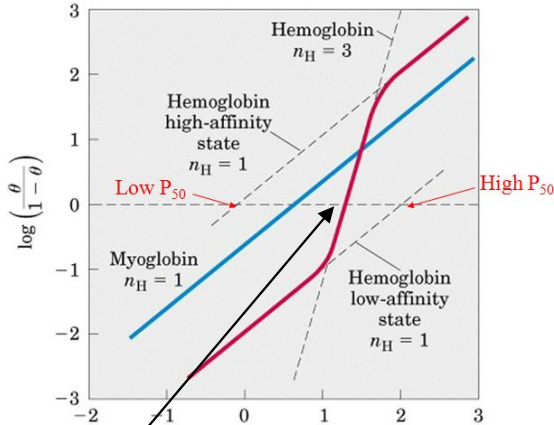
ככל שריכוז החמצן עולה, קשירתו להמוגלובין יותר יעילה.

האפיניות של קשירת החמצן בריאות מאוד גבוהה, אפילו יותר מזו של ההמוגלובין בתאים.

n- מקדם הקואופרטיביות, כמה תת-היחידות יודעות לתקשר אחת עם השניה. מקבל ערכים בין 1 למספר תת-היחידות של החלבון הנתון.

אין קואופרטיביות. למשל במיוגלובין אשר n = 1 קשירת חמצן אצלו לא מגבירה אפיניות של מיוגלובין אחרים.

"קואופרטיביות מלאה" (היפוטתי): ברגע שנקשר חמצן אחד למולקולה, נקשרות מולקולות חמצן נוספות לאותה מולקולה במהירות גבוהה יותר מאשר שמולקולה אחרת תקשור חמצן אחד.



$$\log \frac{\theta}{1-\theta} = \log PO_2 - \log P_{50}$$

משוואת היל:

שיפוע הגרף מראה את מידת הקואופרטיביות = 3.5.

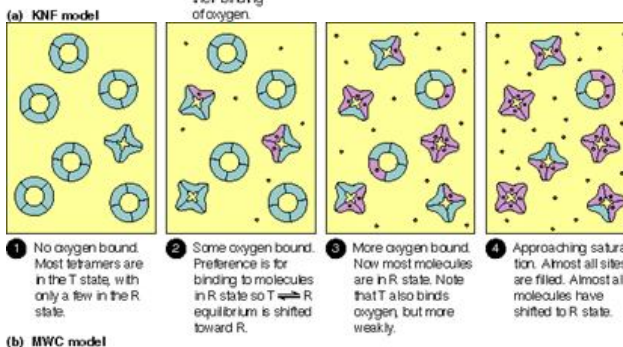
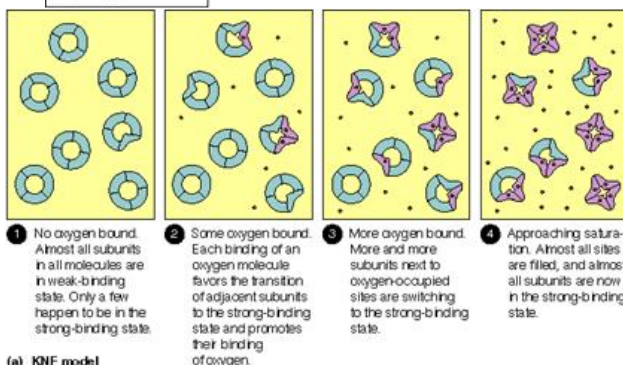
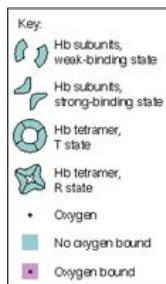
קואופרטיביות בהמוגלובין:

התת-יחידה הראשונה והשנייה קושרות באותה אפיניות שהיא נמוכה יחסית (deoxy). רק לאחר הקשירה של O₂ שני, משתנה הקונפורמציה של ההמוגלובין (ל-oxy) ואז היחידה השלישית והרביעית קושרות באפיניות הרבה יותר גבוהה (עלייה בשיפוע).

שינוי קונפורמציות בהמוגלובין – שינוי באפיניות:

שני מודלים לתהליך הקואופרטיביות של ההמוגלובין:

לחלבון יש שני מצבי מבנה: **Tensed** - אפיניות נמוכה ו-**Relaxed** - אפיניות גבוהה. יש לו גם שני מצבי קשירה: **oxy** - קושר הרבה חמצן ו-**deoxy** - קושר מעט חמצן.



מודל 1- השפעה הדרגתית:

קשירת חמצן תשפיע על תת-היחידות האחרות בהדרגה והן יהפכו לאט-לאט לקונפורמציה של T לקונפורמציה של R.

מודל 2- מעבר חד בין שני מצבים:

כשאר חמצן קשור, רוב המולקולות בקונפורמציה T.

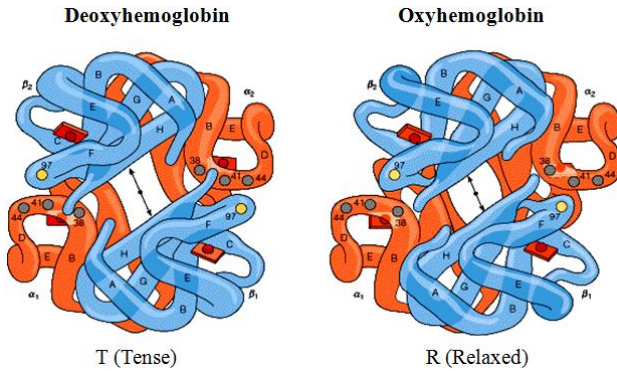
קשירת חמצן אחד או שניים לתת-יחידות מעבירה את כל המולקולה מ-T ל-R.

עד היום לא הוכרע היכוח בין המודלים.

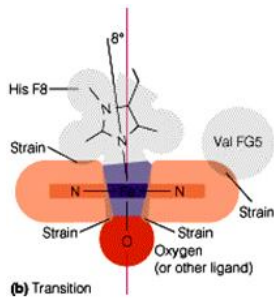
שינוי במבנה הרביעוני של ההמוגלובין במהלך קשירת החמצן:

קיים מבנה רביעוני שונה ל-oxy ו-deoxy. ישנו שינוי קונפורמציה שעובר במצב-ביניים פחות יציב המפריד בין שני מצבים מאוד יציבים. קונפורמציה deoxy היא מעט יותר יציבה.

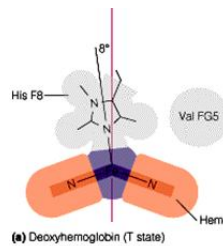
הקשרים בין α_1 -ל- β_1 ובין α_2 -ל- β_2 חזקים יותר, והמולקולה למעשה מורכבת משני דימרים.



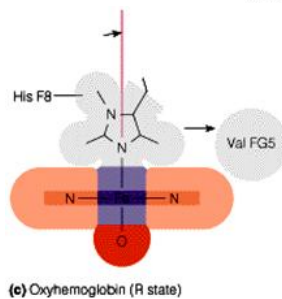
השינוי בקונפורמציה הוא תזוזה של הדימרים, אחד ביחס לשני של 15° . במצב oxy, החלל בין הדימרים מצטמצם.



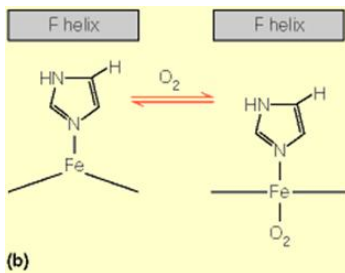
כאשר נקשר חמצן, משתנות תכונות הברזל ונוצר מבנה ישר יותר.



טבעת ה-heme, כאשר אין חמצן שקשור אליה, מצבה היציב ביותר יוצר זווית מסוימת.



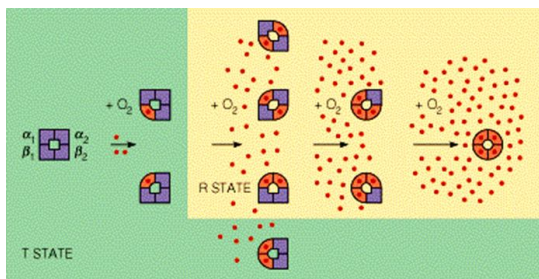
המבנה הישר גורם להפרעה סטרית שמרחיקה חלבונים, כמו הואלין שנאלץ לזוז. השינוי גורם להסטה של ההליקס וזה משפיע על תת-היחידות האחרות של החלבון.



ניסוי: החלפת ההיסטידין הפרוקסימאלי בגליצין והוספת imidazole-טבעת הדומה לשרשרת הצד של היסטידין אך היא אינה מחוברת ל-הליקס F כפי ששייר הצד של היסטידין עשה.

תוצאה: מתקיימת תזוזה בקשירת חמצן ללא הסטת ההליקס F ואז נאבדת ההשפעה בין תת-יחידות שונות, האחת על השנייה.

מודל חדש על הקואופרטיביות של ההמוגלובין:

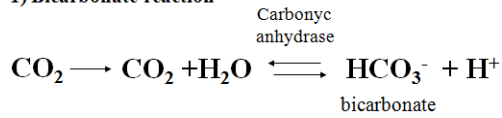


ישנו מעבר של המולקולה כולה מ-T ל-R, בעקבות קשירת שתי מולקולות חמצן, כאשר אם שתיהן נקשרות לאותו הדימר (למשל: α_1 -ו- β_1) אז ההמוגלובין נשאר ב-T ואם, הם נקשרות לשני דימרים שונים, ההמוגלובין עובר ל-R. (ונשאר ב-R גם כאשר קשורות 3 או 4 מולקולות של חמצן).

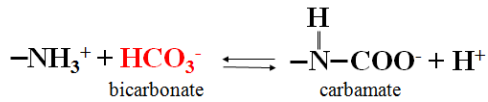
גורמים אלוסטריים המשפיעים על אפיניות ההמוגלובין לחמצן:

הורדת pH ברקמות:

1) Bicarbonate reaction



2) Formation of Carbamate

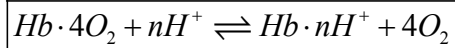
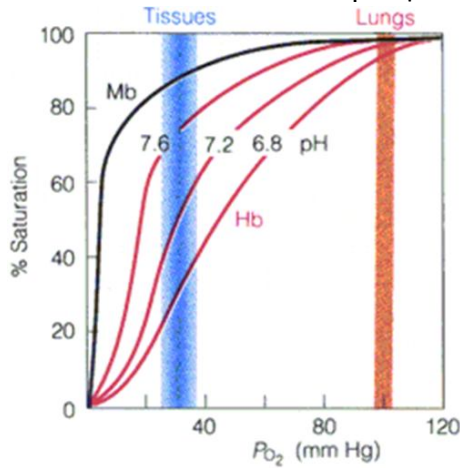


1. הגוף הופך את הפד"ח ליון ביקרבונאט ונוצר ומשתחרר פרוטון. וזה מוריד את ה-pH בתאים.

2. רוב ה- CO_2 מובל בדם בצורה של: HCO_3^- . חלק קטן מגיב עם קצה N-טרמינלי של תת-יחידה α שקושר את הפד"ח קוולנטית, ומשנה את מטען הקצה מחיובי לשלילי. כתוצאה מכך משחרר עוד פרוטון התורם גם הוא להורדת ה-pH. בנוסף, המטען השלילי גורם לייצוב מצב ה-deoxy. באופן זה גם ההמוגלובין מסייע להובלת הפד"ח החוצה מן הגוף.

3. כאשר לא מצליחים לשחרר סוכרים ביעילות, נוצרת חומצה לקטית שמורידה גם היא את ה-pH.

אפקט בור: ירידה באפיניות ההמוגלובין לחמצן כתוצאה מירידה ב-pH ברקמות.



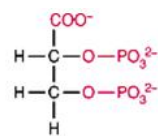
הערה: n גדול במידה מסוימת מ-2.

ירידת pH משמעה שחסר חמצן לתאים. היא גורמת לייצוב מצב ה-deoxy וכתוצאה מכך, ההמוגלובין משחרר חמצן ביעילות גדולה יותר בתאים. בריאות לעומת-זאת, אין כמעט השפעה של pH על מידת קשירת החמצן.

ניתן להסביר זאת בכך שאתרי קשירה מסויימים לפרוטונים הם באפיניות גבוהה יותר במצב ה-deoxy, המאפשר למשל ליצור גשרי מלח שאפשריים רק ב-pH נמוך שבו שירי צד מיוננים.

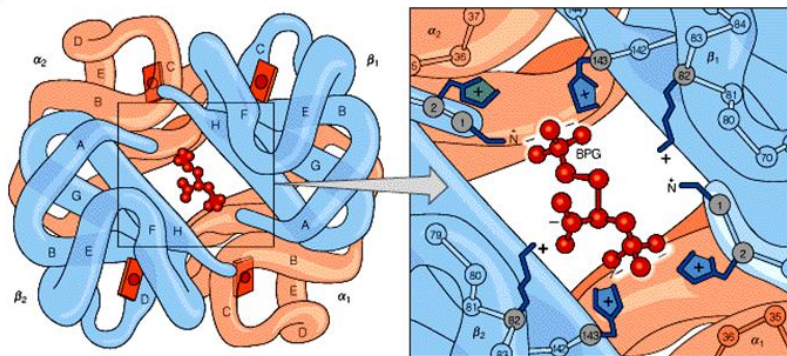
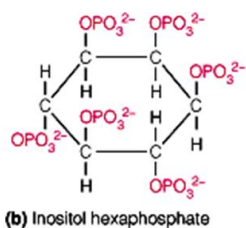
BPG:

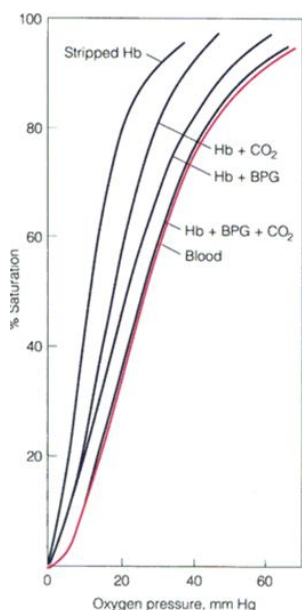
חומר שנוצר בתאים במידה רבה יותר כאשר יש עקה בנשימה (חוסר חמצן). ייצור החומר קורה תוך יום-יומיים וזה עוזר לגוף להסתגל למקומות גבוהים הדלים בחמצן. הוא לא עוזר במצבי פעילות גופנית כמו ריצה, כי ה-BPG לא נוצר כל-כך מהר.



BPG = 2,3-Bisphosphoglycerate

הערה: חומר דומה הפעיל בעופות ודגים:





אפקט של יוני כלור:

כאשר ריכוז יוני הקרבונאט בתאים עולה, משתחררים היונים מתי הדם האדומים. שחרור היון השלילי גורם למתח חשמלי על הממברנה. הגוף מאפשר ליוני כלור להיכנס באנטי פורט לתאי הדם האדומים במקום הקרבונאט. אפיניות ההמוגלובין משתנה בעקבות הקשירה של יוני הכלור, גורם להסטת שיווי המשקל למצב של deoxy.

השפעת משולבת של CO₂, BPG ויוני כלור על האפיניות:

ההשפעה היא אדיטיבית- כל אחד מן האפקטים מוסיף לאפיניות בנוסף וללא קשר לאפקטים האחרים.

מוטציות:

יש מאות של מוטציות ידועות בהמוגלובין. חלקן הן פולימורפיות- לא משפיעות על תפקוד החלבון כמעט. אלה בדרך-כלל שינויים בפני השטח של החלבון שהם פחות קריטיים. לעומת-זאת, באתר הפעיל בליבת החלבון, כל מוטציה קטנה יכולה להיות משמעותית.

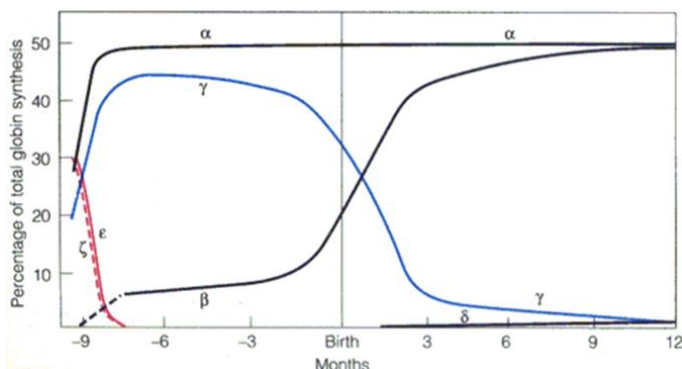
Missense: חומצה אמינית אחת נכנסה במקום אחרת. משמעותי בכתלות במיקום.

nonsense: קידוד באמצע החלבון ל-stop codon. מוטציה הרסנית.

frame shift: תזוזה בספליט עקב תוספת או חוסר בחומצה אמינית.

השפעת גנים להמוגלובין בשלבים שונים בהתפתחות:

ההמוגלובין נוצר בגוף מכמה גנים שונים. בתהליך העוברי נעשה שימוש בגנים: α ו γ ובבוגר בגנים: α ו β . הגנים β ו- γ מאוד דומים: γ לא קושר ביעילות BPG לעומת β והאפיניות שלו לחמצן מאוד גדולה כי הוא לא מוקף באוויר אלא מקבל חמצן ישירות מאימו ולכן צריך לקשור אותו ביעילות. אין לעובר צורך בשינוי האפיניות כי הוא לא מצוי בריצה וכו'.



כאשר העובר נולד יש הסטה בביטוי הגנטי: השתקת הגן γ והגברת ביטוי של הגן β .

אישה המצוייה בהריון, תרגיש עקת חוסר בחמצן מהר יותר (במקום גבוה) בגלל האפיניות הגבוהה של העובר לחמצן.

הערה: ישנם גנים נוספים δ ו- ϵ המצויים בשלבים ממש מוקדמים של ההתפתחות.

התפתחות של הגנים לגלובין:

ישנם 4 גנים המקודדים לחלבון התת יחידה- α . ולכן, אם אחד מהם "מקולקל" יש 3 אחרים פעילים. לעומת זאת לגן המקודד לחלבון התת יחידה- β יש רק 2 עותקים (אחד על כל כרומוזום) ופגיעה בגן יכולה לגרום לאנמיה קטלנית.

אנמיה חרמשית: מוטציה שגורמת להיווצרות סיבים של המוגלובין: במצב של deoxy המולקולות נדבקות אחת לשנייה והפולימרים הללו מעוותים את מבנה תא הדם האדום ואף יכולים לקרוע אותו. זה יכול להביא לסתימת כלי דם. אך באזורים טרופיים מוטציה זו גם מקנה עמידות בפני נגיף המלריה שלא מצליח להשלים את מחזור חייו בתאי הדם האדומים.

מבנה ופעולת האנזימים

מדוע זקוקים לאנזימים?

קצב בתנאים פיזיולוגיים: בעזרת אנזימים ניתן להגיע לקצבי ריאקציה מהירים. אמנם ניתן לפעמים לזרז ריאקציה בתנאי מעבדה מסוימים, אך אלה אינם חופפים לתנאים הפיזיולוגיים בגוף. האנזימים מאפשרים לריאקציה להתרחש בקצב סביר ובתנאי: pH, לחץ וטמפרטורה נוחים.

ספציפיות התוצרים: אנזימים מאפשרים להשיג ספציפיות רבה של מגיבים ותוצרים. לעיתים קרובות תוצרי לוואי של ריאקציות כימיות הם רעילים כאשר הריאקציה אינה מספיק ספציפית. אנזימים מאפשרים ריאקציה יותר סלקטיבית מבחינה מרחבית.

בקרה מדויקת על הקצב: שימוש באנזימים מאפשר בקרה מדויקת על קצב הריאקציה ע"י שינוי בקצב פעולת האנזימים הקיימים בתא או כמות האנזימים (ייצור ופירוק אנזים בהתאם לצורך).

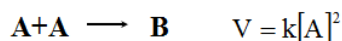
קצב הריאקציה:

First order reaction

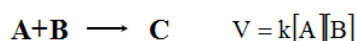


סדר ראשון: הפיכת החומר תלויה במגיב אחד בלבד.

Second order reaction

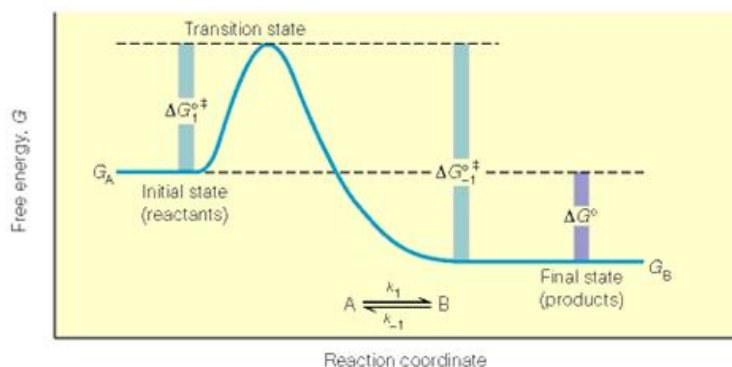


ריאקציות פשוטות, בלתי הפיכות. יש זמן מחצית חיים קבוע, הקצב אינו תלוי אפילו בריכוז המולקולה שמתחילים ממנה.



סדר שני: תלויה בשני חומרים שמתרכבים ביחד וצריכים להיפגש, ולכן תלויה בריכוז של שניהם.

הערה: רוב הריאקציות הביולוגיות הן מסדר שני.



קצב הריאקציה:

הזמן לריאקציה נקבע ע"י סף אנרגטי- כמה מולקולות עברו סף מסוים של אנרגיה שמאפשר להן לעבור ממגיב לתוצר, ליחידת זמן.

ככל שהמחסום האנרגטי גבוה יותר, הסיכוי למצוא מולקולות שעוברות את הסף הוא נמוך יותר. וללא אנזים ייקח זמן רב יותר.

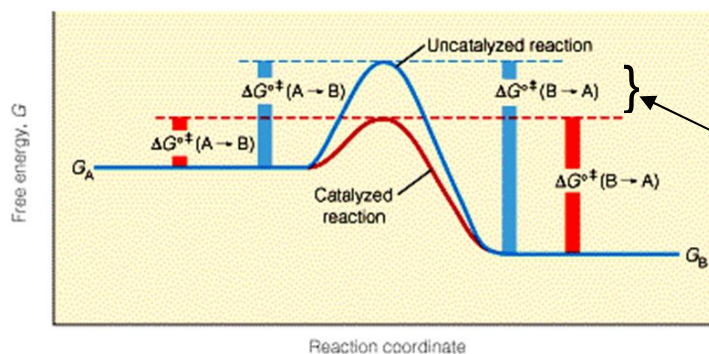
לכל ריאקציה כימית תמיד יהיה ש"מ ולכן תמיד יהיה מעבר לשני הכיוונים, מהמגיבים לתוצרים וגם להפך. רק בריאקציות מסדר ראשון כמעט ולא קיים הכיוון השני.

אנרגיית אקטיבציה: (E_a) רמת הסף מבחינה אנרגטית שיש לעבור כדי לשפעל את הריאקציה. העלאת טמפ' למשל, מעלה את אנרגיית המגיבים/תוצרים ומקרבת אותם אל הסף האנרגטי הנדרש.

השפעת האנזים על הקצב:

כדי להגביר את קצב הריאקציה האנזים מוריד את המחסום האנרגטי, את ה- E_a (שכן את הטמפרטורה והלחץ במצב פיזיולוגי לא ניתן לשנות) ואז מספר המולקולות בזמן נתון שמצליחות לעבור את הסף הזה הוא גדול יותר ולכן קצב התגובה מהיר יותר.

האנזים לא משנה את רמת האנרגיה של המגיבים/תוצרים. הוא עושה אינטראקציה וקושר את הסובסטרט. בדרך-כלל יש הרבה יותר סובסטרט ביחס לאנזים. בתוך האנזים מתרחשת טרנספורמציה של המגיב לתוצר שדורשת סף אנרגטי נמוך יותר.



השוואה בין ריאקציה מקוטלת לריאקציה ללא אנזים:

ההפרש נותן את היחס בהגברת קצב הריאקציה

ספציפיות של הקשירה והקטליזה תלויה ביצירת קשרים ובהתאמה המרחבית בין הסובסטרט לאנזים. האנרגיה של הקשירה משמשת להורדת אנרגיית האקטיבציה (למשל שיפור מבנה זוויות). הורדת אנתרופיה: הקשירה של הסובסטרטים באתר הקטליטי משמשת להורדת יכולת התנועה החופשית שלהם ויוצרת מצב שהריכוז המקומי שלהם גבוה מאוד.

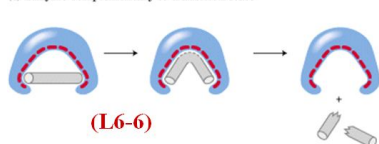
לעיתים קרובות האתר הפעיל הוא בליבת החלבון וכך ניתן לכלוא את הסובסטרט ולמנוע ממנו להגיב עם הסביבה המימית וע"כ לזרז את התגובה.

(b) Enzyme complementary to substrate



האנזים צריך להיות מותאם לסובסטרט במצב הביניים! ולא למצבו

(c) Enzyme complementary to transition state

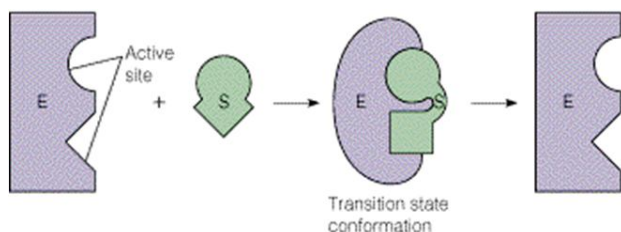


ההתחלתי. התאמה למצב ההתחלתי רק תייצב אותו במצב זה ואפילו תאט עוד יותר את קצב הריאקציה.

מודלים לפעילות האנזים:

מודל lock & key: המפתח=הסובסטרט נכנס למנעול= האנזים וקיימת ביניהם התאמה מושלמת. תיאוריה זו התנפצה וגילו שחייב להתקיים שינוי מרחבי בסובסטרט ולעיתים גם באנזים על-מנת לאפשר את הקשירה.

מודל induced fit: האנזים והסובסטרט מגיעים למצב ביניים- transition state יציב ביחד (יותר יציב ממצב הקשירה הראשונית), בעל אנרגיה נמוכה הרבה יותר מה- E_a הנדרש ללא אנזים. האנזים



למעשה מייצב את מצב הביניים. כאשר הסובסטרט נקשר לאנזים נוצרים קשרי מימן חדשים. היווצרותם מצביעה על כך שהשתחררה אנרגיה מסוימת ולכן האנתלפיה המוכה יותר.

במקרה של ריאקציה מסדר שני, הקשירה מביאה את שני המגיבים קרוב אחד לשני ע"י קשירת שניהם לאנזים וקירובם הפיזי. הם מתפרקים מהאנזים כתוצר מאוחד. ע"י קירובם הפיזי קיבלנו העלאת ריכוז מקומי עצומה (שבטבע לא ניתן כלל להגיע אליה).

סוגי ריאקציות אנזימטיות:

מבוססות חומצה: ריאקציות שמוסרות אטום מימן במהלך הריאקציה.

קטליזה קוולנטית: יוצרת קשר קוולנטי בין האנזים והסובסטרט. הקשרים הקוולנטים צריכים להישבר במהירות באנרגיה נמוכה מהריאקציה הלא מקוטלת.

קטליזה בעזרת יוני מתכת: משתמשים ביוני מתכת לצורך זירוז קשירה בריאקציות חמצון-חיזור.

קטליזות אלקטרוסטטיות: משיכה או דחייה של אלקטרונים באתר הפעיל.

אפקטים מרחביים: שינוי הזוויות וקירוב הסובסטרטים כלפי האנזים.

קופקטורים וקואנזימים:

קבוצות הצד של חומצות אמינו לא מספיקות בשביל ביצוע מזורז של כל תהליכי הזירוז. הזירוז מתבצע בעזרת חומרים הנקראים קופקטורים- חומר לא חלבוני המסייע לאנזימים בתהליך הקטליזה. הסוגים השונים של קופקטורים הם:

קואנזימים: מולקולות מסיסות במים שמשתתפות בתהליך הריאקציה ובדרך-כלל ממוחזרות בתום התהליך. מרבית הקואנזימים הינם ויטמינים. הם נקשרים לאנזים אך לא באתר הפעיל שלו.

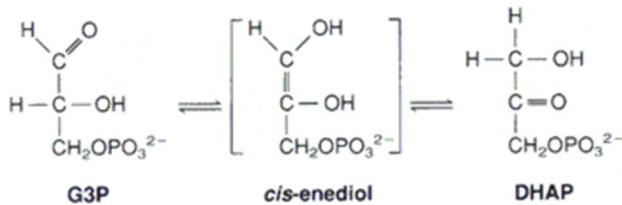
קבוצות פרוסטטיות: מולקולות שמחוברות באופן קבוע לאנזים ומסייעות לו.

holoenzyme: אנזים הכולל את כל מרכיבי האנזים: apoenzyme (החלק החלבוני של האנזים בטרם הקשירה לקופקטור) וקבוצה פרוסטטית.

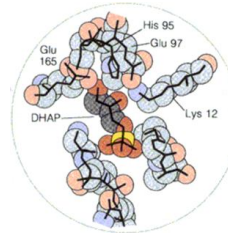
בקה על פעילות אנזימים:

אנזימים מאפשרים בקרה. מאפשרים לעשות את הריאקציה בקצב מסוים. ישנם אזורים אלוסטריים המבקרים את הפעולה. יכולים להיות אפקטים אלוסטריים. לאנזים יכולה להיות יכולת לקשור בכמה אתרים שונים.

דוגמה לקטליזה – G3P to DHAP:

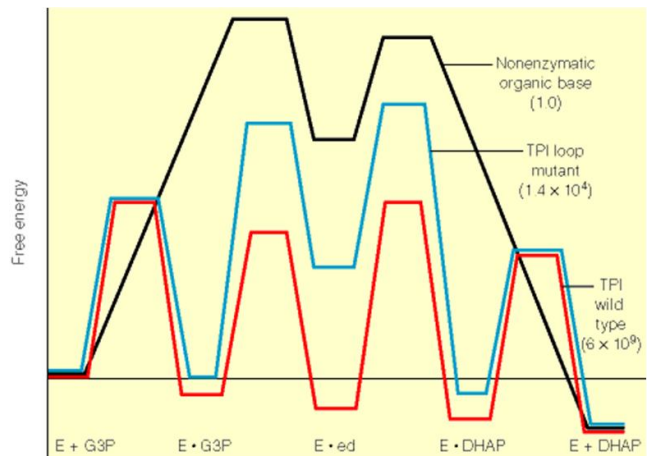


מצב המעבר אינו יציב כי ישנו קשר כפול עשיר באלקטרונים ולידו שני אטומי חמצן שמנסים כל אחד למשוך אליהם את האלקטרונים.



תהליך הקטליזה:

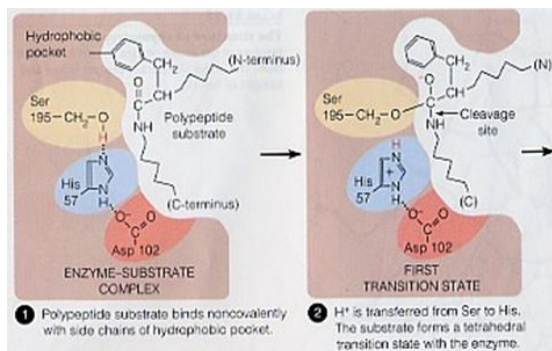
נקודות המינימום בגרף האנרגיה הינן המגיבים התוצרים ומצבי המעבר. נקודות המקסימום הן המעבר בין כל מצב בריאקציה למשנהו.



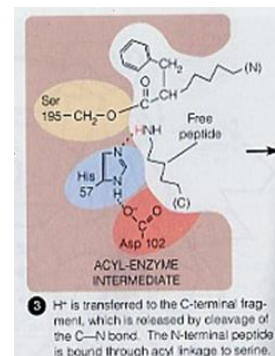
דוגמה לקטליזה – כימוטריפסין:

כימוטריפסין הוא אנזים שמופרש מהבלב למעיים אחרי האכילה. בתוך הקיבה יש pH נמוך בגלל הפרשות של HCl מתאי הקיבה שמפרקים את החלבונים ואילו במעיים ה-pH בסיסי והאנזימים מפסיקים לפעול. ואז הכימוטריפסין נכנס לפעולה ומבצע חיתוך של החלבונים. עד למקטעים של חומצות אמינו בודדות. מקטעים קצרים אלה נקלטים דרך תאי המעיים ועוברים אל הגוף.

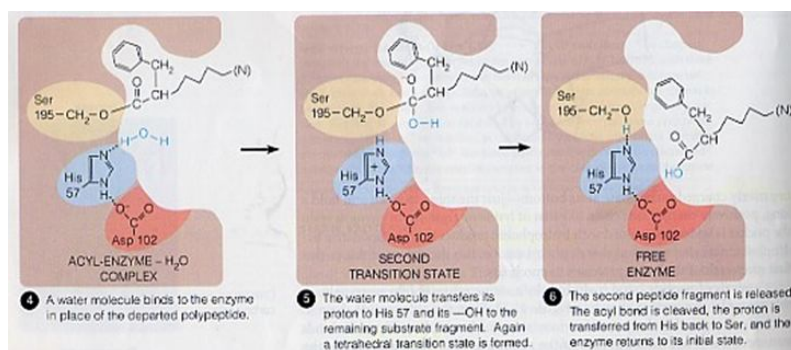
תיאור הקטליזה:



האתר הפעיל של הכימוטריפסין מכיל סרין, היסטידין וחומצה אספארטית הטעונה במטען שלילי ולכן מושכת מההיסטידין פרוטון.



בתגובה, ההיסטידין מושך פרוטון מהסרין וגורם לו להתייב, ואז הוא תוקף בהתקפה נוקליאופילית את הקשר הפפטידי של הסובסטרט. נוצר מבנה בלתי יציב שגורם לקשר הפפטידי להישבר, והמימן שנלקח קודם מהסרין יימסר לקצה האמיני של החומצה ואילו החלק החתוך ייצא מהאנזים.

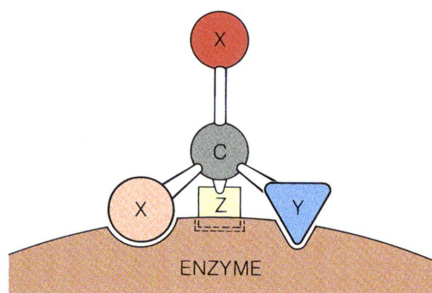


מים נכנסים פנימה ותוקפים את הקשר בין הסרין לחלבון שקשור אליו ויוצרים מצב לא יציב, עד שהקשר נשבר והמולקולה תצא מהאתר הפעיל.

יש כאן קטליזה קוולנטית וייצוב של מצבי הביניים.

האנזים יחתוך לכל היותר רק עשרות פעמים בשנייה בגלל שהחלבונים גדולים ויש צורך בספציפיות בקשירה בשביל הריאקציה. בנוסף, לא יתבצע חיתוך של החלבון אם אחרי החומצה שאחריה מתבצע החיתוך נמצאת פרולין.

לכל אנזים יש אופטימום של pH. זה מושפע מתכונות החומצות האמיניות הנחוצות לפעולת האנזים. ניתן להניח שחומצות אמינו חומציות מאוד הן אלה שפעילות באתר הפעיל של האנזים. ראיקציה אנזימטית היא תמיד ספציפית מבחינה סטריאו-מרחבית. לכל אנזים יש יכולת קשירה של הסובסטרט שלו בהתאם למבנה ולזוויות מסוימות.



קינטיקה של אנזימים

קינטיקה: תחום שעוסק במהירויות של ריאקציה כימית- כמות התוצר ליחידת זמן.



| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| $[E]$ - ריכוז אנזים ללא סובסטרט. | $[EP]$ - ריכוז קומפלקס אנזים-תוצר |
| $[S]$ - ריכוז סובסטרט ללא אנזים | $[P]$ - ריכוז תוצר ללא אנזים. |
| $[ES]$ - ריכוז הקומפלקס אנזים-סובסטרט | |

k_1 - הפיכת $[E] + [S]$ ל- $[ES]$.

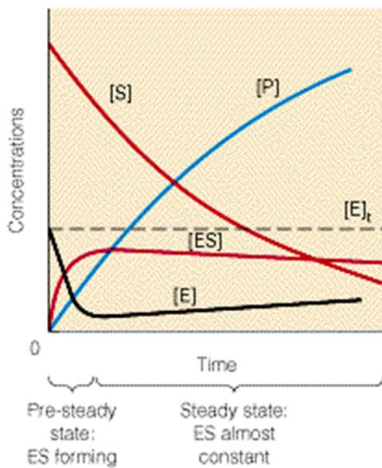
k_{-1} - הפיכת $[ES]$ ל- $[E] + [S]$

k_2 - הפיכת $[ES]$ ל- $[EP]$ (קיים גם k_{-2} אבל הוא זניח).

השלב הראשון הוא שלב הפיך, (הסובסטרט נקשר ומתנתק מהאנזים) ואילו השלב השני בו הקומפלקס אנזים-סובסטרט הופך לאנזים-תוצר אינו הפיך, והוא השלב האיטי קובע המהירות בריאקציה.

מניחים כי האנזים יכול לקשור רק את המגיב ולא את התוצר וכי במצב ההתחלתי $[S] \gg [E]$.

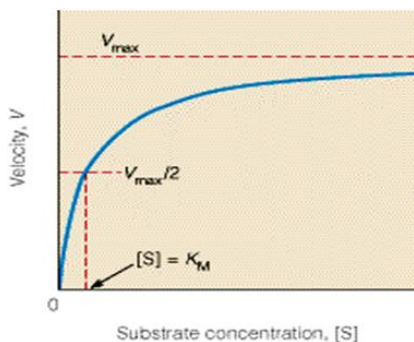
:The steady state



ניתן לעקוב אחרי קצב היווצרות התוצר או קצב היעלמות המגיב (הקצב שלהם זהה). אחרי זמן קצר מתחילת הריאקציה, $[ES]$ מגיע לקצב קבוע וכבר לא ממשיך להשתנות כתלות בזמן.

אך ככל שמתקדמת הריאקציה $[ES]$ מתחיל לקטון לאט מאוד בעוד ש- $[E]$ מתחיל לעלות לאט מאוד. במשך הזמן, המערכת מגיעה לש"מ שאינו אפס, כלומר ריכוז S וריכוז התוצר בש"מ ואז הקצב הוא כביכול אפס כי מולקולות עוברות את הריאקציה בשני הכיוונים באותו קצב.

קצב כתלות בריכוז הסובסטרט :



ככל שנוצרות יותר מולקולות של תוצר הן מתחילות לדחוף את הש"מ לכיוון השני ואז קצב הריאקציה מאט עד לעצירה בהגעה לשינוי משקל.

כשיש ממש הרבה סובסטרט ביחס לאנזים (מצב תיאורטי), קצה הריאקציה מגיע לרוויה- V_{max} - כל מולקולות האנזים בתפוסה מלאה. לעומת-זאת בריכוז $[S]$ נמוך, כל מולקולות S שפוגשת אנזים ישר מתפרקת (רוב האנזימים פנויים).

לא ניתן למדוד באופן ישיר את V_{max} כי לשם כך דרוש ריכוז $[S]$ גדול אינסופי שכבר אינו מסיס.

K_M - ריכוז הסובסטרט שבו מתקבלת $1/2$ מהמהירות של V_{max} . זוהי תכונה של האנזים והסובסטרט הספציפיים. ככל ש- K_M נמוך יותר, האנזים יעיל יותר עבור הסובסטרט.

הנוסחה הזו נכונה רק לחלק קטן מהאנזימים ורק במקרים מסוימים.

משוואת מיכאליס – מנטן:

המשוואה מתארת את ההשתנות של מהירות הריאקציה כתלות בריכוז הסובסטרט.

- בתחילת הריאקציה אפשר להניח שהקצב מוגבל ע"י ריכוז ה- $[ES]$ ומוגדר ע"י K_2 . לכן ניתן לבטא את החלק הזה של מהירות הריאקציה כאילו שהיא מסדר ראשון (תלויה רק בריכוז $[ES]$):

$$V = k_2[ES]$$

- מכיוון שאי-אפשר למדוד את ריכוז ES אבל $[E]_t$ שהינו סך האנזים שהוכנס, כן ידוע:

$$[E]_t = [E] + [ES]$$

- לכן $E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightarrow{k_2} E + P$ ובמצב זה נניח כי קצב יצירת ES שווה לקצב פירוקו

$$\text{ולכן: } k_1[E][S] = k_{-1}[ES] + k_2[ES]$$

$$\text{סידור המשוואה ייתן: } [ES] = \left(\frac{k_1}{k_{-1} + k_2} \right) [E][S] \quad \text{ומגדירים קבוע: } K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

- כתיבה מחדש של המשוואה עם הקבוע: $[ES] = \frac{[E][S]}{K_M} \rightarrow K_M[ES] = [E][S]$

לא ניתן למדוד את $[E]$ או את $[ES]$ ולכן נעדיף לבטא את הנוסחה באמצעות $[E]_t$.

- פיתוח נוסף יביא אותנו אל הביטוי: $[ES] = \frac{[E]_t[S]}{K_M + [S]}$ ומכיוון שבתנאי V_0 המהירות שווה ל-

$$V = \frac{k_2[E]_t[S]}{K_M + [S]} \quad \text{נציב ונקבל:}$$

- בריכוזי סובסטרט גבוהים כל מולקולות האנזים רוויות בסובסטרט ולכן $V_{\max} = k_2[E]_t$

$$V = \frac{V_{\max}[S]}{K_M + [S]} \quad \text{זה מאפשר לכתוב את המשוואה בצורה חדשה שבה ניתן כל הערכים מדידים:}$$

זה מאפשר להסיק לגבי תכונות האנזים, ללא קשר לריכוז האנזים.

$$\text{ע"י הצבה נקבל: } V = V_{\max}/2 \rightarrow [S] = K_M$$

הערות:

- הרבה פעמים K_M הוא ריכוז הסובסטרט שיש לנו בגוף.

- אם k_2 יותר נמוך ניתן להזניח אותו ומקבלים: $K_M = \frac{k_{-1}}{k_1}$, ואז K_M הוא מדד ישיר לאפיניות בין

הסובסטרט לאנזים. כשלא מזניחים אותו אז K_M הוא מדד גם לאפיניות וגם לקטליזה.

$$\text{בריכוז } S \text{ נמוך: ניתן להזניח את } S \text{ במכנה ומקבלים: } V = \frac{V_{\max}[S]}{K_M}$$

$$\text{בריכוז } S \text{ גבוה: אפשר להזניח את } K_M \text{ במכנה ומקבלים: } V = V_{\max}$$

Kcat – the turnover number

לעיתים הריאקציה אינה כל-כך פשוטה אלא כוללת כמה שלבי ביניים: $E + S \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} ES \xrightarrow{k_2} EP \xrightarrow{k_3} E + P$
 אז מגדירים במקום k_2 קבוע חדש הכולל את כל קבועי הקצב

האחרים ואז המשוואה היא: $V = \frac{Kcat[E]_t[S]}{K_M + [S]}$ וגם מתקיים: $V_{max} = Kcat[E]_t$

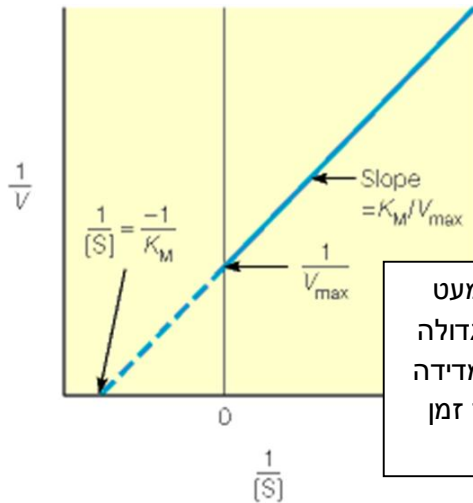
$Kcat$ מודד מהי המהירות המקסימאלית שמולקולה של אנזים יכולה לפרק את הסובסטרט בהינתן ריכוזים אינסופיים של סובסטרט.

מדד לעילות האנזים:

$Kcat$ מתאר את מספר הפעמים שהאנזים פעל בשנייה (ערך של תדירות).
 K_M שנמצא ביחס הפול לחוזק הקשירה של הסובסטרט בעתם מתאר את תחום הריכוז שבו יעילות הריאקציה תהיה סבירה.

ככל שהיחס $\frac{Kcat}{K_M}$ יתר גבוה, סימן שהאנזים יעיל יותר, כלומר: פועל בריכוז סובסטרט נמוך יותר ובמהירות גבוהה יותר.

משוואת Lineweaver-Burk



בנקודות שבהן יש מעט S , יש טעות יותר גדולה במדידה כי עד שהמדידה מתבצעת כבר עובר זמן והכמות משתנה.

הצגה גרפית של תלות $1/V$ כנגד $1/S$. זו דרך הצגה ליניארית של תוצאות מיכאליס-מנטן על-מנת לנתח נתונים קינטיים.

המשוואה: $\frac{1}{V} = \frac{K_M}{V_{max}} \frac{1}{[S]} + \frac{1}{V_{max}}$

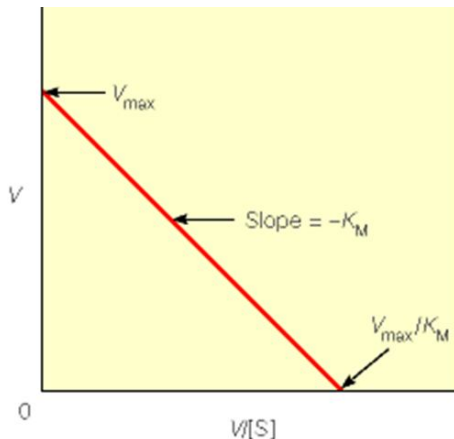
נקודת חיתוך עם ציר-א: $-1/K_M$

נקודת חיתוך עם ציר-ב: $1/V_{max}$

שיפוע הגרף: $\frac{K_M}{V_{max}}$

הערה: לא קיים ריכוז S שלילי ולכן הקו המקווקו זו אקסטרפולציה.

משוואת Eadie-Hofstee



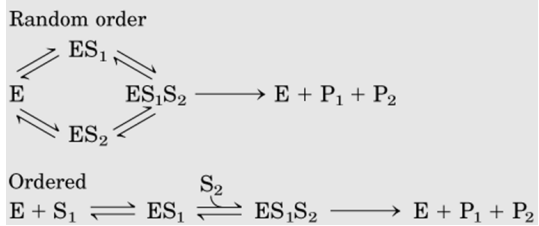
דרך נוספת להצגה ליניארית יותר מדוייקת ממשוואת Lineweaver-Burk.

המשוואה: $V = V_{max} - \frac{K_M V}{[S]}$

זו שיטה פחות מקובלת לשימוש. היא באה להתגבר על הבעיה במדידה בריכוזים נמוכים של סובסטרט, כי כאן הנקודות יותר מפוזרות לאורכו של הגרף.

אנזימים המטפלים בכמה סובסטרטים:

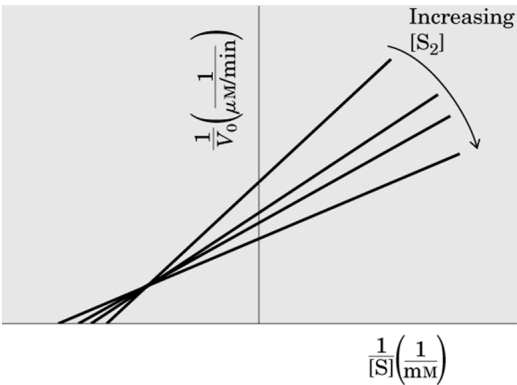
(a) Enzyme reaction involving a ternary complex



בכל קו ישנו ריכוז S_2 אחר, וניתן לראות את התלות בציר-x של ריכוז S_1 .
 ככל שריכוז S_2 גבוה יותר, הקצב גדל (קו נמוך יותר בגרף).

:Random or ordered/sequential

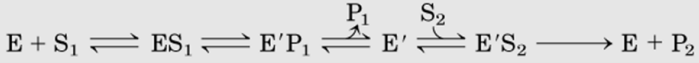
אנזים המחבר בין שני סובסטרטים.



פעילות האנזים נהיית יעילה יותר ככל שמוסיפים יותר גם מ- S_1 וגם יותר מ- S_2 .

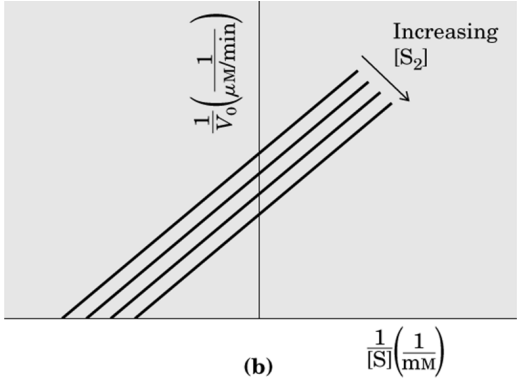
:Ping pong

(b) Enzyme reaction in which no ternary complex is formed



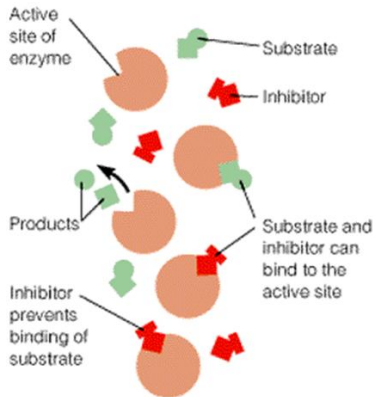
כאשר מעלים את ריכוז S_2 , קצב הריאקציה עולה. גם ה- K_M עולה (כביכול האנזים נהיה באפיניות נמוכה יותר) כלומר: עלייה בריכוז S_2 גורמת לאנזים להיות פחות יעיל.
 זה בגלל ההשפעה על האפיניות בקשירת S_1 . יש הסטה של הש"מ לכיוון S_2 ואז S_1 נקשר באופן פחות יעיל.

אנזים הפועל על שני סובסטרטים, אחד אחרי השני.



עיכוב אנזימטי

עיכוב תחרותי:

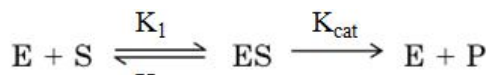
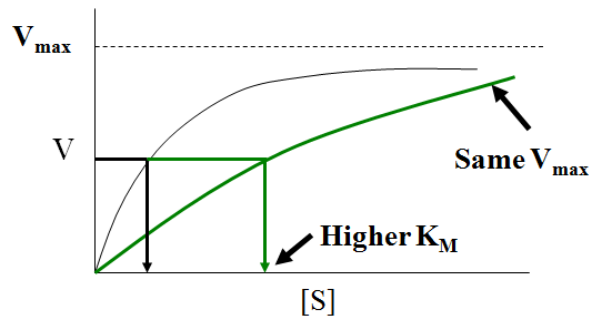


מעכב זה הוא חומר שדומה לסובסטרטאט הרגיל ומסוגל להיקשר לאתר הפעיל שלו אך לא מצליח לעבור שם קטליזה אנזימטית. לאחר זמן-מה הוא גם משתחרר מהאנזים, אך בעת הימצאו הוא תופס את האתר הפעיל ולא מאפשר לסובסטרטאט האמיתי להיקשר לאנזים.

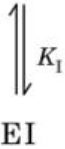
ככל שהאפיניות של המעכב גבוהה יותר, הוא מעכב יותר ביעילות: ייקשר לאנזים לזמן יותר ארוך ובריכוז מעכב יחסית נמוך.

המעכב בדרך-כלל מדמה את S או את S במצב ES .

המעכב לא משנה את V_{max} אבל הוא מעלה את K_M כי עכשיו דרוש ריכוז סובסטרטאט גבוה יותר (שיתחרה במעכב) כדי להגיע ל- $1/2$ מהמהירות המקסימאלית.



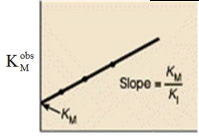
K_I - קבוע הפירוק של EI , ככל שהוא גבוה יותר, EI פחות יציב ולכן מתפרק יותר מהר ולכן מעכב פחות טוב.



$$K_I = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad \text{חישוב } K_I$$

$$K_M^{obs} = K_M \left(1 + \frac{[I]}{K_I} \right) \quad \text{כאמור ה- } K_M \text{ גדל: פקטור } \alpha = 1 + \frac{[I]}{K_I}$$

חישוב יעילות העיכוב כתלות בריכוז המעכב:

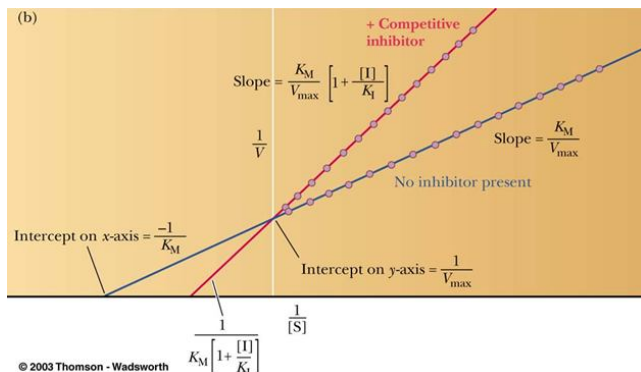


$$K_M^{obs} = \frac{K_M}{K_I} [I] + K_M$$

מהגרף הזה ניתן להוציא את ערך ה- K_M האמיתי-
בנקודת החיתוך עם ציר y שם אין מעכב ולכן זה רק K_M

משוואת מיכאליס-מנטן

$$V = \frac{V_{max} [S]}{K_M^{obs} + [S]} \quad \text{בנוכחות מעכב:}$$

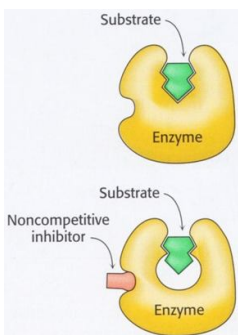


גרף Lineweaver-Burk:

כאשר ה- K_M גדל, נקודת החיתוך עם ציר x קטנה (בערך מוחלט).

ככל שריכוז המעכב גדול יותר, כך השיפוע יגדל ויהיה חד יותר, והחיתוך עם ציר x יהיה קרוב יותר לראשית הצירים.

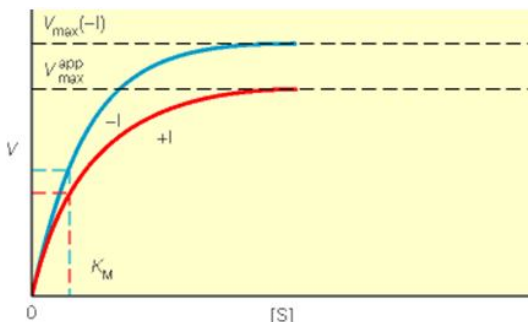
עיכוב לא תחרותי - Noncompetitive



יש הרבה אנזימים שיש להם בנוסף לאתר הפעיל גם אתר רגולטורי. ולשם יכול להיקשר מעכב בלתי תחרותי אשר משנה את הקונפורמציה של האנזים ובכך יכול לפגוע ביכולת קשירת הסובסטרט שלו. הערה: זהו מצב קיצון שבד"כ לא קיים בטבע.

המעכב מוריד את מהירות הריאקציה בגלל שחלק ממולקולות האנזים הקשורות למעכב "יצאו מהמשחק" ולא יקשרו סובסטרט גם אם ריכוזו יעלה.

זה לא משנה את ערכי ה- K_M כי האנזים כאשר הוא קושר סובסטרט, קשור אותו באותה אפניות כמו קודם. זו תכונה של האנזים שלא משתנה.

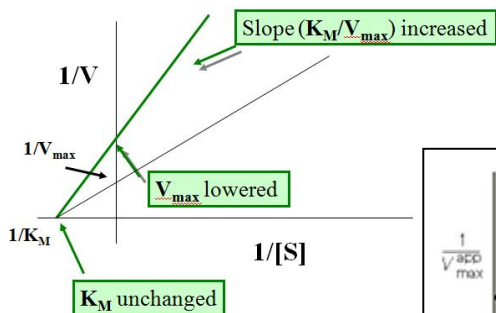


$$V = \frac{V_{max}^{obs} [S]}{K_M + [S]} = \frac{K_{cat}^{obs} [E]_t [S]}{K_M + [S]}$$

$$V_{max}^{obs} = \frac{V_{max}}{1 + [I]/K_I}$$

$$K_{cat}^{obs} = \frac{K_{cat}}{1 + [I]/K_I}$$

גרף Lineweaver-Burk



ככל שמוסיפים יותר מעכב, ה- V_{max} יותר נמוך ולכן נקודת החיתוך עם ציר γ עולה.

גרף של $1/V_{max}$ כתלות בריכוז המעכב. ניתן לחלץ את ה- V_{max} האמיתי מהחיתוך עם ציר- γ (ללא מעכב).

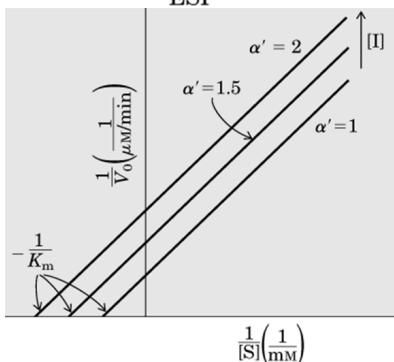
$$\frac{1}{V_{max}^{obs}} = \frac{1}{V_{max} K_I} [I] + \frac{1}{V_{max}}$$

עיכוב לא תחרותי – Uncompetitive



המעכב נקשר רק לקומפלקס אנזים-סובסטרט ולא לאנזימים חופשיים ומייצב את המצב שבו האנזים קשור לסובסטרט ומפריע לפעילות הקטליטית.

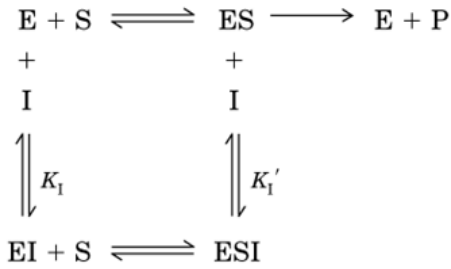
גרף Lineweaver-Burk



האפניות של האנזים לסובסטרט גדלה כאשר המעכב נקשר כי הוא קשור יותר חזק. ולכן ה- K_M יורד. גם ה- V_{max} יורד שכן המעכב מפריע לפעולת חלק ממולקולות האנזים. שיפוע הגרף נשאר זהה.

$$\frac{1}{V_0} = \left(\frac{K_M}{V_{max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{\alpha'}{V_{max}}$$

עיכוב mixed mode:

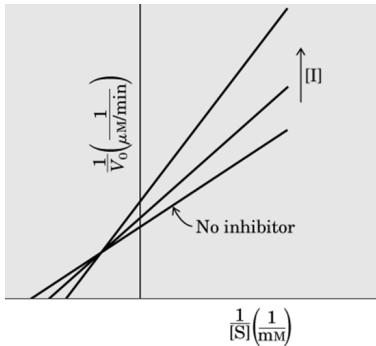


רוב המעכבים הם מהסוג הזה. המעכב גם מפריע לרמת הקשירה של האנזים, קשירת המעכב (לאנזים לבדו) מורידה את האפיניות של S לאנזים, וגם גורם להאטת הקטליזה.

יש קבוע דיסוציאציה שונה לכל אחד מהקומפלקסים- ES ו-ESI. ב-Noncompetitive אין הבדל ביניהם. ב-

mixed הקומפלקס EI יותר יציב מ-ESI כלומר K_1' יותר גדול מאשר K_1 .

גרף Lineweaver-Burk:



ה- V_{max} יורד כי S בקומפלקס ESI לא עובר קטליזה.

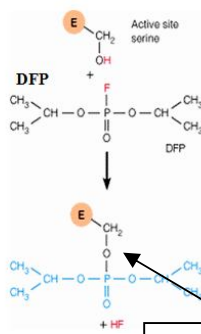
ה- K_M עולה כי חלק גדול מ-ES הולך לטובת יצירת קומפלקס ESI ואז נדרש יותר סובסטרט כדי להגיע לחצי מהמהירות המקסימאלית ליצירת E + P.

$$\frac{1}{V_0} = \left(\frac{\alpha K_M}{V_{max}} \right) \frac{1}{[S]} + \frac{\alpha'}{V_{max}}$$

טבלת סיכום מעכבים הפיכים:

| Inhibitor | Km | Vmax | Graph |
|----------------|----|------|-------|
| Competitive | ↑ | — | |
| Noncompetitive | — | ↓ | |
| Uncompetitive | ↓ | ↓ | |
| Mixed | ↑ | ↓ | |

Serine proteases inhibitors



עיכוב בלתי הפיך:

הפעמים רבות המעכב מדמה את הסובסטרט כשהוא במצב ES. חלק ניכר מן הרעלים הם אלה שפוגעים באנזים בצורה בלתי הפיכה. המעכב נקשר לאנזים בקשר קוולנטי והופך אותו לבלתי פעיל לחלוטין.

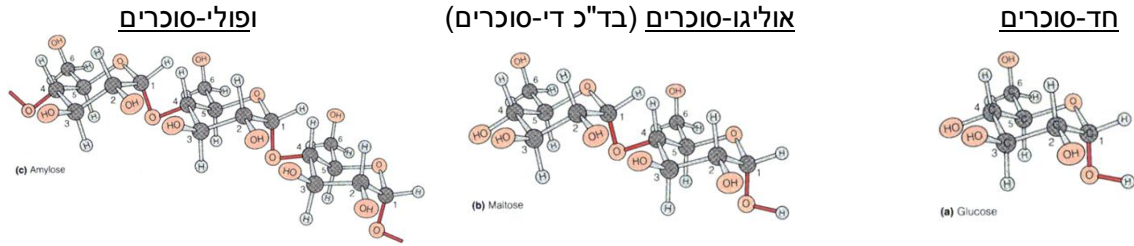
ה- V_{max} בנוכחות המעכב נמוך יותר כי $[E]$ קטן וכאמור: $V_{max} = [E]K_{cat}$. ה- K_M לא משתנה כי האפיניות בין ה-E שנתרו ל-S נשאר זהה.

לעיתים ישנו מעכב תחרותי כן הפיך שנועד להגן על האנזימים מן המעכב הבלתי הפיך ע"י תפיסת האתר הפעיל.

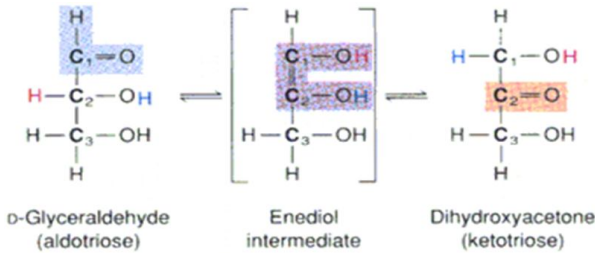
חסידת האתר הפעיל ע"י קשר קוולנטי

סוכרים

הסוכרים הם המולקולות הביולוגיות הנפוצות בטבע, והם מתחלקים (באופן גס) ל:



הסוכרים מתחלקים לשתי קבוצות עיקריות לפי הקבוצה הפונקציונאלית שלהם:



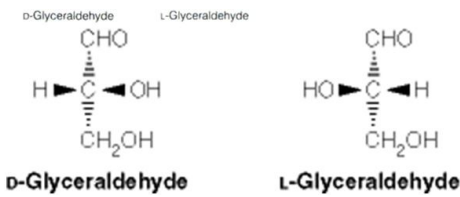
aldose: סוכר המכיל אלדהיד

ketos: סוכר המכיל קטון.

כדי לעבור בין שני המצבים נדרשת קטליזה אנזימטית, המעבר לא מתרחש בצורה ספונטאנית. אלה חומרים אחרים לגמרי. רוב האורגניזמים משתמשים בסוכרים שהם מקבוצה D ולא L.

אינטיימרים:

רוב הסוכרים הם מולקולות כיראליות בעלות פעילות אופטית ונהוג לסווג אותם לפי הכיוון אליו פונה קבוצת OH על הפחמן הכיראלי האחרון.



L - הקבוצה OH פונה שמאלה.

D - הקבוצה OH פונה ימינה (לקבוצה זו משתייכים מרבית הסוכרים החשובים).

נומנקלטורה של חד-סוכרים:

מספור הפחמנים מתחיל תמיד מה-C הקרבוניל (C=O).

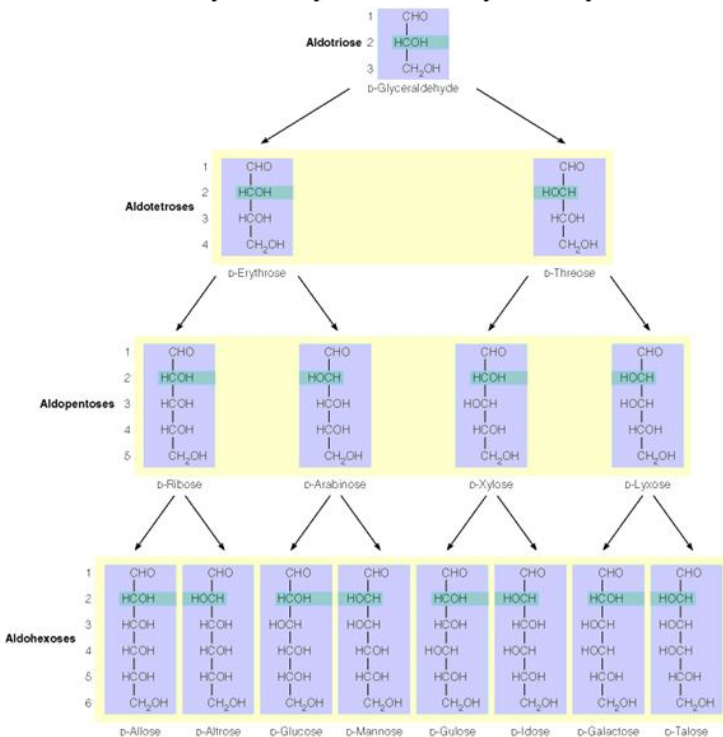
הפחמן שנמצא הכי רחוק מהפחמן הקרבוניל מגדיר אם הסוכר כולו הוא D או L (הוספתו מוסיפה פחמן כיראלי).

מה שמסומן בירוק: מה שכביכול "התווסף" כדי ליצור את הסוכר מהסוכר הקודם (ברמה הקודמת).

הפחמן האנומרי: הפחמן השונה בין שני סוכרים בעלי אותו מספר פחמנים.

שני הסוכרים הם **אנומרים** אחד של השני.

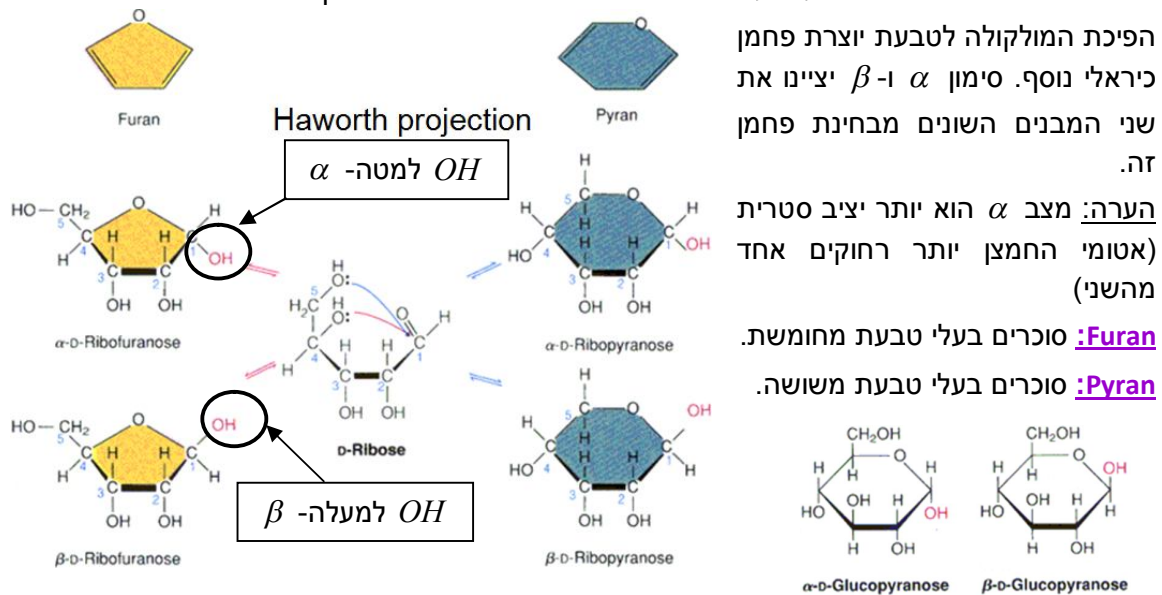
הערה: רבים מהחד-סוכרים נמצאים בטבע רק כאבני בנין של סוכרים אחרים. יוצא דופן: גלוקוז, נפוץ גם כחד-סוכר.



(a) D-Aldoses

מבנה טבעתי:

בתנאים רגילים, לחד-סוכרים יש נטייה למבנה טבעתי ולא למבנה ליניארי (לכל סוכר ישנו קבוע ש"מ שונה בין המצב הפתוח לסגור). זה נובע מכך שה-OH תוקף את הצד השני ויוצר טבעת מחומשת או משושה שהיא די יציבה. טבעות עם 4 או 3 פחמנים לא ייווצרו- לא מספיק יציבות מבחינה סטרית.



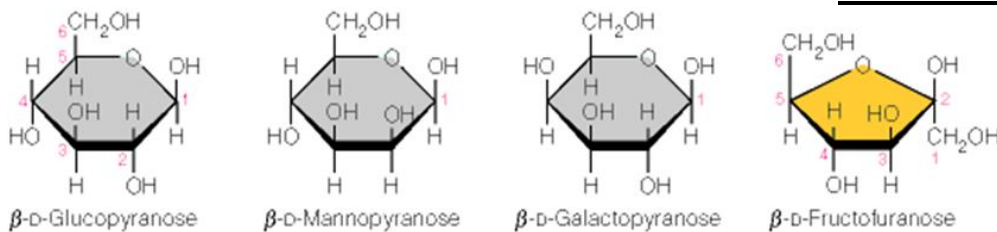
הפיכת המולקולה לטבעת יוצרת פחמן כיראלי נוסף. סימון α ו- β יצינו את שני המבנים השונים מבחינת פחמן זה.

הערה: מצב α הוא יותר יציב סטרית (אטומי החמצן יותר רחוקים אחד מהשני)

Furan: סוכרים בעלי טבעת מחומשת.

Pyran: סוכרים בעלי טבעת משושה.

הסוכרים הכי נפוצים:

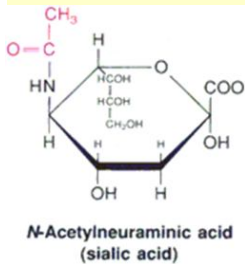


גלוקוז הוא הכי יציב בגלל שההידרוקסיד שמחוברים לטבעת מסודרים לסירוגין: למעלה-למטה ואז ההפרעה הסטרית היא מינימאלית. ולכן הגלוקוז הוא החד-סוכר היחיד שבאמת קיים בטבע לבדו ולא רק כאבן-בניין.

נגזרות של חד-סוכרים:

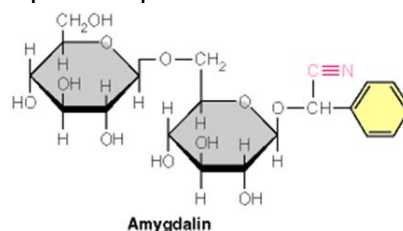
| Name | Structure |
|------------------------------|-----------|
| D-Glyceraldehyde-3-phosphate | |

פוספו-אסתרים: חד-סוגרים שהותמרו עם זרחן כדי להשקיע בו עוד אנרגיה, על-מנת לקבל מולקולה עתירת אנרגיה. הם משמשים בדרך-כלל בשלבי ביניים של מטבוליזם כדי לדחוף ריאקציות לכיוון הרצוי. סוכרים אלה טעונים במטען או שניים שליליים בתמיסה פיזיולוגית.



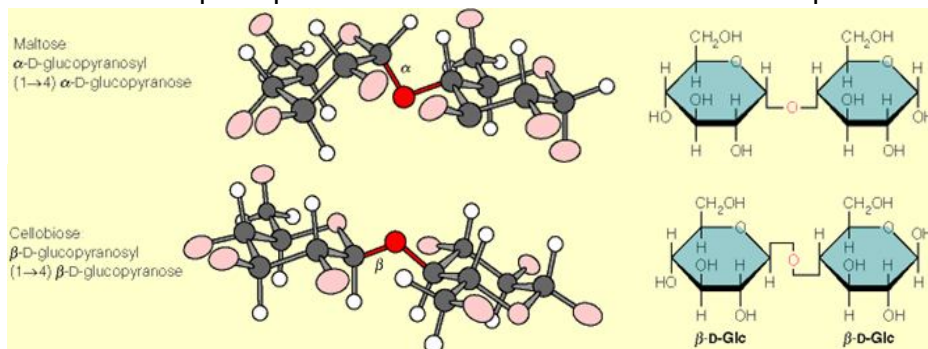
אמינו-סוכרים: נפוצים כאבני בנין לסוכרים מורכבים ומבניים. בדרך-כלל לא קיים סוכר בודד עם קבוצה אמינית, אלא רק כחלק מאבן בנין לסוכר מורכב.

גליקוזידים: רעלים נפוצים. רעילותם נובעת מיכולתם להיקשר לחלבונים במקום סוכרים רגילים ולעכב את היקשרותם של סוכרים אלו. חלקם מתפרקים לתרכובות רעילות כשהם נכנסים לגוף.



דו-סוכרים:

חד-סוכר הוא אבן הבנייה של הדו-סוכר. בין כל חד-סוכר יש קשר גליקוזידי- קשר שעובר דרך חמצן. נוצרים ע"י יצירת קשר גליקוזידי בין שתי מולקולות של חד-סוכר. הקשר דורש השקעת אנרגיה והוא נוצר ומפורק בגוף ע"י אנזימים. השקעת האנרגיה נועדה כדי ליצור את הספציפיות לקבלת קשר רצוי ולא רעל.

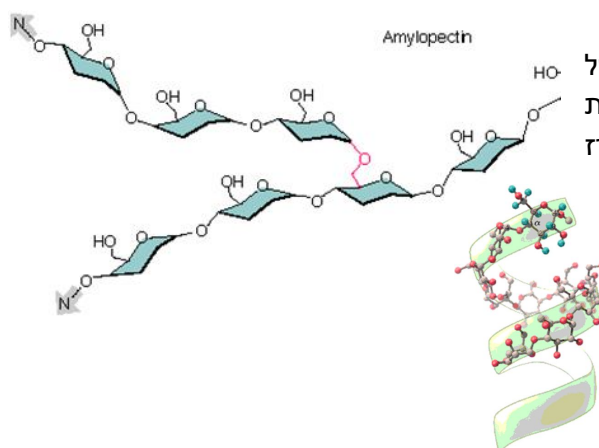


קשר α -ו- β מביאים לחומרים שונים לגמרי.

פולי-סוכרים:

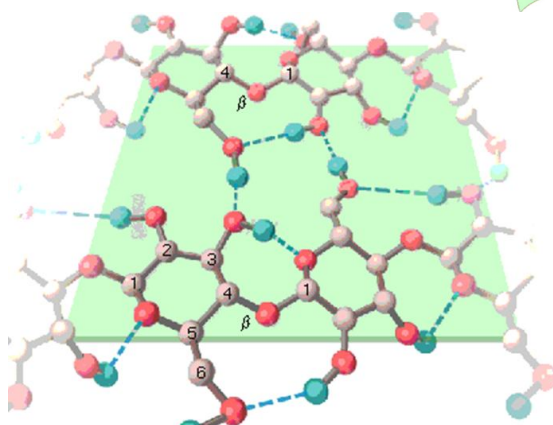
משמים בעיקר כחומרי אגירה. נוצרים מהרכבה של כמה מולקולות של חד-סוכרים, ויכולים להיווצר בשרשרת גם הסתעפויות שונות הרבה קצוות למולקולה וכך יותר אנזימים יכולים לחתוך את המולקולה.

עמילן:



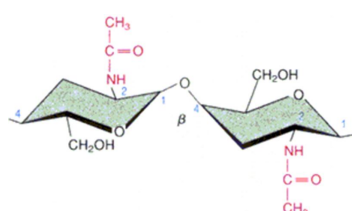
פולי-סוכר נפוץ בדם המורכב משרשראות של α -גלוקוז בקשרים של 1,4. בנוסף, קיימת הצטלבות בפחמן-6. המבנה שלו יכול להיאזר באופן שלא מצריך הרבה מים ומתקבל מבנה גבישי. הגבישים מתפרקים בחימום והופכים לג'ל. עמילן מיוצב ע"י קשרי מימן במבנה שמזכיר אלפא-הליקס בחלבון.

צלולוז:



גם הוא משתמש בגלוקוז אבל בקשרי β בין פחמים 1 ו-4. והוא יוצר משטחים שטוחים עם הרבה מאוד קשרי מימן. ריבוי קשרי המימן גורם לכך שהסוכר לא מתמוסס במים. אין הרבה בע"ח שיודעים לפרק אותו אבל יש חיידקים שיודעים והם מצויים פעמים רבות במעינים של בע"ח אחרים.

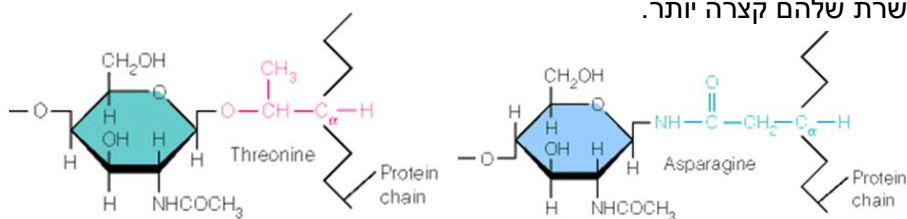
כיטין:



סוכר שמרכיב דופן תאים של חרקים ועוד בע"ח פרוקי רגליים. לסוכר מחוברת קבוצת אצטיל.

גליקו-פרוטאינים:

סוכרים שעליהם מותמר חלבון כאשר אספרגין ותריאונין יוצרות את הקשר בין שרשרת חלבנית לסוכר. לרוב החלבון מחוץ לתא יש מולקולה של סוכר שמותמרת עליהם, ואילו בתוך התא קיימים מתמירים אבל השרשרת שלהם קצרה יותר.

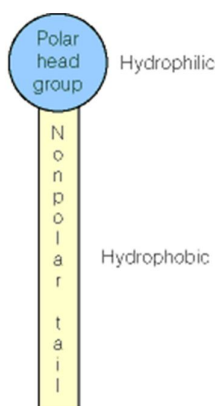


(b) *N*-Acetylgalactosamine

(a) *N*-Acetylglucosamine

בהרבה גליקו-פרוטאינים יהיו לנו הסתעפויות של סוכרים. אנזימים בגוף מחברים סוכרים לחלבון מרגע שהוא נוצר ועד יציאתו מהתא באברון גולג'י וברשת האנדופלסמאטית.

ליפידים



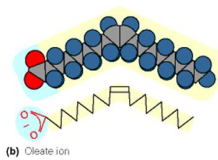
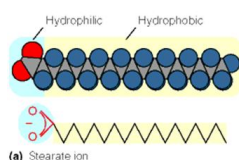
הליפידים הם חומר התשמורת העיקרי שלנו כמאגרי אנרגיה (כמעט ולא משתמשים בסוכרים כמאגר אנרגיה). הם מאוד יעילים למטרה זו. כמו-כן, הם משמשים בחלקם כמעבירי סיגנלים ביולוגים. רובם הגדול מולקולות אמפיפטיות: צד הידרופילי וצד הידרופובי.
ליפידים הם משפחת חומרים בעלת מסיסות נמוכה במים.

חומצות שומן:

חומצות מיוננות קרבוקסילית (pK נמוך, באזור-4).

חומצות שומן רוויות: חומצה חסרת קשרים כפולים (מספר אטומי H מקסימאלי ביחס למספר הפחמנים). חימום לא מספיק בשביל להפוך חומצה לא רוויה לרוויה, בגלל שיש צורך להוסיף גם מימנים ולא רק לשבור קשרים כפולים.

חומצות שומן לא רוויות: קיימת מידה שונה של חוסר רוויה (לפי מספר שונה של קשרים כפולים).



ככל שיש יותר קשרים כפולים, החומר יהיה יותר מעוות במבנה שלו.

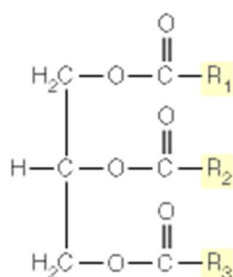
תכונות כימיות:

- חומצות השומן נבדלות אחת מהשנייה באורכן. מספר הפחמנים בהן זוגי כי הסינתזה נעשית בשני פחמנים בכל פעם.
 - ככל שאורך השרשרת גדול יותר, טמפרטורת הרתיחה עולה. כמעט ואין חומצות שומן בטבע שאורכן עולה על 20 פחמנים.
 - ככל שקיימים יותר קשרים כפולים, נקודת ההתכה יורדת בגלל שהמולקולה נמצאת באי-סדר גדול יותר. (ככל שהחומצה פחות רוויה, היא יותר נוזלית בטמפ' החדר).
 - לחומצות שומן הרוויות יש טמפ' התכה גבוהה יותר כי הן יצרות מבנה קריסטלי יותר מסודר.
 - בתמיסה חומצית, חומצות השומן יהיו מיוננות ומסיסות במים בגלל הקצה הפולארי, שהוא קצה קרבוקסילי שמתיון ב-pH נמוך. הוא גם תורם להידרופיליות, לעומת השרשרת שהיא אליפאטית ותורמת להידרופוביות.
- הערה: פחות בריא לאכול שומן רווי- גורם להצטברות שומן בעורקים ולפחות גמישות בממברנות כי הוא יותר מוצק בטמפ' הגוף.

שומנים:

שומנים משמשים כמאגר אנרגיה בחומצות שומן מתחת לעור.

טריגליצרול:



Triacylglycerol

מולקולת הטריגליצרול מתחברת בעזרת קשרים אסטריים ל-3 חומצות שומן. החומר שמתקבל הוא הידרופובי בגלל שהקצוות הפולאריים נעלמו בתהליך האסטריפיקציה. כלל לא מסיס במים.

| Number of C Atoms in Chain | Percent Present in: | | |
|----------------------------|---------------------|---------------------|----------|
| | Olive Oil | Butter ^a | Beef Fat |
| Saturated | | | |
| 4-12 | 2 | 11 | 2 |
| 14 | 2 | 10 | 2 |
| 16 | 13 | 26 | 29 |
| 18 | 3 | 11 | 21 |
| Unsaturated | | | |
| 16-18 | 80 | 40 | 46 |

^aNumbers do not total 100% because the substance contains small amounts of other fatty acids.

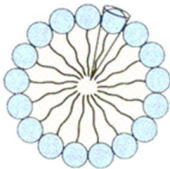
שומנים טבעיים ומרכיביהם:

לשמן זית יש יותר חומצות שומן לא רוויות. לחמאה: 60% מחומצות השומן הן רוויות ולכן היא מוצקה בטמפ' החדר. שומן שמקורו מהחי: יותר חומצות שומן רוויות ביחס לשאר.

סבון ודטרגנטים: סבון הוא תמיסה שלתוכה הוכנסו חומצות שומן בודדות המפורקות מהשמן אליו היו קשורות במקור.

עור יבש: חור חסר שומן (למשל אחרי שימוש בסבון מאוד חזק). ולכן מייצרים סבונים ב-pH יותר חלש, כזה שלא יתיר עור יבש לאחר שימוש בו.

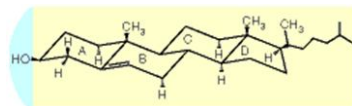
שעווה: בנויה משרשראות של חומצות שומן שיכולות להיות ארוכות מאוד ומחוברות בינן לבין עצמן, וכך הן מוצקות בטמפרטורת החדר או אפילו בטמפרטורה גבוהה יותר. השעווה היא בעיקר הידרופובית, מבנה קשיח ויציב.



מיצלה: צורה שבה השומנים מסתדרים הצורה של כדור כאשר הם בסביבה מימית. הראש הקרבוקסילי נחשף למים ואילו השרשראות ההידרופוביות נמצאות בתוך הכדור. לכל הליפידים יש נטייה ליצור מיצלות בתמיסה והחל מריכוז מסוים של הליפיד האופייני לו, הוא יפסיק להתמוסס בתמיסה: critical micela consent ration.

פוספוליפידים: מולקולה שבה אחד מבין הגליצרולים קשור לזרחן ליצירת קשר פוספו-אסטרי. ראש המולקולה הרבה יותר הידרופילי, כך שנוכל לחבר אליו עוד קבוצה פונקציונאלית הידרופילית.

פינגו-ליפידים: שרשרת של חומצת שומן שקשורה בקשר C-C ולא בקשר אסטרי.



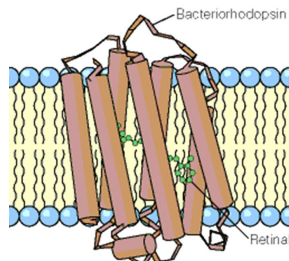
כולסטרול: מולקולה המכילה 4 טבעות שבקצה שלה יש הידרוקסיל. היא גורמת לכך שהממברנות יעברו באופן מאוד הדרגתי ממוצק לנוזל.

ממברנות:

ממברנה שדלה בחלבון היא אטומה יותר ופחות מעבירה אותות חשמליים. חלבונים ממברנליים מכילים חומצות אמינו הידרופיליות רק בתוך אזור סגור יחסית ע"י מספר הליקסים, כך שייוצרו תעלות לחומרים טעונים או יונים.

הממברנה צריכה להיות גמישה בעלת עובי של 3nm ולכן חלבון שחוצה את הממברנה מורכב מ-18 20 חומצות אמינו. ככל שהחלבון הוא הידרופובי יותר, כך סביר יותר שהחלבון חוצה את הממברנה.

הממברנות הן לא סימטריות- בצד אחד יכולים להיות יותר או פחות מליפידים שונים.



Bacteriorhodopsin: דוגמה לחלבון ממברנלי הידרופובי שנמצא בעיניים וקולט את האור. הוא חוצה את הממברנה 7 פעמים בעזרת הליקסים וליבתו מצוי Retinol שמשנה את זוויתו בממברנה כאשר פוגע בו אור, וכך הוא מכניס אלקטרונים לתא.