

Lecture 4:生命的化學工業：化學反應與酵素

Honor Biology學生 陳俊鴻

1. 本週課程所學與自我問答。

所學一：

自由能可作為反應趨勢的判斷依據，它所涉及的有熱力學第一定律：能量守恆，以及熱力學第二定律：自發反應將趨向最大亂度。其表示如式(1)。

$$\Delta G = -T\Delta S_{total} = \Delta H - T\Delta S_{int} \quad (1)$$

其中，G是Gibbs free energy，T是絕對溫度，S是亂度(熵)。另外，熵又可以根據定義，寫作式(2)。

$$\Delta S = \frac{\Delta Q}{T} \quad (2)$$

其中，Q是熱量。除此之外，熵還可以根據波茲曼的假設寫作式(3)。

$$S = k_B \cdot \ln \Omega \quad (3)$$

其中， k_B 是波茲曼常數， Ω 是可能狀態的種數(宏觀狀態下的微觀狀態數)。經過學習這一連串的公式，不禁令我對亂度愈發產生疑惑。

問題一：

為何波茲曼做出如此假設？他的假設與定義式互通嗎？

解答一：

(1) 思考流程：

當看到 Ω 是宏觀狀態下的微觀狀態數時，我不禁懷疑任何一個已知的系統要如何去計算每個分子的位置與速度的可能性總數，隨後我馬上想到也許可以先把 Ω 視為一個未知數，並從這項定義慢慢地推測他的變數。

首先，我先假設有一個已知的容器，其容量是V，並且承裝著一組成一致的氣體，總莫耳數是n，系統內的絕對溫度是T，這樣的系統所擁有的微觀狀態數是 Ω ，亂度則是S。

當今天將V改為V'，則每一個氣體分子的空間分佈的可能性總數會變為 $\frac{V'}{V}$

倍，速度的可能性則還是一樣。如此一來，系統中每個氣體分子的 Ω 就會變為 $\frac{V'}{V}$ 倍，而每個氣體分子亂度的變化量 ΔS 則會是 $k_B \cdot \ln \frac{V'}{V}$ 。當我們計算系統

中所有的氣體分子(共有 $n \cdot 6 \times 10^{23}$ 個分子)， Ω 則會變為 $(\frac{V'}{V})^{n \cdot 6 \times 10^{23}}$ 倍(因為機

率與可能性的疊加是以相乘)，而 ΔS 則會是 $n \cdot 6 \times 10^{23} \cdot k_B \cdot \ln(\frac{V'}{V})$
 $= nR \cdot \ln(\frac{V'}{V})$ (R是理想氣體常數)。推論到這裡不禁令我覺得 $nR \cdot \ln(\frac{V'}{V})$ 與
 理想氣體方程有些相似，特別又是體積並非作為分母而是作為自然對數的變
 數，我馬上想到這可能是 $\frac{dV}{V}$ 的產物，因此很可能是來自於 $\int_V^{V'} \frac{nRT}{V} dV$ 的運
 算，而這條式子的物理意義便是體積擴張時的外力做功，也同時代表系統自
 外力所得到的能量，因此我將 $nR \cdot \ln(\frac{V'}{V})$ 整理為式(4)。

$$\Delta Q = \int_V^{V'} P \cdot dV = \int_V^{V'} \frac{nRT}{V} dV = nRT \cdot \ln(\frac{V'}{V}) = T\Delta S \quad (4)$$

這時我才突然理解波茲曼的假設意義何在。

(2) 驗證：

我事後去查證這樣的推論是否正確時，一直查不到令我一時有些不知所措，
 但後來在讀化學原理課本時，意外發現到在10.3章有著和我推論非常相似的
 過程，因此確定我的推論是正確無誤的。

(3) 後記：

我隨後又確認了一下T的變化與 ΔS 之間的關係。將 $\Delta Q = T\Delta S$ 寫作 $dS = \frac{dQ}{T}$
 時，列出積分式(5)。

$$\int_S^{S'} dS = \int_T^{T'} \frac{dQ}{T} \quad (5)$$

將由於高中學過 $\Delta H = MS\Delta T$ ，因此我便將此式改寫為式(6)。

$$dQ = nC \cdot dT \quad (6)$$

其中，C為一常數，代表著分子量與比熱之乘積。將式(6)代入式(5)後，可得
 式(7)。

$$\begin{aligned} \int_S^{S'} dS &= \int_T^{T'} \frac{nC}{T} dT \\ S' - S &= nC \cdot \ln(\frac{T'}{T}) = \Delta S \end{aligned} \quad (7)$$

由此，我們可以看出式(7)與 $\Delta S = nR \cdot \ln(\frac{V'}{V})$ 之相似性。

接著，我繼續確認 n 的變化與 ΔS 之間的關係。假設今天系統中 P, V, T 完全不變，只有 n 變為 n' 。系統中每個分子的 Ω 將不變，每個分子的 S 也將不改變。

但系統中的所有分子的 Ω 將會變為 $\Omega^{\frac{n'-n}{n} \cdot 6 \times 10^{23}}$ 倍，而 ΔS 則會是 $\frac{n' - n}{n} \cdot R \cdot \ln \Omega$ ，由此我歸納出了式(8)。

$$\Delta S = \Delta(k_B \cdot \ln \Omega) = \frac{\Delta n}{n} \cdot R \cdot \ln \Omega = nR \cdot \Delta \ln V = nC \cdot \Delta \ln T \quad (8)$$

算到這裡，我不禁想起 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S_{int}$ 以及能斯特方程，因此我假設了反應式(9)及該反應式之 ΔH 式(10)。



$$\Delta H = RT \cdot \ln\left(\frac{[A]^m[B]^n}{[C]^p[D]^q}\right) = -RT \cdot \ln K_C \quad (10)$$

並假設反應前 A, B, C, D 各具有 m_0, n_0, p_0, q_0 莫耳；反應中， A, B, C, D 各變化 $-xm, -xn, +xp, +xq$ 莫耳。由此可以列出式(11)。

$$\begin{aligned} \Delta G &= \Delta H - T\Delta S \\ \Delta G &= -RT \cdot \ln K_C - \frac{-xm - xn + xp + xq}{m_0 + n_0 + p_0 + q_0} RT \cdot \ln \Omega \\ \Delta G &= -RT \cdot \ln(K_C \cdot \Omega^{x \cdot \frac{-m - n + p + q}{m_0 + n_0 + p_0 + q_0}}) \end{aligned} \quad (11)$$

這是一個我自己推導出的公式，目前還沒有找到相似的已知公式，我猜可能是因為這個公式太沒用了。

所學二：

蛋白質作為細胞內的催化劑，它降低了反應的活化能，讓反應速率提升，剪短了達成平衡所需的時間，但並不影響達平衡時的狀態。蛋白質分為三個階段的結構，一級結構是長鏈氨基酸，氨基酸間以胜肽鍵（共價鍵）連接；二級結構是長鏈氨基酸內的氨基酸官能機彼此間以hydrogen bonds連接，形成複數個alpha helix與beta sheet結構；三級結構則是其他沒有強烈極性或帶電荷的官能機彼此間主要以hydrophobic interaction形成的結構，同時這些結構中會有凹槽的出現，這些凹槽對特定的化學物質的親和力特別強，當這些化學物質進入這個結構，蛋白質就會開始他的催化，而這些凹槽即是蛋白質的活化位(active site)。

問題二：

既然蛋白質是以活化位的親和力接受受體，那麼有沒有可能會有類似受體的其他化學物質佔用了活化位？如果發生了，將會造成什麼？

解答二：

(1) 思考流程：

如果有非受體的化學物質佔用了活化位，將會使蛋白質失去作為酵素的機能，甚至可能會改變蛋白質結構引發原本不存在的反應，這樣所造成的結果不難想像，細胞內的酵素系統是環環相扣的，整個細胞的代謝會因此而變得一團混亂，接著細胞所即將面臨的可能就會是氧化壓力或不正確的活化訊息途徑等原因而死亡。我個人認為這種蛋白質很可能就是我們日常生活中所說的毒物的一種，因為我們一旦接觸了毒物，我們將會有大範圍的細胞及組織，甚至是器官系統失去功能、壞死、潰爛等。而這個現象與我前面所推測接觸具有類似化學結構的物質結果相似。除此之外，個人認為許多的藥物與毒品應該也很有可能是透過這樣的方法來誘發原先沒有活性的訊息途徑，以達到細胞分泌激素以治癒自身的目的或過度地興奮、抑制神經的受體以達到迷幻的效果。

(2) 驗證：

確實存在這樣的情況，而這樣的化學物質稱之為「酶抑制物」，並且許多藥物或殺蟲劑都是利用特定的酶抑制物與病原體或蟲的酶結合以達成代謝失衡的目的。其中，可逆性酶抑制物可以被分類為四種，競爭性抑制物、非競爭性抑制物、反競爭性抑制物、複合抑制物。

- a. 競爭性抑制物：他與受質的化學結構類似，與酶的活化位具有親和力，因此會與受質競爭活化位。
- b. 非競爭性抑制物：他與酶的非活化位結合，雖不會與受質競爭活化位，但會降低酶的活性，使反應速率下降。
- c. 反競爭性抑制物：他只與受質-酶複合物結合，會導致複合物去除進而最大反應速率受到影響。
- d. 複合抑制劑：他會與酶結合，不論是否酶已與受質結合（通常其中一種狀態有比較大的親和力），它的特性結合了競爭性抑制物與反競爭性抑制物，因此被稱為「複合」。

除了有可逆的酶抑制物，還有另一種稱為不可逆酶抑制物，他們通常透過與酶形成不正確的共價鍵來抑制酶的活性。不可逆抑制劑通常含有活性官能團，例如氮芥、醛、鹵代烷、烯烴、麥可受體、苯磺酸鹽、MAFP等。這些親電子基與胺基酸側鏈反應形成共價加合物，修飾含親核基側鏈的殘基，包括絲胺酸、半胱胺酸、蘇胺酸、酪胺酸等[1]。

問題三：

若以反應速率定律式套用在酶與受體的反應上，會推算出什麼樣的解果呢？

解答三：

(1) 思考流程：

首先我假設反應式(12)。



其中E代表enzyme，S代表substance，EScomplex代表酶-受體複合物，P代表product。由此我可以寫出以下三個反應速率式，式(13)、式(14)、式(15)。

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_{f1}[E] \cdot [S] \quad (13)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = -k_{b1}[ES] \quad (14)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = -k_2[ES] \quad (15)$$

其中，式(13)代表 $E + S \rightarrow ES_{complex}$ 之反應速率，式(14)代表 $ES_{complex} \rightarrow E + S$ 之反應速率，式(15)代表 $ES_{complex} \rightarrow E + P$ 之反應速率。我們加總此三式，且當反應打平衡，[ES]之時變率為零，融合這些概念並整理後，我們可以得到式(16)。

$$\begin{aligned} \frac{d[ES]}{dt} &= k_{f1}[E] \cdot [S] - k_{b1}[ES] - k_2[ES] = 0 \\ [ES] &= \frac{k_{f1}[E] \cdot [S]}{k_{b1} + k_2} \\ \frac{[ES]}{[E] \cdot [S]} &= \frac{k_{f1}}{k_{b1} + k_2} = K^\circ \end{aligned} \quad (16)$$

其中因為 $\frac{[ES]}{[E] \cdot [S]}$ 之格式與我們所熟悉的平衡常數相似，因此我將這樣的結果定義為 K° 。又因為酶的總濃度為始終固定，因此我假設其總濃度為 $[E]_0$ 。

由此我們可以推導出式(17)。

$$\begin{aligned}\frac{[ES]}{([E]_0 - [ES])[S]} &= K^\circ \\ [ES] &= K^\circ[E]_0 \cdot [S] - K^\circ[ES] \cdot [S] \\ [ES] &= \frac{K^\circ[E]_0 \cdot [S]}{1 + K^\circ[S]} = \frac{[E]_0}{1 + \frac{1}{K^\circ[S]}}\end{aligned}\quad (17)$$

此時，便可將式(17)所得到的結果代入反應式 $ES_{complex} \rightarrow E + P$ 的反應速率式，再經一番整理便可得到式(18)。

$$\begin{aligned}-\frac{d[ES]}{dt} &= k_2[ES] = \frac{d[P]}{dt} \\ \frac{d[P]}{dt} &= k_2 \cdot \frac{[E]_0}{1 + \frac{1}{K^\circ[S]}} = k_2[E]_0 \cdot \frac{[S]}{\frac{1}{K^\circ} + [S]} = v_{Max} \cdot \frac{[S]}{\frac{1}{K^\circ} + [S]} = v_0\end{aligned}\quad (18)$$

其中因為當所有的酶都在進行反應式 $ES_{complex} \rightarrow E + P$ ，則總反應達到最高速率，因此我定義 $k_2[E]_0 = v_{Max}$ ，而 $\frac{d[P]}{dt} = v_0$ 則是對產物濃度時變率的定義。綜合以上，最終的式子為式(19)。

$$v_0 = v_{Max} \cdot \frac{[S]}{\frac{1}{K^\circ} + [S]}\quad (19)$$

(2) 驗證：

我後來在網路上發現了 Michaelis-Menten kinetics[2]，發現他們的推倒過程和我幾乎一模一樣，但因為他們的代數符號比較淺顯易懂，所以其實上方的推導過程中部分的代數其實已經替換為常見的表示方法，但我對 K° 依然保留我原先的定義，因為我認為我的定義比較直觀也比較具有意義。不過這裡還是要特別說明我的 K° 其實等同於常見的 K_M （比方說課本內就是採取這個定義）。

(3) 後記：

其實這個思考流程並非完全從我的腦中迸出來，而是在我讀課本時，讀到一半突發奇想，因此算是有背課本先引導到一個境地後才開始推理。

2. 對take home quiz的回應

(1) 解釋形成 alpha helix, beta pleated sheet 作用力的異同。

此二者皆主要以氫鍵作為穩定構造的作用力，然而我卻找不到兩者作用力的相異之處，其他相異之處只在於兩者的構型不同。

(2) 放射性同位素的反應是零級反應嗎？

不是。假設其反應如式(20)，反應速率如式(21)。



$$R = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]^n \quad (21)$$

其中[A]為反應物濃度，k為速率常數，n為未知數。整理式(2)，可得式(22.1), (22.2), (22.3)。

$$\begin{aligned} -\frac{d[A]}{[A]^n} &= k \cdot dt \\ -\int_{[A]_0}^{[A]_i} \frac{d[A]}{[A]^n} &= \int_{t_0}^{t_i} k \cdot dt \\ \frac{1}{n-1} \cdot \left(\frac{1}{[A]_i^{n-1}} - \frac{1}{[A]_0^{n-1}} \right) &= k(t_i - t_0), n \neq 0, 1 \end{aligned} \quad (22.1)$$

$$\text{or} \quad \ln \frac{[A]_0}{[A]_i} = k(t_i - t_0), n = 1 \quad (22.2)$$

$$\text{or} \quad [A]_0 - [A]_i = k(t_i - t_0), n = 0 \quad (22.3)$$

由於核分裂反應為核反應非化學反應，因此半生期為定值（與濃度無

關）。由式(22.1), (22.2), (22.3)可以明確看見當 $[A]_i = \frac{1}{2}[A]_0$ 時，唯有當 $n=1$

時，半生期為定值，如式(23)。

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{\ln 2}{k} \quad (23)$$

故放射性同位素的反應是一級反應，而非零級反應。

(3) Why nature RNA but not DNA has catalytic power?

我原先以為是因為RNA所能搭配的鹼基比DNA多，所以才能作為催化劑。但當我認真查過之後，我發現事實是這樣的，ribozyme如同許多蛋白質一樣會與金屬離子結合，但RNA分子通常以磷酸基長鏈與核酸的鹼基結合。而這樣的機制主要有兩種，第一種是2'碳上的-OH以SN2反應(雙分子欽和取代反應)攻擊phosphorus center，金屬離子則是透過先與磷酸基上的氧配位，再穩定-O⁻以加速此反應，而這個反應要不是核酸分子具有2'碳上的-OH(去氧核糖核酸則沒有)，是無法進行的。至於第二種反應也是以SN2反應進行，然而親核基則是由水或是外源羥基提供，而非RNA本身[3]。

(4) Pepsin活性最佳pH為2如何推論出pepsin 活性中心是哪一類的胺基酸在負責催化反應?

在pH2的情況下，pepsin活性中心應當不帶電荷，否則將會因為電荷斥力而崩解，因此只有可能是由官能基為酸性的胺基酸組成，比如aspartate, glutamate等等。

(5) 解釋為什麼肌肉hexokinase的Km為0.5 mM而肝臟中glucokinase的Km為10Mm?

肌肉細胞內的hexokinase在糖濃度低時即有很大的活性，因此可以確保肌肉細胞內部會有糖的堆積，也就是說糖在肌肉細胞內的濃度一直相當低，如此肌肉細胞便能一直維持著與周遭的糖濃度梯度進而不段吸收糖，而分解後的糖也因此可以源源不絕地進行糖解作用為細胞帶來不少能量。至於肝臟細胞內的glucokinase則是在糖濃度明顯增加時，才會以較高的反應速率進行糖的磷酸化反應，進而使多餘的糖聚合成為肝醣等儲存性多醣。

(6) Antibody can catalyze specific chemical reaction we call it abzyme. 它的原理是什麼？

他是一種免疫球蛋白，其可變區具有酶之活性，因此他同時具有抗體的高度專一性，也同時具有酶的高效催化性。

(7) Why “ Gibbs free energy is not real energy”?

他只作為反應趨勢的表達，如同我在問題一中的討論，並且納入熱力學第二定律的概念，便能清楚知道吉布斯自由能只是亂度與熱量的綜合性評估與比較。

(8) Why some enzymes need coenzyme for their catalysis?

因為輔酶可以為酶轉載化學基，這是一般蛋白質難以做到的。

(9) Explaining your understanding of the following statement: Allosteric inhibitors decrease V_{max} but do not alter K_m , but competitive inhibitors increase K_m but do not alter V_{max} .

這題可以由我自問自答的問題三與解答三來解釋， v_{Max} 其實就是 $k_2[ES]$ ，而 K_M 則是 $\frac{[E] \cdot [S]}{[ES]}$ ，我們再探討異位調控的本質，它是由可逆性酶抑制物

所造成，因此其實只不過是多一條反應式(24)。



因此有部分的enzyme會以EAcomplex的形式存在。因此此時的

$v_{Max} = k_2[ES] = k_2([E]_0 - [E] - [EA]) = k_2([E]_0 - [EA])$ ，這是因為在理想情況下 $[E] \approx 0$ ，但 $[EA]$ 必定存在，因為反應式(24)仍有必須達平衡，因此必須遵守 $K' = \frac{[EA]}{[E] \cdot [A]}$ ，由此可見 $[EA] \neq 0$ ，所以 v_{Max} 必定會減少。但

反觀 K_M ，根據我解答三的式(16)，其實可以被改寫為 $\frac{k_{b1} + k_2}{k_{f1}}$ ，又因為

k_{f1}, k_{b1}, k_2 在固定的溫度下為常數，因此 K_M 完全不會因為有異位調控而有所改變。(以上是我自己推理的，因為其實我也找不到網路上的解釋)

3. 參考資料

[1] https://en.wikipedia.org/wiki/Enzyme_inhibitor

[2] https://en.wikipedia.org/wiki/Michaelis-Menten_kinetics

[3] <https://en.wikipedia.org/wiki/Ribozyme>

[4]

(老師，很抱歉我這次擅自改變了撰寫的格式，因為我認為學習思辨的過程中，學習和思考是會不停的交互影響的，因此我便把上課所學與自我問答合併入同一個章節，希望您不會介意。)