

ביולוגיה 1

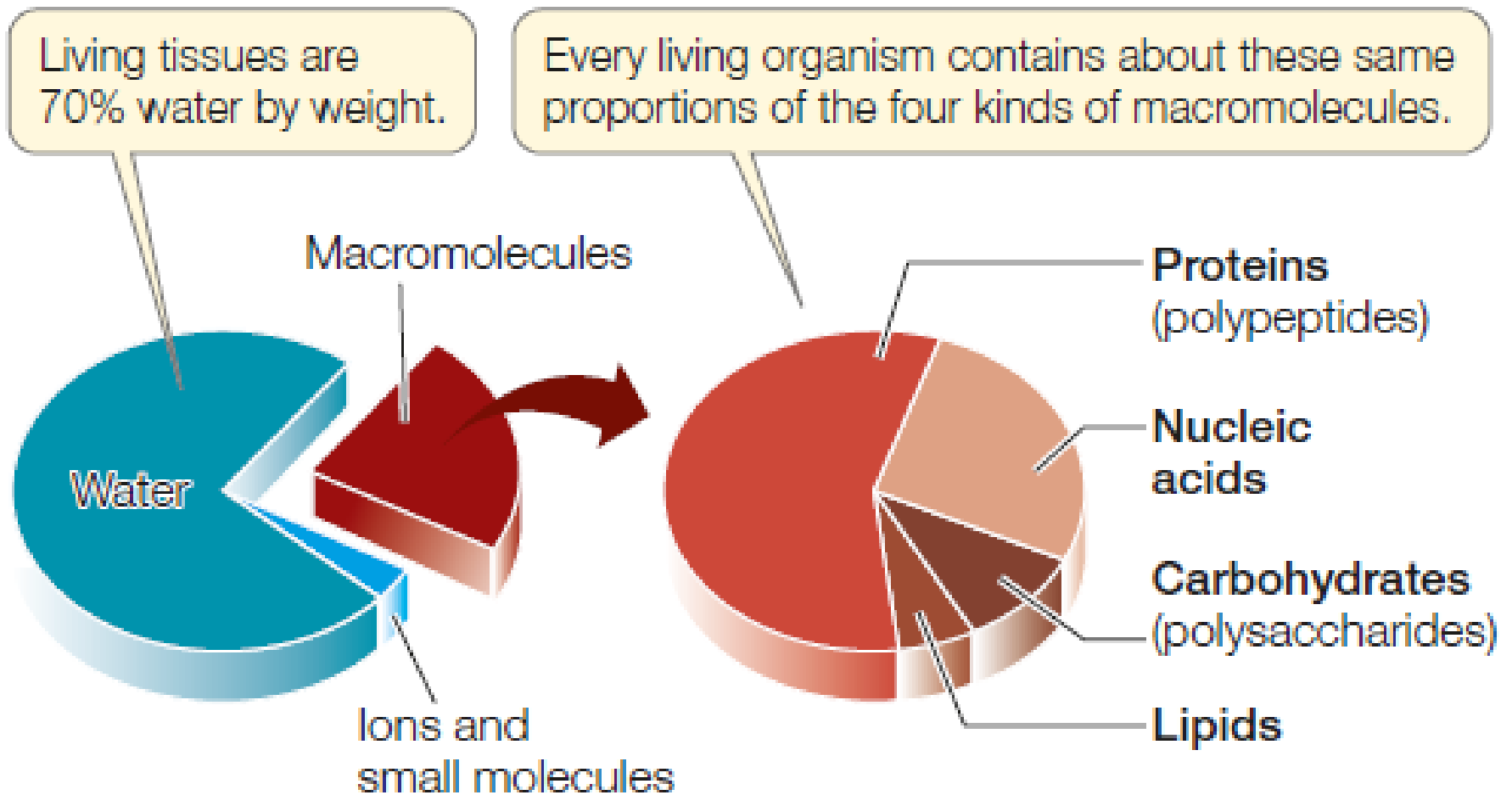
מבוא לכימיה ביולוגית

חומצות אמינו, חלבונים ואנזימים

דר' אורנה עטאר

היחידה לנוער שוחר מדע

מהם החומרים המרכיבים את תא החי?



חלבון - Protein

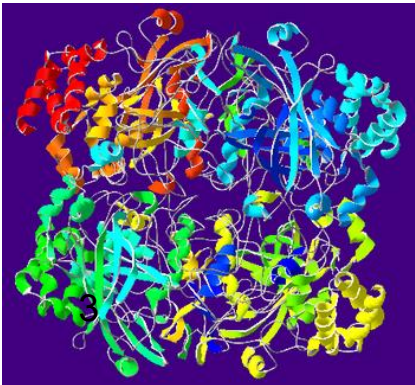
- החלבון הוא פולימר אורגני מהחשובים ביותר באורגניזם החי

- מבחינים בין שתי קבוצות חלבונים עיקריות:

 - חלבוני מבנה המשמשים כשלד לתאים

 - חלבוני_התפקוד (functional proteins) הממלאים בתפקידים מגוונים כמו, זירוז ריאקציות (אנזימים), העברה בררנית של חומרים דרך קרומים (נשאים), הגנת הגוף מפני חדירת גופים זרים לתוכו (נוגדנים)

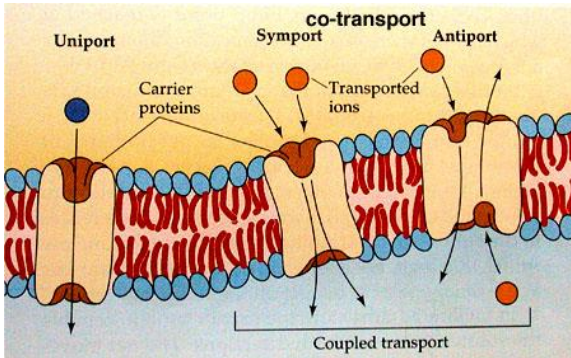
ועוד



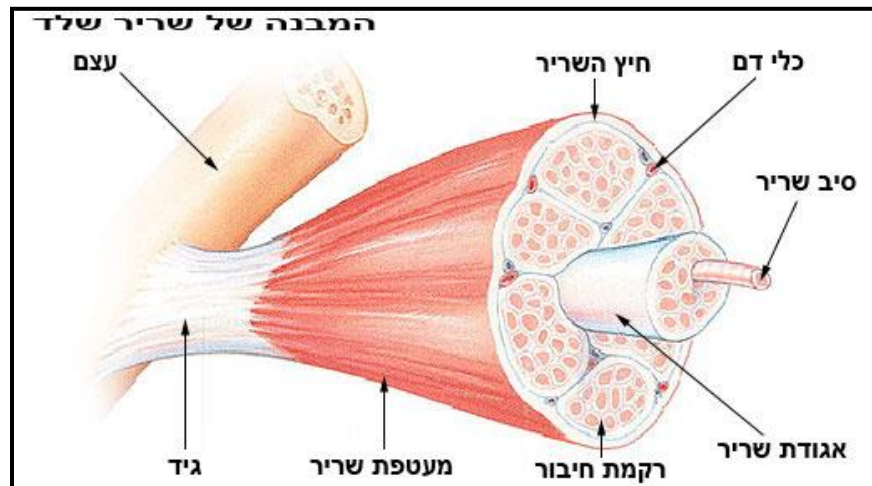
תפקידי החלבונים:

1. הובלה ואחסון, למשל חלבונים בדם

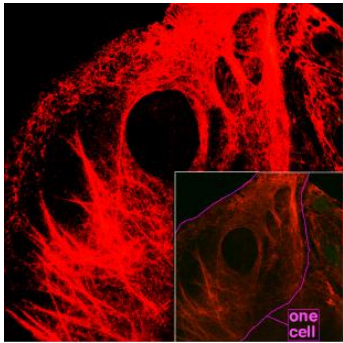
המוגלובין (Hemoglobin) הוא חלבון המצוי בתאי הדם האדומים יונקים, ותפקידו העיקרי הוא נשיאת חמצן אל כל תאי הגוף.



2. תנועה, למשל שרירים

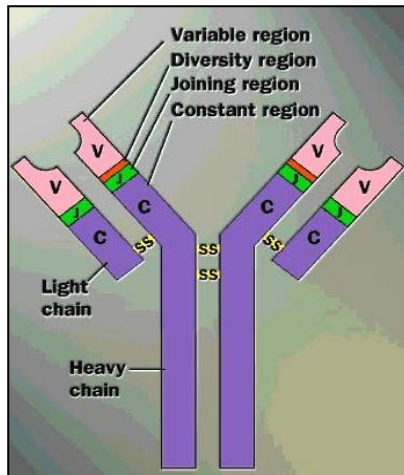


3. תמיכה מבנית, חלבוני מבנה



קרטין (Keratin) הוא חלבון סיבי בלתי מסיס היוצר את הרקמות הקרניות של הגוף, כגון ציפורניים, שיער והשכבה החיצונית ביותר של העור.

4. הגנה מפני מחוללי מחלות (פתוגנים)



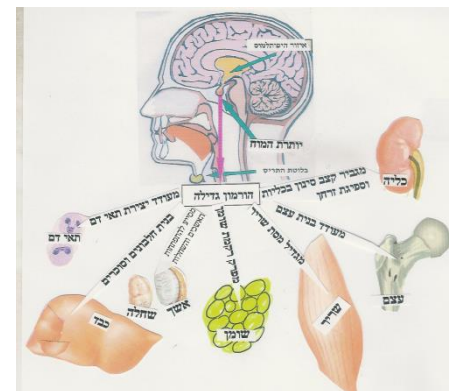
נוגדן הוא מולקולת חלבון השייכת למערכת החיסון. תפקיד הנוגדנים הוא להיקשר לאנטיגנים (מולקולות המצויות על-פני השטח של פתוגנים) ולנטרל את הפתוגן הפולש.



5. בקרה, גדילה והתמיינות.

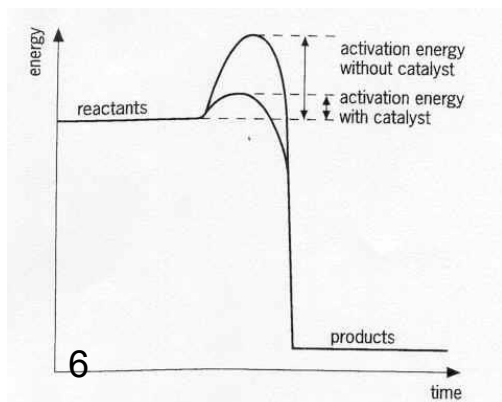


הורמון הוא תרכובת אורגנית העשויה מחלבונים או שומנים. ההורמונים מופרשים מבלוטות (תריס, לבלב ועוד) ומשפיעים באזורים אחרים בגוף. תפקידם לווסת תהליכים כימיים ותיאום פעולות שונות בגוף. למשל, אינסולין המופרש בפנקריאס ומפעיל את הכבד שיווסת את רמת הסוכר בדם, על ידי ספיגת עודפי הסוכר



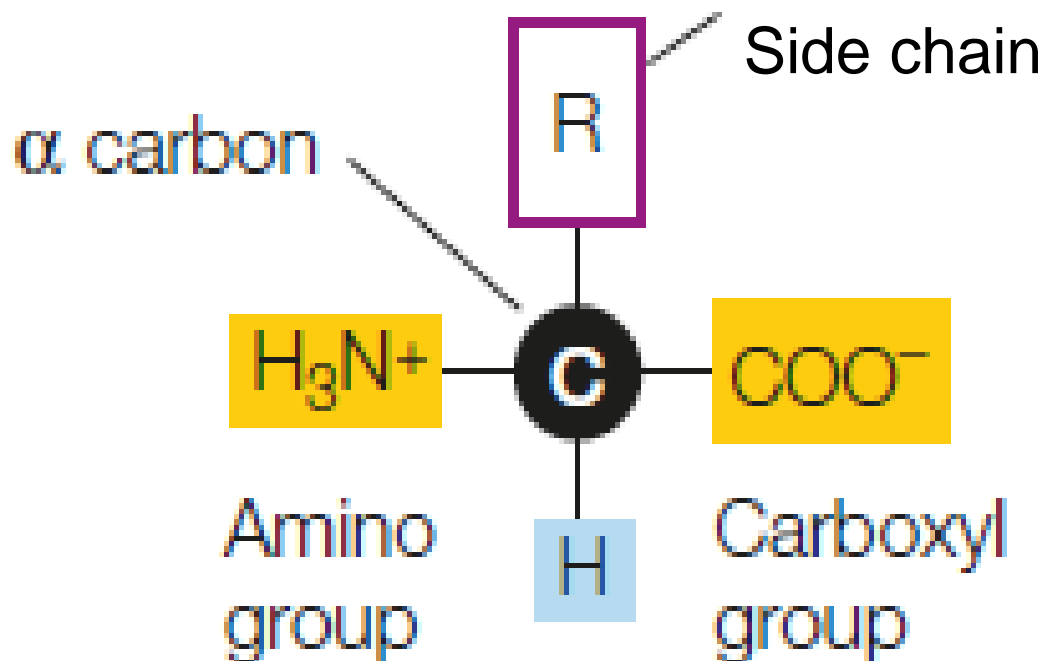
6. קטליזה (זירוז תהליך כימי) אנזימתית.

האנזים מזרז תגובות (ריאקציות) כימיות באמצעות הורדת אנרגיית השפעול של התגובה.



תפקוד החלבונים בתא הוא תולדה של המבנה הכימי והמרחבי שלהם.

- החלבונים הם פולימרים של חומצות אמיניות
- בטבע קיימים 20 חומצות אמיניות.
- חומצות אמיניות מכילות קבוצה **חומצית-קרבוקסילית** (COOH) ו**בסיסית-אמינית** (NH_3)



חומצות בסיסים

חומצה (acid): חומר המוסר פרוטונים H^+ כאשר הוא מתמוסס במים.



בתמיסות חומציות ריכוז פרוטונים (H^+) גדול מריכוז יוני הידרוקסיל (OH^-):
 $[H^+] > [OH^-]$

בסיס (base): חומר הקולט פרוטוני (H^+) כאשר הוא מתמוסס במים.
בעקבות זאת, באופן ישיר או עקיף, נוצרים יוני הידרוקסיל (OH^-).



תמיסות בסיסיות מכילות יותר יוני OH^- מיוני H^+ :
 $[OH^-] > [H^+]$

$$pH = -\log_{10}[H^+]$$

הסבר כללי על \log בבסיס 10

הפונקציה הלוגריתמית $\log_a x$ היא הפונקציה ההפוכה לפונקציה המעריכית a^x

באופן כללי

אם:

$$\log_a x = y$$

אז

$$a^y = x$$

$$\text{pH} = -\log_{10}[\text{H}^+]$$

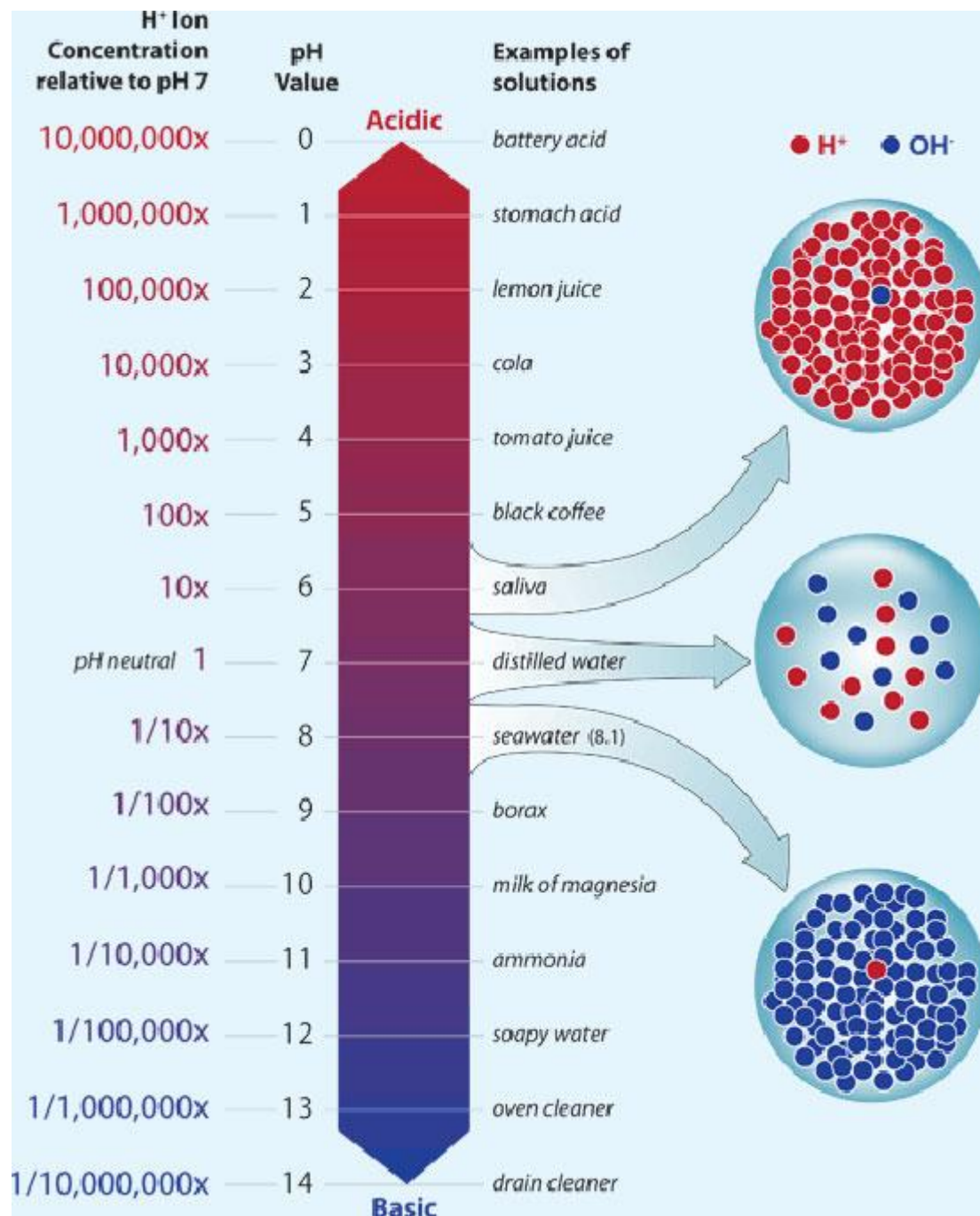
pH (power of hydrogen) הוא מדד כמותי לרמת חומציות של תמיסה, המתבסס על ריכוזם של יוני הידרוניום (H_3O^+)

קצוות סולם ה-pH :
 0- הריכוז הגבוה ביותר של יוני המימן
 ו-14 הוא הריכוז הנמוך ביותר של יוני המימן.

Find the pH of a 0.0025 M HCl solution. The HCl is a strong acid and is 100% ionized in water. The hydronium ion concentration is 0.0025 M. Thus:

$$\text{pH} = -\log_{10}(0.0025) = -(-2.60) = 2.60$$

pH	
1.0 – 3.6-	מי מכרות חומציים
0.5-	מצבר רכב
2.0	קיבה
2.4	מיץ לימון
2.5	קולה
2.9	חומץ
3.5	מיץ תפוזים
4.5	בירה
5.0	גשם חומצי
5.0	קפה
5.5	תה
6.5	חלב
7.0	מים מזוקקים
7.4 – 6.5	רוק
7.45 – 7.34	דם
8.0	מי ים
10.0 – 9.0	סבון ידיים
11.5	אמוניה
12.5	אקונומיקה
13.5	מסירי שומנים



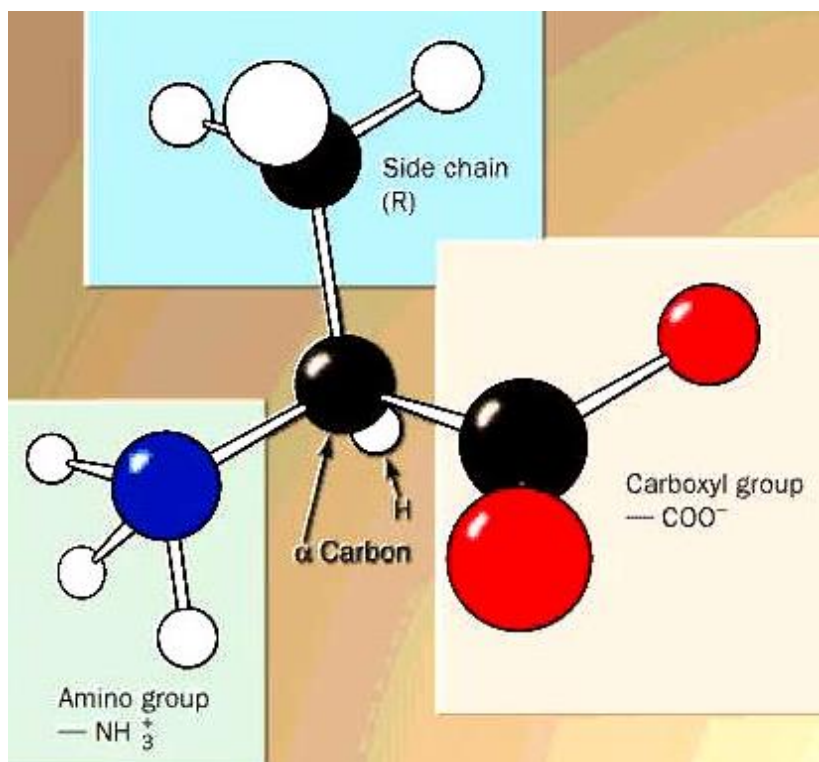
חומצה אמינית (amino acid) היא תרכובת אורגנית קטנה המכילה :

✓ קבוצת אמין

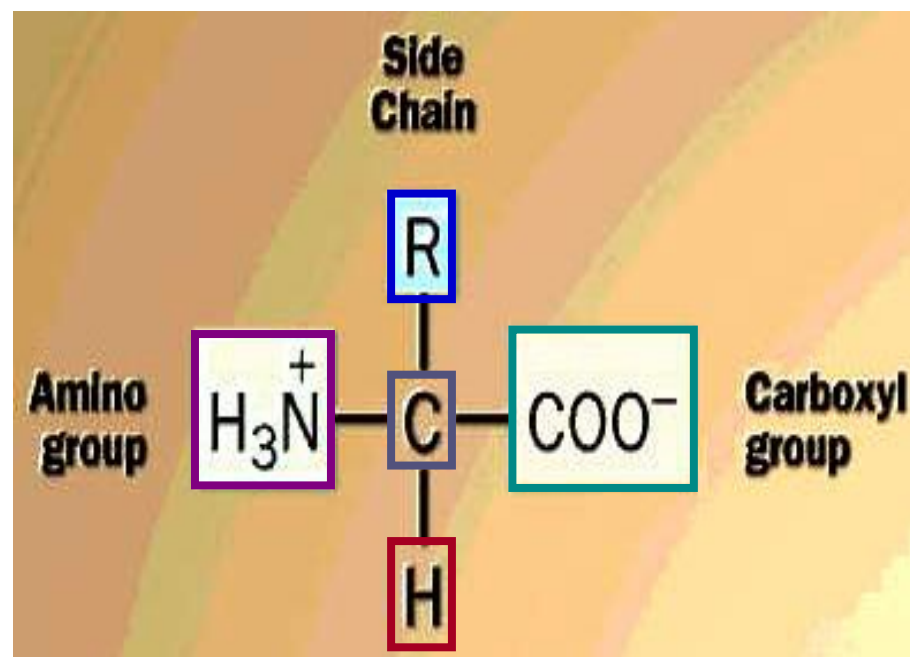
✓ קבוצת קרבוקסיל (חומצה)

✓ אטום מימן

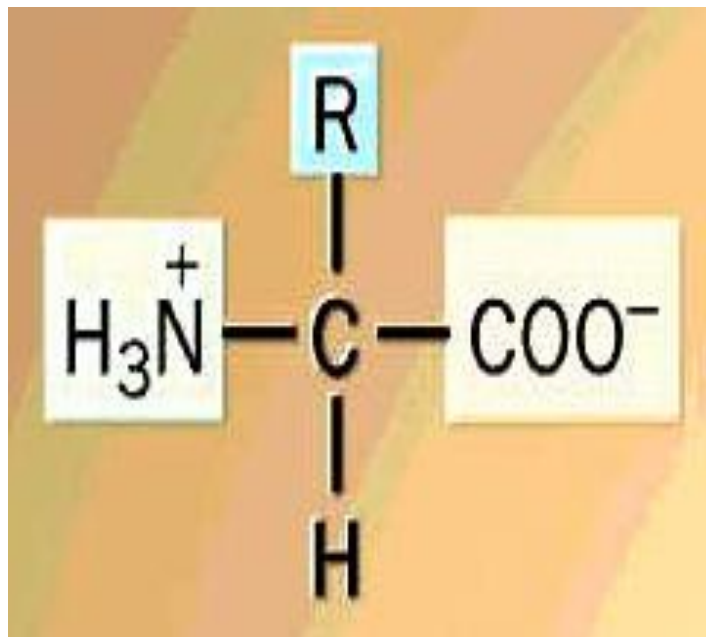
✓ קבוצה בת אטום אחד או יותר שמקובל לסמנה באות R.



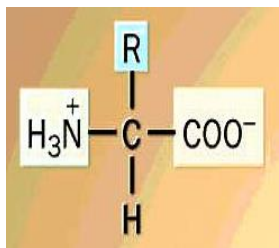
כל המרכיבים קשורים בקשר קוולנטי
לאטום פחמן אחד, הנקרא פחמן α .



השרשרת הצדדית R



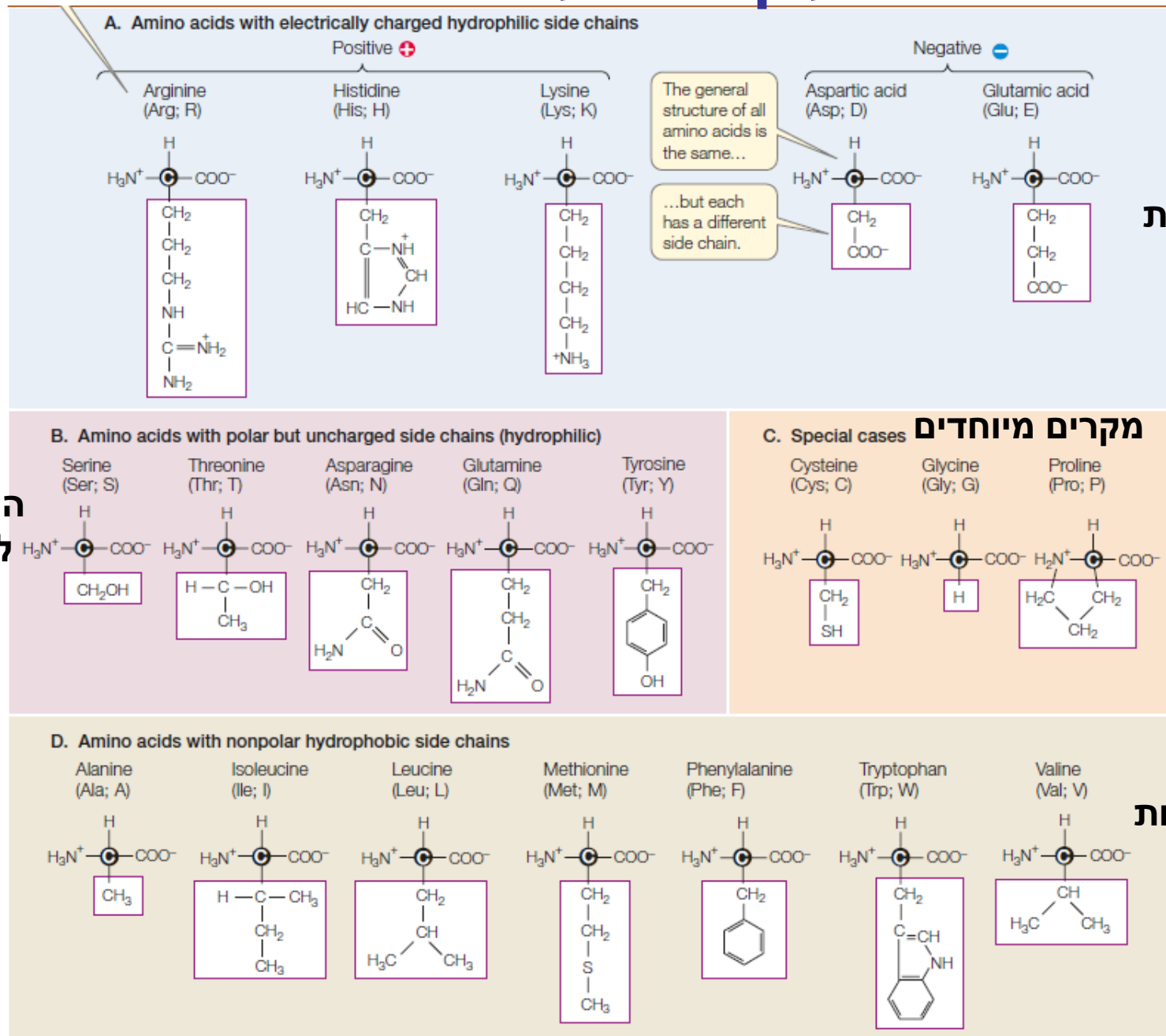
לכל חומצה אמינית יש קיצור לועזי המקובל לשם החומצה
וכן אות אופיינית.



לפי אופי השרשרת הצדדית ניתן לחלק את חומצות האמינו למספר קבוצות עיקריות:

1. חומצות אמינו בעלות שרשרת צדדית טעונה : מטען חיובי או מטען שלילי
2. חומצות אמינו בעלות שרשרת צדדית פולרית (קוטבית) אך בלתי טעונה.
3. חומצות אמינו בעלות שרשרת צדדית הידרופובית.
4. עוד שלוש חומצות אמינו בעלות שייר עם תכונות מיוחדות:
 - ציסטאין (קשרי S-S)
 - גליצין (הקטנה ביותר)
 - פרולין (טבעת המקשה יצירת קשרי מימן)

בטבע קיימים עשרים חומצות אמיניות



חומצות
הידרופיליות
טעונות

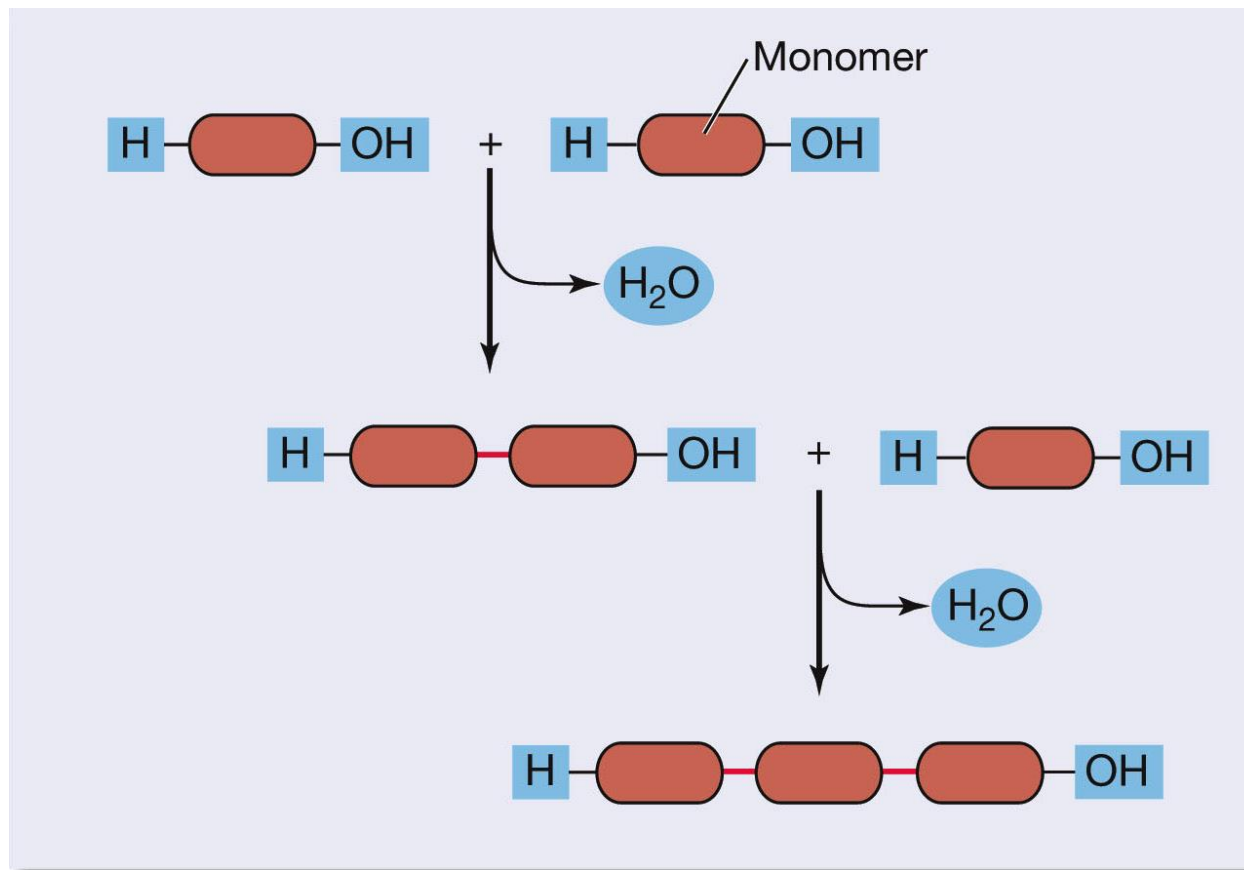
חומצות
הידרופיליות
לא טעונות

מקרים מיוחדים

חומצות
הידרופוביות

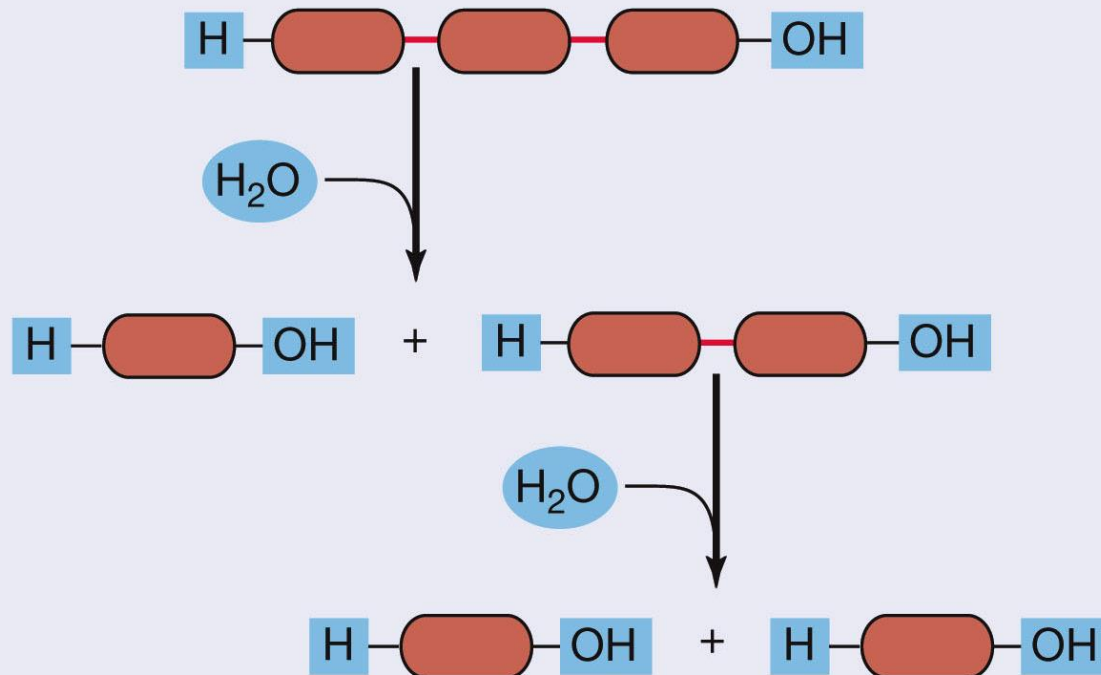
סינתזה של חלבונים

- הקשר בין שתי חומצות אמיניות נקרא קשר פפטידי
- הקשר הפפטידי נוצר על ידי הוצאת מולקולת מים, תגובה כימית הקרויה דחיסה (**condensation**)
- ריאקציית הדחיסה אופיינית ליצירה של מרבית הפולימרים/מקרומוולקולות



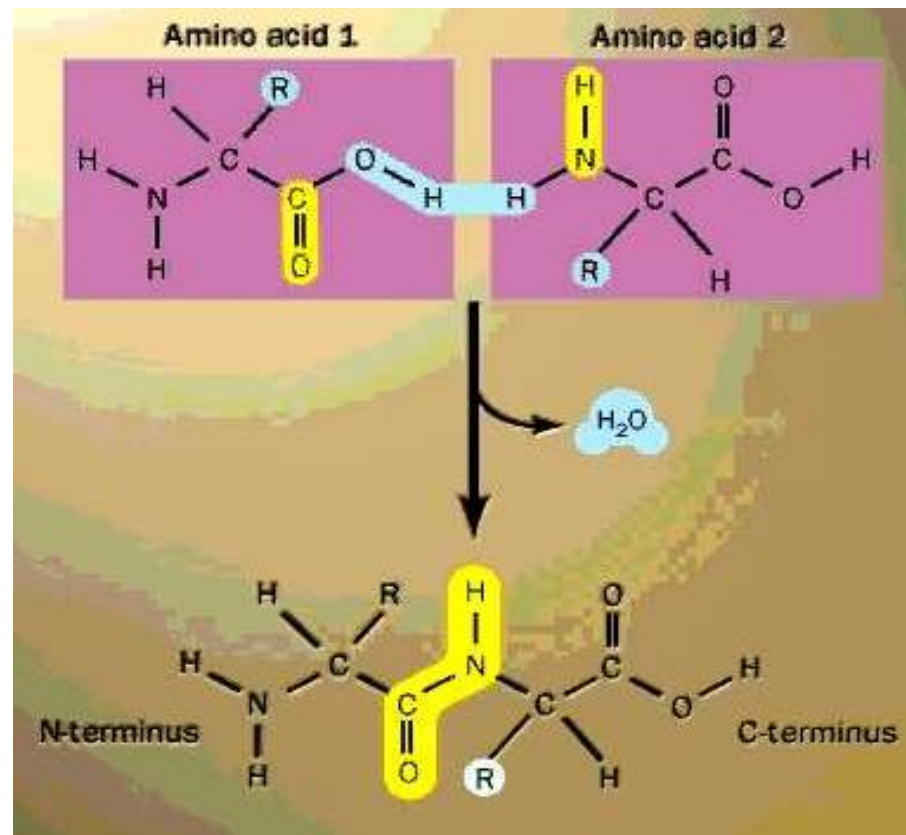
פירוק חלבונים

- הריאקציה ההפוכה של פירוק הקשר הפפטידי נקראת **הידרוליזה (hydrolysis)**
- הוא מתבצע על ידי הוספת מולקולת מים אשר גורמת לפירוק הקשר הפפטידי
- ההידרוליזה אופיינית לפירוק כל הפולימרים בטבע

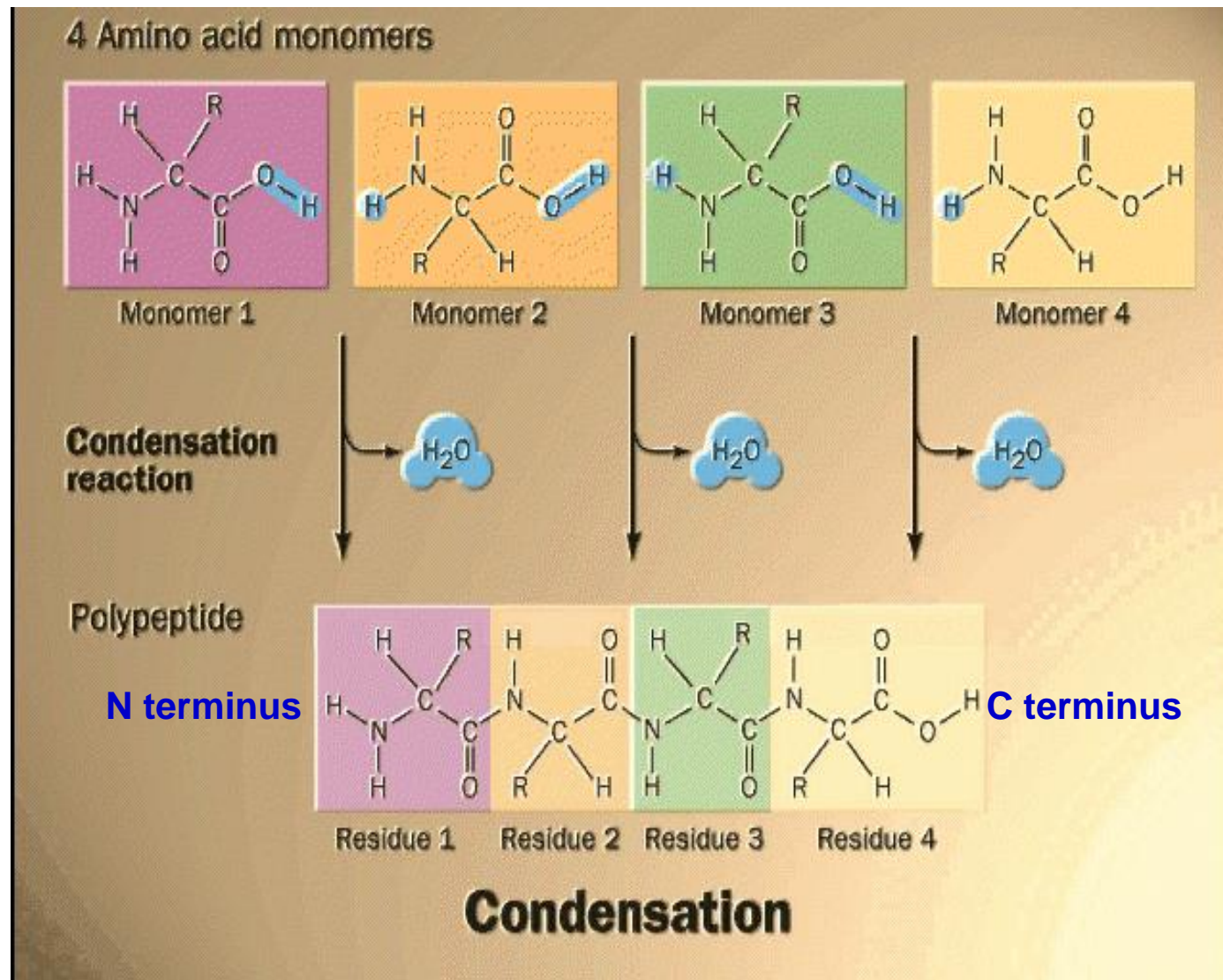


הקשר הפפטידי (peptide bond)

קשר פפטידי הוא קשר קוולנטי בין שתי חומצות אמינו. הקשר נוצר בתגובת דחיסה, במהלכה מתחברות שתי חומצות אמיניות ונפלטת מולקולה אחת של מים. חומצה אמינית אחת משתמשת בקצה האמיני שלה (NH_2) כדי להתחבר לקצה הקרבוקסילי (COOH) של חומצה אמינית שניה

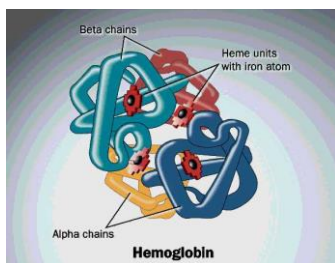


פוליפפטיד (N טרמינלי וC טרמינלי)

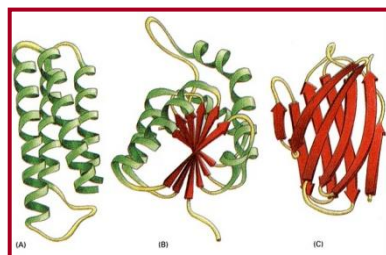


במבנה החלבון מבחינים בארבע רמות של ארגון:

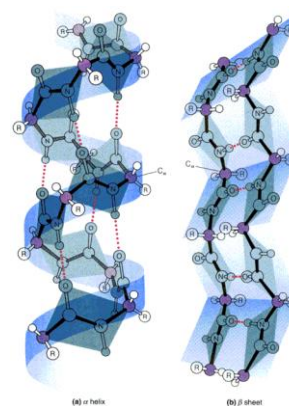
מבנה רביעוני



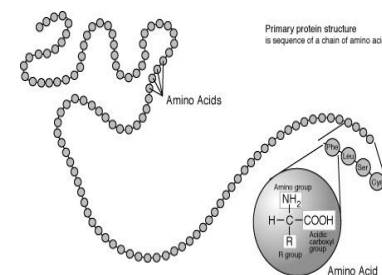
מבנה שלישוני



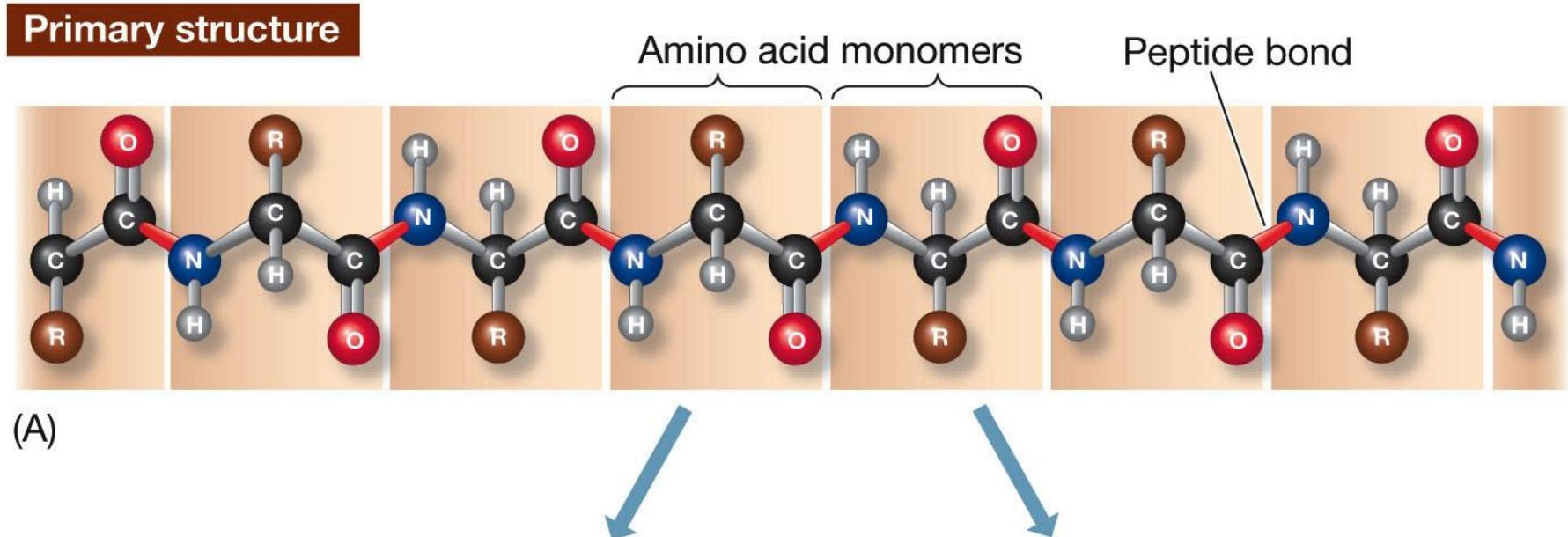
מבנה שניוני



מבנה ראשוני

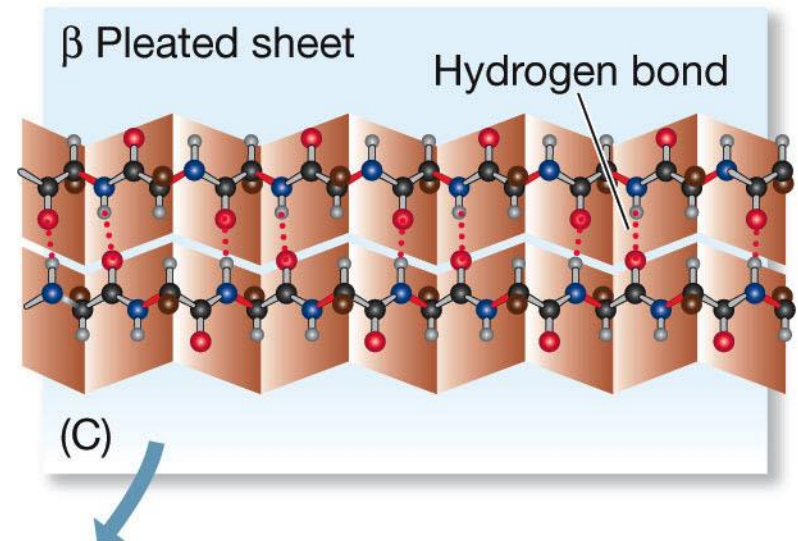
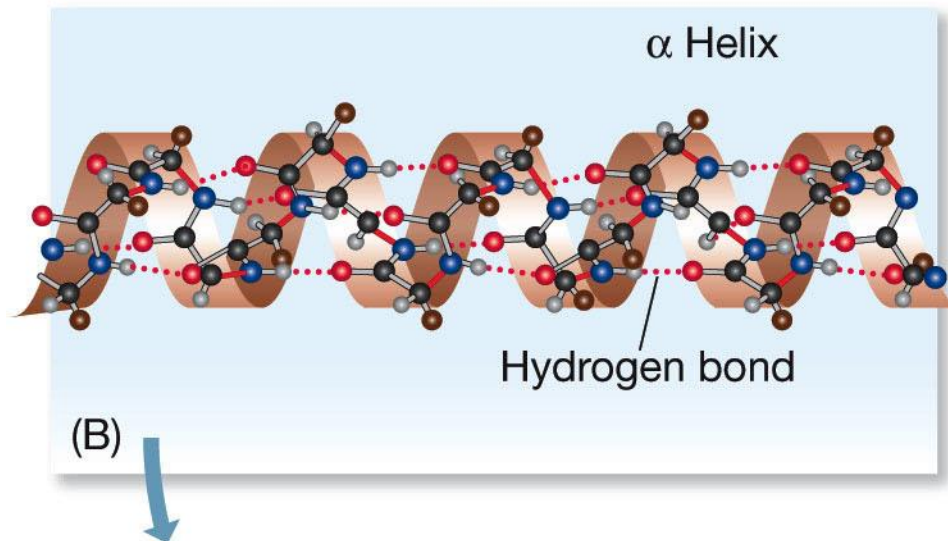


מבנה ראשוני



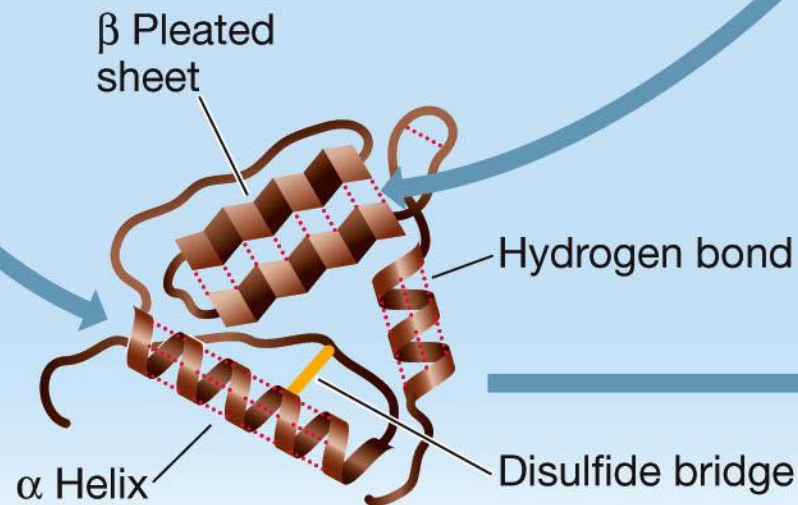
מבנה שניוני

Secondary structure



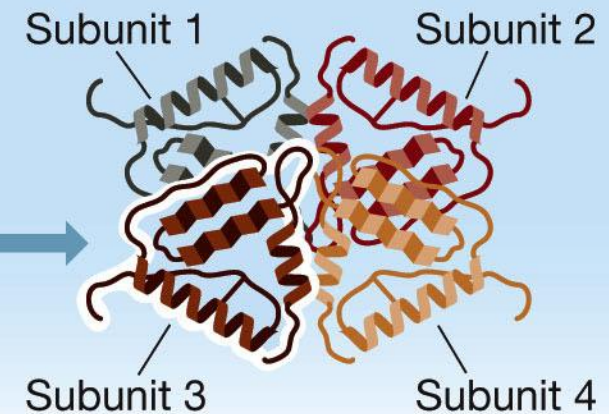
- המבנה השלישוני הוא המבנה המרחבי של כל החלבון
- המבנה הרבעוני הוא המבנה כימי של מספר מולקולות חלבון
- כל מולקולת חלבון במבנה הרבעוני מכונה תת-יחידה (subunit)

Tertiary structure



(D)

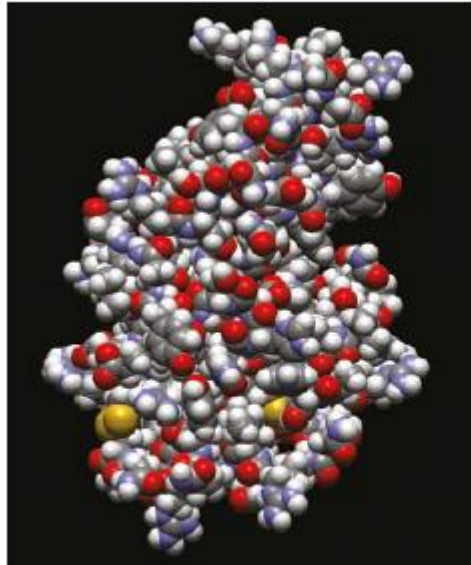
Quaternary structure



(E)

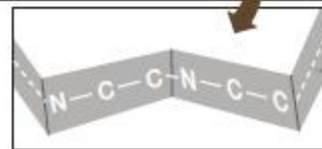
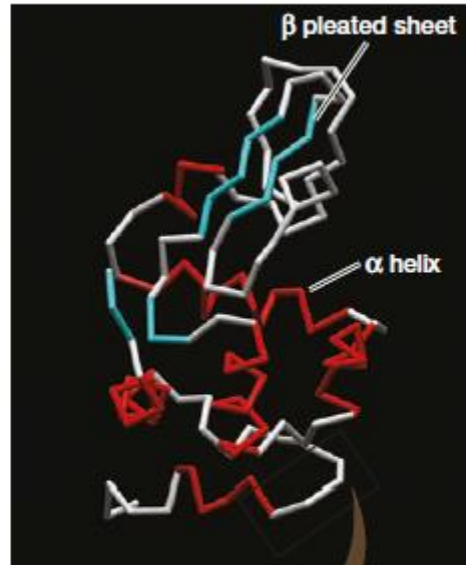
את המבנה השלישוני של חלבונים ניתן להציג באופנים הבאים

(A) Space-filling model

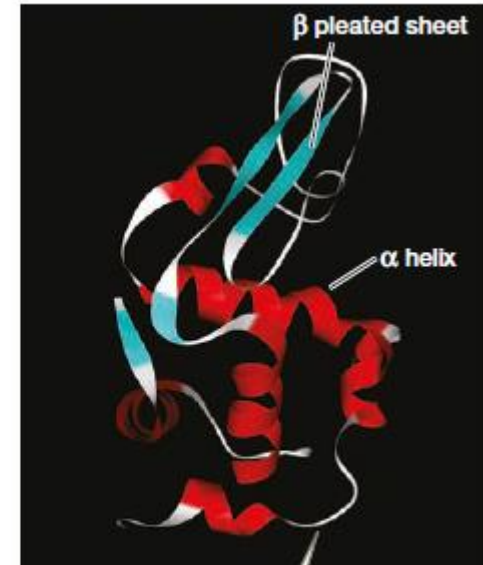


A realistic depiction of lysozyme shows dense packing of its atoms.

(B) Stick model



(C) Ribbon model

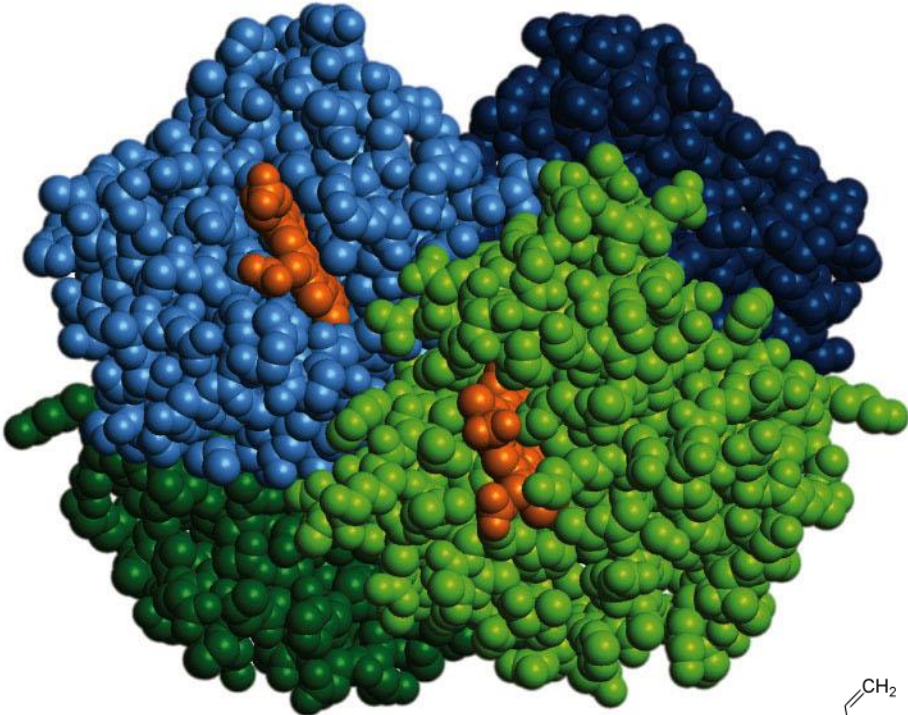


The "backbone" of lysozyme consists of repeating N—C—C units of amino acids.

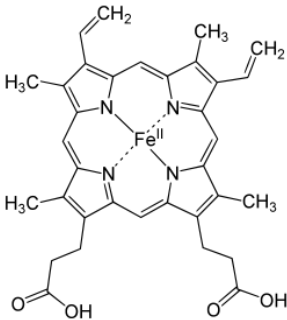
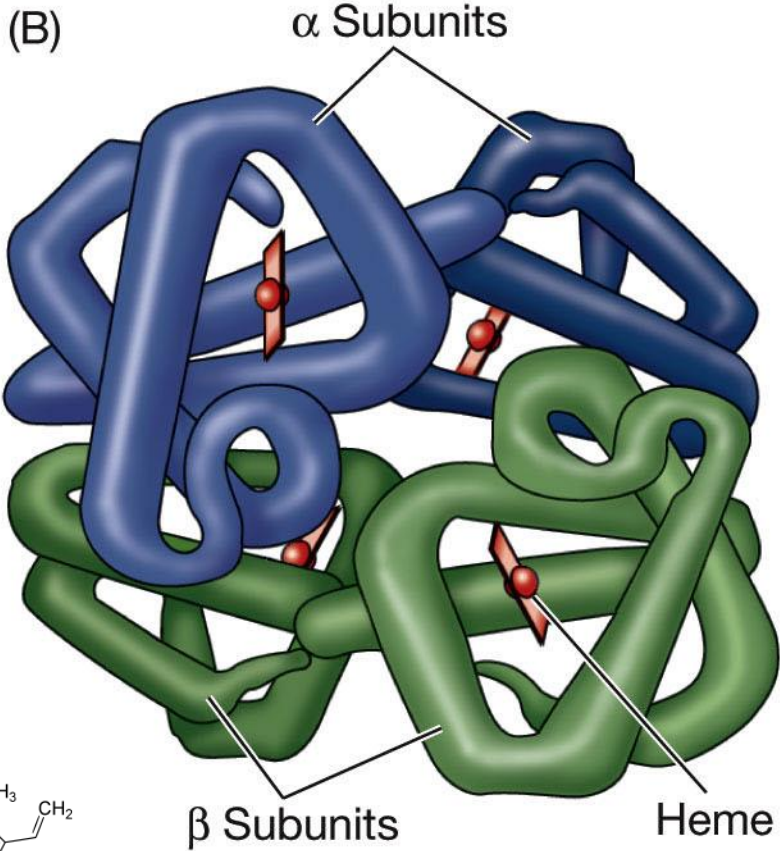
מולקולת המוגלובין

מבנה רבעוני

(A)

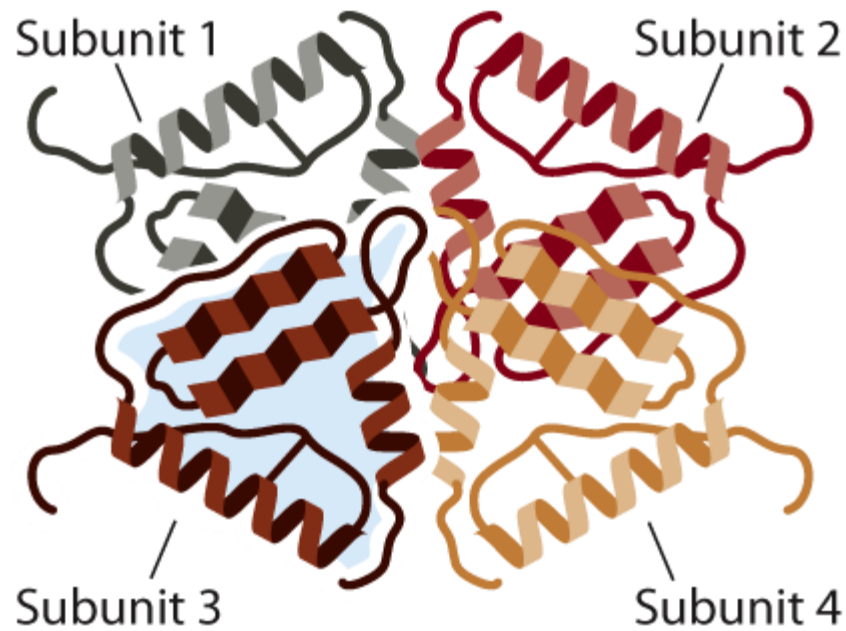


(B)

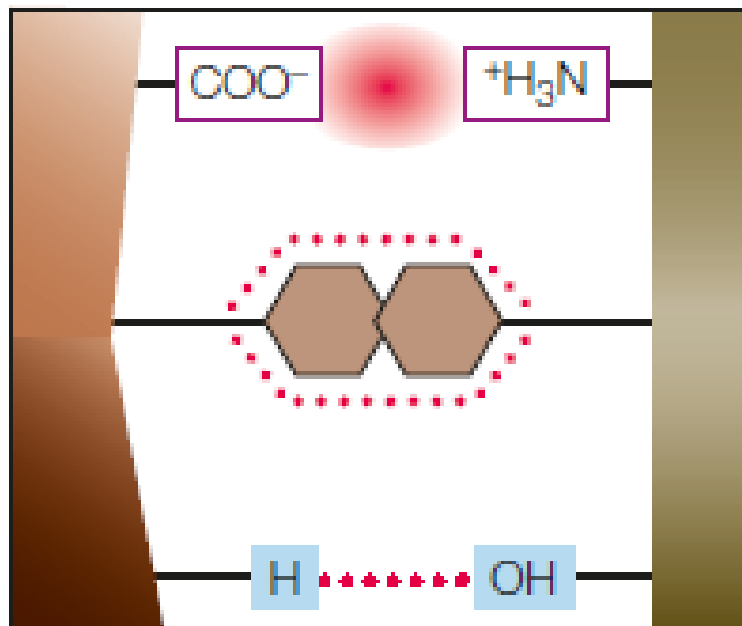
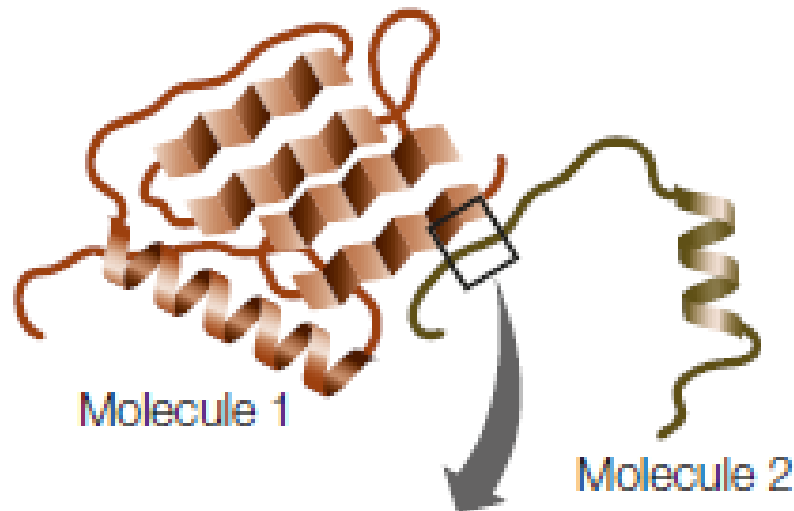


קבוצת heme

Quaternary Structure: Two or more polypeptides assemble to form larger protein molecules. The hypothetical molecule here is a tetramer, made up of four polypeptide subunits.



אינטראקציות בין חומצות אמיניות מאזורים שונים של החלבון

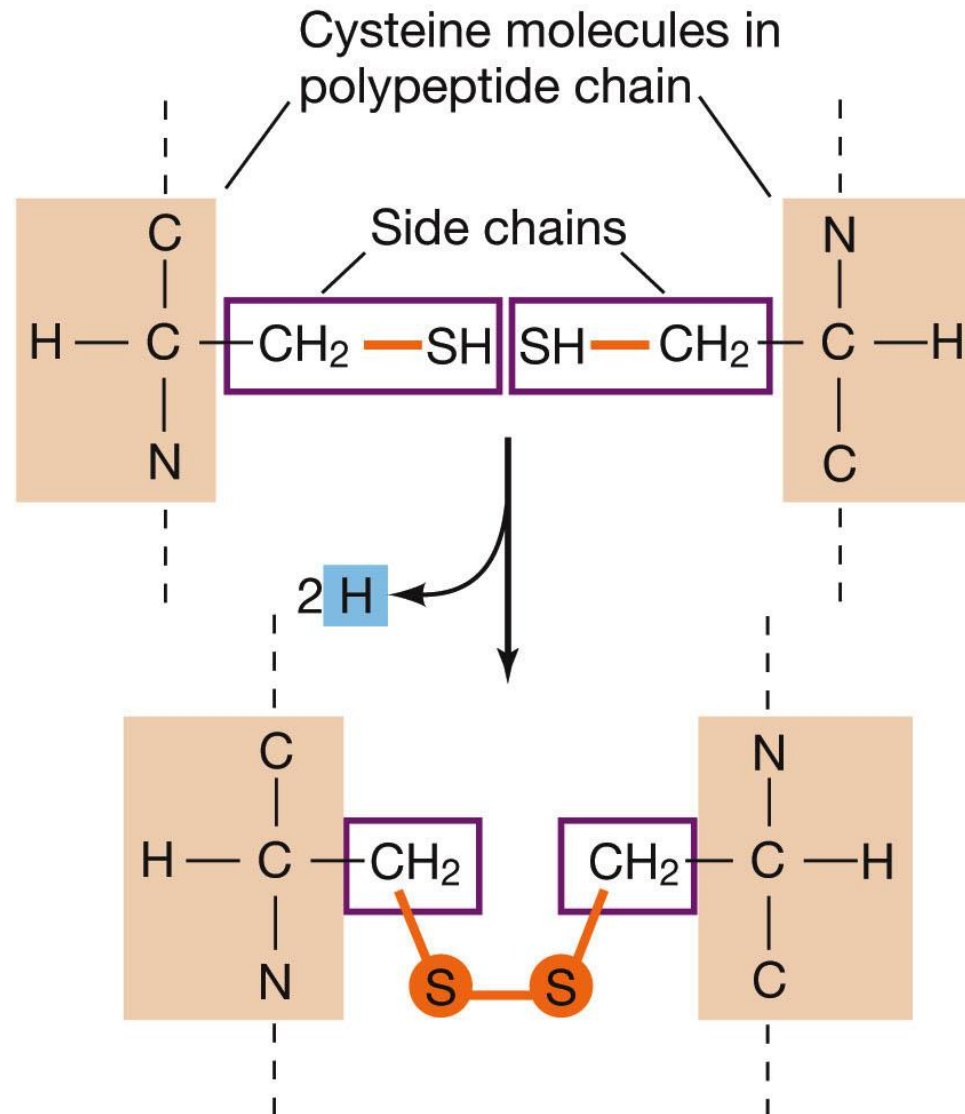


Ionic interactions occur between charged R groups.

Two nonpolar groups interact **hydrophobically**.

Hydrogen bonds form between two polar groups.

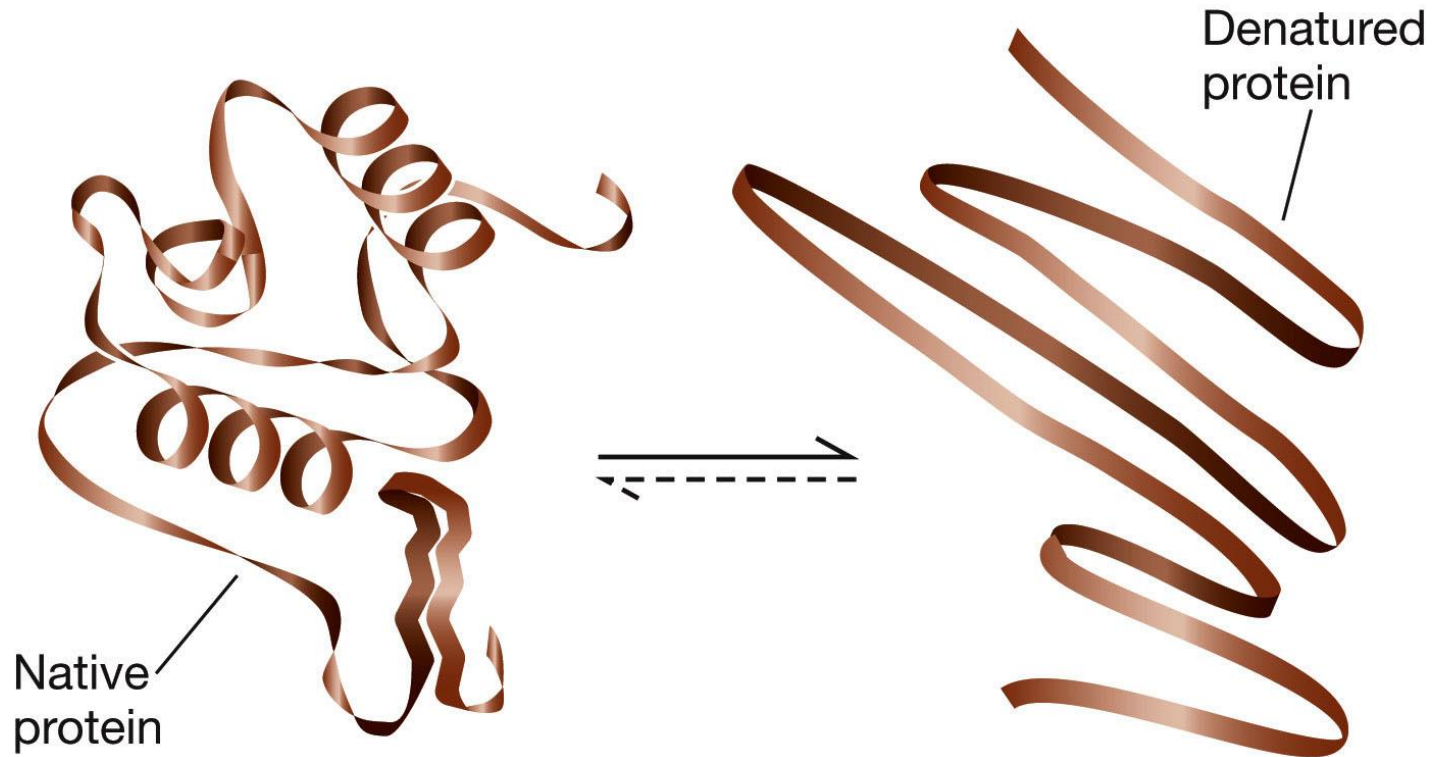
קשר בין קבוצות גופרית (bi sulfide bond) מייצר קשר קוולנטי בין חלקים שונים בשרשרת החלבון



גורמים פיסיקליים המשפיעים על המבנה המרחבי של חלבונים

- טמפרטורה גבוהה
- שינויי pH
- ריכוזים גבוהים של תרכובות פולריות (למשל מלח)
- גורמים אלה עלולים להשפיע, עד כדי שיבוש, המבנה השלישוני של חלבון
- לתופעה זו קוראים **דנטורציה** (denaturation)
- דנטורציה יכולה להיות זמנית או קבועה, תלוי עד כמה קיצוניים נעשים התנאים הנ"ל
- דוגמא לכך הוא הרתחה של חלבוני הביצה. אלה הופכים לבלתי מסיסים ולא ניתן להחזיר אותם לקדמותם

Denaturation is the loss of tertiary protein structure and subsequently function

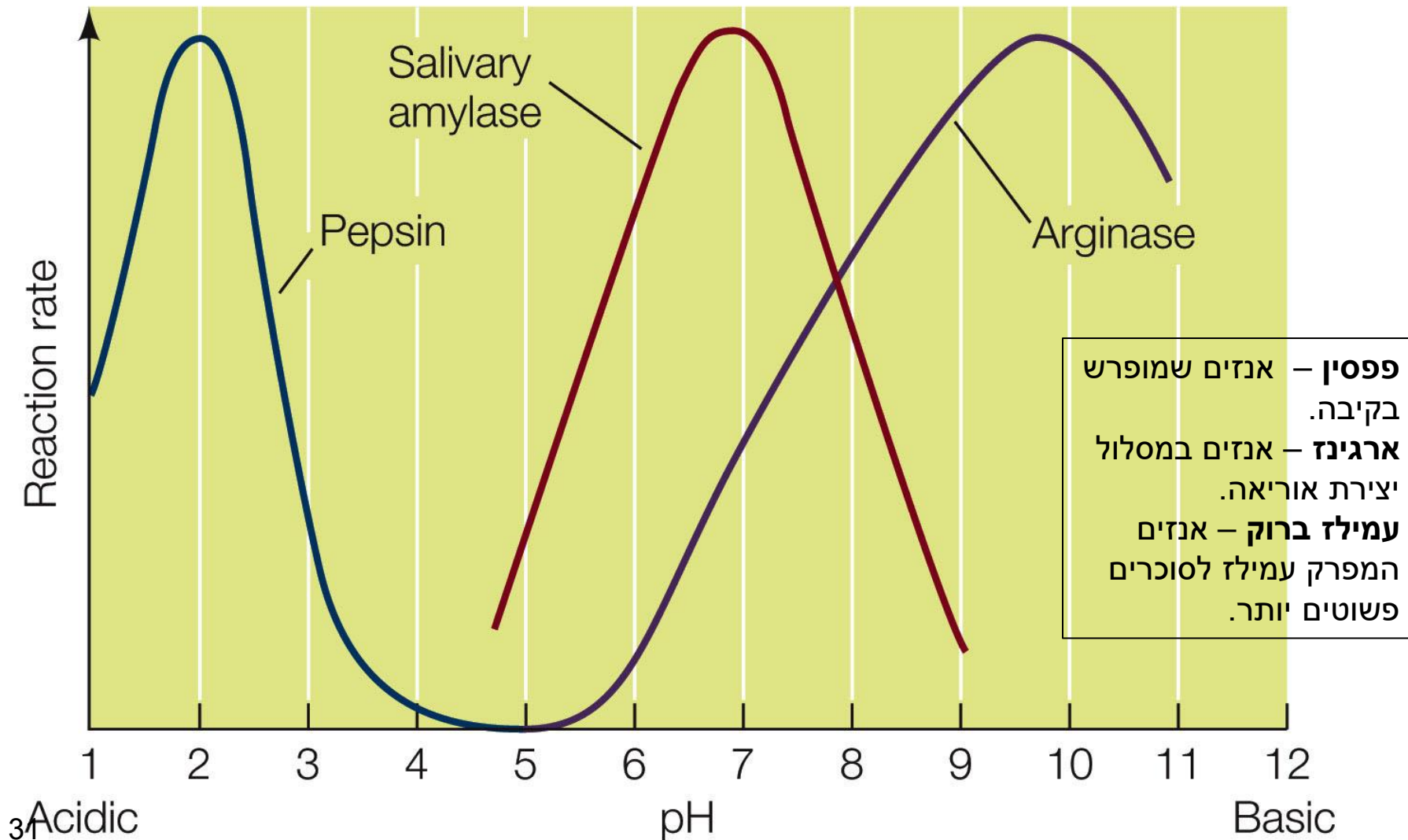


LIFE 8e, Figure 3.11

LIFE: THE SCIENCE OF BIOLOGY, Eighth Edition © 2007 Sinauer Associates, Inc. and W. H. Freeman & Co.

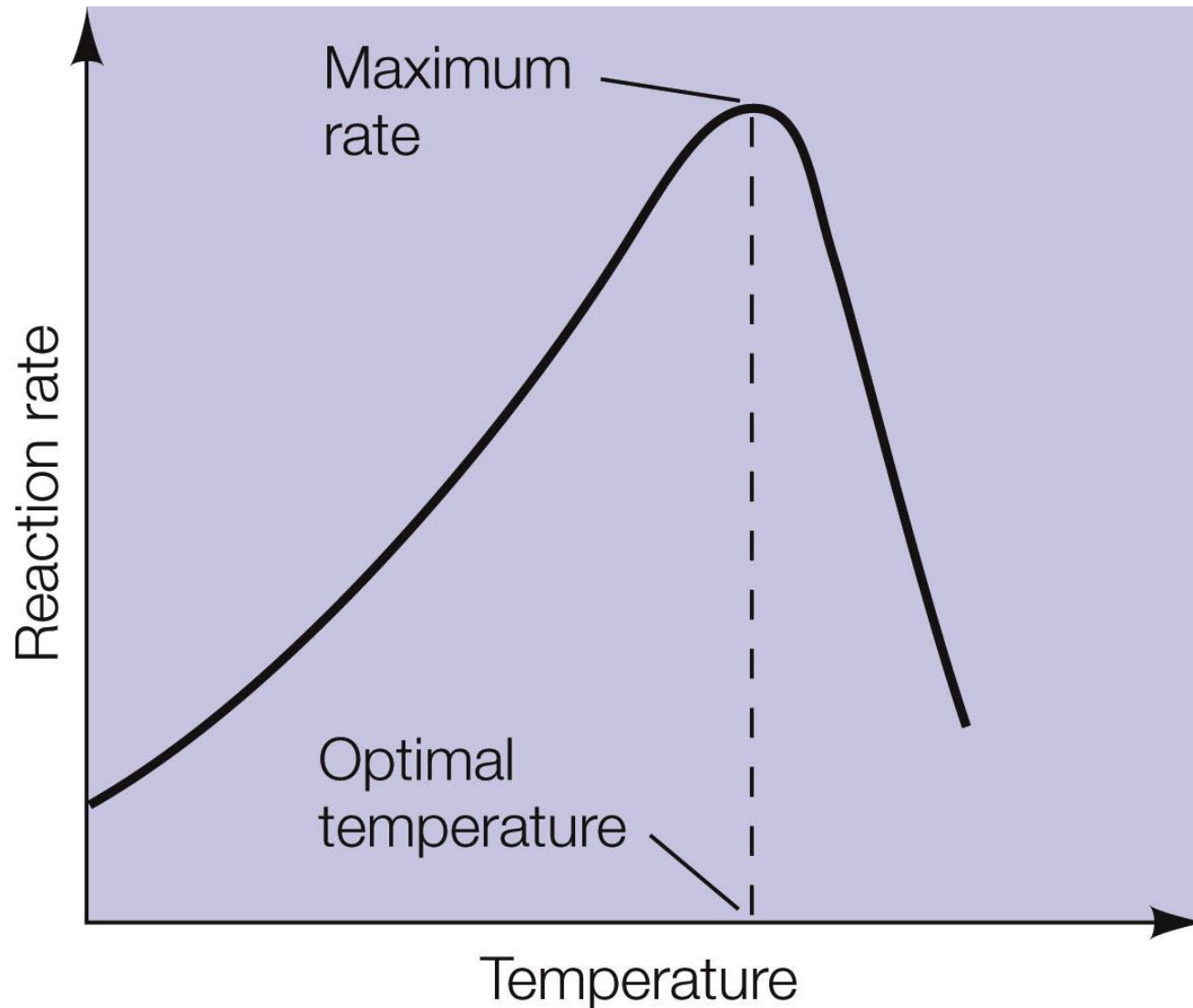
גורמים פיסיקליים המשפיעים על המבנה המרחבי של חלבונים

pH



גורמים פיסיקליים המשפיעים על המבנה המרחבי של חלבונים

טמפרטורה

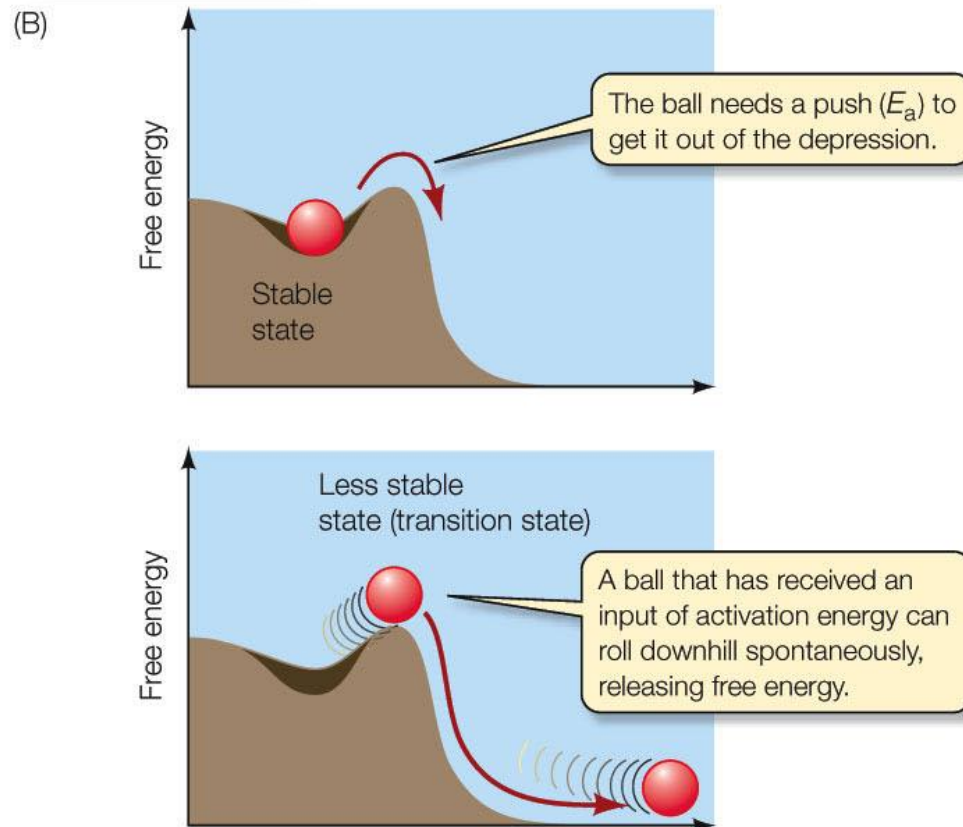
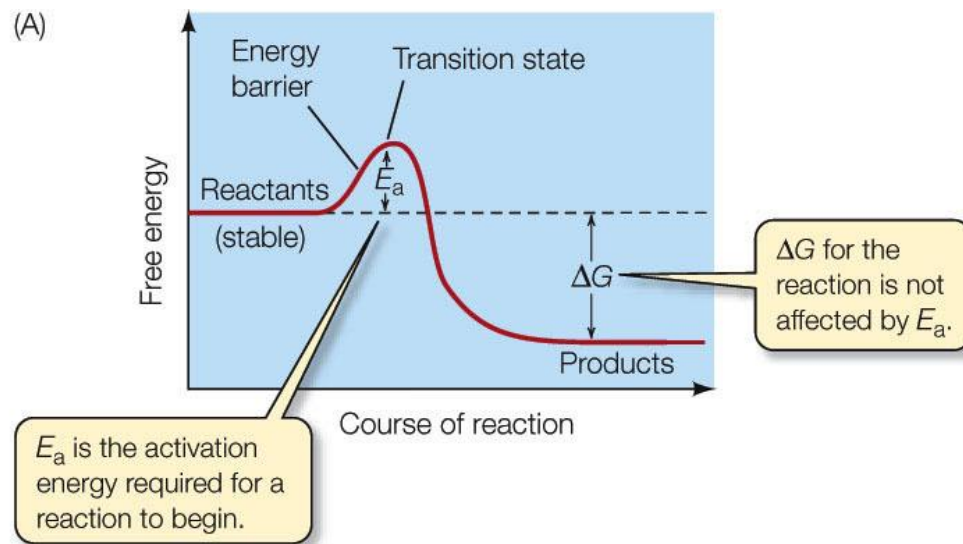


אנזים (enzyme)

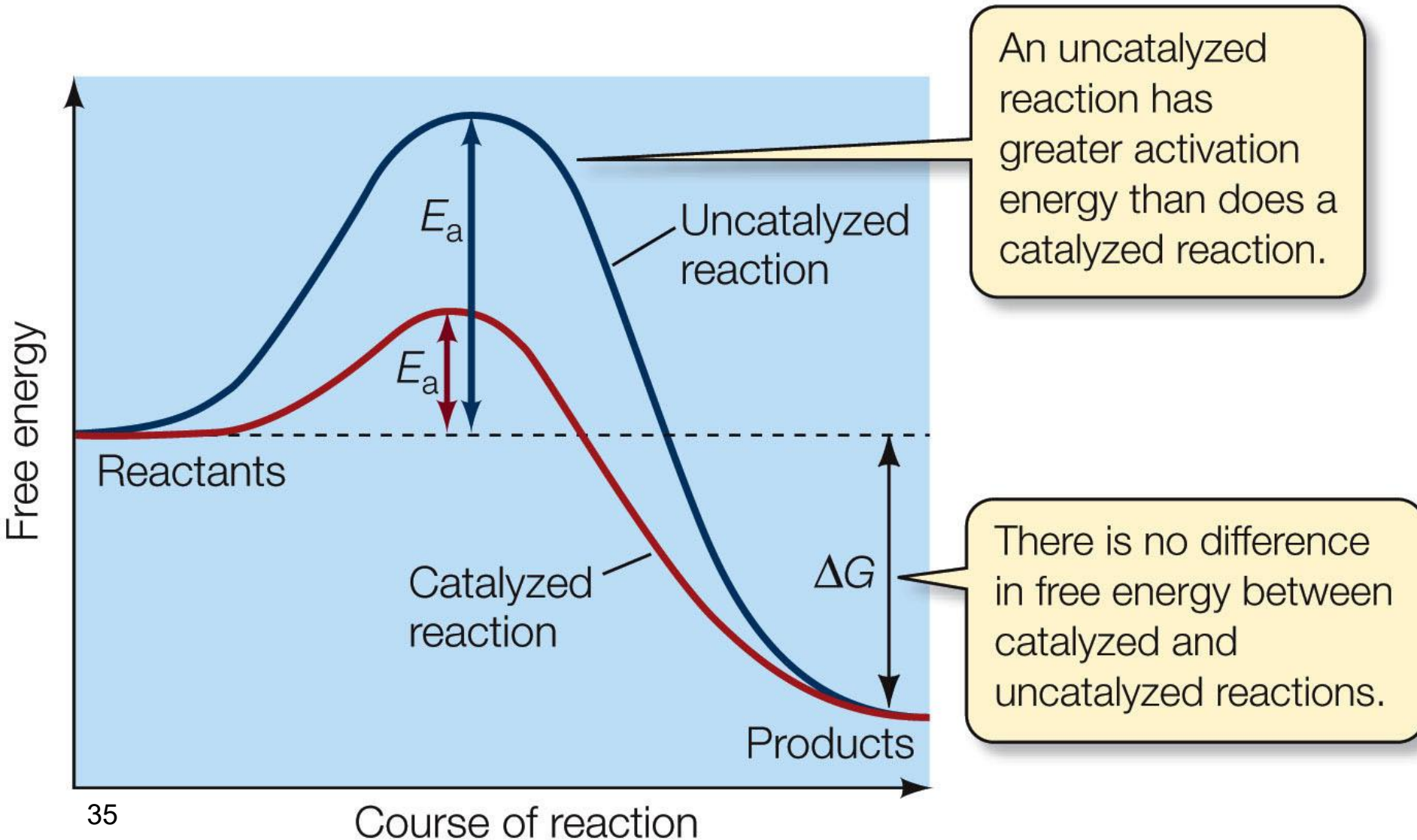
זרז/קטליזטור: חומר המסוגל להאיץ מהלכן של תגובות כימיות.

הם עושים זאת על ידי הורדת אנרגיית האקטיבציה

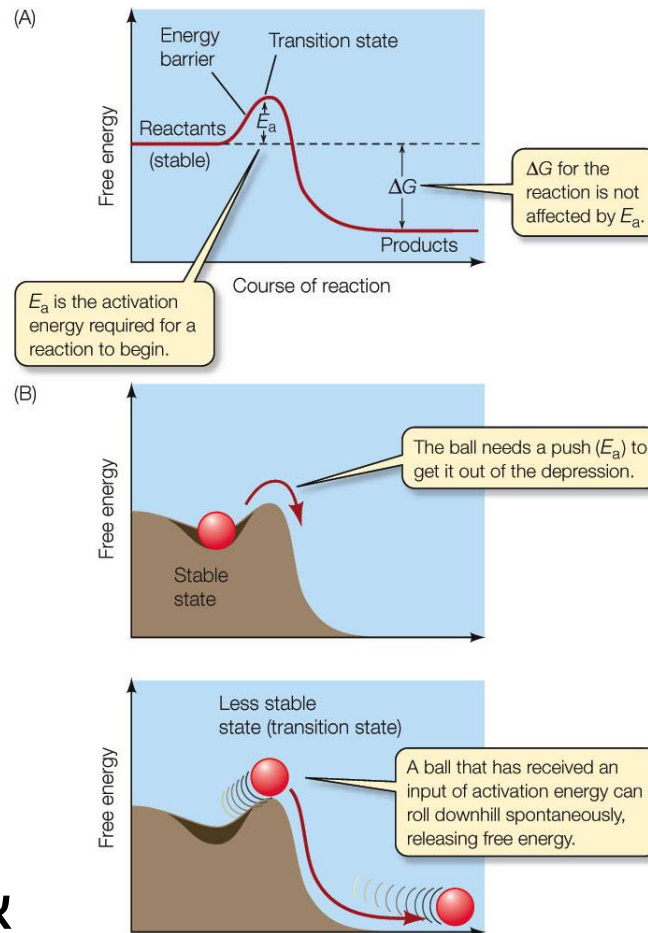
Activation Energy Initiates Reactions



Enzymes Lower the Energy Barrier



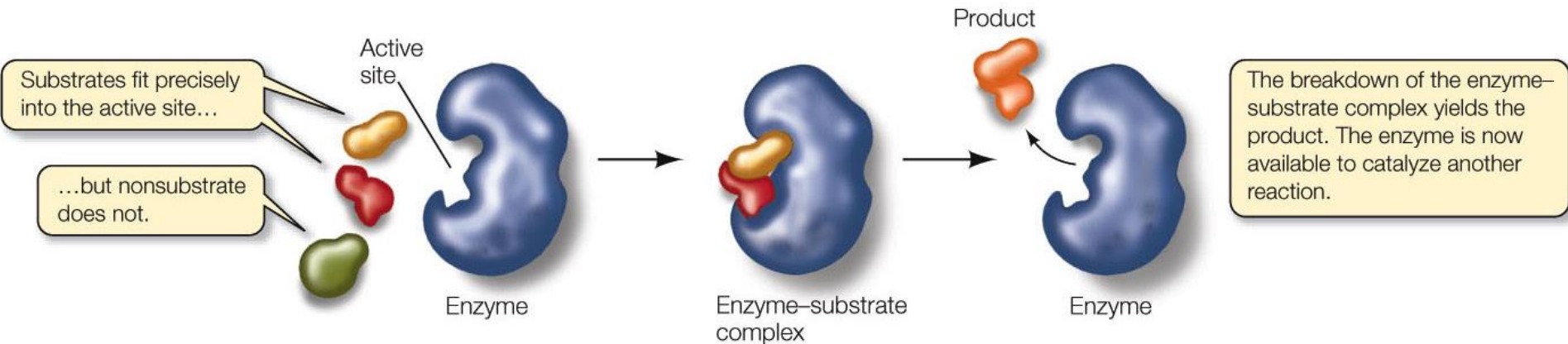
- כדי שריאקציה כימית תתקיים המגיבים צריכים להיטען באנרגיית שפעול (activation energy)
- זו קיימת בין אם הריאקציה אנדרגונית או אקסרגונית

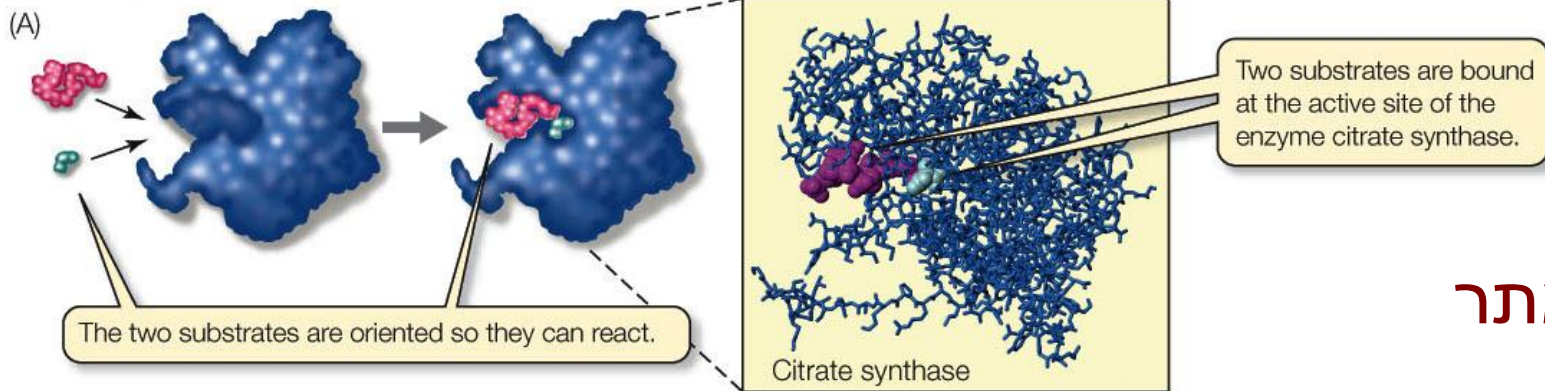


אנדרגוני – צורך אנרגיה
 אקסרגוני – פולט אנרגיה

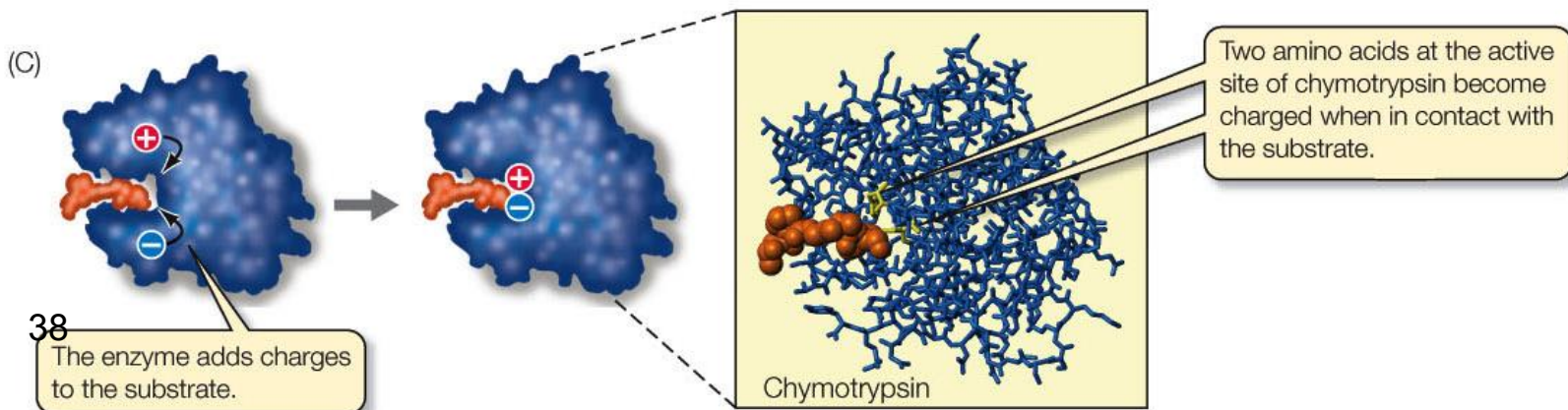
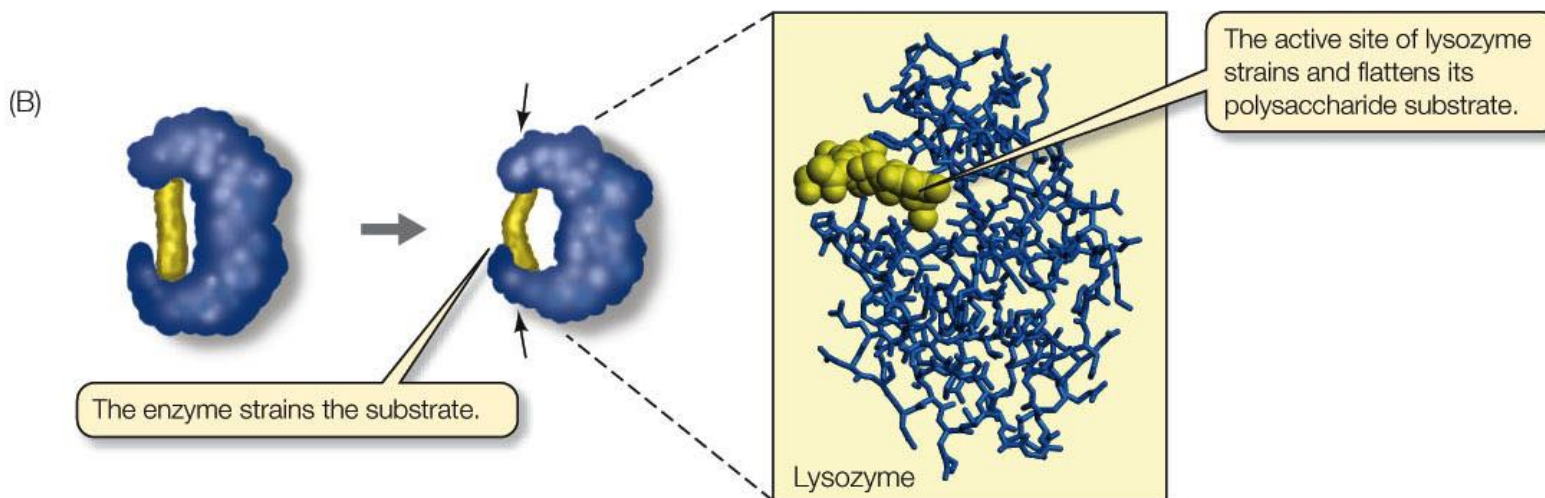
איך אנזים מוריד את אנרגיית השפעול?

- סובסטרט/ים נקשרים לאתר הפעיל של האנזים
- הקרבה בין המגיבים בתוך האתר הפעיל מאפשרים הורדת אנרגיית האקטיבציה
- לפעמים יש צורך בהשקעה של אנרגיה חיצונית כדי לאפשר תהליך כזה

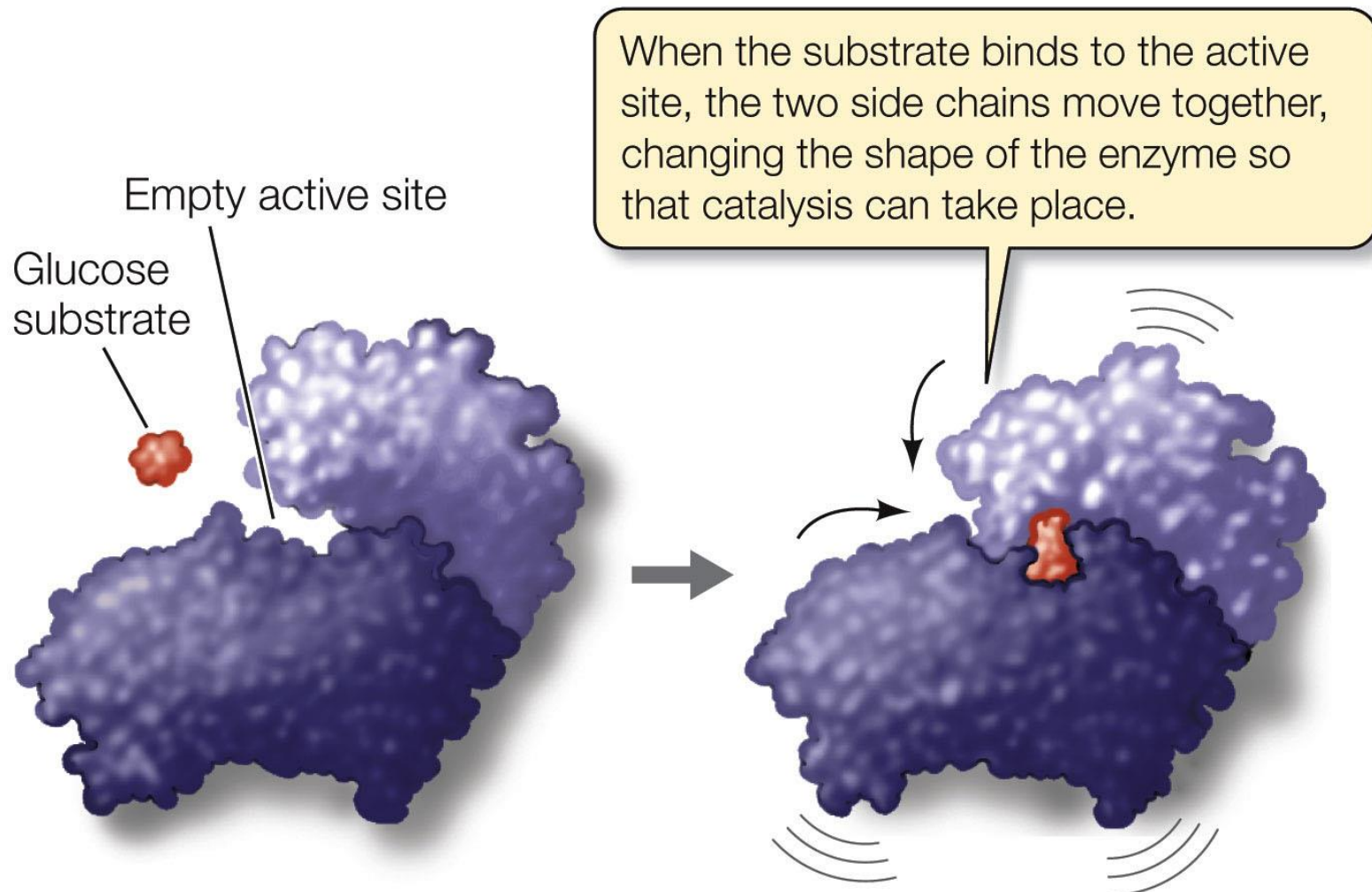




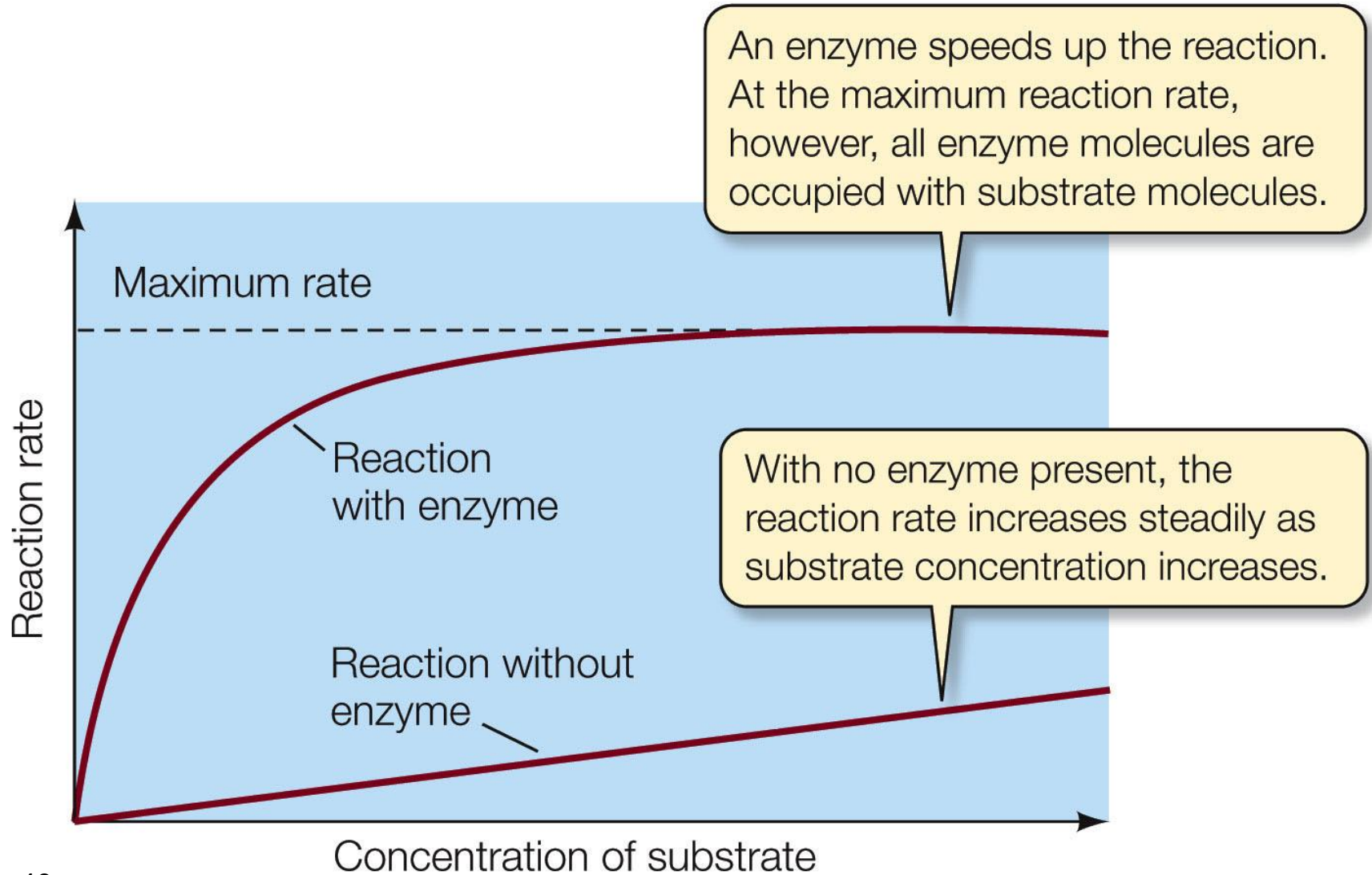
החיים באתר
הפעיל...



יש אנזימים המשנים את המבנה המרחבי שלהם כתוצאה מקישור הסובסטרט לאתר הפעיל



Catalyzed Reactions Reach a Maximum Rate



עֵיכּוֹב אַנְזִימָתִי

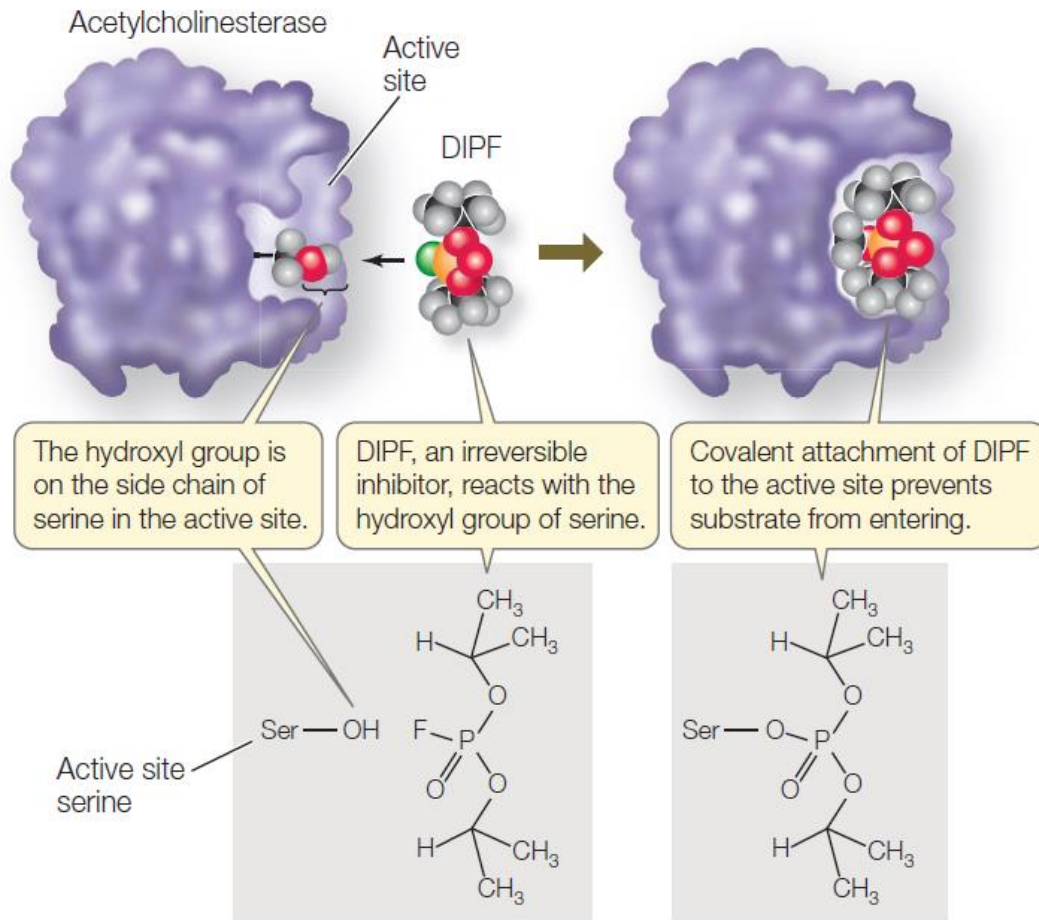
- חלק מהתרופות החשובות ביותר הן מעכבי אנזים.
- הסיבה לכך היא שאנזימים מזרזים כמעט את כל התהליכים התאיים, ושיבוש קטליזה זו יכולה לשמש למטרות רפואיות.
- לדוגמה, אספירין מעכב את האנזים שמזרז את השלב הראשון בסינתזה של פרוסטגלנדינים, חומרים המעורבים בתהליכים רבים, כולל אלה שמייצרים כאב.
- סטטינים מעכבים את האנזים הראשון בתהליך סינטזת הכולסטרול בכבד.
- לחליפין, הרבה רעלים הם מעכבים של אנזימים במערכת העצבים.

עיכוב אנזימתי

- מעכבים הם תרכובות כימיות שמורידות את הקצב של ראקציות אנזימטיות.
- המעכבים הם בד"כ ספציפיים ועובדים בריכוזים נמוכים.
- המעכבים חוסמים את האנזים אבל בד"כ לא הורסים אותו.
- שתי קבוצות עיקריות של מעכבים: **הפיכים (reversible)** **לעומת בלתי-הפיכים (IRREVERSIBLE)**.
- **עיכוב הפיך** ניתן לחלק הלאה לשלושה סוגים עיקריים:
 1. תחרותי
 2. לא תחרותי
 3. בלתי תחרותי

מעכבים

בלתי הפיכים – נקשרים קוולנטית לאנזים ומוציאים אותו מכלל שימוש.



DIPF - דוגמא למעכב בלתי הפיך.

נוירוטוקסין. גז עצבים (סארין מאותה משפחה).
נקשר לאנזים אצטילכולין אסטרז. באתר הפעיל.
בקישור קוולנטי.

אנזים זה פעיל בסינפסות של העצבים ומפרק אצטילכולין. הצטברות האנזים גורמת לשיתוק מערכת הנשימה.

8.15 Irreversible Inhibition DIPF forms a stable covalent bond with the side chain of the amino acid serine at the active site of the enzyme acetylcholinesterase, thus irreversibly disabling the enzyme.

מעכבים

הפיכים – נקשרים ומשתחררים מאנזים בקישוריות מסוימת (גבוהה מהסובסטרט).

תחרותי

competitive

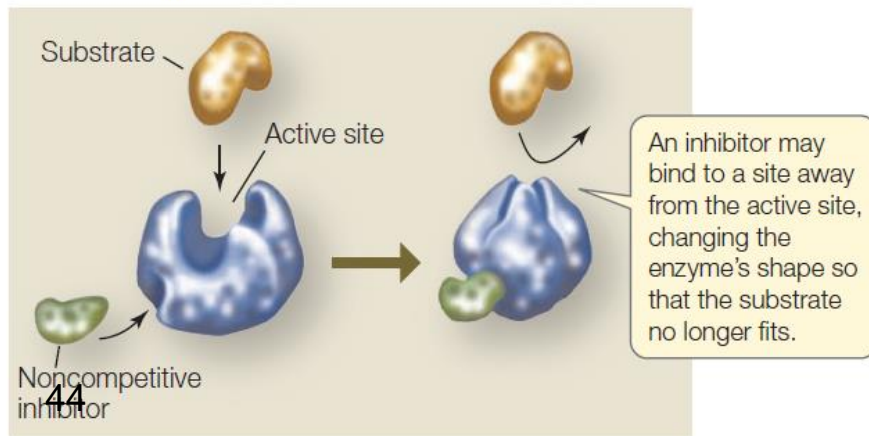
נקשר במקום הסובסטרט

לא תחרותי

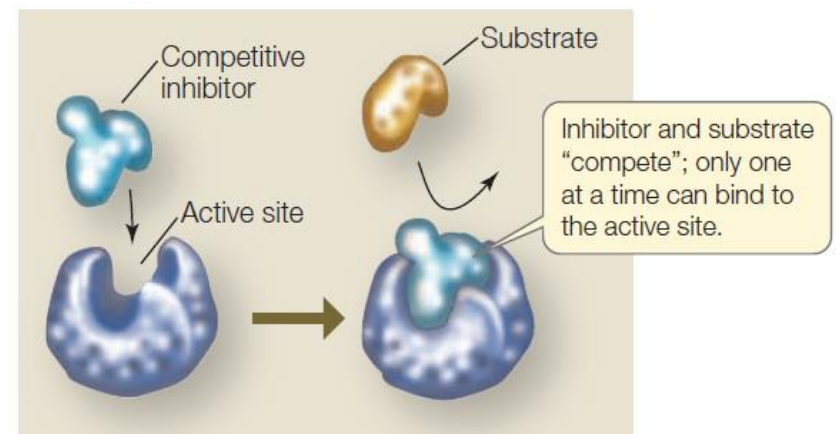
noncompetitive

נקשר באתר שונה מהסובסטרט
(במקביל לסובסטרט)

(B) Noncompetitive inhibition



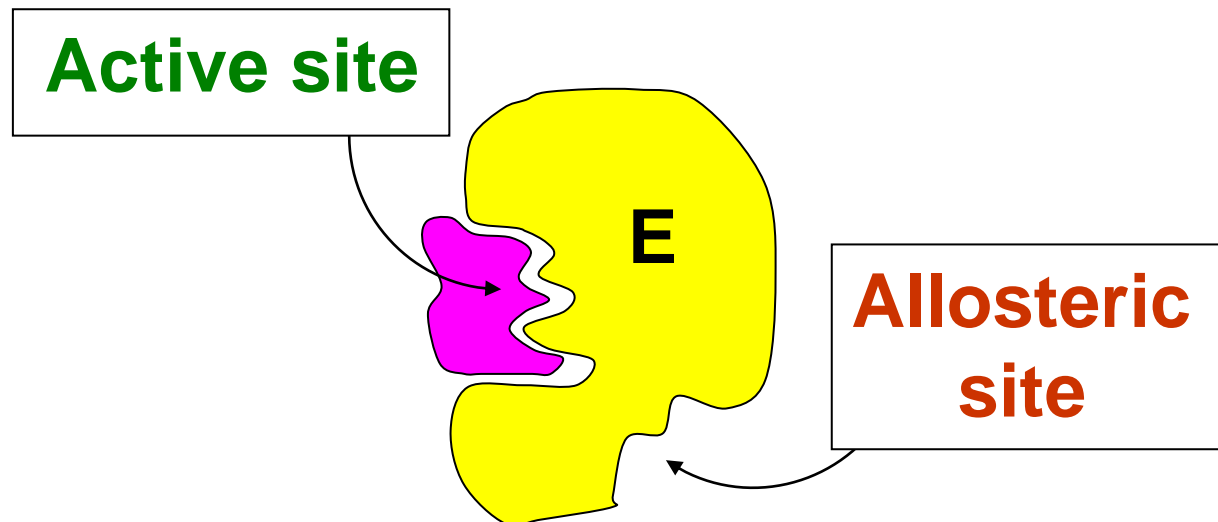
(A) Competitive inhibition



מעכבים

מעכבים הפיכים לא תחרותיים –

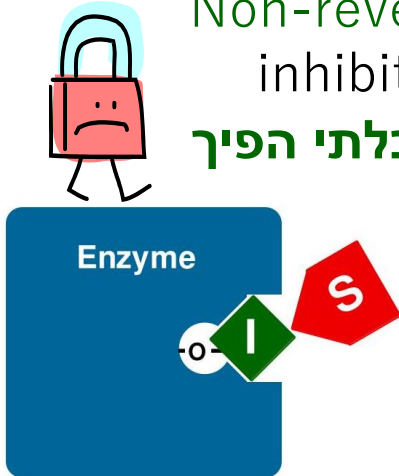
- השינוי במבנה האנזים כתוצאה מקישור מעכב לא תחרותי הינה דוגמא לבקרה אלוסטרית (*allo*, “different”; *stereos*, “shape”).
- קיימים בתא (באופן טבעי) מעכבים המעלים את קישוריות האנזים לסובסטרט שלו (activators) או מורידים את הקישוריות ואז הם מעכבים. (מטבוליזם)



Enzyme Inhibition

Non-reversible inhibition

עיצוב בלתי הפיך



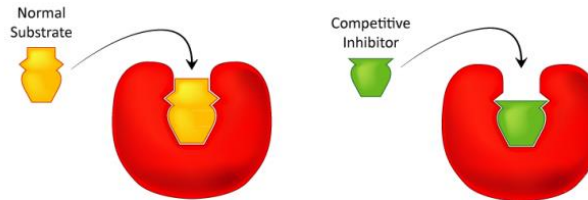
The inhibitor binds to enzyme **irreversibly** through formation of a covalent bond - **permanent inactivation!**

Reversible Inhibition

עיצוב הפיך

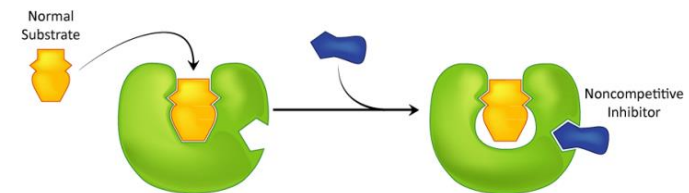
Competitive Inhibition

עיצוב תחרותי



Mixed mode and Non Competitive inhibition

עיצוב לא תחרותי



מסלולים מטבולים בתא.
 ביולוגיה של מערכות
 מורכבות. מסתכלים על כל
 המערכת יחד.
 כל נקודה זה מטבוליט.
 כל קו מתאר אנזים ההופך
 מטבוליט אחד לאחר.

