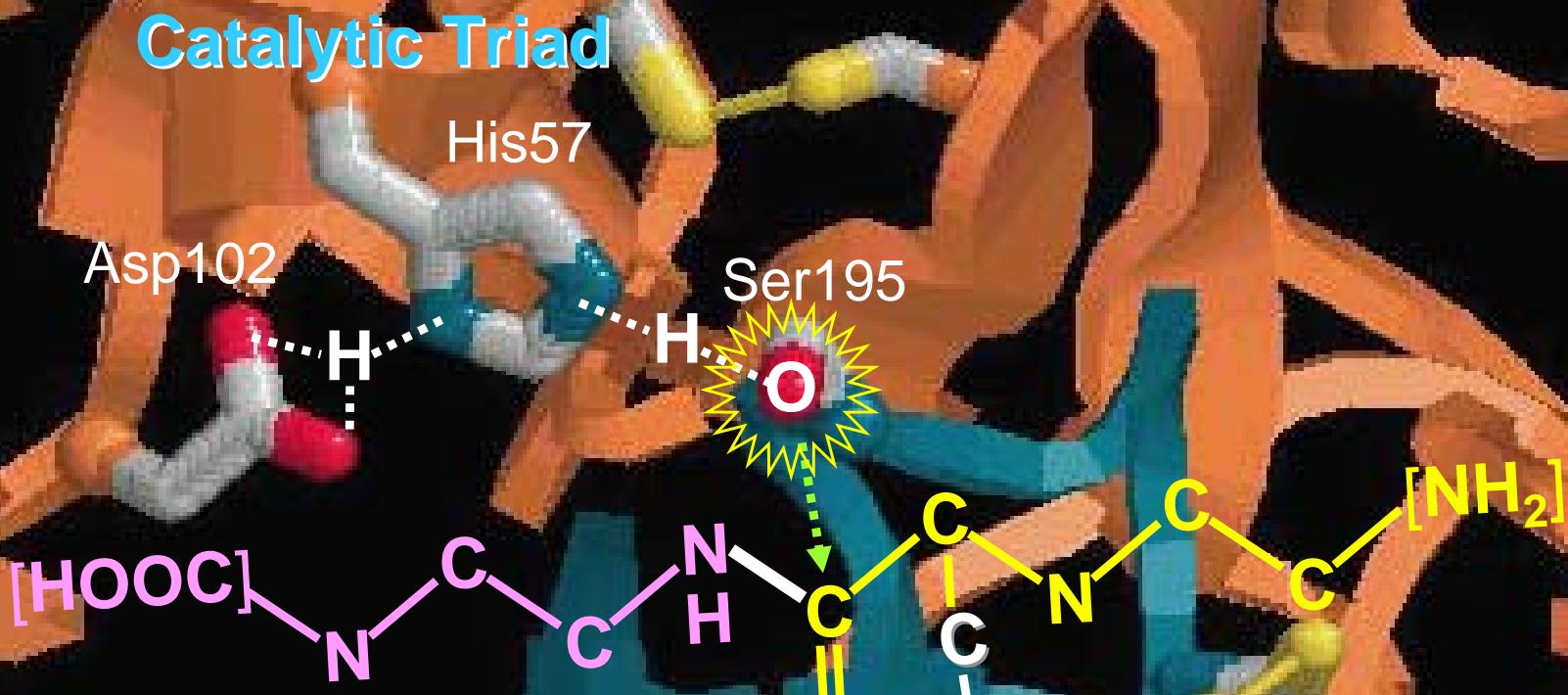


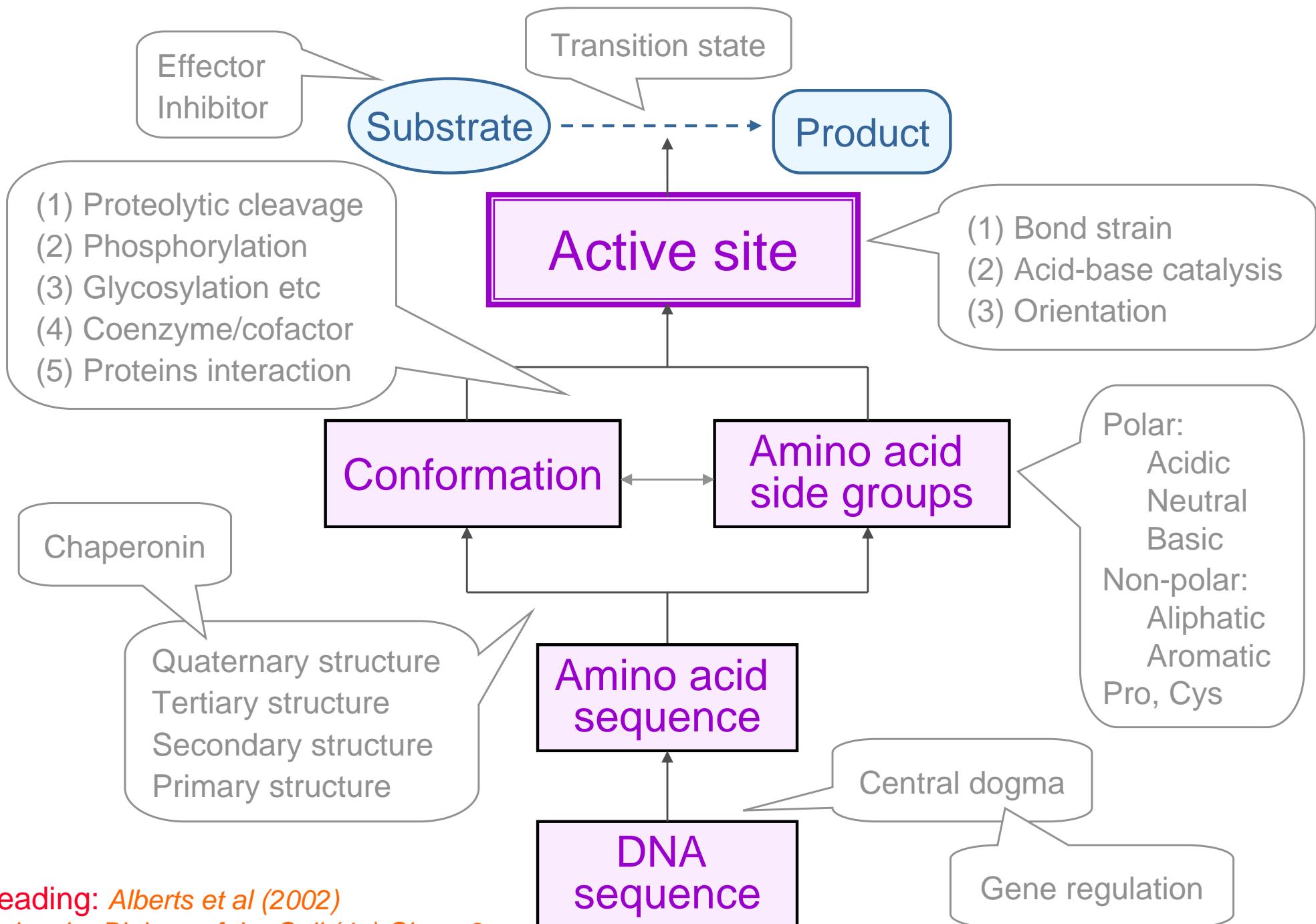
The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

Background snapshot from Chymotrypsin, Stryer: Biochemistry 5/e (web site), 2002



莊榮輝

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

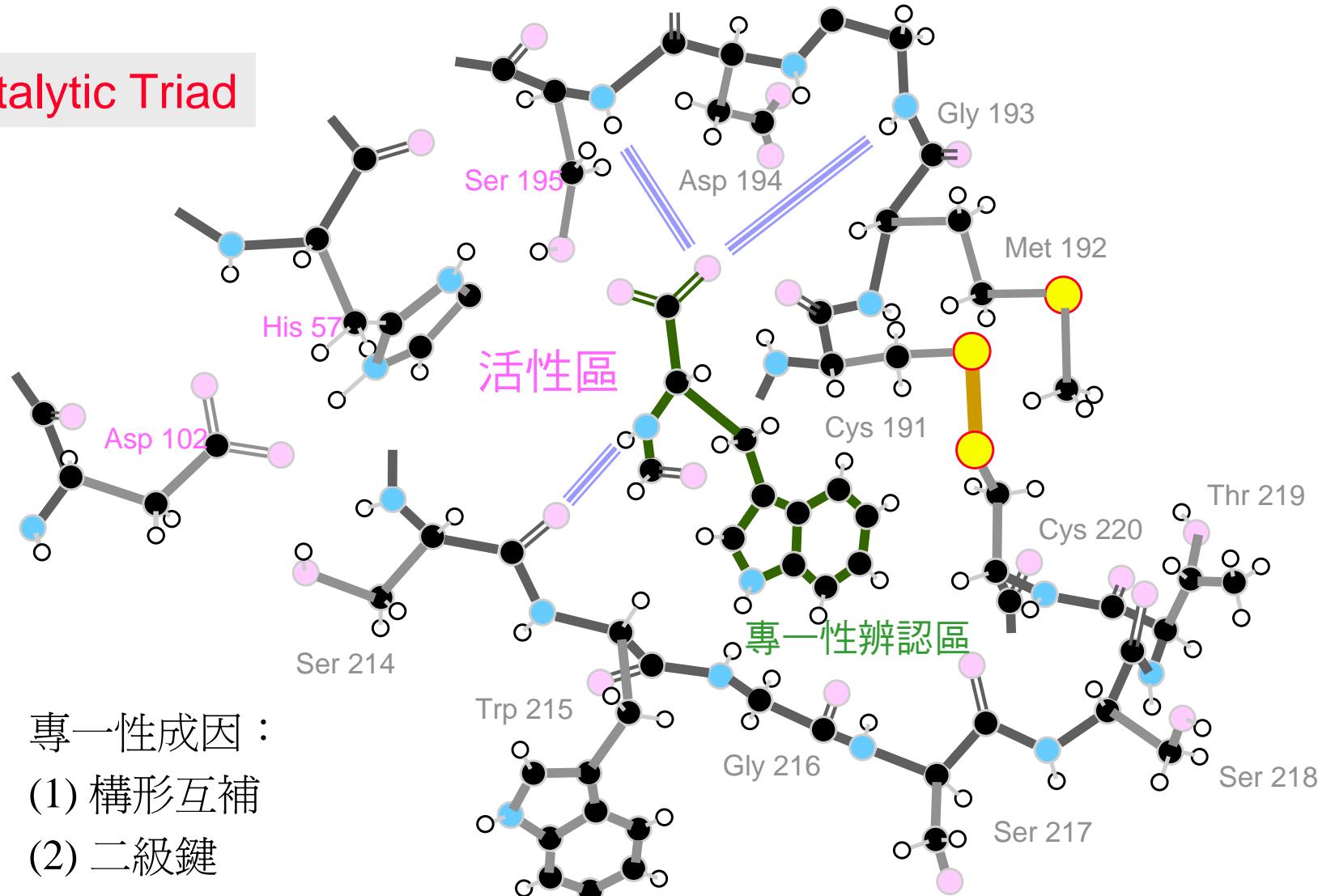


The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

1

酵素活性區與其基質有專一性結合

Catalytic Triad

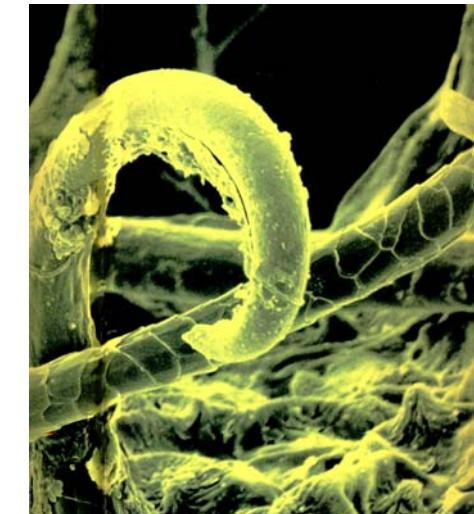
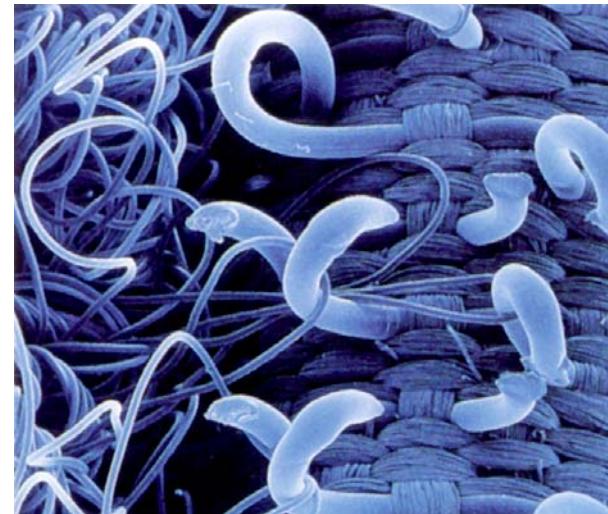


酵素的催化能力源自於其分子構形與化學特性

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

1

假如細胞全部由共價鍵所組成？



凡得瓦爾力



0.1 kcal/mole

疏水鍵



1 kcal/mole

氫 鍵



1 kcal/mole

離子鍵



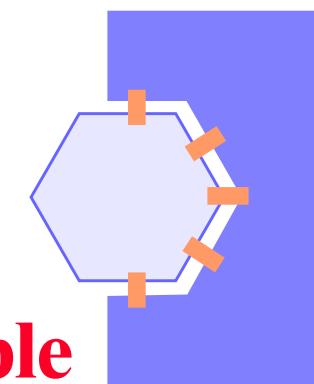
3 kcal/mole

共價鍵



90 kcal/mole

Reversible

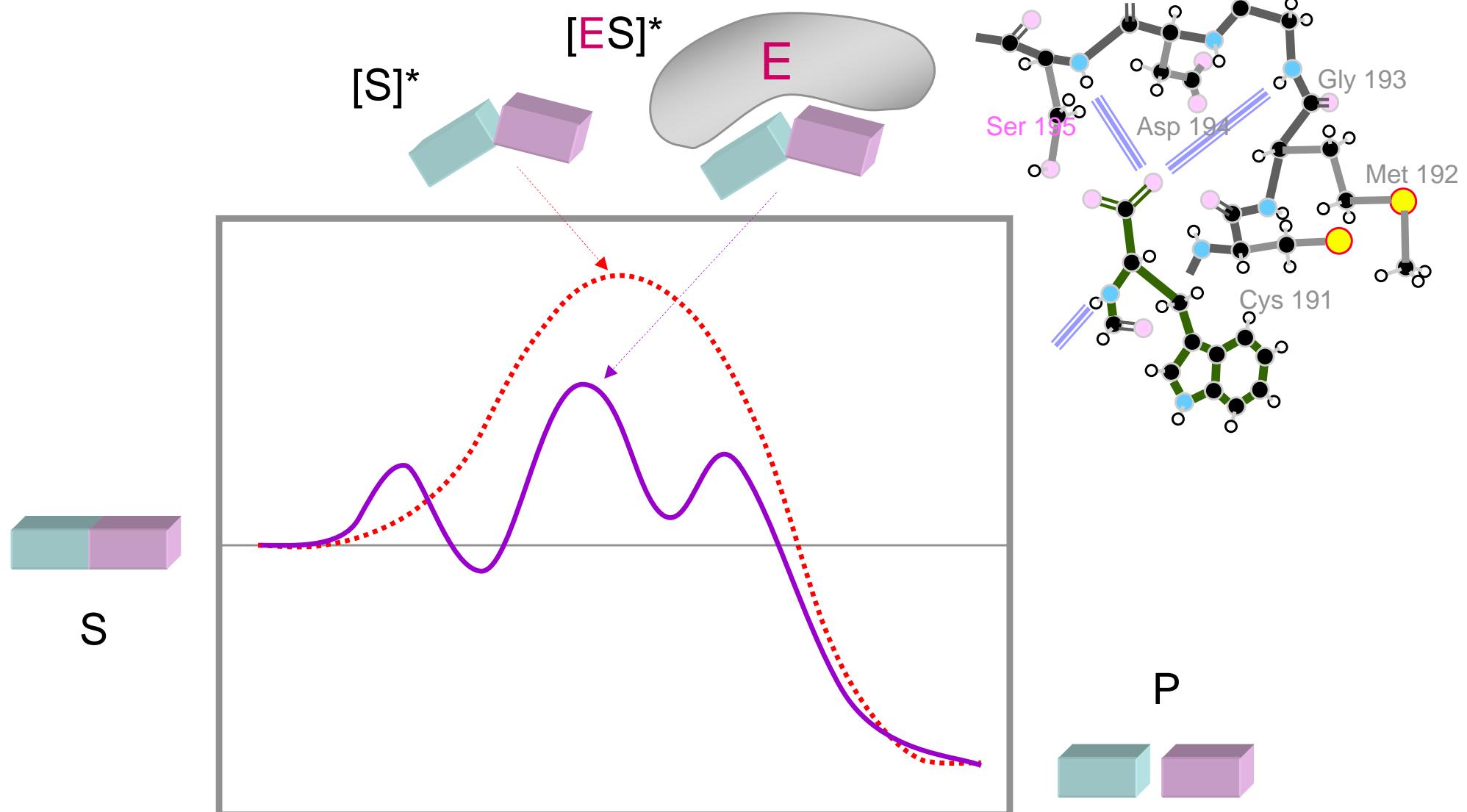


蛋白質分子間的結合力量多由二級鍵所貢獻

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

2

酵素活性區可降低中間過渡狀態的位能

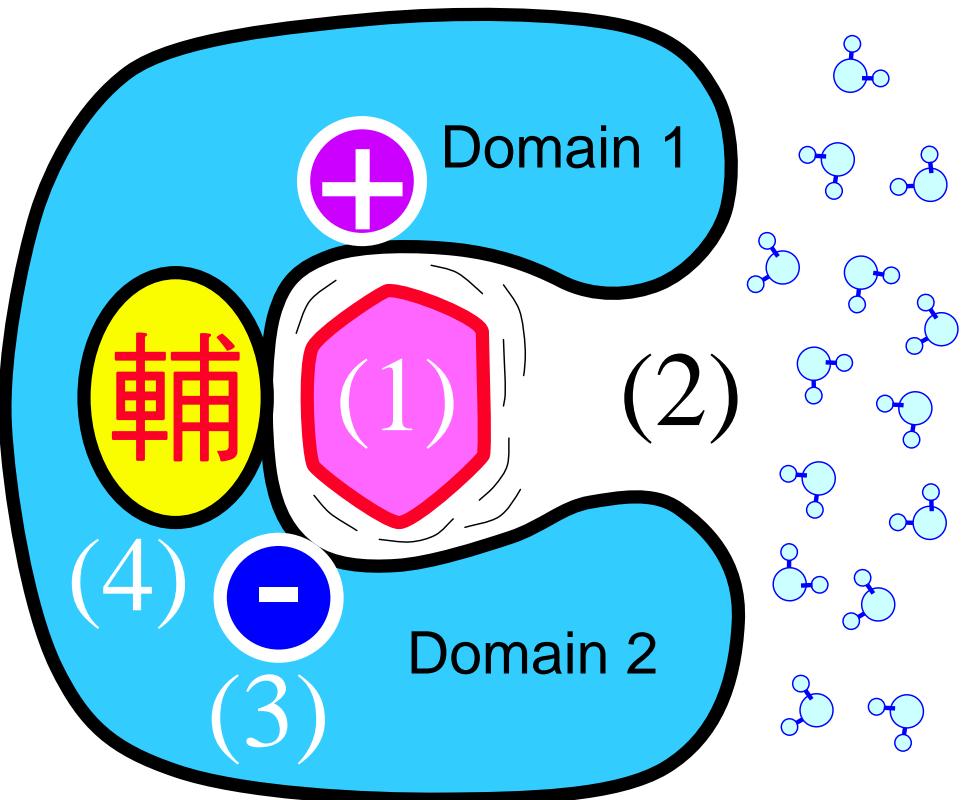


酵素可穩定中間過渡狀態 (提供一個催化界面)

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

3 酶素的活性區是一個凹陷口袋並具有特定分子構形

是一個魔術口袋



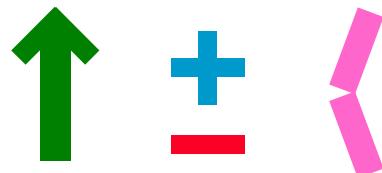
- (1) 可穩定過渡狀態
- (2) 防止水分子干擾
- (3) 具高反應性基團
- (4) 有輔酶幫助反應

酶素因此可與基質結合並促成中間過渡狀態的生成

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

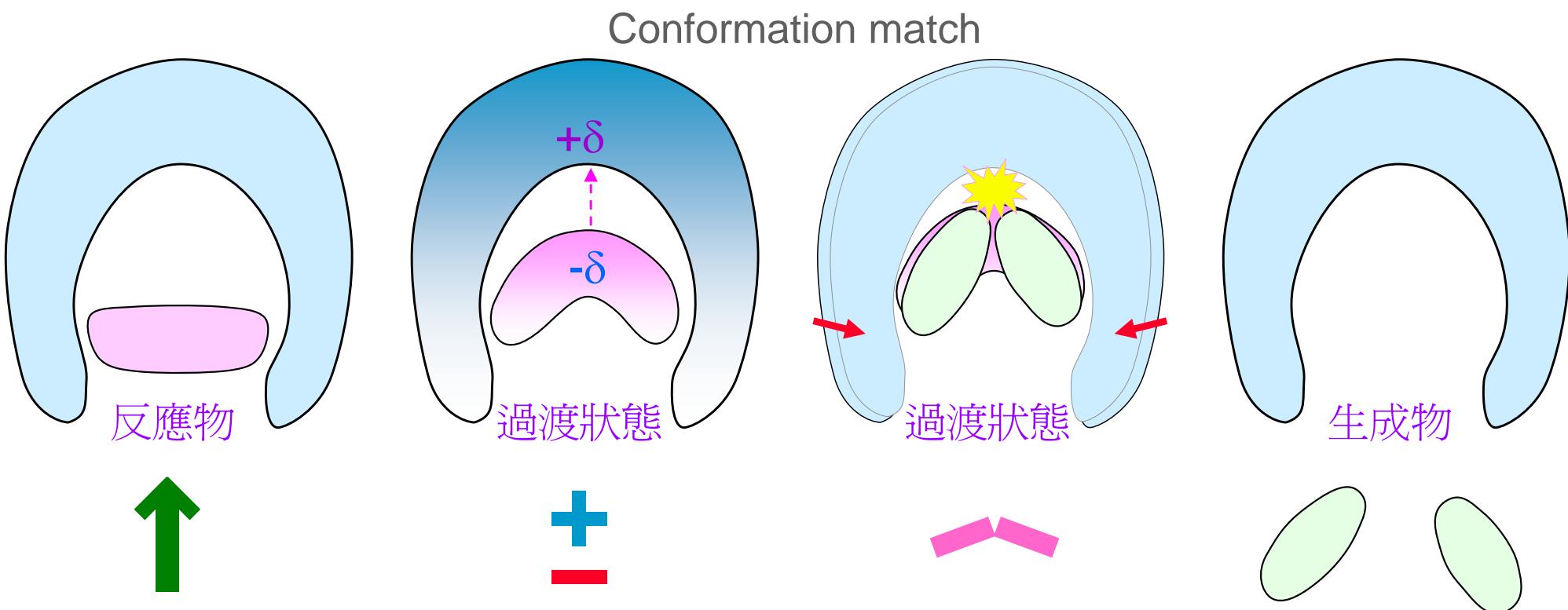
4

酵素的催化機制可歸納成三種基本動作



- 1) Orientation
- 2) Acid-base transfer
- 3) Bond Strain

空間方向
化學轉移
構形扭曲

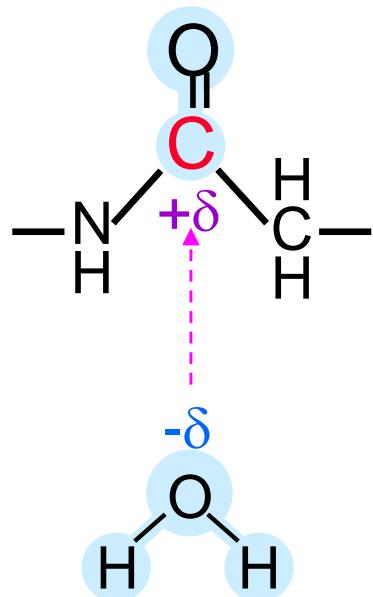


以虛擬的棒棒糖說明酵素的三種基本動作

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

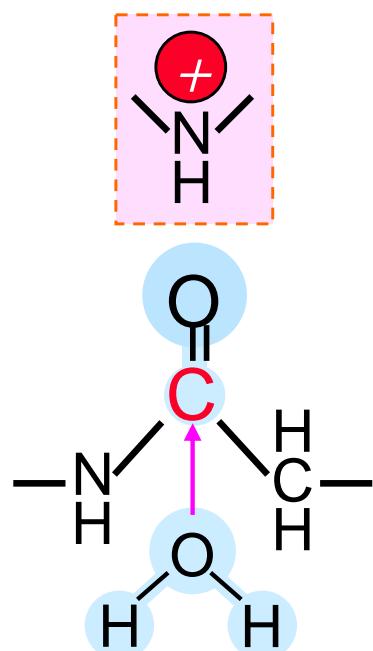
4

Acid-base Catalysis

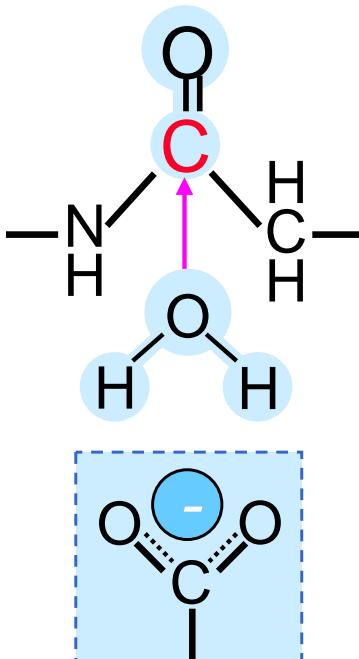


Slow

Acid
catalysis

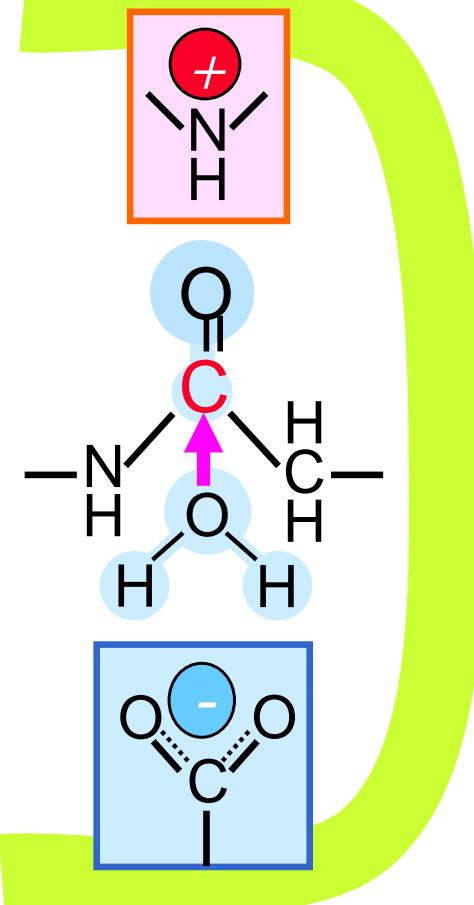


這兩種催化在溶液中
不太可能同時存在



microenvironment

Both



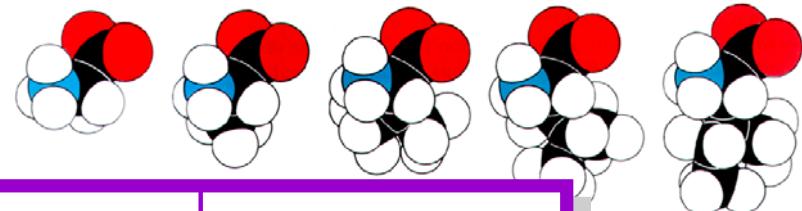
Very Fast

只有酵素活性區可以同時存有酸鹼催化 ↑

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

5

胺基酸側鏈基團的化學特性對蛋白質構形與功能有重大影響



組合幾個側鏈基團就有新的效果

POLAR	Acidic	Neutral			Basic
	Asp	Asn	Ser	Cys	Arg
	Glu	Tyr	Gln	Thr	His
NON-POLAR		Gly			
	Ala	Ile		Phe	Trp
	Val	Leu	Met	Pro	

大小
極性
正負

『極性或非極性，是蛋白質性質之所繫。』

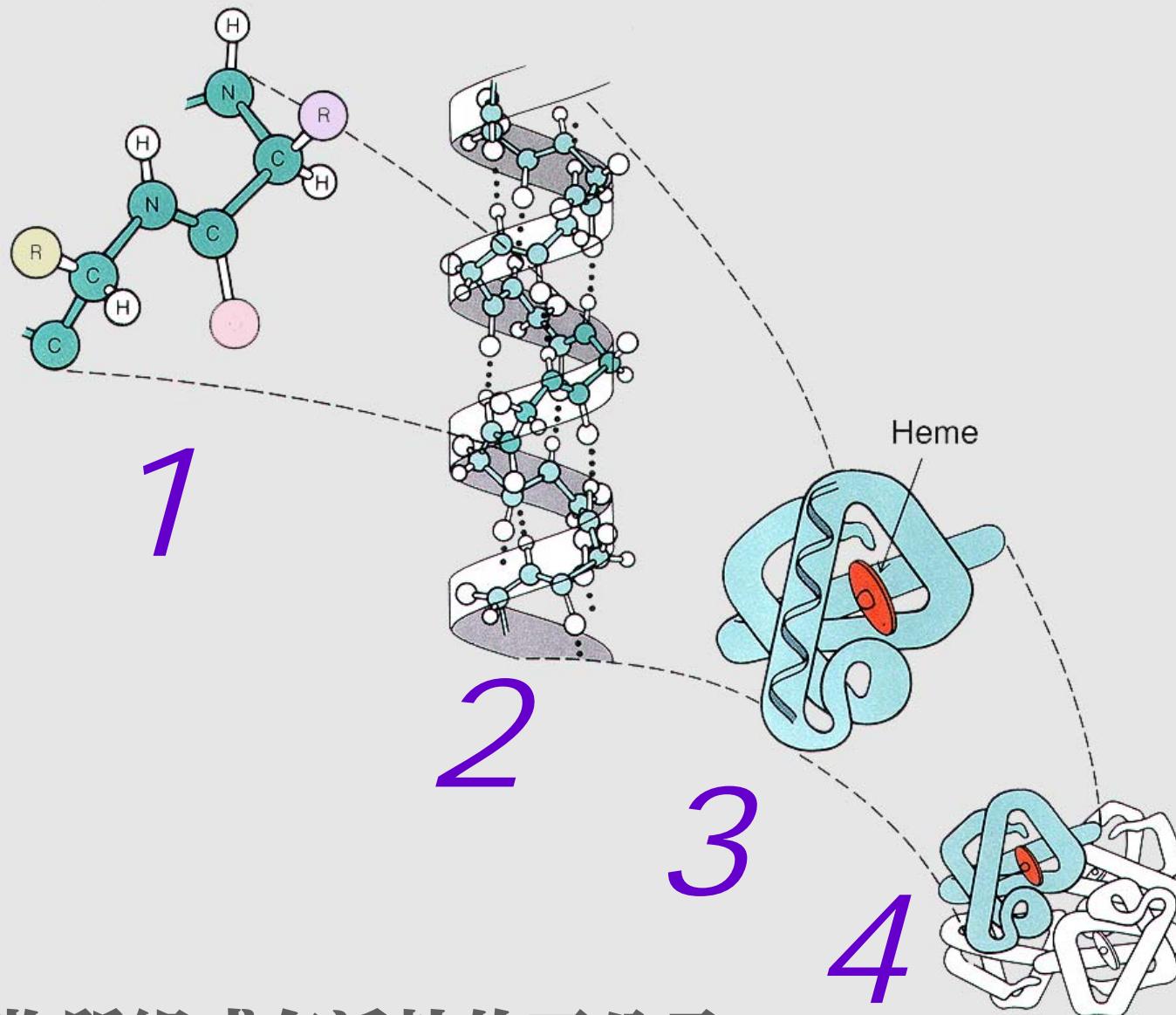
反應性都不強

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

6

蛋白質分子構形的組成有四個層次

Mathews et al (2000) Biochemistry (3e) p.195

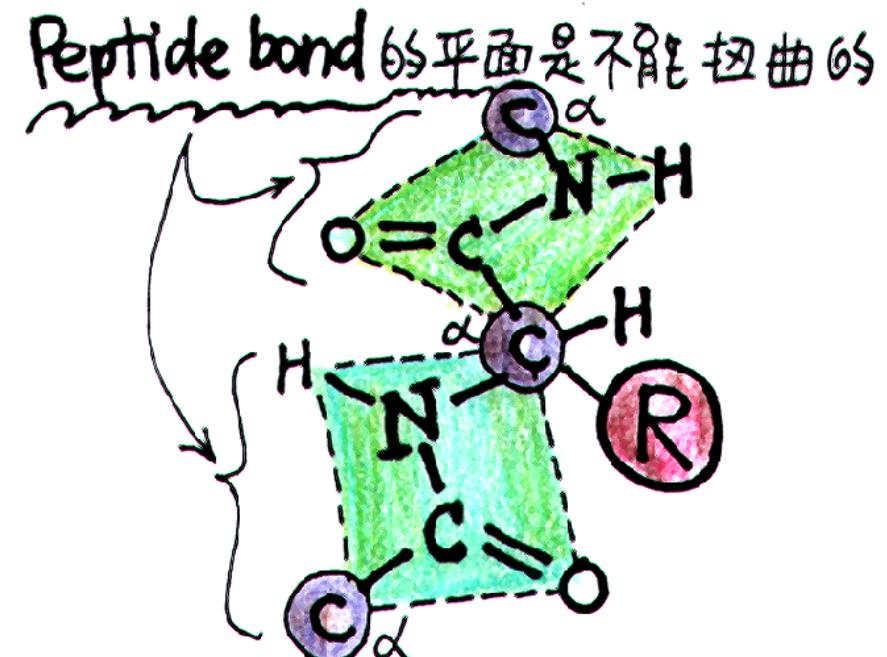
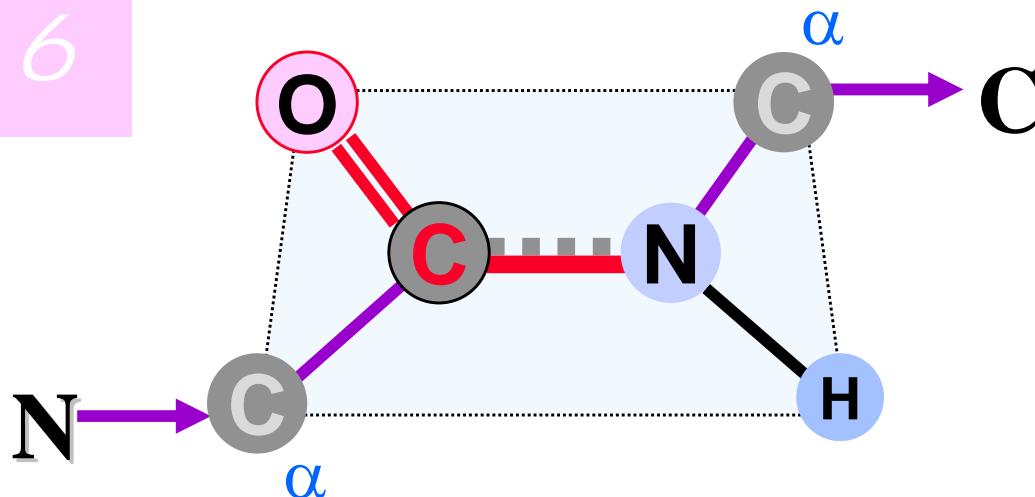


序列
↓
構形
↓
活性
↓
調節

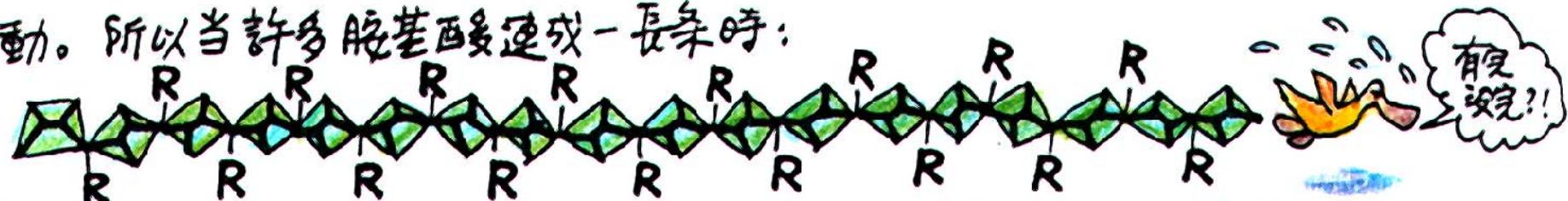
由化學物質組成有活性的巨分子

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

6



這兩個平面又因為 R group 的關係，只能在一定範圍的角度內活動。所以當許多胺基酸連成一長條時：



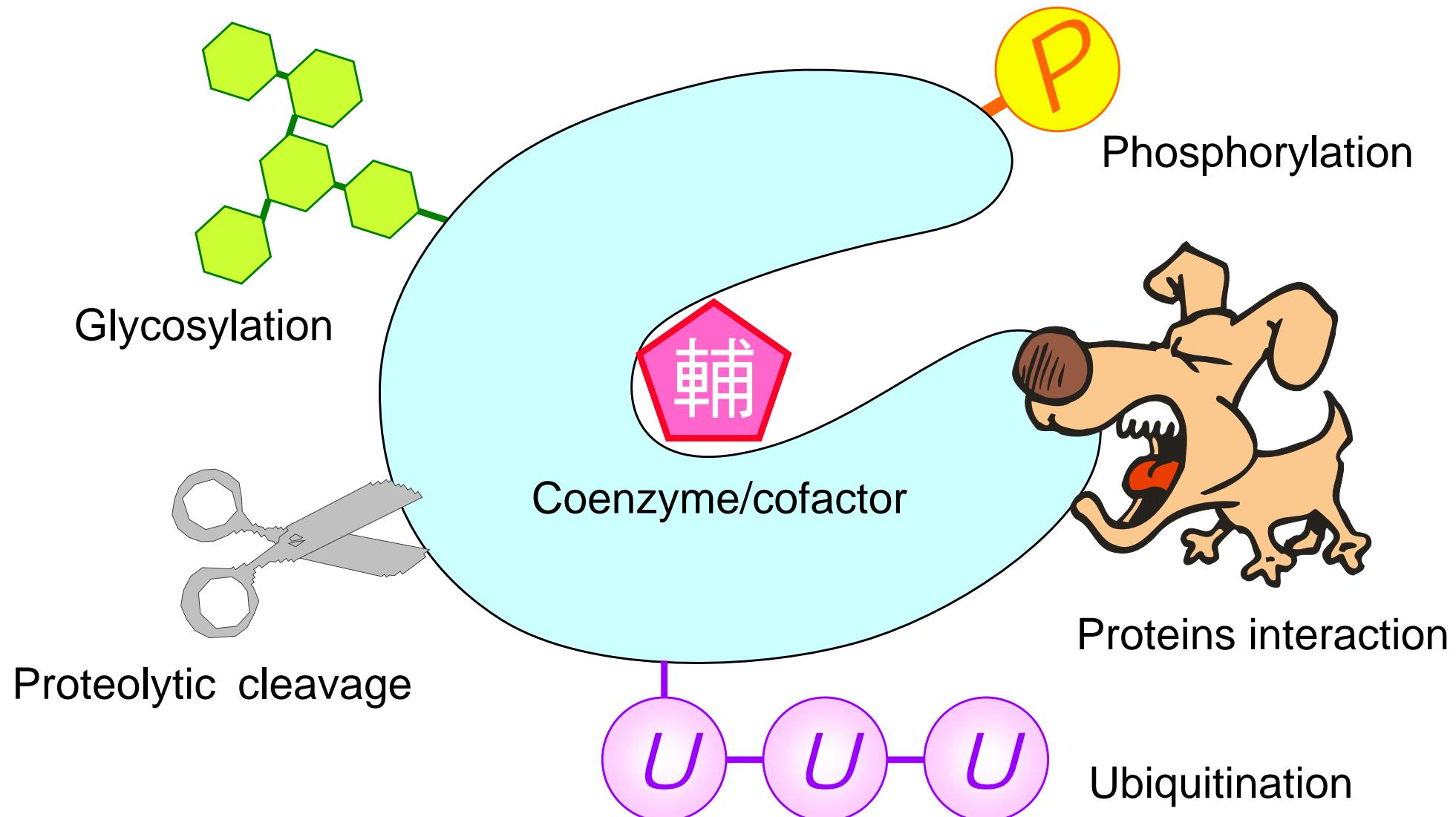
因為↑的關係，會自動捲曲成一定的構造 (Secondary structure)，大略說來有： Helix & Sheet

Peptide bond 是組成蛋白質構形的最基本單位

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

7

蛋白質有種種修飾方式以便調節其功能



大部分修飾的結果導致分子構形改變而影響酵素活性

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

8 蛋白質的『功能』與其分子構形有關

蛋白質功能一定與其構形有關？

功能	蛋白質	結合對象或方式
代謝催化	酵素	基質或輔酶
免疫反應	抗體	抗原
內分泌傳導	荷爾蒙	其專一性受體
信息傳導	磷酸化蛋白質	專一性 module
物質輸送	血紅蛋白	血質及氧分子
基因調節	轉錄因子	基因上 promotor
胞器構造	核糖體蛋白質	核糖核酸等
生物構造	病毒外殼	聚合

蛋白質的『性質』則不一定與構形有關：
等電點、分子量、胺基酸組成

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

9

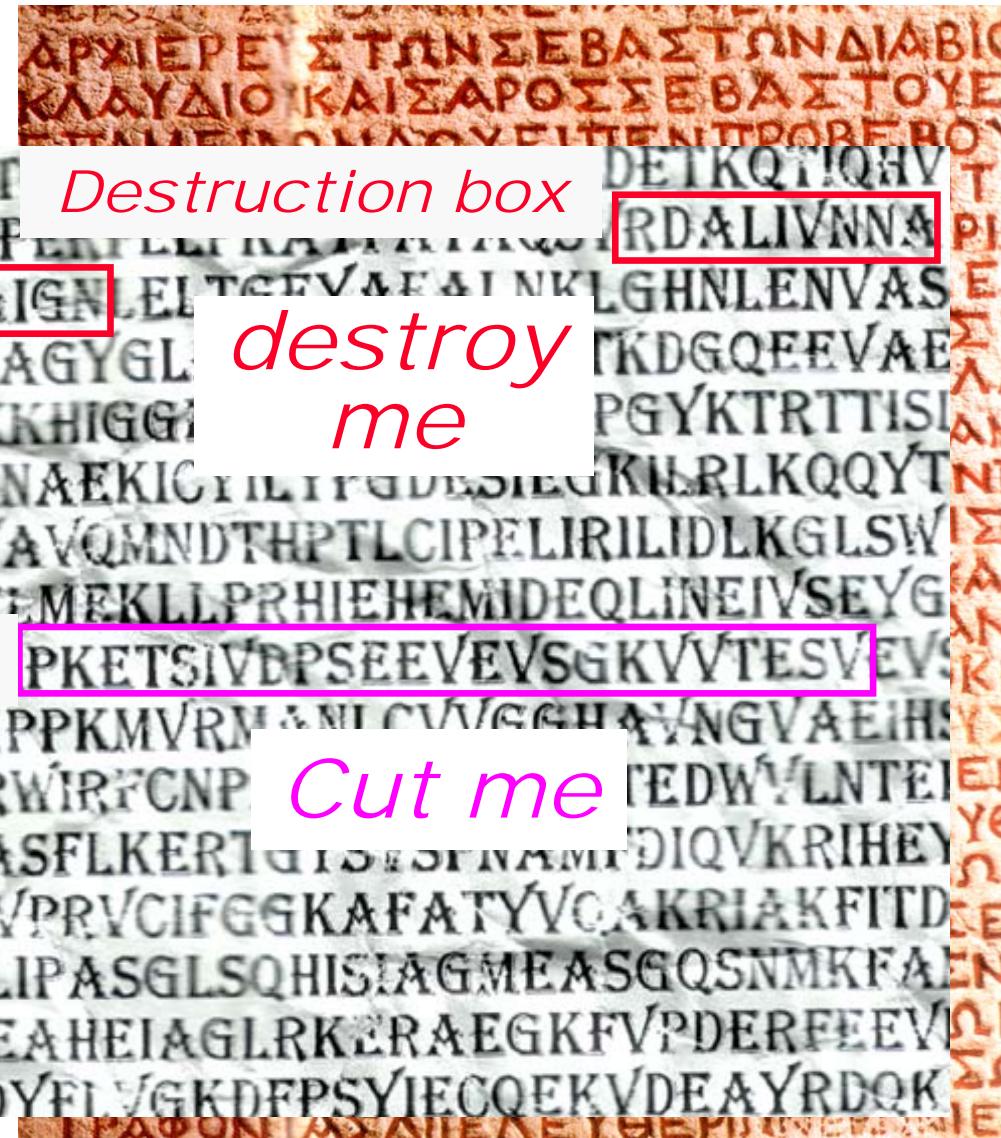
胺基酸序列藏有最終蛋白質功能的大部 分信息 (但非全部)

澱粉磷解酶

MSPISQLEPDRSQFQNPRLIAYPDRT
VASSIKYHAEFSPAFAFSF
TYDYYEKLMKQAYYLSMEFLOGRALLNAIGN
KEPDAALGNGGLGRLASCFLDSLATINYPAGYGL
DLELGNPEIIRMDVSYPVKFFGKVITGSDGKKHIGG
RISTKVPSEDFDLYSFNAGEHTKACEAQANAEEKIC
LCSASLQDIARFERRSGEYVKWEEFPEKVAVQMNDTHPTLCIPPLIRILIDLKG
KEAWNITQRTVAYTNHTVLPF&IEKWSVEI
TSDLDMLEKKLNMRILENEI

PEST site

DKVVTESEKDELEEKDELEKDEDPVFAPIPPKMVRM
DIVKEDVFNDFYQLWPEKFQNKTNGVTPRRWIRFCNP
LAELRKFAADNEDLQIEWRAAKRSNKVKVASFLKERT
KRQLLNILGIVRYKQMKEAMSAREREAKFVPRVCIFGGKA
FATYVCAKRIAKFITD
VGATINHDPEIGDLLKVIFVPDYNVSAAEELLIPASGLSQH
ISIAGMEA SGQSNMKFA
NGCILIGTLGANVEIRQEVGEEENFELFGAEAHEIAGLR
KERAEGKFVPDEREEV
EFIKRGVFGSNTYDELLGSLEGNEGFGRDYFLV
GKDFPSYIECQEKVDEAYRDQK



胺基酸序列有其生理意義

序列或構形何者比較重要？

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

10

蛋白質的胺基酸排列是由其基因的核苷酸序列所決定

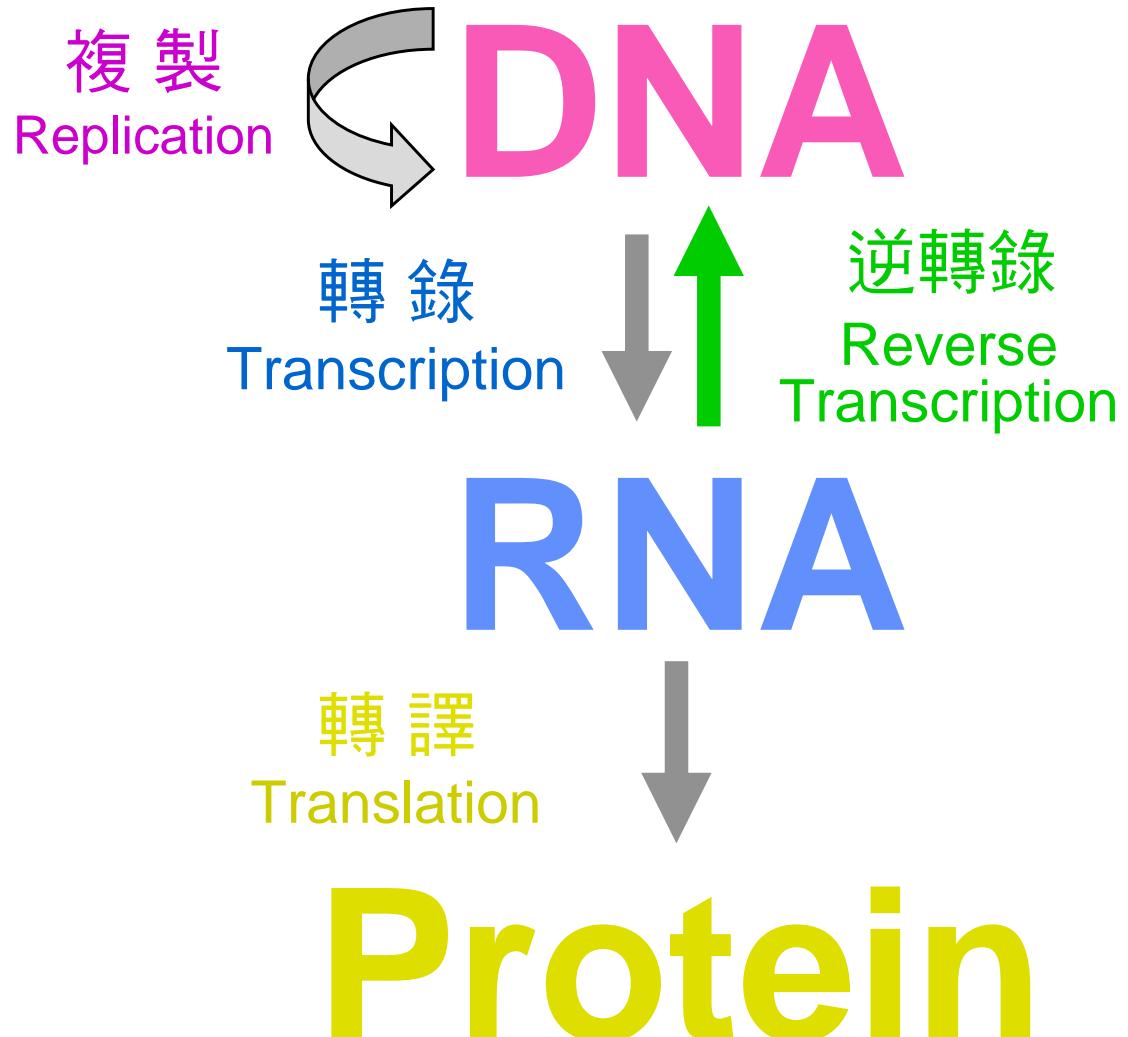
Genome



Transcriptome



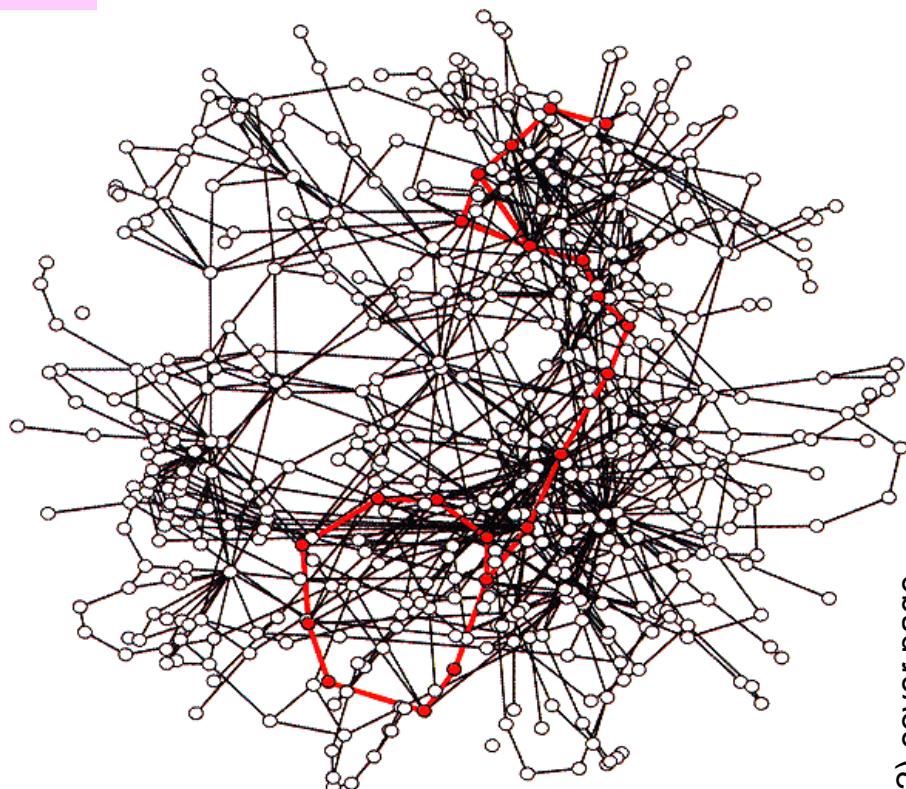
Proteome



The Chemical Nature of Enzyme Catalysis

10

代謝路徑立體圖

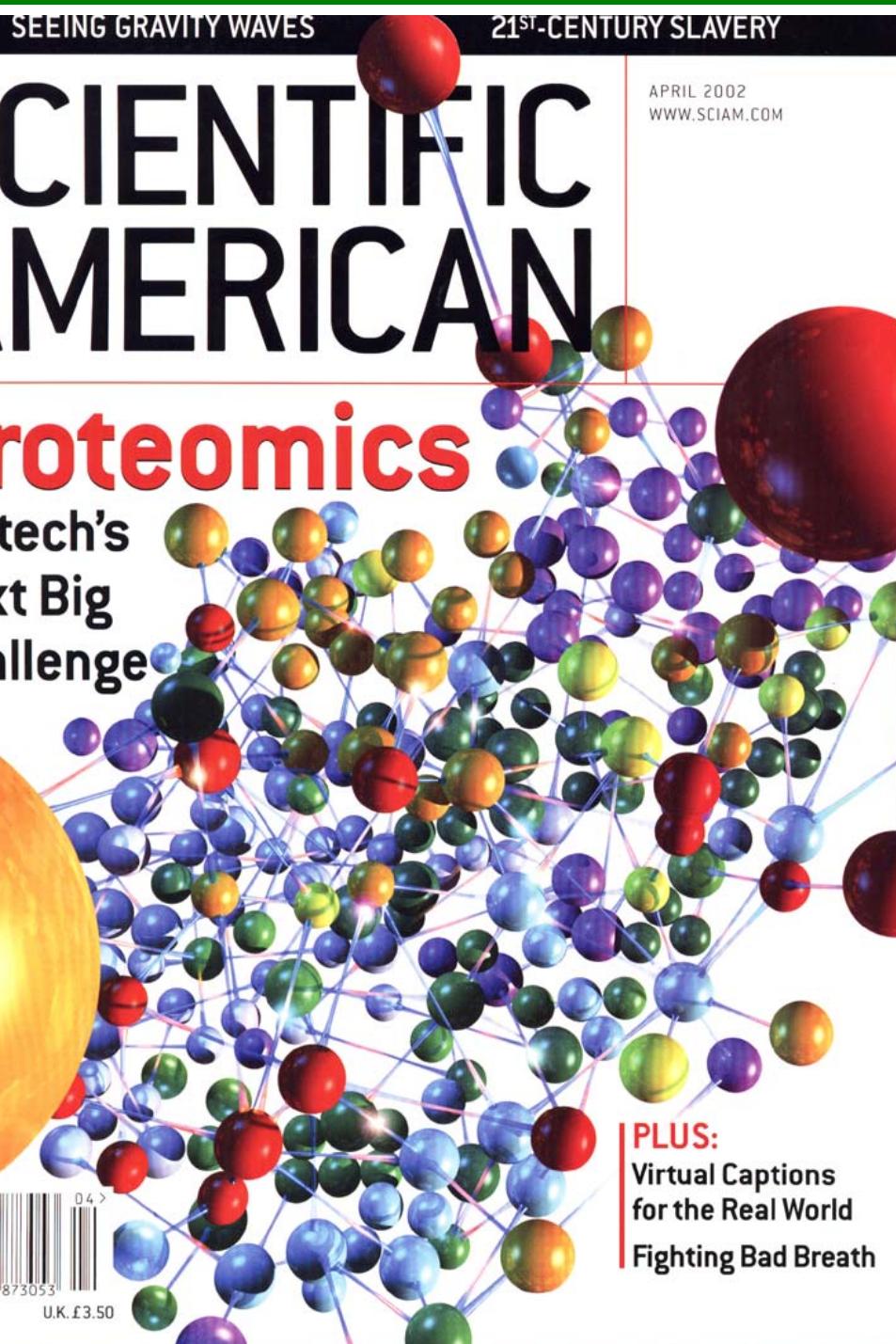


Metabolomics

Systems Biology

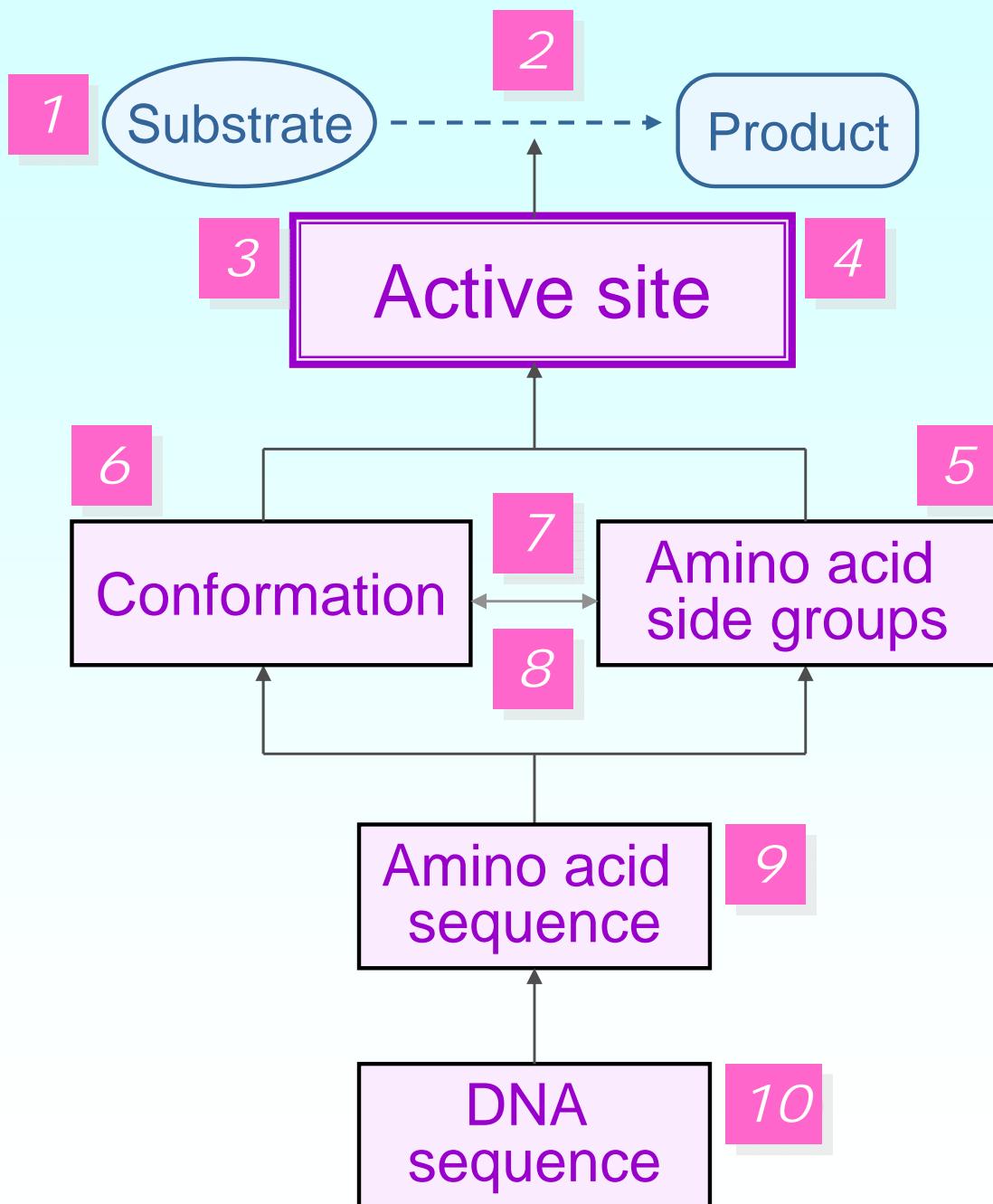
Alberts et al (2002) Molecular Biology of the Cell (4e) p.107

Scientific American (2002) cover page



整體性的生物學觀念與工具

The Chemical Nature of Enzyme Catalysis



一切都由『序列』開始，
表現成蛋白質『構形』以
達成某『功能』目的。

Function

Conformation

Sequence