ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΑΣΚΗΣΕΙΣ

Κεφάλαιο 1

1. Οι δότες δεσμών υδρογόνου είναι οι ομάδες NH και NH_2. Οι δέκτες δεσμών υδρογόνου είναι τα καρβονυλικά οξυγόνα και εκείνα τα άτομα αζώτου στην ετεροκυκλική αλυσίδα που δεν είναι δεσμευμένα με υδρογόνο ή δεοξυριβόζη.

2. Ανταλλάξτε τις θέσεις απλών και διπλών δεσμών στον αρωματικό δακτύλιο.

3. (α) Ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις· (β) Αλληλεπιδράσεις van der Waals.

4. Οι διεργασίες (α) και (β).

5. $\Delta S_{συστήματος} = -661$ J mol^{-1} K^{-1} (–158 kcal mol^{-1} K^{-1})
$\Delta S_{περιβάλλοντος} = +842$ J mol^{-1} K^{-1} (+201 cal mol^{-1} K^{-1})

6. (α) 1,0· (β) 13,0· (γ) 1,3· (δ) 12,7.

7. 2,88

8. 1,96

9. 55,5 M

10. 11,83

11. 447· 0,00050

12. 0,00066 M

13. 6,0

14. 5,53

15. 6,48

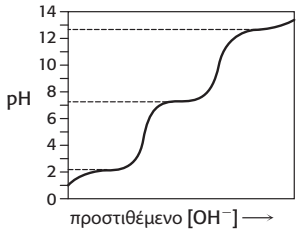
16. 7,8

17. 100

18. (α) 5,0· (β) 8,0· (γ) 3,16

19. (α) 1,6· (β) 0,51· (γ) 0,16.

20.



21. (α) Όχι· (β) σε τιμές pH γύρω στο 2

22. Διάλυμα 0,1 M οξικού νατρίου: 6,34· 6,03· 5,70· 4,75. Διάλυμα 0,01 M οξικού νατρίου: 5,90· 4,75· 3,38· 1,40.

23. 90 mM οξικού οξέος· 160 mM οξικού νατρίου· 0,18 mol οξικού οξέος· 0,32 mol οξικού νατρίου· 10,81 g οξικού οξέος· 26,25 g οξικού νατρίου.

24. 0,50 mol οξικού οξέος· 0,32 mol NaOH· 30,03 g οξικού οξέος· 12,80 g NaOH.

25. 250 mM· ναι· όχι, θα περιέχει επίσης 90 mM NaCl.

26. 8,63 g Na_2HPO_4· 4,71 g NaH_2PO_4

27. 7,0· αυτό το ρυθμιστικό διάλυμα δεν θα είναι πολύ χρήσιμο διότι η τιμή του pH είναι πολύ μακριά από την τιμή pK_a.

28. (α) το MOPS· (β) το MES

29. 50 Μμ

30. Στο ρυθμιστικό διάλυμα, επειδή τα ιόντα νατρίου θα προστατέψουν την ηλεκτροστατική άπωση μεταξύ των φωσφορικών ομάδων.

31. 1,45 kJ mol^{-1} (0,35 kcal mol^{-1})· 57,9 kJ mol^{-1} (13,8 kcal mol^{-1})

32. Το φαινόμενο της υδροφοβικότητας

33. Θα υπάρχουν περίπου 15 εκατομμύρια διαφορές.

34. (20!)/(10!*10!) = 184.756

35. 7,9%

Κεφάλαιο 2

1. (Α) Προλίνη, Pro, P· (Β) τυροσίνη, Tyr, Y· (Γ) λευκίνη, Leu, L· (Δ) λυσίνη, Lys, K.

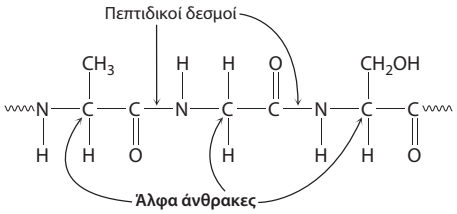
2. (α) Γ, Β, Α· (β) Δ· (γ) Δ, Β· (δ) Β, Δ· (ε) Β.

3. (α) 6· (β) 2· (γ) 3· (δ) 1· (ε) 4· (στ) 5.

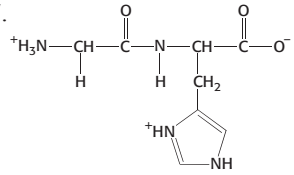
4. (α) Ala· (β) Tyr· (γ) Ser· (δ) His.

5. Ser, Glu, Tyr, Thr.

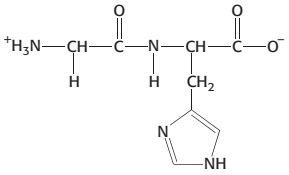
6. (α) Αλανίνη-γλυκίνη-σερίνη· (β) Αλανίνη· (γ και δ):



7.



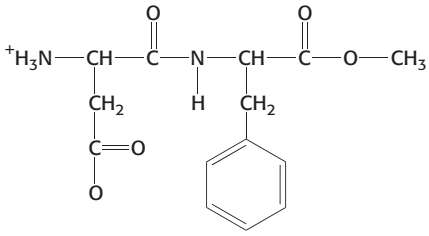
Σε pH 5,5 το καθαρό φορτίο είναι +1



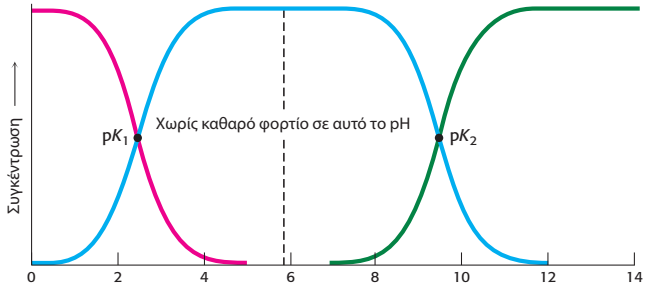
Σε pH 7,5 το καθαρό φορτίο είναι 0

8. Υπάρχουν 20 επιλογές για καθεμία από τις 50 θέσεις αμινοξέων, δηλαδή 20^{50} πεπτίδια ή 1×10^{65}.

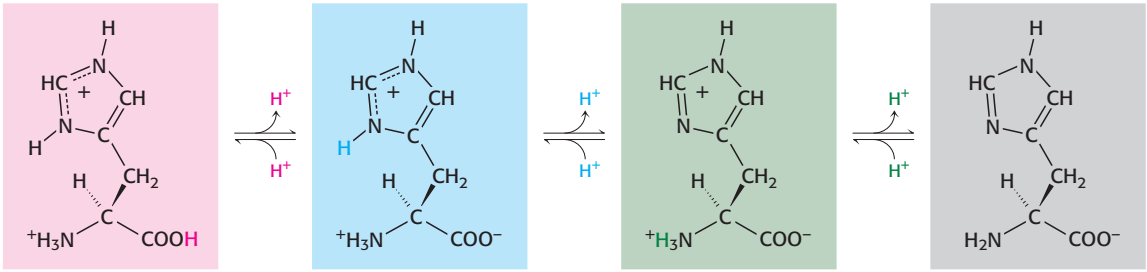
9.

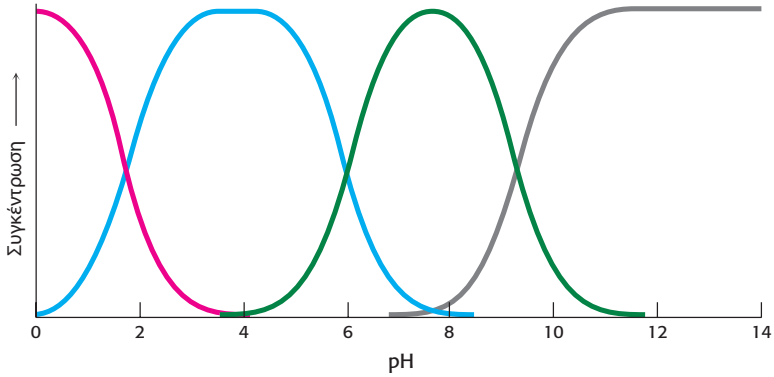


10. Το διάλυμα δεν θα έχει καθαρό φορτίο σε pH στο μέσο της καμπύλης της μορφής του αμφοτερικού ιόντος (μπλε καμπύλη), ουσιαστικά στο μέσο μεταξύ των pK1 και pK2.



11.





12. Η σύσταση αμινοξέων αφορά απλά τα αμινοξέα που απαρτίζουν την πρωτεΐνη. Δεν καθορίζεται η αλληλουχία τους. Η αλληλουχία αμινοξέων είναι το ίδιο πράγμα με την πρωτοταγή δομή – είναι η διάταξη των αμινοξέων από το πρώτο στο τελευταίο αρχίζοντας από το αμινοτελικό άκρο και καταλήγοντας στο καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης. Διαφορετικές πρωτεΐνες μπορούν να έχουν την ίδια σύσταση αμινοξέων, αλλά η αλληλουχία των αμινοξέων ορίζει την κάθε πρωτεΐνη.

13. (α) Η κάθε αλυσίδα είναι 35 kDa και επομένως έχει περίπου 318 κατάλοιπα (η μέση τιμή της μάζας ενός καταλοίπου είναι 110 dalton). Επειδή η άνοδος ανά κατάλοιπο σε μια *α*-έλικα είναι 1,5 Å, το μήκος είναι 477 Å. Για την ακρίβεια, για μια δομή *α*-ελικοειδούς σπειράματος η άνοδος ανά κατάλοιπο είναι 1,46 Å· επομένως το μήκος θα είναι 464 Å.

(β) Δεκαοκτώ κατάλοιπα σε κάθε αλυσίδα (40 μείον 4 διά 2) βρίσκονται σε στερεοδιάταξη *β*-πτυχωτής επιφάνειας. Επειδή η άνοδος ανά κατάλοιπο είναι 3,5 Å, το μήκος είναι 63 Å.

14. Η μεθυλική ομάδα, η οποία είναι συνδεδεμένη με τον *β*-άνθρακα της ισολευκίνης, παρεμποδίζει τον σχηματισμό δομής *α*-έλικας. Στη λευκίνη, αυτή η μεθυλική ομάδα είναι συνδεδεμένη με τον *γ*-άνθρακα, ο οποίος είναι λίγο πιο μακριά από την κύρια αλυσίδα και συνεπώς δεν παρεμποδίζει τον σχηματισμό *α*-έλικας.

15. Η προλίνη και η γλυκίνη. Η κυκλική πλευρική αλυσίδα της προλίνης που συνδέει τα άτομα αζώτου και *α*-άνθρακα περιορίζει τη γωνία *φ* σε ένα πολύ μικρό εύρος (περίπου –60 μοίρες). Η έλλειψη στερικής παρεμπόδισης που παρουσιάζει το άτομο υδρογόνου στην πλευρική αλυσίδα της γλυκίνης επιτρέπει στο συγκεκριμένο αμινοξύ να έχει πρόσβαση σε πολύ μεγαλύτερη περιοχή του διαγράμματος Ramachandran.

16. Η πρώτη μετάλλαξη καταστρέφει τη δραστικότητα διότι η βαλίνη καταλαμβάνει περισσότερο χώρο από την αλανίνη και συνεπώς η πρωτεΐνη θα έχει διαφορετική δομή. Με τη δεύτερη μετάλλαξη επαναφέρεται η δραστικότητα διότι επιτυγχάνεται μείωση του όγκου, αφού η γλυκίνη είναι πολύ πιο μικρή από την ισολευκίνη.

17. Οι θηλιές βρίσκονται πάντοτε στην επιφάνεια των πρωτεϊνών, εκτεθειμένες στο περιβάλλον. Επειδή πολλές πρωτεΐνες υπάρχουν σε υδατικά περιβάλλοντα, οι εκτεθειμένες θηλιές είναι υδροφιλικές ούτως ώστε να αλληλεπιδρούν με το νερό.

18. Η φυσική στερεοδιάταξη της ινσουλίνης δεν είναι η πιο σταθερή μορφή της από θερμοδυναμική άποψη, διότι περιέχει δύο διαφορετικές αλυσίδες που συνδέονται με δισουλφιδικούς δεσμούς. Στην πραγματικότητα, η ινσουλίνη προκύπτει από την προϊνσουλίνη, μια μονή πρόδρομη πολυπεπτιδική αλυσίδα, η οποία διασπάται για να σχηματίσει την ινσουλίνη των 51 καταλοίπων μετά τη δημιουργία των δισουλφιδικών δεσμών.

19. Ένα τμήμα της κύριας αλυσίδας της πρωτεάσης θα μπορούσε να σχηματίσει δεσμούς υδρογόνου με την κύρια αλυσίδα του υποστρώματος ώστε να προκύψει ένα εκτεταμένο παράλληλο ή αντιπαράλληλο ζεύγος *β*-πτυχωτών επιφανειών.

20. Η γλυκίνη έχει τη μικρότερη πλευρική αλυσίδα από όλα τα αμινοξέα. Πολλές φορές αυτό παίζει κρίσιμο ρόλο στο να επιτρέπει σε πολυπεπτιδικές αλυσίδες να πραγματοποιούν τις σωστές στροφές ή να προσεγγίζουν κατά πολύ η μία την άλλη.

21. Το γλουταμινικό, το ασπαραγινικό και η τελική καρβοξυλική ομάδα μπορούν να σχηματίσουν γέφυρες άλατος με την ομάδα γουανιδίνης της αργινίνης. Εκτός αυτού, η ομάδα αυτή μπορεί να αποτελέσει τον δότη υδρογόνου στην πλευρική αλυσίδα της γλουταμίνης, ασπαραγίνης, σερίνης, θρεονίνης, ασπαραγινικού και γλουταμινικού και στην καρβονυλική ομάδα της κύριας αλυσίδας. Η ιστιδίνη μπορεί να σχηματίσει δεσμούς υδρογόνου με την αργινίνη σε pH 7.

22. Οι δισουλφιδικοί δεσμοί στα μαλλιά διασπώνται με την προσθήκη αντιδραστηρίου που περιέχει θειόλη και με ήπια θέρμανση. Τα μαλλιά σγουραίνουν και προστίθεται ένα οξει-

δωτικό αντιδραστήριο για να ξαναδημιουργήσει δισουλφιδικούς δεσμούς που σταθεροποιούν το επιθυμητό σχήμα.

23. Ορισμένες πρωτεΐνες που διασχίζουν την κυτταρική μεμβράνη αποτελούν την εξαίρεση η οποία επιβεβαιώνει τον κανόνα, διότι έχουν αντίστροφη κατανομή υδρόφοβων και υδρόφιλων αμινοξέων. Παραδείγματος χάριν, ας εξετάσουμε τις *πορίνες*, πρωτεΐνες που βρίσκονται στην εξωτερική κυτταρική μεμβράνη πολλών βακτηρίων. Οι μεμβράνες δομούνται κυρίως από υδρόφοβες αλυσίδες. Επομένως, το εξωτερικό κάθε πορίνης αποτελείται από υδρόφοβα κατάλοιπα τα οποία είναι σε επαφή με τις γειτονικές υδρόφοβες αλυσίδες. Αντιθέτως, το εσωτερικό της κάθε πορίνης αποτελείται από πολλά υδρόφιλα αμινοξέα (φορτισμένα και πολικά) τα οποία περιβάλλουν τον υδρόφιλο δίαυλο της πορίνης που βρίσκεται στη μέση της και είναι γεμάτος με μόρια ύδατος. Συνεπώς, επειδή οι πορίνες λειτουργούν σε υδρόφοβο περιβάλλον, έχουν κατανομή «μέσα-έξω» σε σχέση με τις υπόλοιπες υδατοδιαλυτές πρωτεΐνες.

24. Τα αμινοξέα θα είναι υδρόφοβα. Μια *α*-έλικα είναι εξαιρετικά κατάλληλη για να διαπερνά τις μεμβράνες, διότι όλα τα υδρογόνα των αμιδικών ομάδων και τα οξυγόνα των καρβονυλικών ομάδων του πεπτιδικού σκελετού συμμετέχουν σε δεσμούς υδρογόνου στην ίδια πεπτιδική αλυσίδα, σταθεροποιώντας με τον τρόπο αυτό τα πολικά άτομα σε ένα υδρόφοβο περιβάλλον.

25. Το παράδειγμα δείχνει ότι οι τιμές pK_a επηρεάζονται από το περιβάλλον. Ένα δεδομένο αμινοξύ μπορεί να έχει μια ποικιλία τιμών pK_a ανάλογα με το περιβάλλον στο οποίο βρίσκεται.

26. Θυμηθείτε ότι η αιμοσφαιρίνη υφίσταται ως τετραμερές, ενώ η μυοσφαιρίνη ως μονομερές. Κατά συνέπεια, τα υδροφοβικά κατάλοιπα στην επιφάνεια των υπομονάδων της αιμοσφαιρίνης συμμετέχουν πιθανότατα σε αλληλεπιδράσεις van der Waals με παρόμοιες περιοχές άλλων υπομονάδων, και άρα προστατεύονται από το υδατικό περιβάλλον λόγω των αλληλεπιδράσεων αυτών.

27. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η βαρύτητα των συμπτωμάτων αντιστοιχεί στον βαθμό δομικής αποδιάταξης. Συνεπώς, η αντικατάσταση γλυκίνης με αλανίνη μπορεί να έχει ήπια συμπτώματα, ενώ η αντικατάσταση με την πολύ μεγαλύτερη θρυπτοφάνη μπορεί να εμποδίσει τον σχηματισμό έστω και μικρής ποσότητας τριπλής έλικας κολλαγόνου.

28. Ο ενεργειακός φραγμός που απαιτείται να υπερπηδηθεί για τη μετάβαση από τη μορφή πολυμερούς στην υδρολυμένη μορφή είναι υψηλός, παρόλο που η αντίδραση είναι θερμοδυναμικά ευνοούμενη.

29. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση Henderson-Hasselbalch βρίσκουμε ότι ο λόγος αλανίνης-COOH προς αλανίνη-COO^- σε pH 7 είναι 10^{-4}. Κάνοντας το ίδιο για την αλανίνη-NH_2 προς αλανίνη-NH_3^+, βρίσκουμε 10^{-1}. Επομένως, ο λόγος της ουδέτερης αλανίνης προς τα αμφοτερικά ιόντα είναι
$10^{-4} \times 10^{-1} = 10^{-5}$.

30. Η εύρεση της απόλυτης διαμόρφωσης απαιτεί την καθιέρωση ιεραρχίας μεταξύ των τεσσάρων ομάδων που συνδέονται σε έναν τετραεδρικό άνθρακα. Για όλα τα αμινοξέα, εκτός της κυστεΐνης, οι προτεραιότητες είναι (1) αμινική ομάδα, (2) καρβονυλική ομάδα, (3) πλευρική αλυσίδα, (4) υδρογόνο. Για την κυστεΐνη ειδικά, λόγω της σουλφυδρυλικής ομάδας στην πλευρική αλυσίδα της, η πλευρική αλυσίδα έχει μεγαλύτερο βαθμό προτεραιότητας από ό,τι η καρβονυλική ομάδα, οδηγώντας σε διαμόρφωση R και όχι S.

31. ELVISISLIVINGINLASVEGAS

32. Όχι, η σύνδεση Pro-X έχει χαρακτηριστικά ενός κανονικού δεσμού. Η στερική άπωση στο X-Pro είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι η ομάδα R της Pro συνδέεται στην αμινική ομάδα. Επομένως, στο X-Pro, η ομάδα R της προλίνης (Pro) βρίσκεται κοντά στην ομάδα R του X. Η περίπτωση του Pro-X είναι διαφορετική.

33. Α, γ· Β, ε· Γ, δ· Δ, α· Ε, β.

34. Ο λόγος είναι ότι σε διάλυμα ουρίας σχηματίζονται οι λανθασμένοι δισουλφιδικοί δεσμοί. Υπάρχουν 105 πιθανοί τρόποι για να ζευγαρωθούν οκτώ κατάλοιπα κυστείνης, από τους οποίους όλοι εκτός από έναν είναι λανθασμένοι, και ο ένας οδηγεί σε ενζυμικά ενεργό πρωτείνη. Αυτοί οι 104 λανθασμένοι τρόποι ζευγαρώματος έχουν ονομαστεί παραστατικά «ανακατεμένη» ριβονουκλεάση.

Κεφάλαιο 3

1. (α) Φαινυλοϊσοθειοκυανικό· (β) Ουρία· *β*-μερκαπτοαιθανόλη για την αναγωγή των δισουλφιδικών δεσμών· (γ) Χυμοθρυψίνη· (δ) CNBr· (ε) Θρυψίνη.

2. Για κάθε κύτταρο μέσα σε έναν οργανισμό, το γονιδίωμα συνιστά μια «μόνιμη» ιδιότητα. Αντιθέτως, το πρωτέωμα είναι δυναμικό και αντανακλά τις εκάστοτε περιβαλλοντικές συνθήκες και εξωτερικά ερεθίσματα. Το πιθανότερο, μάλιστα, είναι ότι δύο διαφορετικοί κυτταρικοί τύποι θα εκφράζουν διαφορετικά υποσύνολα πρωτεϊνών που κωδικεύονται από το γονιδίωμα.

3. Η πλευρική αλυσίδα της *S*-αμινοαιθυλοκυστεΐνης μοιάζει με εκείνη της λυσίνης. Η μόνη διαφορά είναι το άτομο του θείου στη θέση μιας μεθυλενικής ομάδας.

4. Ένα διάλυμα 1 mg ml^{-1} μυοσφαιρίνης (17,8 kDa, Πίνακας 3.2), έχει συγκέντρωση $5{,}62 \times 10^{-5}$ M. Η απορρόφηση του διαλύματος αυτού σε μια κυψελίδα μήκους 1 cm είναι 0,84, η οποία αντιστοιχεί σε λόγο των I_0/I ίσο με 6,96. Άρα, το ποσοστό του εξερχόμενου φωτός είναι 14,4% του προσπίπτοντος φωτός.

5. Το διάλυμα αραιώθηκε 1.000 φορές. Η συγκέντρωση, λοιπόν, μετά τη διαπύδιση είναι 0,001 M ή 1 mM. Θα μπορούσατε να μειώσετε τη συγκέντρωση άλατος ακόμη περισσότερο με διαπύδιση του δείγματός σας σε ρυθμιστικό διάλυμα ελεύθερο $(NH_4)_2SO_4$.

6. Αν η συγκέντρωση του άλατος γίνει πολύ υψηλή, τότε τα ιόντα αυτά αλληλεπιδρούν με τα μόρια ύδατος. Κάποτε δεν θα υπάρχουν αρκετά από τα τελευταία για να αλληλεπιδρούν με (και συνεπώς να διαλυτοποιούν) την πρωτεΐνη, οπότε η πρωτεΐνη θα καθιζάνει. Αν υπάρχουν πολύ λίγα μόρια άλατος στο διάλυμα πρωτεΐνης, τότε οι πρωτεΐνες μπορεί να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους – τα θετικά φορτία στη μία πρωτεΐνη με τα αρνητικά φορτία σε μια άλλη ή πολλές άλλες. Ένα τέτοιο συσσωμάτωμα είναι πολύ μεγάλο για να διαλυτοποιήσει μόνο του το νερό. Αν προστεθεί λίγο άλας, αυτό θα εξουδετερώσει τα φορ-

Στάδιο καθαρισμού	Ολική πρωτεΐνη (mg)	Ολική δραστικότητα (units)	Ειδική δραστικότητα (μονάδες mg^{-1})	Επίπεδα καθαρότητας	Απόδοση (%)
Ακατέργαστο εκχύλισμα	20.000	4.000.000	200	1	100
Καταβύθιση $(NH_4)_2SO_4$	5.000	3.000.000	600	3	75
Χρωματογραφία DEAE–κυτταρίνης	1.500	1.000.000	667	3,3	25
Χρωματογραφία διήθησης σε πηκτή	500	750.000	1.500	7,5	19
Χρωματογραφία συγγενείας	45	675.000	15.000	75	17

τία των πρωτεϊνών, ώστε να μην υπάρχουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ τους.

7. Η τροπομυοσίνη έχει σχήμα ράβδου, ενώ η αιμοσφαιρίνη είναι σχεδόν σφαιρική.

8. Ο συντελεστής τριβής *f* και η μάζα m καθορίζουν τον *s*. Ειδικότερα, ο *f* είναι ανάλογος με την *r* (βλ. την εξίσωση 2 στη σελ. 74). Επομένως, ο *f* είναι ανάλογος της $m^{1/3}$, άρα ο *s είναι ανάλογος της* $m^{2/3}$ (βλ. την εξίσωση στη σελ. 78). Μια σφαιρική πρωτεΐνη 80 kDa καθιζάνει 1,59 φορές ταχύτερα από ό,τι μια σφαιρική πρωτεΐνη 40 kDa.

9. Η μακριά υδρόφοβη αλυσίδα στο μόριο SDS (βλ. σελ. 78) παρεμποδίζει τις υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις στο εσωτερικό της πρωτεΐνης. Η πρωτεΐνη ξεδιπλώνεται και οι υδρόφοβες πλευρικές αλυσίδες R αλληλεπιδρούν τώρα με το SDS και όχι η μία με την άλλη.

10. Η πρωτεΐνη μπορεί να τροποποιηθεί. Παραδείγματος χάριν, η σερίνη, η θρεονίνη και η τυροσίνη μπορεί να φωσφορυλιωθούν στην υδροξυλομάδα τους.

11. Ένα φθορίζον παράγωγο κάποιου βακτηριακού προϊόντος αποικοδόμησης (π.χ. ενός φορμυλομεθειονυλο-πεπτιδίου) θα δέσμευε τα κύτταρα που περιείχαν τον συγκεκριμένο υποδοχέα.

12. (α) Η θρυψίνη διασπά πεπτιδικούς δεσμούς μετά από την αργινίνη (R) και τη λυσίνη (K), παράγοντας πεπτίδια AVGWR, VK και S. Τα πεπτίδια αυτά μπορούν να διαχωριστούν με χρωματογραφία διήθησης σε πηκτή διότι έχουν διαφορετικά μεγέθη.

(β) Η χυμοθρυψίνη, που διασπά πεπτιδικούς δεσμούς μετά από μεγάλες αλειφατικές ή αρωματικές ομάδες R, παράγει δύο πεπτίδια ίσου μεγέθους, τα (AVGW) και (RVKS). Ο διαχωρισμός βάσει μεγέθους δεν είναι αποτελεσματική μέθοδος. Το πεπτίδιο RVKS έχει δύο θετικά φορτία (R και K), ενώ το άλλο πεπτίδιο είναι ουδέτερο. Επομένως, τα δύο προϊόντα μπορούν να διαχωριστούν με χρωματογραφία ιοντοανταλλαγής.

13. Μόρια αντισώματος δεσμευμένα σε στερεό υπόστρωμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για χρωματογραφία συγγένειας πρωτεϊνών για τις οποίες δεν είναι γνωστό ή διαθέσιμο κάποιο πρόσδεμα.

14. Αν το προϊόν της ενζυμοκαταλυόμενης αντίδρασης είναι πολύ αντιγονικό, ίσως είναι δυνατόν να απομονωθούν αντισώματα εναντίον του. Αυτά τα αντισώματα μπορούν στη συνέχεια να χρησιμοποιηθούν για ανίχνευση του προϊόντος μέσω ELISA, παρέχοντας έτσι έναν τρόπο μέτρησης της δραστικότητας που θα ήταν χρήσιμος για την απομόνωση του ενζύμου.

15. Τα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε έναν αναστολέα του ενζύμου που υπήρχε στο αρχικό διάλυμα και απομακρύνθηκε στα επόμενα στάδια καθαρισμού. Αυτό θα οδηγούσε σε αύξηση της συνολικής ποσότητας του ενζύμου.

16. Πολλές πρωτεΐνες έχουν σχεδόν ίδιες μάζες αλλά διαφορετικές αλληλουχίες και συνεπώς διαφορετικά σχήματα πεπτιδικής πέψης με θρυψίνη. Το σύνολο των μαζών των πεπτιδίων που προκύπτουν από θρυψινόλυση σχηματίζει ένα «δακτυλικό αποτύπωμα» το οποίο είναι απίθανο να έχει όμοιό του από κάποια άλλη πρωτεΐνη, ανεξαρτήτως της μάζας της. (Μια αναλογία έχει ως εξής: «Όπως δάκτυλα του ιδίου μεγέθους έχουν διαφορετικά δακτυλικά αποτυπώματα, έτσι και πρωτεΐνες παρόμοιας μάζας θα δώσουν διαφορετικά πεπτιδικά σχήματα πέψης με θρυψίνη».)

17. Η ισολευκίνη και η λευκίνη είναι ισομερή και, συνεπώς, έχουν ακριβώς ίδια μάζα. Ο προσδιορισμός της αλληλουχίας πεπτιδίων με φασματοσκοπία μάζας, όπως περιγράφηκε σ' αυτό το κεφάλαιο, δεν είναι σε θέση να ξεχωρίσει τα δύο αυτά κατάλοιπα. Χρειάζονται πρόσθετες αναλυτικές τεχνικές ώστε να διαφοροποιήσει κανείς αυτά τα δύο κατάλοιπα.

18. Βλέπε τον πίνακα στην κορυφή της σελίδας.

19. (α) Με χρωματογραφία ιοντοανταλλαγής θα απομακρυνθούν οι Πρωτεΐνες Α και Δ, οι οποίες έχουν σημαντικά χαμηλότερο ισοηλεκτρικό σημείο. Κατόπιν, με χρωματογραφία διήθησης σε πηκτή θα απομακρυνθεί η Πρωτεΐνη Γ, η οποία έχει χαμηλότερο μοριακό βάρος. (β) Εάν η Πρωτεΐνη Β φέρει ετικέτα ιστιδίνης, τότε για την απομόνωση της επιθυμητής πρωτεΐνης από τις υπόλοιπες ενδεχομένως να αρκεί ένα και μόνο βήμα χρωματογραφίας συγγενείας με μια στήλη ακινητοποιημένου νικελίου(II).

20. Ο σχηματισμός πρωτεϊνικών κρυστάλλων απαιτεί την κανονική διάταξη μορίων τα οποία είναι προσανατολισμένα στον χώρο με ταυτόσημο τρόπο. Οι πρωτεΐνες που έχουν ευέλικτες περιοχές σύνδεσης εισήγαγαν έναν βαθμό αταξίας στη διάταξη αυτή, αποτρέποντας έτσι την κρυστάλλωση. Ένα πρόσδεμα ή μια πρωτεΐνη η οποία δεσμεύεται στη συγκεκριμένη πρωτεΐνη, θα μπορούσε να επαγάγει μια εύτακτη στερεοδιάταξη σ' αυτή την περιοχή σύνδεσης, και συνεπώς η προσθήκη του (ή της) στο διάλυμα κρυστάλλωσης θα προήγε την τελευταία. Εναλλακτικά, η κάθε δομική περιοχή χωρίς την ευέλικτη περιοχή σύνδεσης θα μπορούσε να εκφραστεί από μόνη της με μεθόδους ανασυνδυασμένου DNA και να βρεθεί η κρυσταλλική δομή της κάθε δομικής περιοχής ξεχωριστά.

21. Η χρήση ουρίας καταστρέφει τους μη ομοιοπολικούς δεσμούς. Επομένως, η αρχική πρωτεΐνη 60 kDa πρέπει να ήταν το προϊόν δύο υπομονάδων 30 kDa. Όταν αυτές οι υπομονάδες βρέθηκαν σε περιβάλλον ουρίας και μερκαπτοαιθανόλης το αποτέλεσμα ήταν μια υπομονάδα 15 kDa. Άρα, οι υπομονάδες των 30 kDa συνδέονταν με δισουλφιδικούς δεσμούς.

22. (α) Σε pH 7 η ηλεκτροστατική άπωση μεταξύ των θετικά φορτισμένων ε-αμινικών ομάδων της λυσίνης παρεμποδίζει

τον σχηματισμό *α*-ελίκων. Σε pH 10 οι πλευρικές αλυσίδες δεν είναι πλέον φορτισμένες, επιτρέποντας έτσι τον σχηματισμό *α*-ελίκων.

(β) Το πολυ-L-γλουταμινικό σε pH 7 έχει δευτεροταγή δομή τυχαίου σπειράματος. Η δομή του μετατρέπεται σε *α*-έλικα, σε pH 4,5, διότι πρωτονιώνονται οι *γ*-καρβοξυλικές ομάδες.

23. Η διαφορά μεταξύ της προβλεπόμενης και της παρατηρούμενης τιμής της μάζας του συγκεκριμένου θραύσματος είναι 28,0, ακριβώς η αύξηση της μάζας που θα αναμενόταν από τη φορμυλίωση του πεπτιδίου. Κατά πάσα πιθανότητα αυτό το πεπτίδιο είναι φορμυλιωμένο στο N-τελικό του άκρο και αντιστοιχεί στο απώτατο N-τελικό θραύσμα αυτής της πρωτεΐνης.

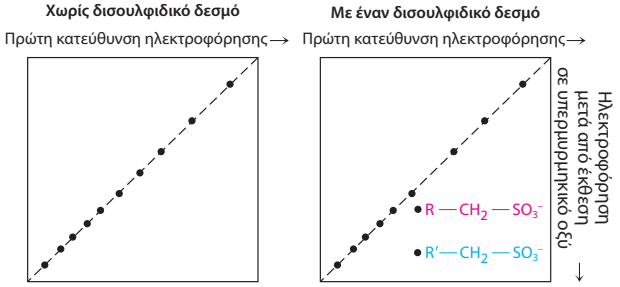
24. Αυτά τα πεπτίδια συντέθηκαν με τη χρήση φωτός. Κάθε αμινοξύ που προστίθεται στο στερεό υπόστρωμα περιέχει μια φωτοασταθή προστατευτική ομάδα, αντί για μια προστατευτική *t*-Boc ομάδα στο αμινοτελικό άκρο του. Ο φωτισμός επιλεγμένων περιοχών του σταθερού υποστρώματος οδηγεί στην απελευθέρωση της προστατευτικής ομάδας και την έκθεση των αμινικών ομάδων των συγκεκριμένων θέσεων που τώρα είναι ελεύθερες να αντιδράσουν. Το σχήμα προστασίας που χρησιμοποιείται σ' αυτές τις φωτοσυνθέσεις και η αλληλουχία των αντιδραστηρίων καθορίζουν τα τελικά προϊόντα και τις θέσεις τους.

25. Η φασματομετρία μάζας είναι πολύ ευαίσθητη τεχνική και θα μπορούσε να διαφοροποιήσει μια πρωτεΐνη από τη δευτεριωμένη μορφή της. Με τεχνικές θραυσματοποίησης θα μπορούσε κάποιος να ταυτοποιήσει το αμινοξύ που έχει διατηρήσει τη σήμανση. Εναλλακτικά, η φασματοσκοπία NMR μπορεί να ταυτοποιήσει τα ισοτοπικώς σημασμένα άτομα, διότι το δευτέριο και το πρωτόνιο έχουν πολύ διαφορετικές πυρηνικές ιδιοστροφορμές.

26. Το πρώτο αμινοξύ: A
Το τελευταίο αμινοξύ: R (δεν διασπάται από την καρβοξυπεπτιδάση)
Αλληλουχία του αμινοτελικού θρυψινοπεπτιδίου: AVR (το θρυψινοπεπτίδιο καταλήγει σε R)
Αλληλουχία του αμινοτελικού χυμοθρυψινοπεπτιδίου: AVRY (το χυμοθρυψινοπεπτίδιο καταλήγει σε Y)
Η αλληλουχία: AVRYSR

27. Το πρώτο αμινοξύ: S
Το τελευταίο αμινοξύ: L
Διάσπαση βρωμιούχου κυανίου: M στη θέση 10
Τα C-τελικά αμινοξέα είναι: (2S, L, W)
Αμινοτελικά κατάλοιπα: (G, K, S, Y), θρυψινοπεπτίδιο, καταλήγει σε K
Αμινοτελική αλληλουχία: SYGK
Η σειρά των χυμοθρυψινοπεπτιδίων είναι: (S, Y), (G, K, L), (F, I, S), (M, T), (S, W), (S, L).
Η αλληλουχία: SYGKLSIFTMSWSL

28. Αν η πρωτεΐνη δεν περιείχε δισουλφιδικούς δεσμούς, τότε η ηλεκτροφορητική κινητικότητα των θρυψινικών θραυσμάτων θα ήταν η ίδια, πριν και μετά την επώαση με υπερμυρμηκικό οξύ: όλα τα θραύσματα θα βρίσκονταν στη διαγώνιο του χαρτιού. Αν υπήρχε ένας δισουλφιδικός δεσμός, τότε τα θραύσματα με δισουλφιδικό δεσμό θα μετατοπίζονταν ως μια κορυφή στην πρώτη κατεύθυνση της ηλεκτροφόρησης, και ως δύο διακριτές κορυφές μετά την έκθεση σε υπερμυρμηκικό οξύ. Το αποτέλεσμα θα ήταν δύο κορυφές εκτός διαγωνίου:



Αυτά τα θραύσματα θα μπορούσαν μετά να απομονωθούν από το χρωματογραφικό χαρτί και να αναλυθούν με φασματομετρία μάζας ώστε να προσδιοριστεί η σύσταση των αμινοξέων και να ταυτοποιηθούν οι κυστεΐνες που συμμετέχουν στον δισουλφιδικό δεσμό.

Κεφάλαιο 4

1. Ένας νουκλεοζίτης είναι μια βάση προσδεμένη σε ένα μόριο σακχάρου ριβόζης. Ένα νουκλεοτίδιο είναι ένας νουκλεοζίτης με μία ή περισσότερες φωσφορυλικές ομάδες προσδεμένες στη ριβόζη.

2. Είναι η ζεύξη μέσω δεσμών υδρογόνου της βάσης A με τη βάση T, καθώς επίσης και η ζεύξη μέσω δεσμών υδρογόνου της βάσης G με τη βάση C στο DNA.

3. Η βάση T είναι πάντοτε ίση με την A και, έτσι, αυτά τα δύο νουκλεοτίδια συνιστούν το 40% των βάσεων. Η βάση G είναι πάντοτε ίση με την C και, επομένως, το εναπομένον 60% πρέπει να είναι 30% G και 30% C.

4. Τίποτε, διότι οι κανόνες συμπληρωματικότητας δεν ισχύουν για μονόκλωνα μόρια νουκλεϊκών οξέων.

5. (α) TTGATC· (β) GTTCGA· (γ) ACGCGT· (δ) ATGGTA.

6. (α) [T] + [C] = 0,46· (β) [T] = 0,30, [C] = 0,24 και [A] + [G] = 0,46.

7. Σταθερή ζεύξη μέσω δεσμών υδρογόνου λαμβάνει χώρα μόνο μεταξύ των ζευγών GC και AT. Επιπλέον, δύο πουρίνες είναι πολύ μεγάλες για να χωρέσουν στο εσωτερικό της διπλής έλικας και δύο πυριμιδίνες είναι πολύ μικρές για να μπορέσουν να σχηματίσουν μεταξύ τους ζεύγος βάσεων.

8. Η θερμική ενέργεια προκαλεί την περιστροφή των αλυσίδων, η οποία διασπά τους δεσμούς υδρογόνου μεταξύ των ζευγών βάσεων, καθώς και τις δυνάμεις επιστοίβαξης μεταξύ βάσεων και κατ' αυτόν τον τρόπο προκαλεί τον διαχωρισμό των αλυσίδων.

9. Η πιθανότητα να εμφανιστεί οποιαδήποτε αλληλουχία είναι 4^{v}, όπου 4 είναι ο αριθμός νουκλεοτιδίων και *v* είναι το μήκος της αλληλουχίας. Η πιθανότητα να εμφανιστεί οποιαδήποτε αλληλουχία μήκους 15 βάσεων είναι $1/4^{15}$, ή 1/1.073.741.824. Συνεπώς, μια αλληλουχία 15 νουκλεοτιδίων θα ήταν πιθανό να εμφανιστεί τρεις φορές (3 δισεκατομμύρια × την πιθανότητα εμφάνισης). Η πιθανότητα εμφάνισης μιας αλληλουχίας 16 νουκλεοτιδίων είναι $1/4^{16}$, η οποία είναι ίση με 1 / 4.294.967.296. Μια τέτοια αλληλουχία δεν θα ήταν πιθανό να εμφανιστεί περισσότερες από μία φορές.

10. Το ένα άκρο ενός πολυμερούς νουκλεϊκού οξέος τελειώνει με μια ελεύθερη 5′-υδροξυλομάδα (ή με μια φωσφορική ομάδα εστεροποιημένη με την υδροξυλική ομάδα) και το άλλο άκρο έχει μια ελεύθερη 3′-υδροξυλομάδα. Επομένως, τα άκρα είναι διαφορετικά. Δύο αλυσίδες DNA μπορούν να σχηματίσουν μια διπλή έλικα μόνον όταν οι δύο αλυσίδες έχουν διαφορετικές κατευθύνσεις, δηλαδή έχουν αντίθετη πολικότητα.

11. Μολονότι οι μεμονωμένοι δεσμοί είναι ασθενείς, το πλήθος των χιλιάδων έως εκατομμυρίων τέτοιων δεσμών παρέχει μεγάλη σταθερότητα (η «ισχύς εν τη ενώσει»).

12. Θα υπήρχε ισχυρή άπωση φορτίων, προερχόμενη από τις φωσφορικές ομάδες. Αυτά τα φορτία πρέπει να αντισταθμιστούν με την προσθήκη κατιόντων.

13. Οι τρεις μορφές είναι το A-DNA, το B-DNA και το Z-DNA, με το B-DNA να είναι η συνηθέστερη μορφή. Υπάρχουν πολλές διαφορές (βλ. Πίνακα 4.2). Ορισμένες καίριες διαφορές είναι: το A-DNA και το B-DNA είναι δεξιόστροφα, ενώ το Z-DNA είναι αριστερόστροφο. Το A-DNA σχηματίζεται σε λιγότερο ενυδατωμένες συνθήκες από ό,τι το B-DNA. Η μορφή A είναι βραχύτερη και πλατύτερη της μορφής B.

14. $5{,}88 \times 10^3$ ζεύγη βάσεων.

15. Η διάμετρος του DNA είναι 20 Å· επειδή 1 Å = 0,1 nm, η διάμετρος είναι 2 nm. Επειδή 1 μm = 10^3 nm, το μήκος είναι 2×10^4 nm. Συνεπώς, η αξονική αναλογία είναι 1×10^4.

16. Εκμαγείο είναι η αλληλουχία του DNA ή RNA που κατευθύνει τη σύνθεση μιας συμπληρωματικής αλληλουχίας. Ο εκκινητής είναι το αρχικό τμήμα ενός πολυμερούς που πρόκειται να επεκταθεί κατά τη διάρκεια της επιμήκυνσης.

17. Κατά τη συντηρητική αντιγραφή, μετά από μία γενεά, τα μισά μόρια θα ήταν από ^{15}N-^{15}N και τα υπόλοιπα μισά από ^{14}N-^{14}N. Μετά από δύο γενεές, το ένα τέταρτο των μορίων θα ήταν ^{15}N-^{15}N και τα υπόλοιπα τρία τέταρτα ^{14}N-^{14}N. Κατά τη συντηρητική αντιγραφή δεν θα υπήρχαν υβριδικά μόρια ^{14}N-^{15}N.

18. Τα νουκλεοτίδια που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση του DNA έχουν το τριφωσφορικό οξύ προσδεδεμένο στην 5′-υδροξυλομάδα, με ελεύθερες τις 3′-υδροξυλομάδες. Τέτοια νουκλεοτίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνον για τη σύνθεση του DNA στην κατεύθυνση 5′ προς 3′.

19. (α) Τριτιωμένη θυμίνη ή τριτιωμένη θυμιδίνη. (β) dATP, dGTP, dCTP και dTTP σημασμένα με ^{32}P στο εσώτατο (α) άτομο φωσφόρου.

20. Τα μόρια στα τμήματα *α* και *β* δεν θα οδηγήσουν σε σύνθεση DNA διότι τους λείπει μια ομάδα 3′-OH (ένας εκκινητής). Το μόριο στο τμήμα *δ* έχει μια ελεύθερη 3′-OH στο άκρο του κάθε κλώνου, αλλά παραπέρα δεν έχει κλώνο-εκμαγείο. Σύνθεση DNA θα προκύψει μόνο από το μόριο του τμήματος *γ*.

21. Ένας ρετροϊός είναι ένας ιός ο οποίος ως γενετικό του υλικό έχει RNA. Εντούτοις, για την έκφραση των πληροφοριών πρέπει πρώτα να μετατραπεί σε DNA, μέσω μιας αντίδρασης η οποία καταλύεται από το ένζυμο αντίστροφη μεταγραφάση. Επομένως, τουλάχιστον αρχικά, η ροή των πληροφοριών είναι αντίθετη εκείνης ενός φυσιολογικού κυττάρου: RNA ⟶ DNA και όχι DNA ⟶ RNA.

22. Ως εκκινητής πρέπει να χρησιμοποιηθεί ένα ολιγονουκλεοτίδιο από δεοξυθυμιδυλικό. Το εκμαγείο πολυ-A επιβάλλει την ενσωμάτωση T· επομένως, στη δοκιμασία αυτή πρέπει να χρησιμοποιηθεί ραδιενεργός τριφωσφορική θυμιδίνη (σημασμένη στην *α*-φωσφορυλική ομάδα).

23. Η ριβονουκλεάση αποικοδομεί τον κλώνο του RNA, ένα βήμα απαραίτητο για τον σχηματισμό δίκλωνου DNA από ένα υβρίδιο DNA-RNA.

24. Επώαση ενός τμήματος του δείγματος με ριβονουκλεάση και ενός άλλου όμοιου τμήματος με δεοξυριβονουκλεάση. Να ελεγχθούν στη συνέχεια αυτά τα τμήματα που έχουν επωαστεί με νουκλεάσες ως προς τη μολυσματικότητά τους.

25. Η απαμίνωση αλλάζει το αρχικό ζεύγος βάσεων G · C σε ζεύγος G · U. Μετά από έναν κύκλο αντιγραφής, το ένα θυγατρικό δίκλωνο μόριο θα έχει το ζεύγος G · C, ενώ το άλλο το ζεύγος A · U. Μετά από δύο κύκλους αντιγραφής θα υπάρχουν δύο ζεύγη G · C, ένα ζεύγος A · U και ένα ζεύγος A · T.

26. (α) $4^8 = 65.536$. Στην ορολογία των υπολογιστών υπάρχουν 64 K 8-μερών DNA.

(β) Ένα bit καθορίζει δύο βάσεις (π.χ. A και C) και ένα δεύτερο bit καθορίζει τις άλλες δύο (G και T). Επομένως απαιτούνται δύο bit για να ορίσουν ένα νουκλεοτίδιο (ζεύγος βάσεων) στο DNA. Παραδείγματος χάριν, τα 00, 01, 10 και 11 κωδικεύουν A, C, G και T. Ένα οκταμερές αποθηκεύει 16 bit ($2^{16} = 65.536$), το γονιδίωμα της *E. coli* ($4{,}6 \times 10^6$ bp) αποθηκεύει $9{,}2 \times 10^6$ bit και το ανθρώπινο γονιδίωμα ($3{,}0 \times 10^9$ βάσεις) αποθηκεύει $6{,}0 \times 10^9$ bit γενετικής πληροφορίας.

(γ) 'Ενα USB Flash 2GB 2×10^9 bit. Ένας μεγάλος αριθμός οκταμερών αλληλουχιών μπορεί να αποθηκευθεί σε έναν τέτοιο USB Flash. Η αλληλουχία DNA της *E. coli* μπορεί να καταγραφεί όλη σε ένα και μόνο USB Flash των 2 gigabyte, ενώ απομένει και αρκετός χώρος για πολλές φωτογραφίες διακοπών. Θα χρειαζόσασταν τρία τέτοια USB Flash για να αποθηκεύσετε ολόκληρο το ανθρώπινο γονιδίωμα, αν και θα μπορούσατε να αγοράσετε ένα USB Flash 16B, προκειμένου να σας μείνει και πολύς χώρος για φωτογραφίες.

27. (α) Απαίτηση για τριφωσφορικούς δεοξυριβονουκλεοζίτες έναντι τριφωσφορικών ριβονουκλεοζιτών.

(β) Κατεύθυνση αντιγραφής 5′ ⟶ 3′ και για τις δύο.

(γ) Ημισυντηρητική αντιγραφή για την DNA πολυμεράση I, συντηρητική για την RNA πολυμεράση.

(δ) Η DNA πολυμεράση I χρειάζεται εκκινητή, ενώ η RNA πολυμεράση δεν χρειάζεται.

28. Η αλυσίδα-εκμαγείο έχει αλληλουχία συμπληρωματική με εκείνη του RNA μεταγράφου. Η κωδικεύουσα αλληλουχία έχει την ίδια αλληλουχία με εκείνη του RNA μεταγράφου – με εξαίρεση τις θυμίνες (T) που περιέχει στη θέση των ουρακιλών (U).

29. Το αγγελιαφόρο RNA κωδικεύει τις πληροφορίες οι οποίες, μετά τη μετάφραση, αποδίδουν μια πρωτεΐνη. Το ριβοσωματικό RNA είναι η καταλυτική συνιστώσα των ριβοσωμάτων, των μοριακών συμπλόκων τα οποία συνθέτουν τις πρωτεΐνες. Το μεταφορικό RNA είναι ένα προσαρμοστικό μόριο, ικανό να δεσμεύει ένα ειδικό αμινοξύ και να αναγνωρίζει ένα αντίστοιχο κωδικόνιο. Τα μόρια μεταφορικών RNA με προσδεμένα αμινοξέα αποτελούν υποστρώματα των ριβοσωμάτων.

30. Τρία νουκλεοτίδια κωδικεύουν ένα αμινοξύ· ο κώδικας είναι μη αλληλεπικαλυπτόμενος, δεν έχει σημεία στίξης, παρουσιάζει προσανατολισμό και είναι εκφυλισμένος.

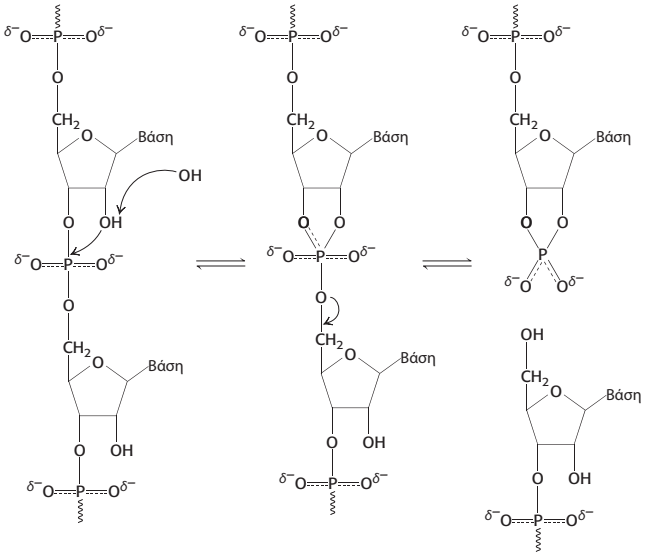
31. (α) 5′-UAACGGUACGAU-3′

(β) Leu-Pro-Ser-Asp-Trp-Met

(γ) Poly(Leu-Leu-Thr-Tyr)

32. Η ομάδα 2′-OH του RNA δρα ως ενδομοριακό πυρηνόφιλο αντιδραστήριο. Κατά την αλκαλική υδρόλυση του RNA σχηματίζει ένα 2′-3′ κυκλικό ενδιάμεσο.

33.



34. Η γονιδιακή έκφραση είναι η διεργασία της έκφρασης των πληροφοριών ενός γονιδίου στη λειτουργική τους μοριακή μορφή. Για πολλά γονίδια, η λειτουργική μορφή είναι ένα πρωτεϊνικό μόριο. Επομένως, η γονιδιακή έκφραση περιλαμβάνει μεταγραφή και μετάφραση.

35. Είναι μια νουκλεοτιδική αλληλουχία της οποίας οι βάσεις αντιπροσωπεύουν τα πλέον κοινά, αλλά όχι αναγκαστικά και τα μοναδικά μέλη της αλληλουχίας. Η ομόφωνη αλληλουχία μπορεί να εννοηθεί ως ο μέσος όρος πολλών παρόμοιων αλληλουχιών.

36. Η κορδυσεπίνη τερματίζει τη σύνθεση RNA. Μια αλυσίδα RNA που περιέχει κορδυσεπίνη δεν έχει άκρο με 3′-OH.

37. Η εκφύλιση του γενετικού κώδικα αναφέρεται στο γεγονός ότι τα περισσότερα αμινοξέα κωδικεύονται από περισσότερα του ενός κωδικόνια.

38. Εάν τα αμινοξέα κωδικεύονταν μόνον από 20 και όχι 64 κωδικόνια, τότε μια μετάλλαξη η οποία θα άλλαζε ένα κωδικόνιο θα κατέληγε σε μη νοηματικό κωδικόνιο και κατά πάσα πιθανότητα θα οδηγούσε στον τερματισμό της πρωτεϊνοσύνθεσης. Με την εκφύλιση, η αλλαγή ενός νουκλεοτιδίου μπορεί να δώσει ένα συνώνυμο κωδικόνιο ή ένα κωδικόνιο ενός αμινοξέος με παρόμοιες χημικές ιδιότητες.

39. (α) 2, 4, 8· (β) 1, 6, 10· (γ) 3, 5, 7, 9.

40. (α) 3· (β) 6· (γ) 2· (δ) 5· (ε) 7· (στ) 1· (ζ) 4.

41. Επώαση με RNA πολυμεράση και UTP, ATP και CTP οδήγησε στη σύνθεση πολυ(UAC). Όταν η GTP αντικατέστησε την CTP, συντέθηκε μόνο πολυ(GUA).

42. Ένα πεπτίδιο που τελειώνει με Lys (το UGA είναι κωδικόνιο τερματισμού), ένα δεύτερο που περιέχει -Asn-Glu και ένα τρίτο -Met-Arg-.

43. Phe-Cys-His-Val-Ala-Ala

44. Η ανακατανομή εξωνίων είναι μια μοριακή διεργασία η οποία μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό νέων πρωτεϊνών μέσω της αναδιάταξης εξωνίων εντός των γονιδίων. Επειδή πολλά εξώνια κωδικεύουν λειτουργικές δομικές περιοχές, η ανακατανομή εξωνίων είναι ένα ταχύ και αποτελεσματικό μέσο δημιουργίας νέων γονιδίων.

45. Η εναλλακτική συρραφή επιτρέπει σε ένα γονίδιο να κωδικεύει αρκετές διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες πρωτεΐνες.

46. Είναι προφανές ότι ο γενετικός κώδικας και τα βιοχημικά μέσα ερμηνείας του είναι κοινά ακόμη και στις πολύ απομακρυσμένες (Σ.τ.Μ.: φυλογενετικά) μορφές ζωής. Αυτό επίσης αποτελεί μαρτυρία περί του ενιαίου της ζωής· ότι δηλαδή όλη η ζωή προέκυψε από έναν κοινό πρόγονο.

47. (α) Ένα κωδικόνιο λυσίνης δεν μπορεί να αλλάξει προς ένα κωδικόνιο ασπαραγινικού μέσω της μετάλλαξης ενός και μόνο νουκλεοτιδίου. (β) Arg, Asn, Gln, Glu, Ile, Met, ή Thr.

48. Ο γενετικός κώδικας είναι εκφυλισμένος. Τα δεκαοκτώ από τα είκοσι αμινοξέα κωδικεύονται από περισσότερα του ενός κωδικόνια. Επομένως, πολλές από τις αλλαγές νουκλεοτιδίων (ιδιαίτερα στην τρίτη θέση κάθε κωδικονίου) δεν προκαλούν αλλαγή στο κωδικευόμενο αμινοξύ. Μεταλλάξεις που οδηγούν σε διαφορετικό αμινοξύ είναι συνήθως πιο βλαβερές από τις άλλες και επομένως υπόκεινται σε πιο αυστηρές συνθήκες επιλογής.

49. Τα ζεύγη βάσεων GC σχηματίζουν τρεις δεσμούς υδρογόνου, ενώ τα ζεύγη βάσεων AT δύο. Επομένως, η μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε GC συνεπάγεται περισσότερους δεσμούς υδρογόνου και μεγαλύτερη σταθερότητα της έλικας.

50. Η τιμή C_0t αντιστοιχεί ουσιαστικά στην πολυπλοκότητα της αλληλουχίας DNA – με άλλα λόγια πόσο περισσότερο χρόνο θα χρειαστεί μια αλληλουχία DNA προκειμένου να βρει τον συμπληρωματικό της κλώνο και να σχηματίσει μια διπλή έλικα. Όσο πολυπλοκότερο είναι ένα μόριο DNA τόσο αργότερα αναδιατάσσεται προς σχηματισμό διπλής έλικας.

Κεφάλαιο 5

1. Η Taq είναι η DNA πολυμεράση ενός θερμοφιλικού βακτηρίου που διαβιώνει σε θερμοπηγές. Συνεπώς, είναι θερμοσταθερή και μπορεί να αντέξει τις υψηλές θερμοκρασίες που απαιτούνται στην PCR, χωρίς να υποστεί μετουσίωση. Έτσι, δεν είναι απαραίτητο να προστίθεται στην αντίδραση πριν από κάθε κύκλο.

2. Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το cDNA της ωολευκωματίνης. Η *E. coli* δεν έχει μηχανισμό συρραφής του πρωτογενούς μεταγραφικού προϊόντος που προκύπτει από το γονιδιωματικό DNA.

3. Η παρουσία των αλληλουχιών *Alu*I ανέρχεται, κατά μέσον όρο, σε $(1/4)^4$, ή 1/256, διότι η πιθανότητα της οποιασδήποτε βάσης να είναι στην οποιαδήποτε θέση είναι 1/4 και υπάρχουν 4 θέσεις. Με την ίδια λογική, η παρουσία αλληλουχιών *Not*I

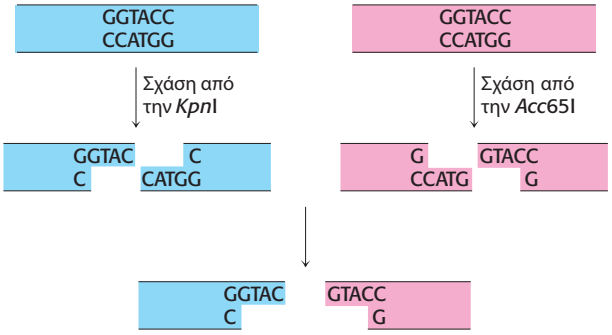
είναι $(1/4)^8$, ή 1/65.536. Επομένως, το μέσο προϊόν της πέψης *Alu*I έχει μήκος ~ 250 ζεύγη βάσεων (0,25 kb), ενώ εκείνο της πέψης *Not*I έχει μήκος ~ 66.000 ζεύγη βάσεων (66 kb).

4. Η ενίσχυση μέσω PCR παρακωλύεται έντονα από την παρουσία στο εκμαγείο περιοχών εμπλουτισμένων σε G–C. Τα εκμαγεία αυτά, λόγω των υψηλών θερμοκρασιών τήξης τους, δεν αποδιατάσσονται εύκολα, παρεμποδίζοντας έτσι την έναρξη ενός κύκλου εκκίνησης. Επιπλέον, οι άκαμπτες δευτεροταγείς δομές παρεμποδίζουν τη διέλευση της DNA πολυμεράσης κατά μήκος του κλώνου-εκμαγείου κατά το στάδιο της επιμήκυνσης.

5. Όχι, διότι τα περισσότερα ανθρώπινα γονίδια έχουν μήκος μεγαλύτερο των 4 kb. Ένα τέτοιο θραύσμα θα περιείχε ένα μικρό μόνο τμήμα ενός πλήρους γονιδίου.

6. Το αποτύπωμα κατά Southern σε ένα παρασκεύασμα πέψης με *Mst*II θα μπορούσε να διαφοροποιήσει το φυσιολογικό από το μεταλλαγμένο γονίδιο. Η απώλεια της θέσης περιορισμού θα οδηγούσε στην αντικατάσταση των δύο θραυσμάτων που ανιχνεύονται με το αποτύπωμα Southern από ένα μεγαλύτερο θραύσμα. Ένα τέτοιο εύρημα δεν θα αποδείκνυε ότι η αλληλουχία GTG έχει αντικατασταθεί από GAG. Άλλες αλλαγές στην θέση περιορισμού θα μπορούσαν να οδηγήσουν στο ίδιο αποτέλεσμα.

7. Μολονότι τα δύο ένζυμα τέμνουν τις ίδιες θέσεις αναγνώρισης, το καθένα διασπά διαφορετικούς δεσμούς εντός της αλληλουχίας των 6 ζ.β. Η σχάση από την *Kpn*I οδηγεί σε μια προεξοχή στον κλώνο 3′, ενώ η σχάση από την *Acc*65I δίνει μια προεξοχή στον κλώνο 5′. Αυτά τα κολλώδη άκρα δεν αλληλεπικαλύπτονται.



Ασύμβατα κολλώδη άκρα

8. Μια απλή στρατηγική για τη δημιουργία πολλών μεταλλάξεων είναι η σύνθεση ενός εκφυλισμένου συνόλου από κασέτες χρησιμοποιώντας μείγμα ενεργοποιημένων νουκλεοτιδίων σε συγκεκριμένους χρόνους κατά τη σύνθεση των ολιγονουκλεοτιδίων. Ας υποτεθεί ότι μια κωδική περιοχή μήκους 30 bp αρχίζει με GTT, το οποίο κωδικεύει βαλίνη. Αν χρησιμοποιηθεί μείγμα και των τεσσάρων νουκλεοτιδίων στον πρώτο και δεύτερο κύκλο σύνθεσης, το αποτέλεσμα είναι τα ολιγονουκλεοτίδια να αρχίζουν με την αλληλουχία XYT (όπου X και Y σημαίνει A, C, G ή T). Αυτές οι 16 διαφορετικές εκδοχές ολιγονουλεοτιδίων κωδικεύουν πρωτεΐνες που περιέχουν στην πρώτη θέση είτε Phe, Leu, Ile, Val, Ser, Pro, Thr, Ala, Tyr, His, Asn, Asp, Cys, Arg ή Gly. Αντίστοιχα, μπορούν να κατασκευαστούν εκφυλισμένες κασέτες όπου έχουν τροποποιηθεί συγχρόνως δύο ή περισσότερα κωδικόνια.

9. Επειδή σε μια αντίδραση PCR μπορεί να ενισχυθεί ακόμη και ένα μοναδικό μόριο DNA, οφείλουμε να είμαστε επιφυλακτικοί σχετικά με τις ανακοινώσεις απομόνωσης αρχαίου DNA. Η αλληλουχία του DNA πρέπει να προσδιοριστεί. Μοιάζει η αλληλουχία με ανθρώπινο, βακτηριακό ή μυκητιακό DNA; Αν αυτό είναι αλήθεια, μάλλον πρόκειται για πρόσμειξη. Μοιάζει με DNA πτηνών ή κροκοδείλων; Αυτή η αλληλουχική ομοιότητα θα ενίσχυε την πιθανότητα να πρόκειται για DNA δεινοσαύρων, διότι τα είδη αυτά είναι εξελικτικά συγγενέστερα με τους δεινοσαύρους.

10. Εφόσον το N μπορεί να είναι οποιαδήποτε από τις τέσσερις βάσεις, η παρουσία του τρινουκλεοτιδίου NGG θα συμβαίνει με συχνότητα $\frac{4}{4} \times \frac{1}{4} \times \frac{1}{4}$ ή μία φορά κάθε 16 βάσεις κατά μέσο όρο.

11. Εφόσον οι αλληλουχίες PAM απαιτούνται καθοδικά μιας συγκεκριμένης θέσης-στόχου, οι μεταλλαγμένες μορφές του Cas9 που αναγνωρίζουν διαφορετικά PAM θα αύξαναν την πιθανότητα σύνθεσης ενός sgRNA που θα αναγνώριζε μια συγκεκριμένη αλληλουχία-στόχο.

12. Σε υψηλές θερμοκρασίες υβριδισμού, ο εκκινητής και ο στόχος σταθεροποιούνται μόνον στα τμήματα που ταυτίζονται απόλυτα (ή σχεδόν απόλυτα), διότι όλες (ή οι περισσότερες) οι βάσεις πρέπει να βρουν σωστούς εταίρους προκειμένου να σταθεροποιηθεί η έλικα εκκινητή-στόχου. Όσο μειώνεται η θερμοκρασία, η έλικα ανέχεται περισσότερα λάθη στη ζεύξη βάσεων· επομένως, είναι πιθανό η ενίσχυση να παράγει και γονίδια μικρότερης αλληλουχιακής ομοιότητας. Σχετικά με το γονίδιο της ζύμης, πρέπει να συνθέσετε εκκινητές που αντιστοιχούν στα άκρα του γονιδίου και μετά να χρησιμοποιήσετε αυτούς τους εκκινητές και ανθρώπινο DNA ως στόχο. Εάν δεν παραχθεί προϊόν σε θερμοκρασία 54°C, τότε το ανθρώπινο γονίδιο διαφέρει από το γονίδιο της ζύμης, όμως μπορεί να υπάρχει ένα αντίστοιχο γονίδιο. Να επαναλάβετε το πείραμα σε χαμηλότερη θερμοκρασία υβριδισμού.

13. Να πραγματοποιήσετε την πέψη γονιδιωματικού DNA με ένα περιοριστικό ένζυμο και να επιλέξετε το τμήμα που περιέχει τη γνωστή αλληλουχία. Να κυκλοποιήσετε το τμήμα αυτό. Μετά να πραγματοποιήσετε αντίδραση PCR, χρησιμοποιώντας ένα ζεύγος εκκινητές οι οποίοι χρησιμεύουν ως εκμαγείο μακριά από το DNA της γνωστής αλληλουχίας.

14. Η κωδικευόμενη πρωτεΐνη περιέχει τέσσερις επαναλήψεις μιας συγκεκριμένης αλληλουχίας.

15. Χρησιμοποιήστε χημική σύνθεση ή την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης προκειμένου να παρασκευάσετε ιχνηλάτες υβριδοποίησης οι οποίοι να είναι συμπληρωματικοί προς τα δύο άκρα του γνωστού (ήδη απομονωμένου) θραύσματος DNA. Εξετάστε κλώνους της βιβλιοθήκης οι οποίοι αντιπροσωπεύουν θραύσματα DNA χρησιμοποιώντας τους δύο ιχνηλάτες υβριδοποίησης. Επιλέξτε εκείνους τους κλώνους οι οποίοι υβριδοποιούνται με τον έναν ιχνηλάτη, αλλά όχι με τον δεύτερο· τέτοιοι κλώνοι είναι πιθανό να περιέχουν το ένα άκρο του γνωστού θραύσματος μαζί με τη γειτονική του περιοχή στο συγκεκριμένο χρωμόσωμα.

16. Το κωδικόνιο ή τα κωδικόνια του κάθε αμινοξέος μπορούν να χρησιμοποιηθούν προκειμένου να προσδιοριστεί ο αριθμός των πιθανών νουκλεοτιδικών αλληλουχιών οι οποίες θα κωδικεύουν την αλληλουχία του κάθε πεπτιδίου (βλ. Πίνακα 4.5):

Ala–Met–Ser–Leu–Pro–Trp:
$4 \times 1 \times 6 \times 6 \times 4 \times 1$ = συνολικά 576 αλληλουχίες
Gly–Trp–Asp–Met–His–Lys:
$4 \times 1 \times 2 \times 1 \times 2 \times 2$ = συνολικά 32 αλληλουχίες
Cys–Val–Trp–Asn–Lys–Ile:
$2 \times 4 \times 1 \times 2 \times 2 \times 3$ = συνολικά 96 αλληλουχίες
Arg–Ser–Met–Leu–Gln–Asn:
$6 \times 6 \times 1 \times 6 \times 2 \times 2$ = συνολικά 864 αλληλουχίες

Η ομάδα των μορίων DNA τα οποία κωδικεύουν το πεπτίδιο Gly-Trp-Asp-Met-His-Lys είναι η ιδανικότερη για τον σχεδιασμό ενός ιχνηλάτη, επειδή περιλαμβάνει συνολικά μόνον 32 ολιγονουκλεοτίδια.

17. Εντός του είδους του και μόνο, ο κάθε σκύλος εμφανίζει μια τεράστια ποικιλία σχετικά με το σωματικό μέγεθος και σημαντική ποικιλομορφία σχετικά με άλλα φυσικά χαρακτηριστικά. Συνεπώς, η ατομική ανάλυση του γονιδιώματος του κάθε σκύλου θα δώσει πολύτιμα στοιχεία σε σχέση με τα γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα για την ποικιλομορφία εντός ενός είδους.

18. Βάσει του συγκριτικού γονιδιωματικού χάρτη ο οποίος παρουσιάζεται στην Εικόνα 5.30, η περιοχή με τη μεγαλύτερη επικάλυψη με το ανθρώπινο χρωμόσωμα 20 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 2 του ποντικού.

19. T_m είναι η θερμοκρασία τήξης μιας διπλής έλικας νουκλεϊκού οξέος. Εάν οι θερμοκρασίες τήξης των εκκινητών διαφέρουν πολύ απ' αυτήν, τότε το ποσοστό υβριδοποίησης με το DNA-στόχο θα διαφέρει κατά τη φάση αναδιάταξης, γεγονός που θα οδηγούσε σε διαφορική αντιγραφή των δύο αλυσίδων.

20. Η προσεκτική σύγκριση των αλληλουχιών αποκαλύπτει ότι στο άκρο 3′ των δύο εκκινητών υπάρχει μια περιοχή συμπληρωματικότητας μήκους 7 ζ.β.:

5′-GGATCGATG**CTCGCGA**-3′
3′-**GAGCGCT**GGGCTAGGA-5′

Σε ένα πείραμα PCR, πιθανώς οι εκκινητές αυτοί θα αναδιατάσσονταν μεταξύ τους εμποδίζοντας την αλληλεπίδρασή τους με το εκμαγείο DNA. Κατά τη σύνθεση του DNA από την πολυμεράση, ο κάθε εκκινητής θα λειτουργούσε ως εκμαγείο για τον άλλον εκκινητή, γεγονός που θα οδηγούσε στην ενίσχυση μιας αλληλουχίας μήκους 25 ζ.β. η οποία θα αντιστοιχούσε στους αλληλεπικαλυπτόμενους εκκινητές.

21. Μια μετάλλαξη στο άτομο Β τροποποίησε ένα από τα αλληλόμορφα γονίδια του *X*, ενώ το άλλο παρέμεινε άθικτο. Το γεγονός ότι το μεταλλαγμένο γονίδιο είναι μικρότερο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι έχουμε μια απάλειψη στο ένα αντίγραφο του γονιδίου. Το μοναδικό λειτουργικό γονίδιο μεταγράφεται και μεταφράζεται, και προφανώς παράγει αρκετή πρωτεΐνη για να διατηρήσει το άτομο ασυμπτωματικό.

Το άτομο Γ έχει μόνον τη μικρότερη μορφή του γονιδίου. Αυτό το γονίδιο ούτε μεταγράφεται (αρνητική αποτύπωση northern) ούτε μεταφράζεται (αρνητική ανοσοαποτύπωση).

Το άτομο Δ έχει κανονικό γονίδιο, αλλά δεν εμφανίζει RNA ή πρωτεΐνη. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη του προαγωγέα που παρεμποδίζει τη μεταγραφή.

Το άτομο Ε έχει κανονικό γονίδιο που μεταγράφεται, αλλά δεν παράγει πρωτεΐνη, και αυτό δηλώνει ότι κάποια μετάλλαξη αναστέλλει τη μετάφραση. Υπάρχει πλήθος πιθανών εξηγήσεων, που περιλαμβάνουν και μια μετάλλαξη η οποία προσέθεσε ένα πρώιμο κωδικόνιο τερματισμού στο mRNA.

Το άτομο ΣΤ έχει κανονική ποσότητα πρωτεΐνης· παρ' όλα αυτά εμφανίζει μεταβολικό πρόβλημα. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει ότι η μετάλλαξη τροποποιεί τη δραστικότητα της πρωτεΐνης. Παραδείγματος χάριν, μια μετάλλαξη που περιορίζει τις δυνατότητες του ενεργού κέντρου του ενζύμου Y.

22. Chongqing: κατάλοιπο 2, L ⟶ R, CTG ⟶ CGG
Καράτσι: κατάλοιπο 5, A ⟶ P, GCC ⟶ CCC
Ποταμός Swan: κατάλοιπο 6, D ⟶ G, GAC ⟶ GGC

23. Το συγκεκριμένο άτομο είναι ετερόζυγο για τη συγκεκριμένη μετάλλαξη: το ένα αλληλόμορφο είναι άγριου τύπου, ενώ το άλλο φέρει μια σημειακή μετάλλαξη στη θέση αυτή. Και τα δύο γονίδια ενισχύονται κατά την αντίδραση της PCR, οδηγώντας στην εμφάνιση της «διπλής κορυφής» στο χρωματογράφημα του προσδιορισμού της αλληλουχίας.

Κεφάλαιο 6

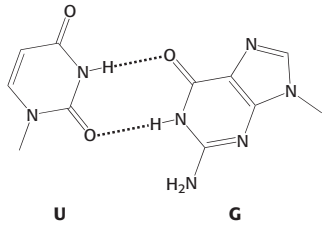
1. Υπάρχουν 27 ταυτότητες (τονίζονται με κίτρινο) και δύο κενά για βαθμό 220. Οι δύο αλληλουχίες είναι ταυτόσημες κατά περίπου 27%. Δύο αλληλουχίες που είναι ταυτόσημες κατά 27%, σε στοίχιση 100 καταλοίπων περίπου σημαίνει ότι πιθανώς οι δύο αυτές πρωτεΐνες σχετίζονται εξελικτικά και είναι όμοιες δομικά.

```
WYLGKITRMDAEVLLKKPTVRDGHFLVTQCESSPGEF
WYFGKITRRESERLLLNPENPRGTFLVRESETTKGAY
SISVRFGDSVQ-----HFKVLRDQNGKYYLWAVK-FN
CLSVSDFDNAKGLNVKHYKIRKLDSGGFYITSRTQFS
SLNELVAYHRTASVSRTHTILLSDMNV
SSLQQLVAYYSKHADGLCHRLTNV
```

2. Πιθανώς σχετίζονται με αποκλίνουσα εξέλιξη, διότι η τριδιάστατη δομή είναι περισσότερο συντηρημένη από ό,τι είναι η ταυτότητα των αλληλουχιών.

3. (α) Βαθμός ταυτότητας = –25· βαθμός Blosum = 14· (β) Βαθμός ταυτότητας = 15· βαθμός Blosum = 3.

4. U. Μια πιθανή δομή:



5. Υπάρχουν 4^{40}, ή $1{,}2 \times 10^{24}$ διαφορετικά μόρια. Κάθε μόριο έχει μάζα $2{,}2 \times 10^{-20}$, διότι 1 mol πολυμερούς έχει μάζα 330 g/mol^{-1} × 40, και υπάρχουν $6{,}02 \times 10^{23}$ μόρια ανά mol. Επομένως θα απαιτούνται 26,4 kg RNA.

6. Επειδή η τριδιάστατη δομή σχετίζεται στενότερα με τη λειτουργία από ό,τι η αλληλουχία, η τριτοταγής δομή εξελικτικά είναι πιο συντηρημένη από ό,τι η πρωτοταγής. Με άλλα λόγια, η λειτουργία των πρωτεϊνών είναι το πιο σημαντικό χαρακτηριστικό και εξαρτάται από τη δομή. Επομένως, η δομή πρέπει

να συντηρείται αλλά όχι αναγκαστικά και μια ειδική αλληλουχία αμινοξέων.

7. Ο βαθμός αντιστοίχισης των αλληλουχιών (1) και (2) είναι $6 \times 10 = 60$. Πολλές απαντήσεις είναι δυνατές, ανάλογα με τις τυχαία αναδιαταγμένες αλληλουχίες. Ένα πιθανό αποτέλεσμα είναι:

Ανακατεμένη αλληλουχία:	(2) TKADKAGEYL
Αντιστοίχιση:	(1) ASNFLDKAGK (2) TKADKAGEYL

Ο βαθμός αντιστοίχισης είναι $4 \times 10 = 40$.

8. (α) Είναι σχεδόν βέβαιο ότι έχουν αποκλίνει από έναν κοινό πρόγονο. (β) Σχεδόν βέβαια έχουν αποκλίνει από έναν κοινό πρόγονο. (γ) Μπορεί να έχουν αποκλίνει από έναν κοινό πρόγονο, αλλά η αντιστοίχιση της αλληλουχίας ίσως να μη δώσει υποστηρικτικά στοιχεία. (δ) Ίσως να έχουν αποκλίνει από έναν κοινό πρόγονο, αλλά η αντιστοίχιση της αλληλουχίας είναι απίθανο να μας δώσει υποστηρικτικά στοιχεία.

9. Η αντικατάσταση των αμινοξέων κυστεΐνης, γλυκίνης και προλίνης δεν δίνει ποτέ θετικό βαθμό. Καθένα από τα κατάλοιπα αυτά εμφανίζει διαφορετικές ιδιότητες από τα υπόλοιπα 19 αμινοξέα: η κυστεΐνη είναι το μοναδικό αμινοξύ το οποίο είναι ικανό να σχηματίζει δισουλφιδικούς δεσμούς, η γλυκίνη είναι το μοναδικό αμινοξύ που δεν περιέχει πλευρική αλυσίδα και είναι εξαιρετικά εύκαμπτο, και η προλίνη είναι το μοναδικό αμινοξύ που είναι εξαιρετικά περιορισμένο, λόγω της σύνδεσης της πλευρικής του αλυσίδας με το άτομο αζώτου της αμίνης του.

10. Με δεδομένη ταυτότητα αλληλουχίας κατά 65%, η πρωτεΐνη Α είναι σαφώς ομόλογη της πρωτεΐνης Β, και έτσι οι πρωτεΐνες Α και Β αναμένεται να έχουν παρόμοιες τριδιάστατες δομές. Ομοίως, με δεδομένη ταυτότητα αλληλουχίας κατά 55%, οι πρωτεΐνες Β και Γ αναμένεται επίσης να έχουν πολύ όμοιες τριδιάστατες δομές. Επομένως, και οι πρωτεΐνες Α και Γ πιθανότατα έχουν παρόμοιες δομές, μολονότι έχουν ταυτότητα σε επίπεδο αλληλουχίας μόλις 15%.

11. Προκειμένου να ανιχνευθούν ζεύγη καταλοίπων με συσχετιζόμενες μεταλλάξεις, στις αλληλουχίες αυτές πρέπει να υπάρχει ποικιλομορφία. Εάν στη στοίχιση υπερεκπροσωπούνται στενά συγγενικοί οργανισμοί, τότε μπορεί να μην υπάρχουν επαρκείς αλλαγές στις αλληλουχίες τους, ώστε να επιτρέψουν την ταυτοποίηση δυνητικών σχημάτων ζεύξης των βάσεων.

12. Αφού επιλεγούν τα μόρια RNA και υποβληθούν σε αντίστροφη μεταγραφή, πραγματοποιείται αντίδραση PCR, προκειμένου να εισαχθούν επιπλέον μεταλλάξεις σ' αυτούς τους κλώνους. Η χρήση αυτής της επιρρεπούς σε σφάλματα θερμοσταθερής πολυμεράσης κατά το στάδιο της ενίσχυσης θα αύξανε την αποδοτικότητα αυτής της τυχαίας μεταλλαξιγένεσης.

13. Το αρχικό σύνολο μορίων RNA τα οποία χρησιμοποιούνται σε πειράματα μοριακής εξέλιξης είναι κατά κανόνα πολύ μικρότερο από τον συνολικό αριθμό των πιθανών αλληλουχιών. Επομένως, δεν είναι πιθανό να εκπροσωπούνται οι καλύτερες δυνατές αλληλουχίες RNA στην αρχική ομάδα των ολιγονουκλεοτιδίων. Η μεταλλαξιγένεση των αρχικά επιλεχθέντων μορίων RNA επιτρέπει τη διαρκή βελτίωση αυτών των αλληλουχιών προς τις επιθυμητές ιδιότητες.

14. Ταυτόσημες σε ποσοστό 44%.

Κεφάλαιο 7

1. Η φάλαινα κολυμπά μεγάλες αποστάσεις μεταξύ των αναπνοών. Μια υψηλή συγκέντρωση της μυοσφαιρίνης στους μυς της φάλαινας διατηρεί μια άμεση παροχή οξυγόνου για τους μυς μεταξύ των αναπνοών.

2. (α) $2{,}96 \times 10^{-11}$ g

(β) $2{,}74 \times 10^{8}$ μόρια

(γ) Όχι. Σε ένα ερυθροκύτταρο θα μπορούσαν να υπάρχουν $3{,}17 \times 10^{8}$ μόρια αιμοσφαιρίνης εάν αυτά ήταν συσκευασμένα σε μια κρυσταλλική συστοιχία ενός κυβικού πλέγματος. Ως εκ τούτου, η πραγματική πυκνότητα συσκευασίας είναι περίπου το 84% της μέγιστης δυνατής.

3. 2,65 g (ή $4{,}75 \times 10^{-2}$ mol) Fe

4. (α) Στους ανθρώπους, $1{,}44 \times 10^{-2}$ g ($4{,}49 \times 10^{-4}$ mol) O_2 ανά χιλιόγραμμο μυϊκής μάζας. Στη φάλαινα φυσητήρα, 0,144 g ($4{,}49 \times 10^{-3}$ mol) O_2 ανά χιλιόγραμμο. (β) 128:1.

5. Το pK_a είναι (α) μειωμένο· (β) αυξημένο· (γ) αυξημένο.

6. Η δεοξυ-HbA περιέχει μια συμπληρωματική θέση, και έτσι μπορεί να προστεθεί σε μια ίνα της δεοξυ-HbS. Η ίνα δεν μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω, διότι το τελικό μόριο δεοξυ-HbA στερείται μιας κολλώδους κηλίδας.

7. 62,7% χωρητικότητα μεταφοράς οξυγόνου.

8. Η μυοσφαιρίνη δεν παρουσιάζει φαινόμενο Bohr. Οι αλληλεπιδράσεις που ευθύνονται για το φαινόμενο Bohr στην αιμοσφαιρίνη εξαρτώνται από μια τετραμερή δομή. Η μυοσφαιρίνη, αντιθέτως, είναι μονομερές.

9. Μια υψηλότερη συγκέντρωση BPG θα μετατόπιζε την καμπύλη δέσμευσης του οξυγόνου προς τα δεξιά, προκαλώντας έτσι μια αύξηση στην P50. Με τη σειρά της, η μεγαλύτερη τιμή της P50 θα προωθούσε τη διάσταση του οξυγόνου στους ιστούς και άρα θα επέφερε μια αύξηση στο ποσοστό του οξυγόνου που απελευθερώνεται σε αυτούς.

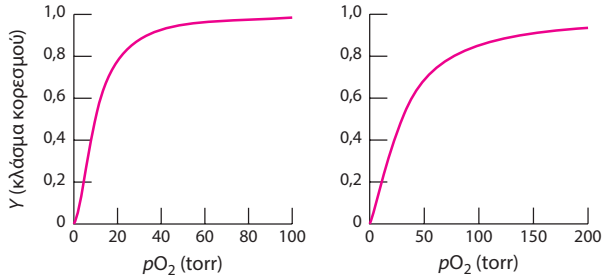
10. (α) Η μετάγγιση αυξάνει τον αριθμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, γεγονός που με τη σειρά του αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς του οξυγόνου στο αίμα, και άρα επιτρέπει στον αθλητή να διατηρήσει την προσπάθειά του περισσότερο. (β) Το BPG σταθεροποιεί την κατάσταση T της αιμοσφαρίνης, γεγονός που οδηγεί σε μια πιο αποτελεσματική απελευθέρωση του οξυγόνου. Εάν εκλείψει το BPG, το οξυγόνο δεν θα απελευθερωθεί παρόλο που τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν περισσότερο οξυγόνο.

11. Η πρόσδεση του οξυγόνου φαίνεται να προκαλεί τη μετακίνηση των ιόντων χαλκού και των συνδεδεμένων προσδεμάτων ιστιδίνης ώστε να πλησιάσουν το ένα με το άλλο, και ως εκ τούτου επίσης τη μετακίνηση των ελίκων στις οποίες είναι προσκολλημένες οι ιστιδίνες (κατά παρόμοιο τρόπο με την αλλαγή στερεοδιάταξης στην αιμοσφαιρίνη).

12. Η τροποποιημένη αιμοσφαιρίνη δεν πρέπει να δείχνει συνεργειακότητα. Αν και σε διάλυμα το ιμιδαζόλιο θα προσδένεται στον σίδηρο της αίμης (στη θέση της ιστιδίνης) και θα διευκολύνει την πρόσδεση του οξυγόνου, το ιμιδαζόλιο στερείται την κρίσιμη σύνδεση στη συγκεκριμένη *α*-έλικα που πρέπει να μετακινηθεί έτσι ώστε να μεταβιβάσει την αλλαγή στη στερεοδιάταξη.

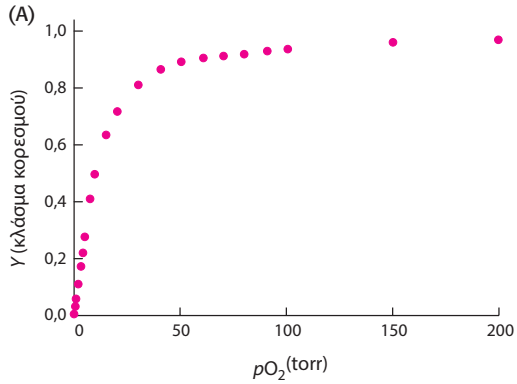
13. Η πενταφωσφορική ινοσιτόλη (γ) είναι πολύ ανιοντική, μοιάζει πολύ με το 2,3-διφωσφογλυκερικό.

14. (α) (β)

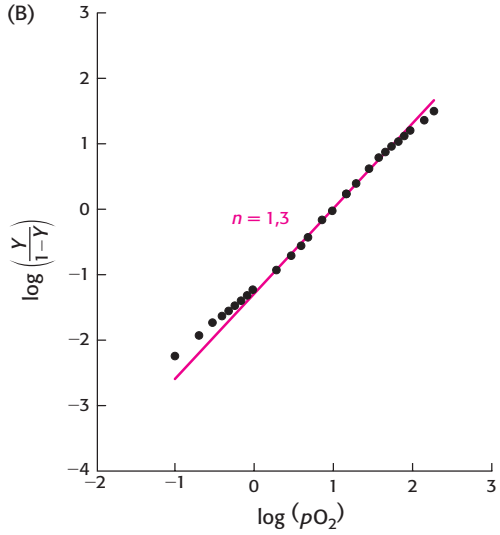


15. Η απελευθέρωση του οξέος θα μειώσει το pH. Το χαμηλό pH προάγει τη διάσταση του οξυγόνου στους ιστούς. Εντούτοις, η αυξημένη απελευθέρωση του οξυγόνου στους ιστούς θα αυξήσει τη συγκέντρωση της δεοξυ-Hb, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα να δρεπανωθούν τα κύτταρα.

16. (α) $Y = 0{,}5$ όταν $pO_2 = 10$ torr. Το διάγραμμα του Y σε συνάρτηση με την pO_2 φαίνεται να δείχνει μικρή ή καμία συνεργειακότητα.



(β) Το διάγραμμα Hill δείχνει ελάχιστη συνεργειακότητα με $n = 1{,}3$ στην κεντρική περιοχή.



(γ) Τα δεοξυ-διμερή της αιμοσφαιρίνης της λάμπραινας θα μπορούσαν να έχουν μικρότερη συγγένεια για το οξυγόνο από ό,τι έχουν τα μονομερή. Εάν η πρόσδεση του πρώτου ατόμου οξυγόνου σε ένα διμερές προξενεί διάσταση του διμερούς για να προκύψουν δύο μονομερή, τότε η διεργασία θα ήταν συνεργειακή. Σ' αυτόν τον μηχανισμό, η πρόσδεση του οξυγόνου σε κάθε μονομερές θα ήταν ευκολότερη από την πρόσδεση του οξυγόνου σε ένα δεοξυ-διμερές.

17. (α) 2· (β) 4· (γ) 2· (δ) 1.

18. Οι ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις του BPG και της αιμοσφαιρίνης θα αποδυναμωθούν από τον συναγωνισμό με μόρια ύδατος. Η κατάσταση T δεν θα σταθεροποιηθεί.

19. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη περιέχει δύο αλυσίδες α και δύο αλυσίδες γ. Στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, η αύξηση στα επίπεδα της αλυσίδας γ παρέχει μια εναλλακτική για τη μεταλλαγμένη αλυσίδα β. Έτσι, αυξάνοντας την έκφραση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, η υδροξυουρία μειώνει την πιθανότητα σχηματισμού αδιάλυτων συσσωματωμάτων αιμοσφαιρίνης.

Κεφάλαιο 8

1. Αύξηση ταχύτητας και εξειδίκευση υποστρώματος.

2. Έναν συμπαράγοντα.

3. Συνένζυμα και μέταλλα.

4. Οι βιταμίνες μετατρέπονται σε συνένζυμα.

5. Το ενεργό κέντρο είναι μια τριδιάστατη εσοχή ή σχισμή· καταλαμβάνει μικρό μόνο μέρος από τον συνολικό όγκο του ενζύμου. Τα ενεργά κέντρα είναι μοναδικά μικροπεριβάλλοντα. Ένα υπόστρωμα προσδένεται στο ενεργό κέντρο με πολλαπλές ασθενείς αλληλεπιδράσεις. Η εξειδίκευση του ενεργού κέντρου εξαρτάται από την επακριβώς καθορισμένη δομή του.

6. Τα ένζυμα διευκολύνουν τον σχηματισμό της μεταβατικής κατάστασης.

7. Η περίπλοκη τριδιάστατη δομή των πρωτεϊνών επιτρέπει την κατασκευή των ενεργών κέντρων τα οποία θα αναγνωρίζουν μόνον ειδικά υποστρώματα.

8. (α) 4· (β) 7· (γ) 8· (δ) 3· (ε) 9· (στ) 10· (ζ) 5· (η) 1· (θ) 2· (ι) 6.

9. Η ενέργεια που απαιτείται για να φθάσει το ένζυμο και τα υποστρώματα στη μεταβατική κατάσταση (η ενέργεια ενεργοποίησης) επιστρέφεται όταν η μεταβατική κατάσταση προχωρεί σε προϊόντα.

10. Στη γραφική παράσταση A το προϊόν είναι πιο σταθερό από το υπόστρωμα· συνεπώς η ΔG είναι αρνητική και η αντίδραση είναι εξώεργη. Στη γραφική παράσταση B το προϊόν περιέχει περισσότερη ενέργεια από το υπόστρωμα· η ΔG είναι θετική, γεγονός που σημαίνει ότι η αντίδραση είναι ενδόεργη.

11. (α) $K = \frac{[P]}{[S]} = \frac{k_F}{k_R} = \frac{10^{-4}}{10^{-6}} = 100$. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση 5 του κειμένου, $\Delta G^{o\prime} = -11{,}42$ kJ mol^{-1} (–2,73 kcal mol^{-1}).

(β) $k_F = 10^{-2}s^{-1}$ και $k_R = 10^{-4}s^{-1}$. Οι τιμές της σταθεράς ισορροπίας και της $\Delta G^{o\prime}$ είναι ίδιες, τόσο για τις καταλυόμενες όσο και για τις μη καταλυόμενες αντιδράσεις.

12. Η υδρόλυση των πρωτεϊνών έχει μεγάλη ενέργεια ενεργοποίησης. Η σύνθεση των πρωτεϊνών πρέπει να απαιτεί ενέργεια για να προχωρήσει.

13. Τα ένζυμα βοηθούν στην προστασία του υγρού που περιβάλλει τα μάτια από τη βακτηριακή λοίμωξη.

14. Η ενέργεια πρόσδεσης είναι η ελεύθερη ενέργεια που απελευθερώνεται όταν προσδένονται δύο μόρια, όπως όταν ένα ένζυμο αλληλεπιδρά με ένα υπόστρωμα.

15. Η ενέργεια πρόσδεσης μεγιστοποιείται όταν ένα ένζυμο αλληλεπιδρά με τη μεταβατική κατάσταση, διευκολύνοντας έτσι τον σχηματισμό της μεταβατικής κατάστασης και ενισχύοντας τον ρυθμό της αντίδρασης.

16. Δεν θα υπήρχε καταλυτική δραστηριότητα. Έαν το σύμπλοκο ενζύμου-υποστρώματος είναι πιο σταθερό από το σύμπλοκο ενζύμου-μεταβατικής κατάστασης, τότε η μεταβατική κατάσταση δεν θα σχηματιστεί και άρα δεν θα υπάρξει κατάλυση.

17. Οι μεταβατικές καταστάσεις είναι πολύ ασταθείς. Επομένως, μόρια που μοιάζουν με τις μεταβατικές καταστάσεις είναι πιθανό να είναι ασταθή και, ως εκ τούτου, δύσκολο να συντεθούν.

18. (α) 0· (β) 28,53· (γ) –22,84· (δ) –11,42· (ε) 5,69.

19. (α) $\Delta G^{\circ\prime} = -RT \ln K'_{eq}$

$$+1{,}8 = -(1{,}98 \times 10^{-3}\ \text{kcal}^{-1}\ \text{K}^{-1}\ \text{mol}^{-1})\ (298\ \text{K})\ (\ln[\text{G1P}]/[\text{G6P}])$$

$$-3{,}05 = \ln\ [\text{G1P}]/[\text{G6P}]$$

$$+3{,}05 = \ln\ [\text{G6P}]/[\text{G1P}]$$

$$K'^{-1}_{eq} = 21 \quad \text{ή} \quad K'_{eq} = 4{,}8 \times 10^{-2}$$

Επειδή [G6P]/[G1P] = 21, υπάρχει ένα μόριο G1P για κάθε 21 μόρια G6P. Επειδή αρχίσαμε με 0,1 M, η [G1P] είναι 1/22 × (0,1 M) = 0,0045 M και η [G6P] πρέπει να είναι 21/22 × (0,1 M) ή 0,096 M. Συνεπώς, η αντίδραση, όπως γράφεται, δεν προχωρεί σε σημαντική έκταση.

(β) Προμήθεια της G6P με υψηλότερη ταχύτητα και αφαίρεση της G1P σε επίσης υψηλότερη ταχύτητα από εκείνες άλλων αντιδράσεων. Με άλλα λόγια, βεβαιωθείτε ότι η αναλογία [G6P]/[G1P] διατηρείται υψηλή.

20. $K_{eq} = 19$, $\Delta G^{\circ\prime} = -7{,}3$ kJ mol^{-1} (–1,77 kcal mol^{-1})

21 Η τριδιάστατη δομή ενός ενζύμου σταθεροποιείται από αλληλεπιδράσεις με το υπόστρωμα, με τα ενδιάμεσα της αντίδρασης και τα προϊόντα. Αυτή η σταθεροποίηση ελαχιστοποιεί τη θερμική αποδιάταξη.

22. Σε συγκεντρώσεις υποστρώματος κοντά στην K_M, το ένζυμο επιδεικνύει σημαντική κατάλυση, αλλά είναι ευαίσθητο σε αλλαγές στη συγκέντρωση του υποστρώματος.

23. Όχι, η K_M δεν ισούται με τη σταθερά διάστασης, διότι ο αριθμητής περιέχει επίσης k_2, τη σταθερά ταχύτητας για τη μετατροπή του συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος σε ένζυμο και προϊόν. Εάν, ωστόσο, η k_2 είναι πολύ μικρότερη από την k_{-1}, τότε $K_M \approx K_d$.

24. (α) 7· (β) 4· (γ) 5· (δ) 1· (ε) 8· (στ) 2· (ζ) 9· (η) 6· (θ) 10· (ι) 3.

25. Συναγωνιστική αναστολή: 2, 3, 9· ασυναγώνιστη: 4, 5, 6· μη συναγωνιστική: 1, 7, 8.

26. Όταν [S] = 10 K_M, τότε $V_0 = 0{,}91\ V_{max}$. Όταν [S] = 20 K_M, τότε $V_0 = 0{,}91\ V_{max}$.

Έτσι, οποιεσδήποτε καμπύλες Michaelis-Menten που δείχνουν ότι το ένζυμο επιτυγχάνει πραγματικά τη V_{max} είναι κακοήθη ψέματα.

27. (α) 31,1 μmol· (β) 0,05 μmol· (γ) 622 s^{-1}, μια μέση τιμή για ένζυμα (βλ. Πίνακα 8.5).

28. (α) Ναι, $K_M = 5{,}2 \times 10^{-6}$ M· (β) $V_{max} = 6{,}8 \times 10^{-10}$ mol min^{-1}· (γ) 337 s^{-1}.

29. Η πενικιλινάση, όπως και η τρανσπεπτιδάση των γλυκοπεπτιδίων, σχηματίζει με το υπόστρωμά της ένα ενδιάμεσο ακυλο-ενζύμου αλλά μεταφέρει το ενδιάμεσο στο νερό αντί στο τελικό κατάλοιπο γλυκίνης της γέφυρας πενταγλυκίνης.

30. (α) Η V_{max} είναι 9,5 μmol min^{-1}. Η K_M είναι $1{,}1 \times 10^{-5}$ M, η ίδια όπως και χωρίς αναστολέα.

(β) Μη συναγωνιστική.

(γ) $2{,}5 \times 10^{-5}$ M

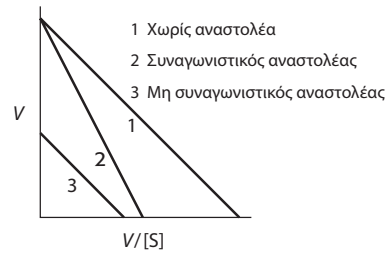
(δ) Παρουσία ή απουσία αυτού του μη συναγωνιστικού αναστολέα η $f_{ES} = 0{,}73$.

31. Αντιδραστήρια με εξειδίκευση ομάδας, ιχνηθέτες συγγένειας, αναστολείς αυτοκτονίας, ανάλογα μεταβατικής κατάστασης.

32. (α) $V_0 = V_{max} - (V_0/[S])\ K_M$.

(β) Κλίση = $-K_M$, η τεταγμένη επί την αρχή $y = V_{max}$, η τετμημένη επί την αρχή $x = V_{max}/K_M$.

(γ) Μια γραφική παράσταση Eadie-Hofstee



33. Οι διαδοχικές αντιδράσεις χαρακτηρίζονται από τον σχηματισμό ενός τριμερούς συμπλόκου που αποτελείται από το ένζυμο και τα δύο υποστρώματα. Οι αντιδράσεις διπλής εκτόπισης απαιτούν πάντοτε τον σχηματισμό ενός προσωρινά υποκατεστημένου ενζυμικού ενδιαμέσου.

34. Οι ταχύτητες της χρησιμοποίησης των υποστρωμάτων A και B δίδονται από

$$V_A = \left(\frac{k_{cat}}{K_M}\right)_A [E][A]$$

και

$$V_B = \left(\frac{k_{cat}}{K_M}\right)_B [E][B]$$

Ως εκ τούτου, η αναλογία αυτών των ταχυτήτων είναι

$$V_A/V_B = \left(\frac{k_{cat}}{K_M}\right)_B [A] / \left(\frac{k_{cat}}{K_M}\right)_A [B]$$

Έτσι, ένα ένζυμο ξεχωρίζει τα υποστρώματα που συναγωνίζονται το ένα με το άλλο στη βάση της τιμής του λόγου k_{cat}/K_M παρά μόνο της K_M.

35. Η μετάλλαξη επιβραδύνει την αντίδραση κατά 100 φορές, διότι η ελεύθερη ενέργεια ενεργοποίησης αυξάνεται κατά +11,42 kJ mol^{-1} (+2,73 kcal mol^{-1}). Ισχυρή πρόσδεση του υποστρώματος σχετική με τη μεταβατική κατάσταση επιβραδύνει την κατάλυση.

36. 11 μmol min^{-1}

37. (α) Αυτή η πληροφορία είναι αναγκαία για τον προσδιορισμό της χορήγησης της σωστής δόσης της ηλεκτρυλοχολίνης.

(β) Η διάρκεια της παράλυσης εξαρτάται από την ικανότητα της χολινεστεράσης του ορού να καθαρίζει το φάρμακο. Εάν υπήρχε το ένα όγδοο της δραστικότητας του ενζύμου, η παράλυση θα μπορούσε να διαρκέσει οκτώ φορές περισσότερο χρόνο.

(γ) Η K_M είναι η συγκέντρωση που χρειάζεται το ένζυμο για να φθάσει το ½ V_{max}. Συνεπώς, για μια δεδομένη συγκέντρωση υποστρώματος, η αντίδραση που καταλύεται από το ένζυμο με τη μικρότερη K_M θα έχει τη μεγαλύτερη ταχύτητα. Ο ασθενής με τη μετάλλαξη με τη μεγαλύτερη K_M θα αποικοδομήσει το φάρμακο με πολύ μικρότερη ταχύτητα.

38. (α) Η K_M είναι ένα μέτρο συγγένειας μόνον εάν η k_2 είναι περιοριστική για την ταχύτητα, γεγονός που ισχύει στην προκείμενη περίπτωση. Συνεπώς, η χαμηλότερη K_M συνεπάγεται υψηλότερη συγγένεια. Το μεταλλαγμένο ένζυμο έχει μεγαλύτερη συγγένεια.

(β) 50 μmol min^{-1}. 10 mM είναι η K_M, και η K_M δίνει ½ V_{max}. Η V_{max} είναι 100 μmol min^{-1}, κ.ο.κ.

(γ) Τα ένζυμα δεν αλλάζουν την ισορροπία της αντίδρασης.

39. Το ένζυμο 2. Παρότι το ένζυμο 1 έχει μεγαλύτερη V_{max} από το ένζυμο 2, το ένζυμο 2 παρουσιάζει μεγαλύτερη δραστηριότητα στη συγκέντρωση του υποστρώματος στο περιβάλλον, επειδή έχει χαμηλότερη K_M για το υπόστρωμα.

40. (α) Ο καλύτερος τρόπος μέτρησης της αποτελεσματικότητας ενός συμπλόκου ενζύμου-υποστρώματος είναι να προσδιοριστούν οι τιμές k_{cat}/K_M. Για τα τρία υποστρώματα, οι αντίστοιχες τιμές k_{cat}/K_M είναι: 6,15 και 36. Συνεπώς, το ένζυμο επιδεικνύει ισχυρή προτίμηση στη διάσπαση πεπτιδικών δεσμών στους οποίους το δεύτερο αμινοξύ είναι μεγάλο και υδρόφοβο.

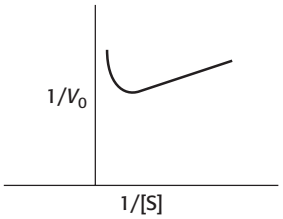
(β) Η τιμή k_{cat}/K_M για αυτό το υπόστρωμα είναι 2. Δεν είναι πολύ αποτελεσματικό. Η τιμή αυτή υποδηλώνει ότι το ένζυμο προτιμά να διασπά πεπτιδικούς δεσμούς με την ακόλουθη εξιδίκευση: μικρή ομάδα R—μεγάλη υδρόφοβη ομάδα R.

41. Εάν αυξηθεί η συνολική ποσότητα του ενζύμου (E_T), θα αυξηθεί και η V_{max}, διότι $V_{max} = k_2[E_T]$. Αλλά $K_M = (k_{-1} + k_2)/k_1$, δηλαδή είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του υποστρώματος. Η μεσαία γραφική παράσταση περιγράφει αυτή την κατάσταση.

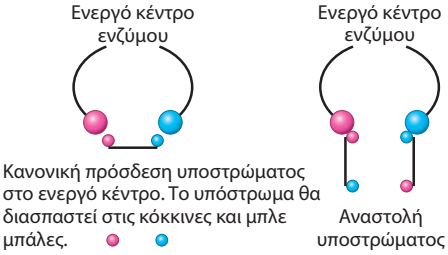
42.

Πειραματική συνθήκη	V_{max}	K_M
α. Χρησιμοποιείται διπλάσια ποσότητα ενζύμου	Διπλασιάζεται	Δεν αλλάζει
β. Χρησιμοποιείται υποδιπλάσια ποσότητα ενζύμου	Υποδιπλασιάζεται	Δεν αλλάζει
γ. Υπάρχει ένας συναγωνιστικός αναστολέας	Δεν αλλάζει	Αυξάνεται
δ. Υπάρχει ένας ασυναγώνιστος αναστολέας	Μειώνεται	Μειώνεται
ε. Υπάρχει ένας καθαρός μη συναγωνιστικός αναστολέας	Μειώνεται	Δεν αλλάζει

43. (α)



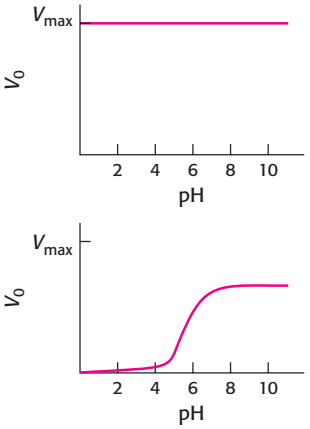
(β) Αυτή η συμπεριφορά είναι αναστολή υποστρώματος: σε υψηλές συγκεντρώσεις, το υπόστρωμα σχηματίζει στο ενεργό κέντρο μη παραγωγικά σύμπλοκα. Το παρακάτω σχέδιο δείχνει τι μπορεί να συμβεί. Το υπόστρωμα κανονικά προσδένεται με έναν καθορισμένο προσανατολισμό, που δείχνεται στο σχέδιο ως κόκκινο με κόκκινο και μπλε με μπλε. Σε υψηλές συγκεντρώσεις, το υπόστρωμα μπορεί να προσδεθεί στο ενεργό κέντρο έτσι ώστε ο κατάλληλος προσανατολισμός να υπάρχει για κάθε άκρο του μορίου, αλλά προσδένονται δύο διαφορετικά μόρια υποστρώματος.



44. Το πρώτο βήμα θα είναι το καθοριστικό. Τα ένζυμα E_B και E_C θα λειτουργούν στο ½ V_{max}, ενώ η K_M για το ένζυμο E_A είναι μεγαλύτερη από τη συγκέντρωση του υποστρώματος. Το E_A θα λειτουργεί σε περίπου $10^{-2}V_{max}$.

45. Η φασματοσκοπία φθορισμού αποκαλύπτει την ύπαρξη ενός συμπλόκου ενζύμου-σερίνης και ενός συμπλόκου ενζύμου-σερίνης-ινδολίου.

46. (α) Όταν η $[S^+]$ είναι πολύ μεγαλύτερη από την τιμή της K_M, το pH θα έχει μια αμελητέα επίδραση στο ένζυμο διότι το S^+ θα αλληλεπιδρά με το E^- μόλις γίνει διαθέσιμο.



(β) Όταν η $[S^+]$ είναι πολύ μικρότερη από την τιμή της K_M, το διάγραμμα της V_0 ως προς το pH ουσιαστικά γίνεται μια καμπύλη τιτλοδότησης για τις ιοντιζόμενες ομάδες, με την ενζυμική δραστικότητα να γίνεται ο δείκτης τιτλοδότησης. Σε χαμηλό

pH, η υψηλή συγκέντρωση των H^+ θα διατηρήσει το ένζυμο στη μορφή EH και ανενεργό. Καθώς το pH αυξάνεται, όλο και περισσότερο ένζυμο θα είναι στη μορφή E^- και ενεργό. Σε υψηλό pH (χαμηλή συγκέντρωση H^+), όλο το ένζυμο είναι E^-.

(γ) Το σημείο του μέσου αυτής της καμπύλης θα είναι το pK_a της ιοντιζόμενης ομάδας, το οποίο είναι pH = 6.

47. (α) Η επώαση του ενζύμου στους 37°C οδηγεί στην αποδιάταξη της δομής του και σε απώλεια μέρους της δραστικότητάς του. Για τον λόγο αυτό, τα περισσότερα ένζυμα πρέπει να φυλάσσονται σε ψυγείο εάν δεν καταλύουν ενεργά την αντίδρασή τους.

(β) Το συνένζυμο προφανώς βοηθά στη σταθεροποίηση της δομής του ενζύμου, διότι το ένζυμο από κύτταρα που έχουν έλλειψη φωσφορικής πυριδοξάλης (PLP) αποδιατάσσεται γρηγορότερα. Οι συμπαράγοντες βοηθούν συχνά στη σταθεροποίηση της δομής του ενζύμου.

48. Το στάδιο της αργής αντίδρασης δεύτερης τάξης συμβαίνει όταν συμπληρωματικές αλληλουχίες σε δύο διαφορετικά μόρια προσδένονται μεταξύ τους. Από τη στιγμή που γίνεται η αρχική στοίχιση των αλληλουχιών, το υπόλοιπο του μορίου μπορεί γρήγορα να εντοπίσει συμπληρωματικές αλληλουχίες απ' αυτό το σημείο και να επαναδιαταχθεί, μέσω μιας αντίδρασης πρώτης τάξης.

Κεφάλαιο 9

1. Για το αμιδικό υπόστρωμα, ο σχηματισμός του ενδιαμέσου ακυλοενζύμου είναι βραδύτερος από ό,τι η υδρόλυση του ενδιαμέσου ακυλοενζύμου, οπότε δεν παρατηρείται έκρηξη. Έκρηξη παρατηρείται για υποστρώματα-εστέρες· είναι γρηγορότερος ο σχηματισμός του ενδιαμέσου ακυλοενζύμου, οδηγώντας στην παρατηρούμενη έκρηξη.

2. Το κατάλοιπο ιστιδίνης στο υπόστρωμα μπορεί να αντικαταστήσει έως έναν βαθμό το κατάλοιπο ιστιδίνης που λείπει από την καταλυτική τριάδα του μεταλλαγμένου ενζύμου.

3. Όχι. Η καταλυτική τριάδα λειτουργεί ως μονάδα. Αφού αυτή η μονάδα έγινε αναποτελεσματική από τη μετάλλαξη της ιστιδίνης σε αλανίνη, η περαιτέρω μετάλλαξη της σερίνης σε αλανίνη θα πρέπει να έχει μόνον μικρό αποτέλεσμα.

4. Η αντικατάσταση αντιστοιχεί σε μία από τις βασικές διαφορές μεταξύ της θρυψίνης και της χυμοθρυψίνης ώστε η εξειδίκευση του τύπου θρυψίνης (διάσπαση μετά από λυσίνη και αργινίνη) να είναι δυνατόν να προβλεφθεί. Είναι γεγονός ότι απαιτούνται πρόσθετες αλλαγές για να επιτελεστεί αυτή η αλλαγή εξειδίκευσης.

5. Προφανώς, το ιμιδαζόλιο είναι αρκετά μικρό για να φθάσει το ενεργό κέντρο της ανθρακικής ανυδράσης «αντισταθμίζοντας» την απουσία της ιστιδίνης. Ρυθμιστικά διαλύματα με μεγάλα μοριακά συστατικά δεν μπορούν να το κάνουν, και τα αποτελέσματα της μετάλλαξης είναι πιο εμφανή.

6. Όχι, διότι το ένζυμο θα κατέστρεφε το DNA του ξενιστή προτού συμβεί η προστατευτική μεθυλίωση.

7. Όχι. Τα βακτήρια που δέχονται το ένζυμο θα κατέστρεφαν το δικό τους DNA, διότι δεν θα είχαν την κατάλληλη προστατευτική μεθυλάση.

8. Το EDTA θα προσδεθεί στο Zn^{2+}, το οποίο χρειάζεται για την ενζυμική δραστικότητα, και θα το αφαιρέσει από το ένζυμο.

9. (α) Η αλδεΰδη αντιδρά με τη σερίνη του ενεργού κέντρου.
(β) Σχηματίζεται μια ημιακετάλη.

10. Η θρυψίνη, διότι το μόριο A περιέχει μια πλευρική αλυσίδα λυσίνης, η οποία μπορεί να ταιριάξει στη θήκη S_1 της θρυψίνης.

11. Η αντίδραση αναμένεται να είναι 10 φορές πιο αργή, διότι η ταχύτητα εξαρτάται από το pK_a του προσδεμένου στον ψευδάργυρο νερού. $k_{cat} = 60.000\ s^{-1}$.

12. Το EDTA προσδένει το μαγνήσιο που είναι αναγκαίο για να γίνει η ενζυμική αντίδραση.

13. Εάν μεταλλαχθεί το ασπαραγινικό, η πρωτεάση είναι ανενεργός και ο ιός δεν θα είναι βιώσιμος.

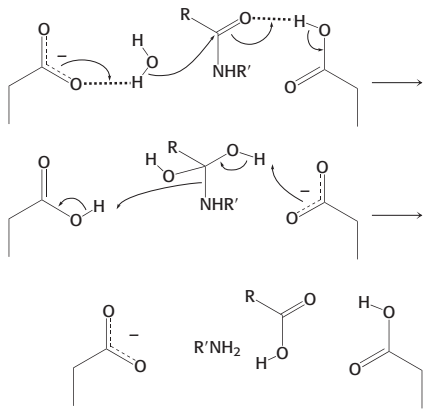
14. Το νερό αντικαθιστά την υδροξυλομάδα της σερίνης 236 κατά τη μεσολάβηση στη μεταφορά πρωτονίου από το επιτιθέμενο νερό και τη γ-φωσφορική ομάδα.

15. Για τη σουμπτιλισίνη, η καταλυτική ισχύς είναι περίπου 30 $s^{-1}/10^{-8}\ s^{-1} = 3 \times 10^9$. Για την ανθρακική ανυδράση (σε pH = 7), η καταλυτική ισχύς είναι περίπου 500.000 $s^{-1}/0{,}15\ s^{-1} = 3{,}3 \times 10^6$. Άρα, με βάση αυτό το κριτήριο, η σουμπτιλισίνη είναι το πιο ισχυρό ένζυμο.

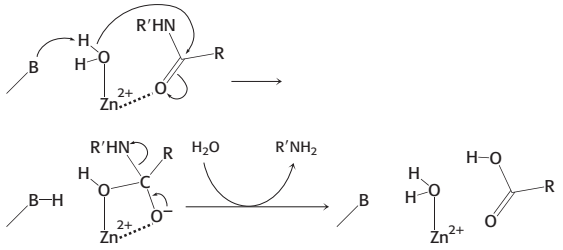
16. Το τριπλό μετάλλαγμα εξακολουθεί να καταλύει την αντίδραση κατά περίπου 1.000 φορές ταχύτερη συγκριτικά με τη μη καταλυόμενη αντίδραση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι το ένζυμο προσδένει το υπόστρωμα και το συγκρατεί σε μια διαμόρφωση που είναι ευαίσθητη στην επίθεση από νερό.

17. (α) Κυστεϊνοπρωτεάση: το ίδιο όπως στην Εικόνα 9.8, εκτός του ότι στο ενεργό κέντρο η κυστεΐνη αντικαθιστά τη σερίνη και δεν υπάρχει καθόλου ασπαραγινικό.

(β) Ασπαρτυλοπρωτεάση:



(γ) Μεταλλοπρωτεάση:



Κεφάλαιο 10

1. Το ένζυμο καταλύει το πρώτο βήμα στη σύνθεση των πυριμιδινών. Διευκολύνει τη συμπύκνωση του φωσφορικού καρβαμοϋλίου με το ασπαραγινικό για να σχηματιστεί το *N*-καρβαμοϋλοασπαραγινικό και ανόργανο φωσφορικό.

2. (α) 5, (β) 4, (γ) 7, (δ) 3, (ε) 10, (στ) 8, (ζ) 1, (η) 9, (θ) 6, (ι) 2

3. Οι (α), (β) και (δ) αληθεύουν.

4. Η πρωτονιωμένη μορφή της ιστιδίνης πιθανώς σταθεροποιεί στη μεταβατική κατάσταση το αρνητικά φορτισμένο καρβονυλικό άτομο οξυγόνου του δεσμού που διασπάται. Η απο-πρωτονίωση θα οδηγούσε σε απώλεια της δραστικότητας. Επομένως, σε ένα pH περίπου 6,5 (τιμή pK_a μιας μη αλληλεπιδρώσας πλευρικής αλυσίδας ιστιδίνης σε μια πρωτεΐνη) η ταχύτητα θα αναμενόταν να είναι η μισή της μέγιστης και να ελαττώνεται καθώς αυξάνει το pH.

5. Η αναστολή ενός αλλοστερικού ενζύμου από το τελικό προϊόν της πορείας που ελέγχεται από το ένζυμο. Εμποδίζει την παραγωγή μεγάλης ποσότητας τελικού προϊόντος και την κατανάλωση υποστρωμάτων όταν δεν χρειάζεται προϊόν.

6. Υψηλές συγκεντρώσεις ATP ίσως σηματοδοτούν δύο επικαλυπτόμενες καταστάσεις. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ATP ίσως υποδηλώνουν ότι κάποια *νουκλεοτίδια* είναι διαθέσιμα για τη σύνθεση των νουκλεϊκών οξέων και, συνεπώς, πρέπει να συντεθούν η CTP και η UTP. Τα υψηλά επίπεδα ATP δείχνουν ότι είναι διαθέσιμη *ενέργεια* για τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων, και έτσι πρέπει να παραχθούν CTP και UTP.

7. Όλο τον χρόνο, όλα τα ένζυμα θα είναι στην κατάσταση R. Δεν θα υπάρχει συνεργειακότητα. Η κινητική θα μοιάζει με εκείνη ενός ενζύμου Michaelis-Menten.

8. Το ένζυμο θα δείχνει απλή κινητική Michaelis-Menten, διότι είναι ουσιαστικά πάντοτε στην κατάσταση R.

9. Η CTP σχηματίζεται από την προσθήκη μιας αμινικής ομάδας στην UTP. Στοιχεία δείχνουν ότι η UTP είναι επίσης ικανή να αναστείλει την ATKάση παρουσία CTP.

10. Οι ομότροποι τελεστές είναι υποστρώματα των αλλοστερικών ενζύμων. Οι ετερότροποι τελεστές είναι ρυθμιστές των αλλοστερικών ενζύμων. Οι ομότροποι τελεστές είναι υπεύθυνοι για τη σιγμοειδή φύση της καμπύλης της ταχύτητας σε συνάρτηση με τη συγκέντρωση του υποστρώματος, ενώ οι ετερότροποι τελεστές μεταβάλλουν το μέσον (περιοχή K_M) της καμπύλης. Τελικά, και οι δύο τύποι των τελεστών λειτουργούν με το να μεταβάλλουν την αναλογία T/R.

11. Εάν είχαν χρησιμοποιηθεί υποστρώματα, το ένζυμο θα κατέλυε την αντίδραση. Δεν θα είχαν συσσωρευθεί ενδιάμεσα επάνω στο ένζυμο. Συνεπώς, οποιοδήποτε μόριο ενζύμου κρυσταλλωνόταν θα ήταν ελεύθερο από υποστρώματα ή προϊόντα.

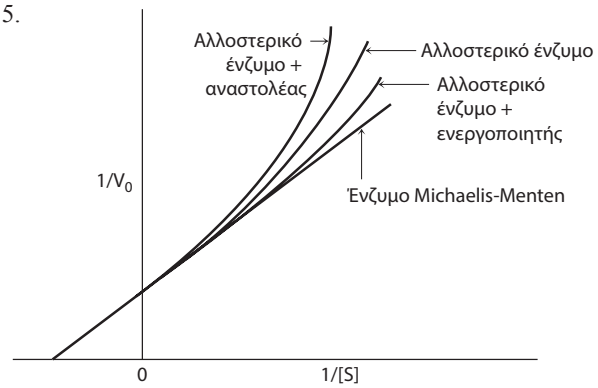
12. (α) 100. Η αλλαγή στον λόγο [R]/[T] με την πρόσδεση ενός μορίου υποστρώματος πρέπει να είναι ίδια με τον λόγο των συγγενειών των υποστρωμάτων των δύο μορφών.

(β) 10. Η πρόσδεση τεσσάρων μορίων υποστρώματος αλλάζει τον λόγο [R]/[T] κατά $100^4 = 10^8$. Απουσία υποστρώματος η αναλογία είναι 10^{-7}. Επομένως, η αναλογία στο μόριο που είναι κορεσμένο από μόρια προσδέματος είναι $10^8 \times 10^{-7} = 10$.

13. Το κλάσμα των μορίων στη μορφή R είναι 10^{-5}, 0,004, 0,615, 0,998 και 1 όταν αντίστοιχα είναι προσδεμένα 0, 1, 2, 3 και 4 προσδέματα.

14. Το μοντέλο ακολουθίας μπορεί να εξηγήσει την αρνητική συνεργειακότητα, ενώ το εναρμονισμένο μοντέλο δεν μπορεί.

15.



16. Το καθαρό αποτέλεσμα των δύο αντιδράσεων είναι η υδρόλυση της ATP σε ADP και P_i, η οποία έχει τιμή $\Delta G = -50$ kJ mol^{-1} (-12 kcal mol^{-1}) κάτω από κυτταρικές συνθήκες.

17. Τα ισοένζυμα είναι ομόλογα ένζυμα τα οποία καταλύουν τις ίδιες αντιδράσεις αλλά έχουν διαφορετικές κινητικές ή ρυθμιστικές ιδιότητες.

18. Αν και σε μια ποικιλία διαφορετικών ιστών μπορεί να απαιτείται η ίδια αντίδραση, οι βιοχημικές ιδιότητες των ιστών θα διαφέρουν σύμφωνα με τη βιολογική τους λειτουργία. Τα ισοένζυμα επιτρέπουν τη μικρορύθμιση των καταλυτικών και ρυθμιστικών ιδιοτήτων για την κάλυψη των ειδικών αναγκών των ιστών.

19. (α) 7· (β) 8· (γ) 11· (δ) 6· (ε) 1· (στ) 12· (ζ) 3· (η) 4· (θ) 5· (ι) 2· (ια) 10· (ιβ) 9.

20. Όταν η φωσφορυλίωση λαμβάνει χώρα με δαπάνη ATP, ξοδεύεται αρκετή ενέργεια για να μεταβληθεί σημαντικά η δομή και επομένως η δραστικότητα μιας πρωτεΐνης. Επιπλέον, επειδή η ATP είναι το κυτταρικό ενεργειακό νόμισμα, η πρωτεϊνική τροποποίηση είναι συνδεδεμένη με την ενεργειακή κατάσταση του κυττάρου.

21. Η ομοιοπολική τροποποίηση είναι αντιστρεπτή, ενώ η πρωτεολυτική διάσπαση είναι μη αντιστρεπτή.

22. Η ενεργοποίηση είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του ζυμογόνου διότι η αντίδραση είναι ενδομοριακή.

23. Αν και αρκετά σπάνια, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανεπάρκειας εντεροπεπτιδάσης. Το προσβεβλημένο άτομο έχει διάρροια και δεν αναπτύσσεται διότι η πέψη είναι ανεπαρκής. Συγκεκριμένα, έχει επηρεαστεί η πέψη των πρωτεϊνών.

24. Προσθέστε αίμα από τον δεύτερο ασθενή σε ένα δείγμα από τον πρώτο. Εάν το μείγμα θρομβωθεί, ο δεύτερος ασθενής έχει μια έλλειψη διαφορετική από εκείνη του πρώτου. Αυτός ο τύπος προσδιορισμού καλείται δοκιμασία συμπληρωματικότητας.

25. Ο ενεργοποιημένος παράγοντας X παραμένει προσδεμένος στις μεμβράνες των αιμοπεταλίων, γεγονός το οποίο επιταχύνει την ενεργοποίηση της προθρομβίνης.

26. Η αντιθρομβίνη III είναι ένα πολύ αργά υδρολυόμενο υπόστρωμα της θρομβίνης. Ως εκ τούτου, η αλληλεπίδρασή της

με τη θρομβίνη χρειάζεται ένα πλήρως σχηματισμένο ενεργό κέντρο στο ένζυμο.

27. Η λευκίνη στη θέση της μεθειονίνης θα ήταν μια καλή επιλογή. Είναι ανθεκτική στην οξείδωση και έχει σχεδόν τον ίδιο όγκο και βαθμό υδροφοβικότητας με τη μεθειονίνη.

28. Ο αδόκιμος σχηματισμός θρόμβων θα μπορούσε να φράξει τις αρτηρίες στον εγκέφαλο, προκαλώντας εγκεφαλικό, ή στην καρδιά, προκαλώντας καρδιακή προσβολή.

29. Η θρομβίνη καταλύει την υδρόλυση του ινωδογόνου για να σχηματιστεί ενεργό ινώδες. Παίζει όμως και έναν ακόμη ρόλο: απενεργοποιεί τον καταρράκτη, ενεργοποιώντας την πρωτεΐνη C, μια πρωτεάση που πέπτει άλλα ένζυμα πήξης, τα V_a και VIII_a.

30. Ο ιστικός ενεργοποιητής του πλασμινογόνου, ή TPA, είναι μια σερινοπρωτεάση η οποία οδηγεί στη διάλυση των θρόμβων του αίματος. Ο TPA ενεργοποιεί το πλασμινογόνο το οποίο είναι προσδεμένο στον θρόμβο του ινώδους, μετατρέποντάς το στην ενεργό πλασμίνη, η οποία στη συνέχεια υδρολύει τον θρόμβο του ινώδους.

31. Ένας ώριμος θρόμβος σταθεροποιείται με αμιδικούς δεσμούς μεταξύ των πλευρικών αλυσίδων της λυσίνης και της γλουταμίνης οι οποίες απουσιάζουν στον μαλακό θρόμβο. Οι αμιδικοί δεσμοί σχηματίζονται από την τρανσγλουταμινάση.

32. Το απλό μοντέλο ακολουθίας προβλέπει ότι το κλάσμα καταλυτικών αλυσίδων στην κατάσταση R, f_R, είναι ίσο με το κλάσμα που περιέχει προσδεμένο υπόστρωμα, *Y*. Αντιθέτως, το εναρμονισμένο μοντέλο προβλέπει ότι το f_R αυξάνεται πιο γρήγορα από ό,τι το *Y* καθώς αυξάνεται η συγκέντρωση του υποστρώματος. Η αλλαγή στο f_R με την προσθήκη υποστρώματος οδηγεί στην αλλαγή του *Y*, όπως έχει προβλεφθεί από το εναρμονισμένο μοντέλο.

33. Η πρόσδεση του ηλεκτρικού στις λειτουργικές καταλυτικές θέσεις της φυσικής ομάδας c_3 άλλαξε το ορατό φάσμα απορρόφησης των καταλοίπων νιτροτυροσίνης στην *άλλη* ομάδα c_3 του υβριδικού ενζύμου. Έτσι, η πρόσδεση του αναλόγου υποστρώματος στα ενεργά κέντρα ενός τριμερούς μετέβαλε τη δομή του άλλου τριμερούς.

34. Σύμφωνα με το εναρμονισμένο μοντέλο, ένας αλλοστερικός ενεργοποιητής μετατοπίζει την ισορροπία στερεοδιάταξης όλων των υπομονάδων προς την κατάσταση R, ενώ ένας αλλοστερικός αναστολέας την μετατοπίζει προς την κατάσταση T. Έτσι, η ATP (ένας αλλοστερικός ενεργοποιητής) μετατόπισε την ισορροπία στη μορφή R, με αποτέλεσμα την αλλαγή απορρόφησης ώστε να γίνει παρόμοια με εκείνη που αποκτήθηκε όταν προσδέθηκε το υπόστρωμα. Η CTP είχε διαφορετική επίδραση. Επομένως, αυτός ο αλλοστερικός αναστολέας μετατόπισε την ισορροπία στη μορφή T. Έτσι, το εναρμονισμένο μοντέλο εξηγεί τις επαγόμενες από την ATP, τη CTP (ετερότροπες), και από το υπόστρωμα (ομότροπες) αλλοστερικές αλληλεπιδράσεις στην ATKάση.

35. (α) Σε συνθήκες συνωστισμού, η ομάδα ελέγχου παρουσιάζει αγελαία συμπεριφορά. (β) Η αναστολή της PKA φαίνεται να παρεμποδίζει την αγελαία συμπεριφορά, ενώ η αναστολή της PKG δεν έχει κάποια επίπτωση στη συμπεριφορά. (γ) Η επίπτωση της αναστολής της PKG διερευνήθηκε προκειμένου να προσδιοριστεί εάν η επίδραση που παρατηρείται με την αναστολή της PKA είναι ειδική και όχι απλώς αποτέλεσμα της αναστολής μιας οποιαδήποτε κινάσης. (δ) Η PKA παίζει ρόλο στη μεταβολή της συμπεριφοράς των εντόμων. (ε) Η αγελαία συμπεριφορά στις ακρίδες που είναι πάντα αγελαίες δεν επηρεάζεται από την αναστολή της PKA, γεγονός που υποδηλώνει ότι η PKA μπορεί να παίζει ρόλο στην τροποποίηση των προτύπων συμπεριφοράς αλλά όχι στον καθορισμό τους.

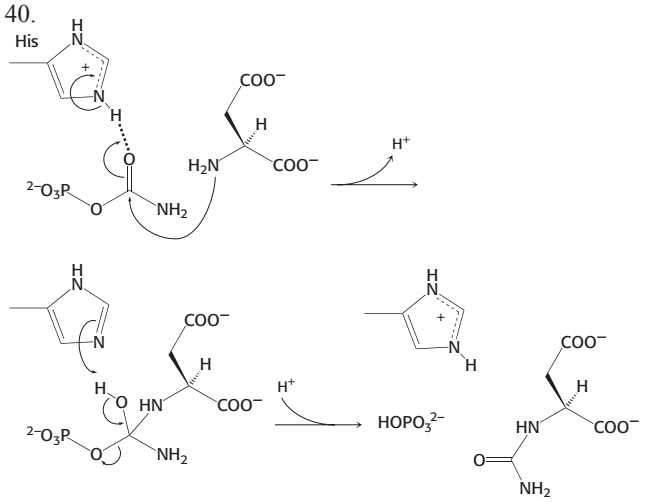
36. Τα κατάλοιπα *a* και *d* βρίσκονται στο εσωτερικό ενός *α*-ελικοειδούς σπειράματος κοντά στον άξονα της υπερέλικας. Υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ τούτων των πλευρικών αλυσίδων συνεισφέρουν στη σταθερότητα του ελικοειδούς σπειράματος.

37. Στην κατάσταση R, η ATKάση εκτείνεται και γίνεται λιγότερο πυκνή. Αυτή η ελάττωση της πυκνότητας έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της τιμής του συντελεστή καταβύθισης (βλ. τον τύπο στη σελ. 82).

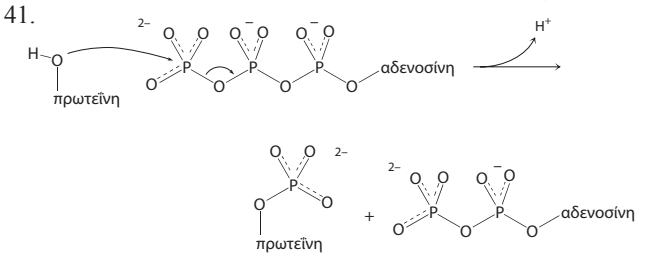
38. Η αλληλεπίδραση της θρυψίνης και του αναστολέα είναι τόσο σταθερή ώστε σπάνια σχηματίζεται η μεταβατική κατάσταση. Θυμηθείτε ότι η μέγιστη ενέργεια πρόσδεσης απελευθερώνεται όταν ένα ένζυμο προσδένεται στη μεταβατική κατάσταση. Εάν η αλληλεπίδραση ενζύμου-υποστρώματος είναι πολύ σταθερή, σπάνια σχηματίζεται η μεταβατική κατάσταση.

39. Η δικουμαρόλη είναι ένας συναγωνιστικός αναστολέας της *γ*-γλουταμυλο-καρβοξυλάσης. Συνεπώς, το γ-καρβοξυγλουταμινικό, το οποίο απαιτείται για τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη, δεν σχηματίζεται. Η αμινοξική σύσταση καθορίζεται υδρολύοντας την πρωτεΐνη σε αυξημένες θερμοκρασίες, παρουσία κάποιου ισχυρού οξέος. Κάτω απ' αυτές τις συνθήκες, η καρβοξυλομάδα του γ-καρβοξυγλουταμινικού απομακρύνεται από τη φυσιολογική προθρομβίνη, αφήνοντας απλώς γλουταμινικό.

40.



41.



Κεφάλαιο 11

1. Οι υδατάνθρακες είχαν αρχικά θεωρηθεί *ένυδρα του άνθρακα*, διότι ο εμπειρικός τύπος πολλών απ' αυτούς είναι $(CH_2O)_n$.

2. (δ)

3. (α)

4. (δ)

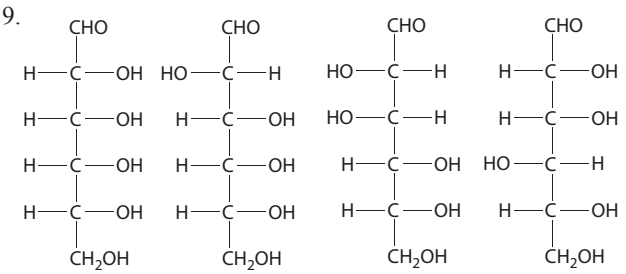
5. Τρία αμινοξέα μπορούν να ενωθούν με πεπτιδικούς δεσμούς με μόνον έξι διαφορετικούς τρόπους. Εντούτοις, τρεις διαφορετικοί μονοσακχαρίτες μπορούν να ενωθούν με πληθώρα τρόπων. Οι μονοσακχαρίτες μπορούν να ενωθούν με έναν γραμμικό ή διακλαδιζόμενο τρόπο, με συνδέσεις *α* ή *β*, με δεσμούς ανάμεσα στον C-1 και C-3, στον C-1 και C-4, στον C-1 και C-6, και ούτω καθ' εξής. Στην πραγματικότητα οι τρεις μονοσακχαρίτες μπορούν να σχηματίσουν 12.288 διαφορετικούς τρισακχαρίτες.

6. (α) 10· (β) 6· (γ) 8· (δ) 9· (ε) 2· (στ) 4· (ζ) 1· (η) 5· (θ) 7· (ι) 3.

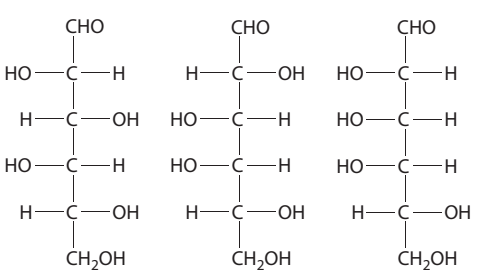
7. (α) Αλδόζη-κετόζη· (β) επιμερή· (γ) αλδόζη-κετόζη· (δ) ανωμερή· (ε) αλδόζη-κετόζη· (στ) επιμερή.

8. Ερυθρόζη: τετρόζη αλδόζη· Ριβόζη: πεντόζη αλδόζη· Γλυκεραλδεΰδη: τριόζη αλδόζη· Διυδροξυακετόνη: τριόζη κετόζη· Ερυθρουλόζη: τετρόζη κετόζη· Ριβουλόζη: πεντόζη κετόζη· Φρουκτόζη: εξόζη κετόζη.

9.

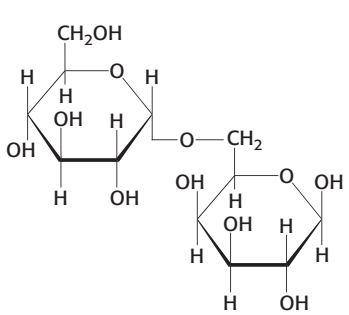


D-Αλλόζη D-Αλτρόζη D-Μαννόζη D-Γουλόζη



D-Ιδόζη D-Γαλακτόζη D-Ταλόζη

10.



α-Γλυκοζυλ-(1 ⟶ 6)-γαλακτόζη

11. Η αναλογία του ανωμερούς *α* είναι 0,36, και εκείνη του ανωμερούς *β* είναι 0,64.

12. Η γλυκόζη είναι αντιδραστική εξαιτίας της παρουσίας μιας αλδεϋδικής ομάδας στη μορφή της ανοιχτής αλυσίδας. Η αλδεϋδική ομάδα συμπυκνώνεται αργά με αμινομάδες για να σχηματιστούν προϊόντα ενός τύπου αλδιμίνης που ονομάζονται προϊόντα προσθήκης βάσεων Schiff.

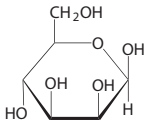
13. Ένας πυρανοζίτης αντιδρά με δύο μόρια υπεριωδικού· το μυρμηκικό είναι ένα από τα προϊόντα. Ένας φουρανοζίτης αντιδρά μόνον με ένα μόριο υπεριωδικού χωρίς να σχηματίζεται μυρμηκικό.

14 (α) *β*-D-μαννόζη· (β) *β*-D-γαλακτόζη· (γ) *β*-D-φρουκτόζη· (δ) *β*-D-γλυκοζαμίνη.

15. Αυτός ο τρισακχαρίτης θα πρέπει να είναι συναγωνιστικός αναστολέας της κυτταρικής συνάφειας αν η τρισακχαριτική μονάδα της γλυκοπρωτεΐνης είναι κρίσιμη για την αλληλεπίδραση αυτή.

16. (α) Όχι, δεν είναι αναγωγικό σάκχαρο. Δεν υπάρχουν πιθανές μορφές ανοιχτής αλυσίδας. (β) D-Γαλακτόζη, D-γλυκόζη, D-φρουκτόζη. (γ) D-Γαλακτόζη και σακχαρόζη (γλυκόζη + φρουκτόζη).

17.



β-D-Μαννόζη

Διασπάται ο σύνδεσμος ημιακετάλης του ανωμερούς *α* για να σχηματιστεί η ανοιχτή μορφή. Περιστροφή γύρω από τους δεσμούς C-1 και C-2 επιτρέπει τον σχηματισμό του ανωμερούς *β* και προκύπτει ένα μείγμα ισομερών.

18. Η θέρμανση μετατρέπει την πολύ γλυκιά μορφή πυρανόζης στην πιο σταθερή αλλά λιγότερο γλυκιά μορφή φουρανόζης. Συνεπώς, είναι δύσκολο να ελεγχθεί με ακρίβεια η γλυκύτητα του παρασκευάσματος το οποίο εξηγεί επίσης γιατί το μέλι χάνει τη γλυκύτητά του με την πάροδο του χρόνου. Για τις δομές βλέπε την Εικόνα 11.5.

19. (α) Κάθε μόριο γλυκογόνου έχει ένα αναγωγικό άκρο, ενώ ο αριθμός των μη αναγωγικών άκρων προσδιορίζεται από τον αριθμό των διακλαδώσεων, ή των δεσμών *α*-1,6. (β) Επειδή σε μια συλλογή μορίων γλυκογόνου ο αριθμός των μη αναγωγικών άκρων υπερέχει κατά πολύ του αριθμού των αναγωγικών άκρων, όλη η αποικοδόμηση και η σύνθεση του γλυκογόνου λαμβάνουν χώρα στα μη αναγωγικά άκρα, μεγιστοποιώντας έτσι την ταχύτητα αποικοδόμησης και σύνθεσης.

20. Όχι, η σακχαρόζη δεν είναι αναγωγικό σάκχαρο. Το ανωμερικό άτομο άνθρακα δρα ως ο αναγωγικός παράγοντας και στη γλυκόζη και τη φρουκτόζη, αλλά, στη σακχαρόζη, τα ανωμερικά άτομα άνθρακα της φρουκτόζης και της γλυκόζης συνδέονται με έναν ομοιοπολικό δεσμό και έτσι δεν είναι διαθέσιμα για να αντιδράσουν.

21. Το γλυκογόνο είναι ένα πολυμερές μορίων γλυκόζης που συνδέονται με γλυκοζιτικούς δεσμούς *α*-1,4 με διακλαδώσεις που σχηματίζονται περίπου σε κάθε 12 μονάδες γλυκόζης με γλυκοζιτικούς δεσμούς *α*-1,6. Το άμυλο απαρτίζεται από δύο πολυμερή γλυκόζης. Η αμυλόζη είναι ένα πολυμερές ευθύγραμμης αλυσίδας που σχηματίζεται με γλυκοζιτικούς δεσμούς *α*-1,4. Η αμυλοπηκτίνη είναι παρόμοια με το γλυκογόνο αλλά έχει λιγότερες διακλαδώσεις: μία διακλάδωση ανά 30 ή περισσότερες μονάδες γλυκόζης.

22. Η κυτταρίνη είναι ένα γραμμικό πολυμερές μορίων γλυκόζης που συνδέονται με γλυκοζιτικούς δεσμούς β-1,4. Το γλυκογόνο είναι ένα διακλαδισμένο πολυμερές με την κύρια αλυσίδα να σχηματίζεται από γλυκοζιτικούς δεσμούς α-1,4. Οι γλυκοζιτικοί δεσμοί β-1,4 επιτρέπουν τον σχηματισμό ενός γραμμικού πολυμερούς που είναι ιδεώδες για δομικούς ρόλους. Οι δεσμοί α-1,4 του γλυκογόνου σχηματίζουν μια ελικοειδή δομή, η οποία επιτρέπει την αποθήκευση πολλών ομάδων γλυκόζης σε μικρό χώρο.

23. Απλές γλυκοπρωτεΐνες είναι συχνά εκκρινόμενες πρωτεΐνες και έτσι παίζουν ποικίλους ρόλους. Παραδείγματος χάριν, η ορμόνη ΕΡΟ είναι μια γλυκοπρωτεΐνη. Συνήθως, το πρωτεϊνικό συστατικό απαρτίζει την κυρία μάζα της γλυκοπρωτεΐνης. Αντιθέτως, οι πρωτεογλυκάνες και οι βλεννοπρωτεΐνες είναι κυρίως υδατάνθρακες. Οι πρωτεογλυκάνες έχουν προσδεμένες γλυκοζαμινογλυκάνες και έχουν δομικούς ρόλους όπως στον χόνδρο και στη θεμέλια ουσία. Οι βλεννοπρωτεΐνες συχνά λειτουργούν ως λιπαντικά και έχουν πολλαπλούς υδατάνθρακες προσδεμένους μέσω μιας ομάδας *N*-ακετυλογαλακτοζαμίνης.

24. Η προσκόλληση του υδατάνθρακα επιτρέπει στην ΕΡΟ να παραμένει στην κυκλοφορία μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και έτσι να λειτουργεί για μεγαλύτερες χρονικές περιόδους από ό,τι θα παρέμενε μια ΕΡΟ χωρίς υδατάνθρακα.

25. Η γλυκοζαμινογλυκάνη, επειδή είναι πολύ φορτισμένη, προσδένει πολλά μόρια ύδατος. Όταν ο χόνδρος πιέζεται, όπως όταν η φτέρνα σας χτυπά το έδαφος, απελευθερώνεται το νερό, μετριάζοντας τις επιπτώσεις της κρούσης. Όταν σηκώνετε τη φτέρνα σας, το νερό προσδένεται πάλι.

26. Η λεκτίνη που προσδένει την 6-φωσφορική μαννόζη μπορεί να είναι ελαττωματική και δεν αναγνωρίζει μια σωστά απευθυνόμενη πρωτεΐνη.

27. Ασπαραγίνη, σερίνη και θρεονίνη.

28. Διαφορετικές μοριακές μορφές μιας γλυκοπρωτεΐνης που διαφέρουν στο ποσό των υδατανθράκων οι οποίοι είναι προσδεμένοι ή στη θέση πρόσδεσης ή και στα δύο.

29. Τη συνολική συλλογή υδατανθράκων που συντίθενται από ένα κύτταρο σε συγκεκριμένες χρονικές στιγμές και κάτω από συγκεκριμένες περιβαλλοντικές καταστάσεις.

30. Το γονιδίωμα απαρτίζεται από όλα τα γονίδια που υπάρχουν σε έναν οργανισμό. Το πρωτέωμα περιλαμβάνει όλα τα πιθανά πρωτεϊνικά προϊόντα και τροποποιημένες πρωτεΐνες που εκφράζει το κύτταρο κάτω από οποιοδήποτε συγκεκριμένο σύνολο περιστάσεων. Το γλύκωμα απαρτίζεται από όλους τους υδατάνθρακες που συντίθενται από το κύτταρο κάτω από οποιοδήποτε συγκεκριμένο σύνολο περιστάσεων. Επειδή το γονιδίωμα είναι στατικό, αλλά οποιαδήποτε δεδομένη πρωτεΐνη μπορεί να εκφραστεί ποικιλοτρόπως και να τροποποιηθεί, το πρωτέωμα είναι πιο περίπλοκο από το γονιδίωμα. Το γλύκωμα, το οποίο δεν περιλαμβάνει μόνο γλυκομορφές των πρωτεϊνών, αλλά πολλές πιθανές δομές υδατανθράκων, πρέπει να είναι ακόμη πιο περίπλοκο.

31. Ένα κατάλοιπο ασπαραγίνης μπορεί να γλυκοζυλιωθεί εάν αποτελεί τμήμα μιας αλληλουχίας Asn-X-Ser ή Asn-X-Thr, στην οποία το X μπορεί να είναι οποιοδήποτε αμινοξύ πλην της προλίνης. Ο συγκάτοικός σας λέει «τουλάχιστον έως έναν βαθμό» επειδή στην πραγματικότητα δεν γλυκοζυλιώνονται όλες οι πιθανές θέσεις.

32. Υποδηλώνει ότι οι υδατάνθρακες βρίσκονται επάνω στην επιφάνεια των κυττάρων όλων των οργανισμών για τον σκοπό της αναγνώρισης από άλλα κύτταρα, οργανισμούς ή από το περιβάλλον.

33. Μια γλυκοπρωτεΐνη είναι μια πρωτεΐνη που έχει διακοσμηθεί με υδατάνθρακες. Μια λεκτίνη είναι μια πρωτεΐνη η οποία εξειδικευμένα αναγνωρίζει υδατάνθρακες. Επίσης, μια λεκτίνη μπορεί να είναι μια γλυκοπρωτεΐνη.

34. Κάθε θέση είτε είναι είτε δεν είναι γλυκοζυλιωμένη, ώστε να υπάρχουν $2^6 = 64$ πιθανές πρωτεΐνες.

35. Τα 20 αμινοξικά συστατικά των πρωτεϊνών και τα τέσσερα νουκλεοτιδικά συστατικά των νουκλεϊκών οξέων συνδέονται με τον ίδιο τύπο δεσμού: τον πεπτιδικό στις πρωτεΐνες και τον $5' \rightarrow 3'$ φωσφοδιεστερικό στα νουκλεϊκά οξέα. Αντιθέτως, υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί υδατάνθρακες που μπορούν να τροποποιηθούν και να συνδεθούν με ποικίλους τρόπους. Επιπλέον, οι ολιγοσακχαρίτες μπορούν να διακλαδιστούν. Τέλος, πολλά σάκχαρα έχουν τον ίδιο ή παρόμοιο χημικό τύπο, καθώς και παρόμοιες χημικές ιδιότητες, γεγονός που καθιστά δύσκολη την εξειδικευμένη ταυτοποίηση και σύνδεση.

36. Όπως συζητήθηκε στο Κεφάλαιο 9, πολλά ένζυμα επιδεικνύουν στερεοεξειδίκευση. Ξεκάθαρα, τα ένζυμα της σύνθεσης της σακχαρόζης είναι ικανά να διαφοροποιήσουν τα ισομερή των υποστρωμάτων και να ενώσουν μόνον το σωστό ζεύγος.

37. Εάν είναι γνωστή η εξειδίκευση της λεκτίνης για υδατάνθρακα, μπορεί να ετοιμαστεί μια στήλη χρωματογραφίας συγγενείας με προσκολλημένο τον κατάλληλο υδατάνθρακα. Το πρωτεϊνικό παρασκεύασμα που περιέχει τη λεκτίνη που ενδιαφέρει θα μπορούσε να περάσει μέσα από τη στήλη. Η χρησιμοποίηση αυτής της μεθόδου πραγματικά βοήθησε να καθαριστεί η κονκαναβαλίνη Α, μια λεκτίνη που προσδένει γλυκόζη.

38. (α) Η συσσωματάνη είναι πολύ διακοσμημένη με γλυκοζαμινογλυκάνες. Εάν οι γλυκοζαμινογλυκάνες απελευθερώνονται μέσα στα διαλύματα, η συσσωματάνη πρέπει να υφίσταται αποικοδόμηση.

(β) Πρέπει να είναι παρόν ένα άλλο ένζυμο το οποίο διασπά γλυκοζαμινογλυκάνες από τη συσσωματάνη χωρίς να αποικοδομεί τη συσσωματάνη. Με άλλα πειράματα που δεν αναφέρονται έχει καθιερωθεί ότι η απελευθέρωση της γλυκοζαμινογλυκάνης είναι μια ακριβής μέτρηση της αποικοδόμησης της συσσωματάνης.

(γ) Ο μάρτυρας προμηθεύει τη γραμμή αναφοράς της αποικοδόμησης «υποβάθρου» που ενυπάρχει στη δοκιμασία.

(δ) Αυξάνεται πάρα πολύ η αποικοδόμηση της συσσωματάνης.

(ε) Η αποικοδόμηση της συσσωματάνης ελαττώνεται στα επίπεδα του υποβάθρου.

(στ) Είναι ένα σύστημα in vitro στο οποίο δεν είναι παρόντες όλοι οι παράγοντες που συνεισφέρουν στη σταθεροποίηση του χόνδρου in vivo.

Κεφάλαιο 12

1. $2{,}86 \times 10^6$ μόρια, διότι κάθε φύλλο της διπλοστιβάδας περιέχει $1{,}43 \times 10^6$ μόρια.

2. Ουσιαστικά μια μεμβράνη με προσανατολισμό «μέσα-έξω». Οι υδρόφιλες ομάδες θα συναθροίζονταν στο εσωτερικό της δομής, μακριά από τον διαλύτη, ενώ οι υδρογονανθρακικές αλυσίδες θα αλληλεπιδρούσαν με τον διαλύτη.

3. 2×10^{-7} cm, 6×10^{-6} cm και 2×10^{-4} cm.

4. Η ακτίνα του μορίου αυτού είναι $3{,}1 \times 10^{-7}$ cm, και ο συντελεστής διάχυσής του $7{,}4 \times 10^{-9}$ cm^2 s^{-1}. Οι μέσες αποστάσεις οι οποίες καλύπτονται σε διάφορα χρονικά διαστήματα είναι: $1{,}7 \times 10^{-7}$ cm σε 1 μs, $5{,}4 \times 10^{-6}$ cm σε 1 ms και $1{,}7 \times 10^{-4}$ cm σε 1 s.

5. Η μεμβράνη υπέστη μια μετάπτωση φάσης με τη μείωση της θερμοκρασίας, μεταβαίνοντας από μια πολύ ρευστή σε μια σχεδόν παγωμένη κατάσταση. Ένας φορέας μπορεί να μεταφέρει ιόντα διαμέσου της μεμβράνης μόνον αν η τελευταία είναι σε ρευστή κατάσταση. Αντιθέτως, μια ουσία που σχηματίζει διαύλους επιτρέπει στα ιόντα να διαπερνούν τη μεμβράνη (μέσω των διαύλων) ακόμη και αν η τελευταία δεν είναι σε ρευστή κατάσταση.

6. Η παρουσία ενός διπλού δεσμού cis εισάγει μια στρέψη στην αλυσίδα του λιπαρού οξέος η οποία εμποδίζει την καλή στοίχιση των μορίων και μειώνει τον αριθμό των ατόμων σε επαφή van der Waals. Η στρέψη μειώνει το σημείο τήξης σε σύγκριση με εκείνο του αντίστοιχου κορεσμένου λιπαρού οξέος. Αντιθέτως, λιπαρά οξέα με διπλούς δεσμούς trans δεν έχουν τη στρέψη, οπότε τα σημεία τήξης τους, είναι υψηλότερα πλησιάζοντας αυτά των κορεσμένων λιπαρών οξέων. Εφόσον οι δεσμοί trans επηρεάζουν τη ρευστότητα, είναι πολύ σπάνια.

7. Το παλμιτικό είναι βραχύτερο από το στεατικό. Συνεπώς όταν συσσωρεύονται οι αλυσίδες, υπάρχει μικρότερος αριθμός αλληλεπιδράσεων van der Waals και το σημείο τήξης είναι σαφώς χαμηλότερο από εκείνο του μακρύτερου στεατικού οξέος.

8. Ζώα που πέφτουν σε χειμερία νάρκη τρέφονται επιλεκτικά με φυτά τα οποία έχουν υψηλή αναλογία πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με χαμηλότερο σημείο τήξης.

9. Η αρχική μείωση της έντασης φθορισμού μετά την πρώτη προσθήκη διθειονικού νατρίου προκύπτει από την απόσβεση του φθορισμού των μορίων NBD-PS στο εξωτερικό φύλλο της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Κάτω απ' αυτές τις πειραματικές συνθήκες το διθειονικό νάτριο δεν διαπερνά τη μεμβράνη. Συνεπώς, δεν αποσβένει τον φθορισμό των σημασμένων φωσφολιπιδίων του εσωτερικού φύλλου της διπλοστιβάδας. Η δεύτερη προσθήκη του διθειονικού νατρίου δεν έχει κανένα αποτέλεσμα, διότι τα μόρια NBD-PS στο εξωτερικό φύλλο της λιπιδικής διπλοστιβάδας παραμένουν υπό απόσβεση του φθορισμού τους. Όμως, μετά από επώαση 6,5 ωρών, περίπου τα μισά από τα μόρια NBD-PS έχουν αναστραφεί προς το εξωτερικό φύλλο της λιπιδικής διπλοστιβάδας, με αποτέλεσμα την κατά 50 % μείωση της έντασης φθορισμού, μετά από προσθήκη διθειικού νατρίου.

10. Η προσθήκη του υδατάνθρακα επιβάλλει έναν επιπλέον σημαντικό ενεργειακό φραγμό στην εγκάρσια διάχυση της πρωτεΐνης, διότι η υδρόφιλη υδατανθρακική ομάδα θα πρέπει να διαπεράσει την πολύ υδρόφοβη μεμβρανική διπλοστιβάδα. Αυτός ο ενεργειακός φραγμός ενισχύει τη μεμβρανική ασυμμετρία.

11. Η αλκυλική αλυσίδα C_{16} είναι προσδεμένη μέσω ενός αιθερικού δεσμού. Το άτομο άνθρακα C-2 της γλυκερόλης είναι συνδεδεμένο μέσω εστερικού δεσμού με μια ακετυλομάδα, αντί με λιπαρό οξύ, όπως συμβαίνει στα περισσότερα φωσφολιπίδια.

12. Σε ένα υδροφοβικό περιβάλλον, ο σχηματισμός δεσμών υδρογόνου μεταξύ ατόμων της ίδιας πολυπεπτιδικής αλυσίδας θα σταθεροποιούσε τα αμιδικά και τα καρβονυλικά οξυγόνα της, με αποτέλεσμα τον σχηματισμό μιας *α*-έλικας. Σε υδάτινο περιβάλλον, οι ομάδες αυτές θα σταθεροποιούνταν μέσω αλληλεπιδράσεων με μόρια ύδατος, οπότε δεν θα υπήρχε καμία ενεργειακή σκοπιμότητα για σχηματισμό *α*-έλικας. Άρα, η *α*-έλικα θα σχηματιζόταν κατά πάσα πιθανότητα σε υδρόφοβο περιβάλλον.

13. Η πρωτεΐνη μπορεί να περιέχει μια *α*-έλικα η οποία να διασχίζει το υδρόφοβο εσωτερικό της. Αυτή η έλικα πιθανότατα απαρτίζεται από υδρόφοβα αμινοξέα, όπως συμβαίνει και με τις διαμεμβρανικές έλικες.

14. Η μετάβαση σε χαμηλότερη θερμοκρασία θα μείωνε τη ρευστότητα, ευνοώντας την καλή στοίχιση των υδρόφοβων αλυσίδων με αλληλεπιδράσεις van der Waals. Για να μη συμβεί αυτό, θα πρέπει να συντεθούν καινούργια φωσφολιπίδια με βραχύτερες αλυσίδες και περισσότερους διπλούς δεσμούς cis. Οι βραχύτερες αλυσίδες μειώνουν την έκταση των αλληλεπιδράσεων van der Waals ανά μόριο, ενώ οι περισσότεροι διπλοί δεσμοί cis εισάγουν στρέψεις στην αλυσίδα, απαγορεύοντας έτσι την πολύ καλή στοίχιση των μορίων λιπαρών οξέων της ουράς των φωσφολιπιδίων.

15. Καθεμία από τις 21 πρωτεΐνες v-SNARE θα μπορούσε να αλληλεπιδράσει με καθεμία από τις επτά πρωτεΐνες-ταίρια t-SNARE. Οπότε θα υπήρχαν $21 \times 7 = 147$ διαφορετικά ζεύγη v-SNARE–t-SNARE.

16. (α) Η γραφική παράσταση δείχνει ότι, ενώ αυξάνεται η θερμοκρασία, η μεμβράνη γίνεται όλο και πιο ρευστή. Η T_m είναι η θερμοκρασία μετάπτωσης από την κυρίως μικρής ρευστότητας στην κυρίως μεγάλης ρευστότητας κατάσταση. Η χοληστερόλη διαπλατύνει αυτή την καμπύλη μετάπτωσης. Στην ουσία, η χοληστερόλη επιτρέπει στη μεμβράνη να μην εξαρτάται η ρευστότητά της τόσο απόλυτα από τις αλλαγές της θερμοκρασίας.

(β) Η δράση αυτή της χοληστερόλης έχει βιολογική σημασία, ακριβώς διότι η παρουσία του μορίου αυτού απαγορεύει τις απότομες μεταπτώσεις ρευστότητας λόγω μικρής αλλαγής στη θερμοκρασία. Η λειτουργία των μεμβρανικών πρωτεϊνών απαιτεί οι μεμβράνες να βρίσκονται σε κατάσταση ρευστότητας. Η παρουσία, λοιπόν, χοληστερόλης επιτρέπει στις μεμβρανικές πρωτεΐνες, και συνεπώς στις ίδιες τις μεμβράνες να λειτουργήσουν σωστά.

17. Η πρωτεΐνη στο μέρος γ είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη από τον *C. elegans*. Διαπερνά τη μεμβράνη με τέσσερις *α*-έλικες οι οποίες εμφανίζονται με σαφήνεια ως υδροφοβικές κορυφές σε μια γραφική παράσταση υδροπάθειας. Είναι ενδιαφέρον

ότι και η πρωτεΐνη Α είναι επίσης μεμβρανική πρωτεΐνη, μια πορίνη. Αυτή η πρωτεΐνη αποτελείται κυρίως από *β*-πτυχώσεις, οι οποίες δεν εμφανίζουν το ευδιάκριτο υδροφοβικό άνοιγμα των μεμβρανικών ελίκων. Το συγκεκριμένο παράδειγμα καταδεικνύει ότι οι γραφικές παραστάσεις υδροπάθειας είναι μεν χρήσιμες, δεν είναι όμως αλάθητες.

18. (α) Η συνθάση 1 της προσταγλανδίνης H_2 επανακτά τη δραστικότητά της αμέσως μετά την απομάκρυνση της ιβουπροφαίνης, υποδηλώνοντας ότι ο συγκεκριμένος αναστολέας διαχωρίζεται ταχύτατα από το ένζυμο. Αντιθέτως, το ένζυμο αναστέλλεται σημαντικά για 30 λεπτά μετά την απομάκρυνση της ινδομεθακίνης, υποδηλώνοντας ότι αυτός ο αναστολέας διαχωρίζεται αργά από το ενεργό του κέντρο. (β) Η ασπιρίνη τροποποιεί ομοιοπολικά τη συνθάση 1 της προσταγλανδίνης H_2, γεγονός που υποδηλώνει ότι θα διαχωρίζονταν πολύ αργά (ή και καθόλου). Άρα, θα αναμέναμε μια πολύ χαμηλή δραστικότητα να είναι εμφανής σε όλες τις συνθήκες όπου έχει προστεθεί αναστολέας (κολόνες 2, 3 και 4).

19. Για να καθαριστεί μια πρωτεΐνη θα πρέπει πρώτα να διαλυτοποιηθεί. Για τη διαλυτοποίηση μιας ενσωματωμένης μεμβρανικής πρωτεΐνης συνήθως χρειάζεται απορρυπαντικό – δηλαδή υδρόφοβα μόρια τα οποία προσδένονται μη ομοιοπολικά στην πρωτεΐνη, αντικαθιστώντας έτσι τα μεμβρανικά λιπίδια. Αν το απορρυπαντικό απομακρυνθεί, τότε η πρωτεΐνη σχηματίζει συσσωματώματα και καθιζάνει. Πολλές φορές δεν είναι εύκολο να γίνουν οι συνήθεις διεργασίες απομόνωσης πρωτεϊνών, όπως η χρωματογραφία ιοντοανταλλαγής, με την παρουσία ικανής ποσότητας απορρυπαντικού για να παραμείνει η μεμβρανική πρωτεΐνη σε διάλυμα. Τέλος, ακόμη και αν επιτευχθεί η απομόνωση της μεμβρανικής πρωτεΐνης, η κρυστάλλωσή της μαζί με μόρια απορρυπαντικού είναι πάρα πολύ δύσκολη.

Κεφάλαιο 13

1. Στην απλή διάχυση, η υπό ερώτηση ουσία μπορεί να διαχυθεί καθοδικά της βαθμίδωσης της συγκέντρωσής της διαμέσου της μεμβράνης. Στη διευκολυνόμενη διάχυση, η ουσία δεν είναι λιπόφιλη και δεν μπορεί να διαχυθεί άμεσα διαμέσου της μεμβράνης. Ένας δίαυλος ή ένας φορέας απαιτούνται ώστε να διευκολυνθεί η μεταφορά της, καθοδικά της συγκέντρωσής της.

2. Οι δύο μορφές είναι: (1) η υδρόλυση της ATP και (2) η μετακίνηση ενός μορίου καθοδικά της βαθμίδωσης συγκέντρωσής του συζευγμένη με τη μετακίνηση ενός άλλου μορίου ανοδικά της δικής του βαθμίδωσης συγκέντρωσης.

3. Οι τρεις τύποι φορέων είναι οι συμμεταφορείς, οι αντιμεταφορείς και οι μονομεταφορείς. Οι συμμεταφορείς και οι αντιμεταφορείς μεσολαβούν στη δευτερογενή ενεργό μεταφορά.

4. Το κόστος της ελεύθερης ενέργειας είναι 32 kJ mol^{-1} (7,6 kcal mol^{-1}). Το χημικό έργο που επιτελέστηκε ήταν 20,4 kJ mol^{-1} (4,9 kcal mol^{-1}), και το ηλεκτρικό έργο που επιτελέστηκε ήταν 11,5 kJ mol^{-1} (2,8 kcal mol^{-1}).

5. Για το χλώριο $z = -1$· για το ασβέστιο $z = +2$. Στις δεδομένες συγκεντρώσεις, το δυναμικό ισορροπίας για το χλώριο είναι –97 mV και για το ασβέστιο είναι +122 mV.

6. Κατ' αναλογία με την ATPάση Ca^{2+}, με τρία ιόντα Na^+ δεσμευμένα από το εσωτερικό του κυττάρου στη στερεοδιάταξη E_1 και δύο ιόντα K^+ δεσμευμένα από το εξωτερικό του κυττάρου στη στερεοδιάταξη E_2 ένας εύλογος μηχανισμός θα ήταν ο εξής:

(i) Ένας καταλυτικός κύκλος θα ξεκινούσε με το ένζυμο στην αποφωσφορυλιωμένη του κατάσταση (E_1) και δεσμευμένα τρία ιόντα νατρίου.

(ii) Η στερεοδιάταξη E_1 δεσμεύει την ATP. Μια μεταβολή της στερεοδιάταξης εγκλωβίζει τα ιόντα νατρίου στο εσωτερικό του ενζύμου.

(iii) Η φωσφορική ομάδα μεταφέρεται από την ATP σε ένα κατάλοιπο ασπαραγινικού.

(iv) Με την απελευθέρωση της ADP, το ένζυμο μεταβάλλει όλη τη στερεοδιάταξή του, συμπεριλαμβανομένης της διαμεμβρανικής επικράτειάς του. Αυτή η νέα στερεοδιάταξη (E_2) απελευθερώνει τα ιόντα νατρίου στην πλευρά της μεμβράνης που είναι αντίθετη από εκείνη από την οποία εισήλθαν και δεσμεύει δύο ιόντα καλίου από την πλευρά στην οποία απελευθερώθηκαν τα ιόντα νατρίου.

(v) Το φωσφοροασπαραγινικό κατάλοιπο υδρολύεται και απελευθερώνει ανόργανο φωσφορικό. Με την απελευθέρωση του φωσφορικού, οι αλληλεπιδράσεις που σταθεροποιούσαν τη στερεοδιάταξη E_2 χάνονται και το ένζυμο μεταπίπτει στη στερεοδιάταξη E_1. Τα ιόντα καλίου απελευθερώνονται στην κυτταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης. Η εκ νέου δέσμευση τριών ιόντων νατρίου από την κυτταροπλασματική πλευρά της μεμβράνης ολοκληρώνει τον κύκλο.

7. Σχηματίζουμε βαθμίδωση λακτόζης μεταξύ των δύο πλευρών των κυστιδικών μεμβρανών, που περιέχουν σωστά προσανατολισμένα μόρια διαπεράσης της λακτόζης. Αρχικά το pH θα πρέπει να είναι το ίδιο και στις δύο πλευρές της μεμβράνης και η συγκέντρωση της λακτόζης θα πρέπει να είναι υψηλότερη στην πλευρά «εξόδου» της διαπεράσης της λακτόζης. Καθώς η λακτόζη ρέει «αντίστροφα» διαμέσου της διαπεράσης της καθοδικά προς τη βαθμίδωση συγκέντρωσής της, μπορεί να ελεγχθεί το κατά πόσο μια βαθμίδωση του pH δημιουργείται καθώς η βαθμίδωση της λακτόζης καταστρέφεται.

8. Οι ελεγχόμενοι από πρόσδεμα δίαυλοι ανοίγουν ως απόκριση στη δέσμευση ενός μορίου από τον δίαυλο, ενώ οι τασεοελεγχόμενοι δίαυλοι ανοίγουν ως απόκριση σε μεταβολή του μεμβρανικού δυναμικού.

9. Ένας ιοντικός δίαυλος πρέπει να μεταφέρει ιόντα προς κάθε κατεύθυνση με τον ίδιο ρυθμό. Η καθαρή ροή ιόντων καθορίζεται μόνον από τη σύνθεση των διαλυμάτων μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης.

10. Οι μονομεταφορείς δρούν όπως τα ένζυμα, δηλαδή, οι κύκλοι μεταφοράς τους περιλαμβάνουν μεγάλες μεταβολές της στερεοδιάταξης και μόνον λίγα μόρια αλληλεπιδρούν με την πρωτεΐνη σε κάθε κύκλο μεταφοράς. Αντιθέτως, οι δίαυλοι, αφού ανοίξουν, παρέχουν έναν πόρο στη μεμβράνη διαμέσου του οποίου μπορούν να διέλθουν πολλά ιόντα. Εξαιτίας αυτού του γεγονότος, οι δίαυλοι έχουν πολύ υψηλότερους ρυθμούς μεταφοράς συγκριτικά με τους μονομεταφορείς.

11. Η FCCP δημιουργεί αποτελεσματικά έναν πόρο στη βακτηριακή μεμβράνη διαμέσου του οποίου μπορούν να διέρχονται τάχιστα τα πρωτόνια. Τα πρωτόνια που αντλούνται έξω από τα βακτήρια θα εξέλθουν κατά προτίμηση διαμέσου αυτού

του πόρου (η «πορεία της μικρότερης αντίστασης») και όχι του συμμεταφορέα λακτόζης/H^+.

12. Το μυοκάρδιο πρέπει να συσπαστεί με πολύ συντονισμένο τρόπο προκειμένου να αντλήσει το αίμα αποτελεσματικά. Πολυάριθμες χασματοσυνδέσεις, στις οποίες αφθονούν συνδετίνες, μεσολαβούν στην εύρυθμη διακυτταρική μετάδοση του δυναμικού ενέργειας διαμέσου της καρδιάς σε κάθε της χτύπο.

13. Η θετικά φορτισμένη ομάδα της γουανιδίνης μοιάζει με το νάτριο και δεσμεύεται σε αρνητικά φορτισμένες καρβοξυλικές ομάδες στο στόμιο του διαύλου.

14. Η ATPάση Ca^{2+} ΣΔ, μια ATPάση τύπου P, χρησιμοποιεί έναν μηχανισμό μέσω του οποίου σχηματίζεται ένα ομοιοπολικώς φωσφορυλιωμένο ενδιάμεσο (σε ένα κατάλοιπο ασπαραγινικού). Σε συνθήκες σταθερής κατάστασης, ένα υποσύνολο από μόρια ATPάσης Ca^{2+} ΣΔ παγιδεύονται στη μορφή E_2-P και κατά συνέπεια είναι ραδιοσημασμένα. Η πρωτεΐνη της πολυφαρμακευτικής αντίστασης είναι ένας μεταφορέας ABC και δεν λειτουργεί μέσω φωσφορυλιωμένου ενδιαμέσου. Συνεπώς, δεν θα παρατηρούνταν μια ραδιοσημασμένη ζώνη στην περίπτωση της πρωτεΐνης της πολυφαρμακευτικής αντίστασης.

15. Η απόφραξη των ιοντικών διαύλων αναστέλλει τα δυναμικά ενέργειας, οδηγώντας σε απώλεια της νευρικής λειτουργίας. Οι τοξίνες αυτές, όπως και η τετροδοτοξίνη, είναι χρήσιμες για την απομόνωση και την εξειδικευμένη αναστολή συγκεκριμένων ιοντικών διαύλων.

16. Μετά την επαναπόλωση, οι επικράτειες «σφαίρας» των ιοντικών διαύλων αλληλεπιδρούν με τους πόρους καθιστώντας τους διαύλους ανενεργούς για ένα μικρό χρονικό διάστημα. Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος, οι δίαυλοι δεν μπορούν να ξανανοίξουν μέχρι οι επικράτειες «σφαίρας» να αποδεσμευτούν και ο δίαυλος να επανέλθει στην «κλειστή» του κατάσταση.

17. Επειδή τα ιόντα νατρίου είναι φορτισμένα και επειδή οι δίαυλοι νατρίου μεταφέρουν μόνο ιόντα νατρίου (και όχι ανιόντα), η συσσώρευση περίσσειας θετικού φορτίου στη μία πλευρά της μεμβράνης είναι πολύ γρήγορη, καθοριστική για τις χημικές βαθμιδώσεις.

18. Μια μετάλλαξη που εξασθενίζει την ικανότητα του διαύλου του νατρίου να απενεργοποιείται θα προκαλούσε επιμήκυνση της διάρκειας του εκπολωτικού ρεύματος νατρίου και κατά συνέπεια επιμήκυνση του καρδιακού δυναμικού ενέργειας.

19. Όχι. Οι δίαυλοι θα ανοίξουν ή θα κλείσουν πιθανώς ως απόκριση σε ένα εξωτερικό ερέθισμα (κατά τρόπο παρόμοιο με τους τασοεξαρτώμενους διαύλους), αλλά η μονάδα αγωγιμότητας του ανοιχτού διαύλου θα επηρεαστεί ελάχιστα.

20. Ο λόγος των κλειστών προς τους ανοιχτούς διαύλους είναι 10^5, 5.000, 250, 12,5 και 0,625 όταν έχουν δεσμευθεί κανένα, ένα, δύο, τρία και τέσσερα προσδέματα, αντίστοιχα. Συνεπώς, το κλάσμα των ανοιχτών διαύλων είναι 1×10^{-5}, $2{,}0 \times 10^{-4}$, $4{,}0 \times 10^{-3}$, $7{,}4 \times 10^{-2}$ και 0,62.

21. Οι οργανοφωσφορικές αυτές ενώσεις αναστέλλουν την ακετυλοχολινεστεράση μέσω αλληλεπίδρασής τους με το κατάλοιπο σερίνης του ενεργού της κέντρου, προς σχηματισμό ενός σταθερού φωσφορυλιωμένου παραγώγου. Προκαλούν αναπνευστική παράλυση μέσω αποκλεισμού της συναπτικής διαβίβασης στις χολινεργικές συνάψεις.

22. (α) Η δέσμευση του πρώτου μορίου ακετυλοχολίνης αυξάνει τον λόγο των ανοιχτών προς τους κλειστούς διαύλους κατά 240 φορές. και η δέσμευση του δεύτερου μορίου αυξάνει τον ίδιο λόγο κατά 11.700 φορές. (β) Η συμμετοχή της ελεύθερης ενέργειας είναι 14 kJ mol^{-1} (3,3 kcal mol^{-1}) και 23 kJ mol^{-1} (5,6 kcal mol^{-1}), αντίστοιχα. (γ) Όχι· το μοντέλο MWC προβλέπει ότι η δέσμευση κάθε μορίου προσδέματος θα έχει την ίδια επίδραση στον λόγο των ανοιχτών προς τους κλειστούς διαύλους.

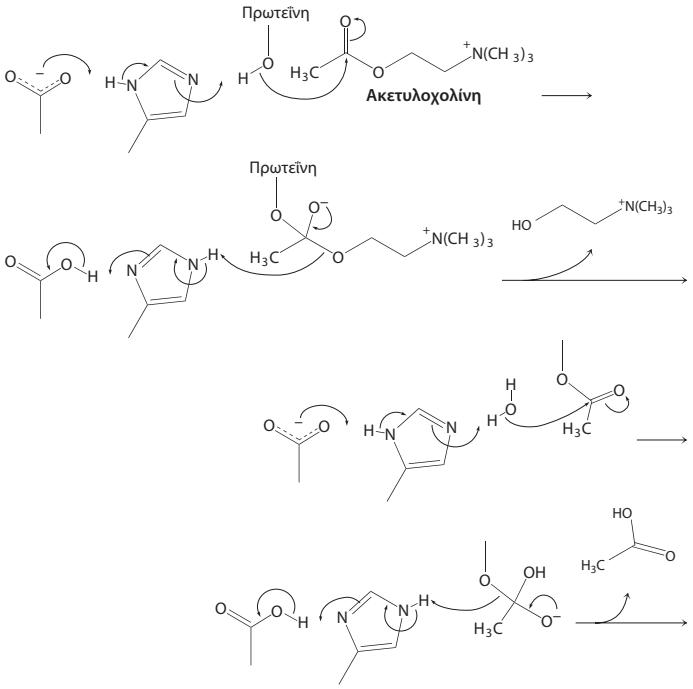
23. Η βατραχοτοξίνη αναστέλλει τη μετάπτωση από την ανοιχτή στην κλειστή κατάσταση.

24. (α) Τα ιόντα χλωρίου ρέουν προς το εσωτερικό του κυττάρου. (β) Η ροή των ιόντων χλωρίου είναι ανασταλτική διότι υπερπολώνει τη μεμβράνη. (γ) Ο δίαυλος αποτελείται από πέντε υπομονάδες.

25. Μετά την προσθήκη ATP και ασβεστίου, η ATPάση Ca^{2+} ΣΔ θα αντλήσει Ca^{2+} μέσα στο κυστίδιο. Ωστόσο, η συσσώρευση Ca^{2+} στο εσωτερικό του κυστιδίου θα οδηγήσει τάχιστα στον σχηματισμό μιας ηλεκτρικής βαθμίδωσης που δεν θα μπορεί να υπερνικηθεί από την υδρόλυση της ATP. Η προσθήκη καλσιμυκίνης θα επιτρέψει στα αντληθέντα Ca^{2+} να μετακινηθούν έξω από το κυστίδιο, διαχέοντας τη συσσώρευση φορτίου και καθιστώντας ικανή την αντλία να λειτουργεί συνεχώς.

26. Η καταλυτική δεινότητα της ακετυλοχολινεστεράσης εξασφαλίζει τη μικρή διάρκεια του νευρικού ερεθίσματος αποτρέποντας την παρατεταμένη νευρική διέγερση και επιτρέποντας τη γρηγορότερη παραγωγή των επόμενων διεγέρσεων.

27. Βλέπε τη χημική αντίδραση παρακάτω.



28. (α) Μόνο η ASIC1a αναστέλλεται από την τοξίνη. (β) Ναι, όταν η τοξίνη απομακρύνθηκε, η δραστικότητα των ευαίσθητων στο οξύ διαύλων άρχισε να αποκαθίσταται. (γ) 0,9 nM.

29. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη είναι μία από μια τάξη μεταλλάξεων που έχουν ως αποτέλεσμα το σύνδρομο των αργών διαύλων. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι υπάρχει ανωμαλία στο κλείσιμο του διαύλου: ο δίαυλος παραμένει ανοιχτός για παρατεταμένη χρονική περίοδο. Εναλλακτικά, ο μεταλλαγμένος δίαυλος μπορεί να έχει μεγαλύτερη χημική συγγένεια για την ακετυλοχολίνη από ό,τι ο φυσιολογικός δίαυλος.

30. Η μετάλλαξη μειώνει τη συγγένεια της ακετυλοχολίνης για τον υποδοχέα της. Οι καταγραφές θα έδειχναν ότι ο δίαυλος ανοίγει μόνον σποραδικά.

31. Η γλυκόζη εμφανίζει μια καμπύλη μεταφοράς που υποδηλώνει τη συμμετοχή ενός μεταφορέα, διότι ο αρχικός ρυθμός μεταφοράς της είναι υψηλός, αλλά στη συνέχεια, σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις μειώνεται, γεγονός που βρίσκεται σε συμφωνία με τον κορεσμό του μεταφορέα ο οποίος είναι όμοιος με την κινητική Michaelis-Menten για τα ένζυμα (Υποκεφάλαιο 8.4). Το ινδόλιο δεν εμφανίζει ανάλογο φαινόμενο κορεσμού, γεγονός που δείχνει ότι το μόριο αυτό είναι λιπόφιλο και διαχέεται απλώς διαμέσου της μεμβράνης. Η στροφανθίνη είναι ένας εξειδικευμένος αναστολέας της αντλίας Na^+–K^+. Εάν η στροφανθίνη ανέστελλε τη μεταφορά γλυκόζης, τότε κάποιος συμμεταφορέας Na^+-γλυκόζης θα βοηθούσε στη μεταφορά.

Κεφάλαιο 14

1. Τα αρνητικώς φορτισμένα κατάλοιπα του γλουταμινικού μιμούνται τα αρνητικώς φορτισμένα κατάλοιπα φωσφοσερίνης και φωσφοθρεονίνης και σταθεροποιούν την ενεργό στερεοδιάταξη του ενζύμου.

2. Όχι. Η φωσφοσερίνη και η φωσφοθρεονίνη είναι σημαντικά μικρότερες από τη φωσφοτυροσίνη.

3. Η δραστικότητα GTPάσης τερματίζει το σήμα. Χωρίς μια τέτοια δραστικότητα, εφόσον μια πορεία ενεργοποιηθεί, παραμένει ενεργοποιημένη και δεν ανταποκρίνεται σε αλλαγές του αρχικού σήματος. Εάν η δραστικότητα GTPάσης ήταν πιο αποδοτική, ο χρόνος ζωής της GTP-δεσμευμένης υπομονάδας G_α θα ήταν πολύ μικρός για να επιτελέσει την επακόλουθη σηματοδότηση.

4. Τα δύο πανομοιότυπα μόρια υποδοχέα πρέπει να αναγνωρίσουν διαφορετικές όψεις του ίδιου σηματοδοτικού μορίου.

5. Οι υποδοχείς των αυξητικών παραγόντων μπορούν να ενεργοποιηθούν με διμερισμό. Εάν ένα αντίσωμα προκαλεί τον διμερισμό του υποδοχέα, θα ενεργοποιηθεί στο κύτταρο η συγκεκριμένη πορεία μεταγωγής σήματος.

6. Η μεταλλαγμένη υπομονάδα *α* θα είναι πάντοτε στη μορφή που δεσμεύει GTP και κατά συνέπεια θα βρίσκεται διαρκώς σε ενεργό μορφή, διεγείροντας την πορεία σηματοδότησης στην οποία ανήκει.

7. Μια πρωτεΐνη G είναι στοιχείο της πορείας μεταγωγής σήματος. Η GTP*γ*S δεν υδρολύεται από την υπομονάδα G_α οδηγώντας σε παρατεταμένη ενεργοποίηση.

8. Τα ιόντα ασβεστίου διαχέονται αργά, διότι δεσμεύονται σε πολλές πρωτεϊνικές επιφάνειες στο εσωτερικό του κυττάρου, εμποδίζοντας την ελεύθερη κίνησή τους. Η cAMP δεν δεσμεύεται τόσο συχνά και έτσι διαχέεται ταχύτερα.

9. Η Fura-2 είναι ισχυρά αρνητικώς φορτισμένο μόριο με πέντε καρβοξυλομάδες. Το φορτίο της την εμποδίζει να διασχίσει αποτελεσματικά το υδρόφοβο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης.

10. Η $G_{\alpha s}$ διεγείρει την αδενυλική κυκλάση, οδηγώντας στη δημιουργία της cAMP. Το σήμα στη συνέχεια οδηγεί σε κινητοποίηση της γλυκόζης (βλ. Κεφάλαιο 21). Εάν οι φωσφοδιεστεράσες της cAMP έχουν ανασταλεί, τότε τα επίπεδα της cAMP θα παραμείνουν υψηλά ακόμη και μετά τον τερματισμό του σήματος της επινεφρίνης, και η κινητοποίηση της γλυκόζης θα συνεχιστεί.

11. Εάν οι δύο επικράτειες κινάσης εξαναγκάζονται να είναι σε μεγάλη εγγύτητα μεταξύ τους, η θηλιά ενεργοποίησης της μίας κινάσης, στην ανενεργό της στερεοδιάταξη, μπορεί να εκτοπιστεί από τη θηλιά ενεργοποίησης της γειτονικής κινάσης, η οποία λειτουργεί ως υπόστρωμα φωσφορυλίωσης.

12. Το πλήρες δίκτυο των πορειών που πυροδοτούνται από την ινσουλίνη συμπεριλαμβάνει μεγάλο αριθμό πρωτεϊνών και είναι ουσιαστικά πολύ πιο περίπλοκο από εκείνο που φαίνεται στην Εικόνα 14.26. Επιπλέον, πολλές πρόσθετες πρωτεΐνες λαμβάνουν μέρος στον τερματισμό της σηματοδότησης από την ινσουλίνη. Μια μετάλλαξη σε οποιαδήποτε από τις πρωτεΐνες των πορειών μεταγωγής σήματος από την ινσουλίνη ή του επακόλουθου τερματισμού της απόκρισης στην ινσουλίνη θα μπορούσε ενδεχομένως να προκαλέσει προβλήματα. Συνεπώς, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι πολλές μεταλλάξεις γονιδίων μπορούν να προκαλέσουν διαβήτη τύπου ΙΙ.

13. Η δέσμευση της αυξητικής ορμόνης διμερίζει τον υποδοχέα της. Ο διμερής υποδοχέας μπορεί, τότε, να ενεργοποιήσει μια ξεχωριστή τυροσυλοκινάση η οποία δεσμεύεται στον υποδοχέα. Η σηματοδοτική πορεία μπορεί τότε να συνεχιστεί με παρόμοιο τρόπο με τις πορείες που ενεργοποιούνται από τον υποδοχέα της ινσουλίνης ή τους υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα των θηλαστικών.

14. Ο περικομμένος υποδοχέας θα διμεριστεί με πλήρους μήκους υποδοχείς κατόπιν δέσμευσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, αλλά δεν μπορεί να λάβει χώρα διασταυρούμενη φωσφορυλίωση, διότι ο περικομμένος υποδοχέας δεν διαθέτει το υπόστρωμα για τη γειτονική επικράτεια κινάσης, ούτε τη δική του επικράτεια κινάσης ώστε να φωσφορυλιώσει την καρβοξυτελική επικράτεια του άλλου μονομερούς. Ως εκ τούτου, οι μεταλλαγμένοι υποδοχείς θα παρεμποδίσουν τη φυσιολογική σηματοδότηση από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα.

15. Η ινσουλίνη θα προκαλούσε την απόκριση που φυσιολογικά προκύπτει από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα. Η δέσμευση ινσουλίνης πιθανώς θα διήγειρε τον διμερισμό και τη φωσφορυλίωση του χιμαιρικού υποδοχέα και ως εκ τούτου θα σηματοδοτούσε τα επακόλουθα γεγονότα, τα οποία φυσιολογικά πυροδοτούνται από τη δέσμευση του EGF. Η έκθεση των κυττάρων αυτών στον EGF δεν θα είχε καμία επίδραση.

16. 10^5.

17. Ο σχηματισμός της διακυλογλυκερόλης υποδηλώνει τη συμμετοχή της φωσφολιπάσης C. Μια απλή πορεία θα συνεπαγόταν την ενεργοποίηση υποδοχέων μέσω διασταυρούμενης φωσφορυλίωσης, και στη συνέχεια τη δέσμευση της φωσφολι-

πάσης C (μέσω των επικρατειών SH2). Η συμμετοχή της φωσφολιπάσης C δείχνει ότι θα σχηματιστεί IP_3 και, συνεπώς, οι συγκεντρώσεις του ασβεστίου θα αυξηθούν.

18. Άλλοι πιθανοί στόχοι φαρμάκων στον καταρράκτη σηματοδότησης από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα περιλαμβάνουν το (αλλά δεν περιορίζονται στο) ενεργό κέντρο της κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, της Raf, των MEK, ή των ERK.

19. Στην αντίδραση κατάλυσης από την αδενυλική κυκλάση, η ομάδα 3′-OH επιτίθεται πυρηνοφιλικά στο *α*-άτομο φωσφόρου που είναι συνδεδεμένο με την ομάδα 5′-OH οδηγώντας στην απομάκρυνση του πυροφωσφορικού. Η αντίδραση που καταλύεται από την DNA πολυμεράση είναι όμοια, με τη διαφορά ότι η ομάδα 3′-OH βρίσκεται σε διαφορετικό νουκλεοτίδιο.

20. Οι συναγωνιστικοί αναστολείς της ATP είναι πιθανόν να δρουν σε πολλές κινάσες, διότι κάθε επικράτεια με δράση κινάσης περιέχει μια θέση δέσμευσης της ATP. Ως εκ τούτου, τα φάρμακα αυτά μπορεί να μην είναι επιλεκτικά για τις επιθυμητές κινάσες–στόχους.

21. (α) $X \approx 10^{-7}$ M· $Y \approx 5 \times 10^{-6}$ M· $Z \approx 10^{-3}$ M. (β) Επειδή χρειάζεται πολύ λιγότερη X για την πλήρωση των μισών θέσεων δέσμευσης, η X εμφανίζει τη μεγαλύτερη συγγένεια για τον υποδοχέα. (γ) Η συγγένεια δέσμευσης προσεγγίζει σχεδόν τέλεια τη δυνατότητα διέγερσης της αδενυλικής κυκλάσης, γεγονός που υποδηλώνει ότι το σύμπλοκο ορμόνης-υποδοχέα οδηγεί σε ενεργοποίηση της αδενυλικής κυκλάσης. (δ) Να δοκιμάσετε την εκτέλεση του πειράματος παρουσία αντισωμάτων έναντι της $G_{\alpha s}$.

22. (α) Η ολική δέσμευση δεν διαχωρίζει την ειδική δέσμευση σε έναν υποδοχέα από τη δέσμευση σε διαφορετικούς υποδοχείς και τη μη ειδική δέσμευση στη μεμβράνη.

(β) Η λογική είναι ότι ο υποδοχέας θα έχει υψηλότερη συγγένεια για το πρόσδεμα. Συνεπώς, παρουσία περίσσειας μη ραδιενεργού προσδέματος, ο υποδοχέας θα δεσμεύσει αποκλειστικά το μη ραδιενεργό πρόσδεμα. Έτσι, οποιαδήποτε δέσμευση του ραδιενεργού προσδέματος θα είναι μη ειδική.

(γ) Το πλατό υποδηλώνει ότι ο αριθμός των θέσεων δέσμευσης του προσδέματος (ειδικοί υποδοχείς) στην κυτταρική μεμβράνη είναι περιορισμένος.

23. Αριθμός υποδοχέων ανά κύτταρο =

$$\frac{10^4 \text{ cpm}}{\text{mg μεμβρανικής πρωτεΐνης}} \times \frac{\text{mg μεμβρανικής πρωτεΐνης}}{10^{10} \text{ κύτταρα}} \times \frac{\text{mmol}}{10^{12} \text{ cpm}} \times \frac{6{,}023 \times 10^{20} \text{ μόρια}}{\text{mmol}} = 600$$

Κεφάλαιο 15

1. Το εξαιρετικά ολοκληρωμένο δίκτυο χημικών αντιδράσεων που λαμβάνουν χώρα μέσα στο κύτταρο.

2. Ο αναβολισμός είναι η ομάδα των βιοχημικών αντιδράσεων που χρησιμοποιούν ενέργεια για τη σύνθεση νέων μορίων και τελικά την παραγωγή νέων κυττάρων. Ο καταβολισμός είναι η ομάδα των βιοχημικών αντιδράσεων που εξάγουν ενέργεια από τις πηγές καυσίμων ή διασπούν βιομόρια.

3. Οι φωτότροφοι οργανισμοί αποκτούν ενέργεια μετατρέποντας τη φωτεινή ενέργεια σε χημική με τη διεργασία της φωτοσύνθεσης. Οι χημειότροφοι οργανισμοί αποκτούν ενέργεια από την οξείδωση οργανικών μορίων όπως η γλυκόζη και τα λιπαρά οξέα.

4. Ο κύκλος ATP-ADP είναι η επαναλαμβανόμενη μετατροπή του ATP σε ADP ακολουθούμενη από τη σύνθεση της ATP από ADP. Η ATP μετατρέπεται σε ADP για να τροφοδοτήσει με ενέργεια πορείες όπως η κίνηση, η ενεργός μεταφορά, η βιοσύνθεση και η ενίσχυση σήματος. Η σύνθεση της ATP τροφοδοτείται με ενέργεια που προέρχεται από τη φωτοσύνθεση ή την οξείδωση καύσιμων μορίων.

5. Το πρώτο στάδιο είναι η πέψη, στην οποία τα μεγάλα μόρια των τροφών διασπώνται σε μικρότερες μονάδες. Στο στάδιο αυτό δεν παράγεται ATP. Στο δεύτερο στάδιο οι μικρότερες αυτές μονάδες μετατρέπονται σε μόρια που παίζουν κεντρικό ρόλο στον μεταβολισμό. Στο στάδιο αυτό παράγεται μικρή ποσότητα ATP. Το τρίτο στάδιο περιλαμβάνει την πλήρη οξείδωση των καύσιμων μορίων σε CO_2 και H_2O. Το στάδιο αυτό καλύπτει σχεδόν όλες τις ανάγκες του κυττάρου σε ATP.

6. Απαντάτε στον φίλο σας ότι ο βανδαλισμός αποτελεί δείγμα ασέβειας και είναι ακριβός. Εν ολίγοις, ένα τμήμα των διδάκτρων που πληρώνετε θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να απομακρυνθεί το γκράφιτι από τον τοίχο. Προσθέτετε επίσης ότι ο βάνδαλος θα έπρεπε να γνωρίζει ότι η ελεύθερη ενέργεια Gibbs είναι στο ελάχιστο όταν ένα σύστημα βρίσκεται σε ισορροπία.

7. Κυτταρικές κινήσεις και η απόδοση του μηχανικού έργου· ενεργός μεταφορά· βιοσυνθετικές αντιδράσεις.

8. 1.στ· 2.η· 3.θ· 4.α· 5.ζ· 6.β· 7.γ· 8.ε· 9.ι· 10.δ.

9. Τα ιόντα αυτά εξουδετερώνουν τα φορτία στην ATP και διευκολύνουν επίσης τις αλληλεπιδράσεις με τα μακρομόρια που τη δεσμεύουν.

10. Απώθηση φορτίου, σταθεροποίηση μέσω συντονισμού και σταθεροποίηση με ενυδάτωση.

11. Παραπλανητική ερώτηση. Η απάντηση δεν είναι γνωστή. Η αδενίνη εμφανίζεται να σχηματίζεται πιο εύκολα κάτω από προβιωτικές συνθήκες· έτσι πρωταρχικά μπορεί να επικράτησε η ATP.

12. Έχοντας μόνο ένα νουκλεοτίδιο να αντιπροσωπεύει τη διαθέσιμη ενέργεια, επιτρέπει στο κύτταρο να παρακολουθεί καλύτερα την ενεργειακή κατάσταση.

13. Η αύξηση της συγκέντρωσης της ATP ή η ελάττωση της συγκέντρωσης της ADP ή του P_i (παραδείγματος χάριν, με την ταχεία απομάκρυνσή τους από άλλες αντιδράσεις) θα κάνει την αντίδραση περισσότερο εξώεργη. Επίσης, η μεταβολή της συγκέντρωσης των Mg^{2+} θα μπορούσε να αυξήσει ή να ελαττώσει τη ΔG της αντίδρασης. (Βλ. Άσκηση ερμηνείας δεδομένων, δηλ. άσκηση 37).

14. Για να προσδιοριστεί η συνολική αλλαγή της ελεύθερης ενέργειας μιας ολόκληρης μεταβολικής πορείας, προστίθενται οι αλλαγές της ελεύθερης ενέργειας όλων των επιμέρους βημάτων της συγκεκριμένης μεταβολικής πορείας. Συνεπώς, μια αντίδραση με θετική τιμή ελεύθερης ενέργειας μπορεί να τροφοδοτηθεί ενεργειακά για να λάβει χώρα εάν είναι συζευγμένη με μια επαρκώς εξώεργη αντίδραση.

15. Οι αντιδράσεις α και γ προς τα αριστερά· οι αντιδράσεις β και δ προς τα δεξιά.

16. Δεν δίνουν καμία πληροφορία.

17. (α) $\Delta G^{\circ\prime} = 31{,}4$ kJ mol^{-1} (7,5 kcal mol^{-1}) και $K'_{eq} = 3{,}06 \times 10^{-6}$· (β) $3{,}28 \times 10^4$.

18. $\Delta G^{\circ\prime} = 7{,}1$ kJ mol^{-1} (1,7 kcal mol^{-1}). Ο λόγος ισορροπίας είναι 17,5.

19. (α) Οξικό + CoA + H^+ μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA + H_2O, $\Delta G^{\circ\prime} = -31{,}4$ kJ mol^{-1} (–7,5 kcal mol^{-1}). Η υδρόλυση της ATP σε AMP και PP_i, $\Delta G^{\circ\prime} = -45{,}6$ kJ mol^{-1} (–10,9 kcal mol^{-1}). Η ολική αντίδραση, $\Delta G^{\circ\prime} = -14{,}2$ kJ mol^{-1} (–3,4 kcal mol^{-1}).

(β) Με την υδρόλυση του πυροφωσφορικού, $\Delta G^{\circ\prime} = -33{,}4$ kJ mol^{-1} (–7,98 kcal mol^{-1}). Η υδρόλυση του πυροφωσφορικού κάνει τη συνολική αντίδραση ακόμη πιο εξώεργη.

20. (α) Για ένα οξύ AH,

$$AH \rightleftharpoons A^- + H^+ \qquad K_a = \frac{[A^-]\,[H^+]}{[AH]}$$

Το pK_a ορίζεται ως $pK_a = -\log_{10} K_a$. Η $\Delta G^{\circ\prime}$ είναι η μεταβολή της πρότυπης ελεύθερης ενέργειας σε pH 7. Έτσι, $\Delta G^{\circ\prime} = -RT \ln K_a = -2{,}303\, RT \log_{10} K_a = +2{,}303\, RT\, pK_a$.

(β) $\Delta G^{\circ\prime} = 27{,}32$ kJ mol^{-1} (6,53 kcal mol^{-1}).

21. Η φωσφορική αργινίνη στους μυς των ασπονδύλων, όπως η φωσφορική κρεατίνη στους μυς των σπονδυλωτών, λειτουργεί ως δεξαμενή φωσφορικών ομάδων υψηλού δυναμικού. Η φωσφορική αργινίνη διατηρεί υψηλό το επίπεδο της ATP κατά τη μυϊκή άσκηση.

22. Μια μονάδα ADP.

23. (α) Η λογική εξήγηση πίσω από τη χρήση συμπληρωμάτων κρεατίνης είναι ότι η κρεατίνη θα μετατρεπόταν σε φωσφορική κρεατίνη και έτσι θα αποτελούσε έναν γρήγορο τρόπο αναπλήρωσης της ATP μετά τη μυϊκή σύσπαση. (β) Εάν τα συμπληρώματα κρεατίνης είναι ευεργετικά, τότε θα επηρεαστούν ενέργειες που εξαρτώνται από σύντομες εκρήξεις δραστηριότητας· οποιαδήποτε παρατεταμένη δραστηριότητα θα απαιτούσε παραγωγή ATP από τον μεταβολισμό των καυσίμων, η οποία, όπως δείχνει η Εικόνα 15.7, απαιτεί περισσότερο χρόνο.

24. Κάτω από πρότυπες συνθήκες, $\Delta G^{\circ\prime} = -RT \ln$ [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων]. Αντικαθιστώντας 23,8 kJ mol^{-1} (5,7 kcal mol^{-1}) για $\Delta G^{\circ\prime}$ και λύνοντας ως προς [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων] προκύπτει $9{,}9 \times 10^{-5}$. Με άλλα λόγια, η προς τα δεξιά αντίδραση δεν λαμβάνει χώρα σε σημαντική έκταση. Κάτω από ενδοκυτταρικές συνθήκες, η ΔG είναι –1,3 kJ mol^{-1} (–0,3 kcal mol^{-1}). Χρησιμοποιώντας την εξίσωση $\Delta G = \Delta G^{\circ\prime} + RT \ln$ [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων] και λύνοντας ως προς [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων], ο λόγος είναι $5{,}96 \times 10^{-5}$. Έτσι, μια αντίδραση που είναι ενδόεργη κάτω από πρότυπες συνθήκες μπορεί να μετατραπεί σε εξώεργη αντίδραση διατηρώντας τον λόγο [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων] κάτω από την τιμή της ισορροπίας. Αυτή η μετατροπή συνήθως επιτυγχάνεται χρησιμοποιώντας τα προϊόντα σε μια άλλη συζευγμένη αντίδραση μόλις αυτά σχηματιστούν.

25. Κάτω από πρότυπες συνθήκες,

$$K'_{eq} = \frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}} \times \frac{[ADP]_{eq}\,[P_i]_{eq}}{[ATP]_{eq}} = 10^{33/1{,}36} = 2{,}67 \times 10^2$$

Στην ισορροπία ο λόγος [B] προς [A] δίνεται από

$$\frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}} = K'_{eq}\,\frac{[ATP]_{eq}}{[ADP]_{eq}\,[P_i]_{eq}}$$

Το σύστημα παραγωγής ATP του κυττάρου διατηρεί τον λόγο [ATP]/[ADP] [P_i] σε υψηλό επίπεδο, τυπικά περίπου 500 M^{-1}. Για τον λόγο αυτό,

$$\frac{[B]_{eq}}{[A]_{eq}} = 2{,}67 \times 10^2 \times 500 = 1{,}34 \times 10^5$$

Απουσία υδρόλυσης ATP, αυτός ο λόγος ισορροπίας για την αντίδραση A ⟶ B, είναι εντυπωσιακά διαφορετικός από την τιμή $1{,}15 \times 10^{-3}$. Με άλλα λόγια, συζευγνύοντας την υδρόλυση της ATP με τη μετατροπή του A σε B άλλαξε ο λόγος ισορροπίας του B προς το A κατά περίπου 10^8.

26. Ήπαρ: –45,2 kJ mol^{-1} (–10,8 kcal mol^{-1})· μύες: –48,1 kJ mol^{-1} (–11,5 kcal mol^{-1})· εγκέφαλος: –48,5 kJ mol^{-1} (–11,6 kcal mol^{-1}). Η ΔG είναι περισσότερο αρνητική στα κύτταρα του εγκεφάλου.

27. (α) Αιθανόλη· (β) γαλακτικό· (γ) ηλεκτρικό· (δ) ισοκιτρικό· (ε) μηλικό.

28. Υπενθυμίζεται ότι $\Delta G = \Delta G^{\circ\prime} + RT \ln$ [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων]. Μεταβάλλοντας τον λόγο [γινόμενο προϊόντων]/[γινόμενο αντιδρώντων] η ΔG θα ποικίλλει. Στη γλυκόλυση, οι συγκεντρώσεις των συστατικών της πορείας έχουν ως αποτέλεσμα η τιμή της ΔG να είναι μεγαλύτερη από την τιμή της $\Delta G^{\circ\prime}$.

29. Οι ανώτεροι οργανισμοί δεν μπορούν να συνθέσουν βιταμίνες, και συνεπώς εξαρτώνται από άλλους οργανισμούς για την απόκτησή τους.

30. Δεν μπορεί να εξαχθεί ενέργεια από το σώμα, εκτός αν η τροφή που καταναλώνουμε μετατρέπεται σε μόρια που είναι ικανά να απορροφηθούν από το έντερο.

31. Τα NADH και $FADH_2$ είναι φορείς ηλεκτρονίων για τον καταβολισμό· το NADPH είναι φορέας για τον αναβολισμό.

32. Τα ηλεκτρόνια του δεσμού C–O δεν μπορούν να σχηματίσουν δομές συντονισμού με τον δεσμό C–S που να είναι τόσο σταθερές όσο εκείνες που μπορούν να σχηματιστούν με τον δεσμό C–O. Έτσι, ο θειοεστέρας δεν σταθεροποιείται με συντονισμό στον ίδιο βαθμό που σταθεροποιείται ένας εστέρας οξυγόνου.

33. Αντιδράσεις οξείδωσης–αναγωγής· αντιδράσεις σύνδεσης· αντιδράσεις ισομερείωσης· αντιδράσεις μεταφοράς ομάδας· αντιδράσεις υδρόλυσης· αντιδράσεις διάσπασης δεσμού άνθρακα-άνθρακα με τρόπους εκτός της οξείδωσης ή της υδρόλυσης.

34. Ελέγχοντας την ποσότητα των ενζύμων· ελέγχοντας τη δραστικότητα των ενζύμων· ελέγχοντας τη διαθεσιμότητα των υποστρωμάτων.

35. Αν και η αντίδραση είναι θερμοδυναμικά ευνοούμενη, τα αντιδρώντα είναι κινητικά σταθερά εξαιτίας της μεγάλης ενέρ-

γειας ενεργοποίησης. Τα ένζυμα ταπεινώνουν την ενέργεια ενεργοποίησης έτσι ώστε οι αντιδράσεις να συμβαίνουν σε χρονικά πλαίσια που απαιτεί το κύτταρο.

36. Στους περισσότερους οργανισμούς η ενεργοποιημένη μορφή του θειικού είναι 5′-φωσφοθειική-3′-φωσφοαδενοσίνη.

37. (α) Καθώς μειώνεται η συγκέντρωση των Mg^{2+}, αυξάνεται η ΔG της υδρόλυσης. Επισημαίνεται ότι η γραφική παράσταση είναι ένα λογαριθμικό διάγραμμα, και έτσι κάθε αριθμός στον άξονα των x αντιπροσωπεύει μια δεκαπλάσια αλλαγή στη $[Mg^{2+}]$.

(β) Τα Mg^{2+} θα προσδένονταν στις φωσφορικές ομάδες της ATP και θα βοηθούσαν στο να μετριαστεί η άπωση φορτίου. Καθώς μειώνεται η συγκέντρωση των Mg^{2+}, η σταθεροποίηση φορτίου της ATP θα ήταν λιγότερη, οδηγώντας σε μεγαλύτερη άπωση φορτίου και αύξηση της ΔG κατά την υδρόλυση.

Κεφάλαιο 16

1. (δ)

2. (δ)

3. (β) και (δ)

4. (α) 5· (β) 1· (γ) 6· (δ) 2· (ε) 3· (στ) 4.

5. Παράγονται δύο μόρια ATP για κάθε μόριο 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης και, επειδή για κάθε μόριο γλυκόζης παράγονται δύο μόρια GAP, η συνολική παραγωγή ATP είναι τέσσερα μόρια. Εντούτοις, απαιτούνται δύο μόρια ATP για τη μετατροπή της γλυκόζης σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη. Έτσι, η καθαρή παραγωγή είναι μόνο δύο μόρια ATP.

6. (α) 4· (β) 3· (γ) 1· (δ) 6· (ε) 8· (στ) 2· (ζ) 10· (η) 9· (θ) 7· (ι) 5.

7. Και στις δύο περιπτώσεις, ο δότης ηλεκτρονίων είναι η 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη. Στη γαλακτική ζύμωση, ο δέκτης ηλεκτρονίων είναι το πυροσταφυλικό, το οποίο μετατρέπεται σε γαλακτικό. Στην αλκοολική ζύμωση ο δέκτης ηλεκτρονίων είναι η ακεταλδεΰδη, η οποία σχηματίζει αιθανόλη.

8. (α) 3 ATP· (β) 2 ATP· (γ) 2 ATP· (δ) 2 ATP· (ε) 4 ATP.

9. Η γλυκοκινάση δίνει τη δυνατότητα στο ήπαρ να αποσύρει τη γλυκόζη από το αίμα όταν είναι κορεσμένη η εξοκινάση, διασφαλίζοντας ότι η γλυκόζη παγιδεύεται για μεταγενέστερη χρήση.

10. Η σχηματιζόμενη GAP απομακρύνεται αμέσως από τις ακόλουθες αντιδράσεις, γεγονός που οδηγεί σε μετατροπή της DHAP σε GAP από το ίδιο ένζυμο.

11. Ένας θειοεστέρας συζευγνύει την οξείδωση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης σε 3-φωσφογλυκερικό με τον σχηματισμό 1,3-διφωσφογλυκερικού. Το 1,3-διφωσφογλυκερικό μπορεί στη συνέχεια να τροφοδοτήσει τον σχηματισμό του ATP.

12. Η γλυκόλυση είναι συστατικό της αλκοολικής ζύμωσης, δηλαδή της πορείας που παράγει αλκοόλη για μπίρα και κρασί. Η πεποίθηση ήταν ότι η κατανόηση της βιοχημικής βάσης της παραγωγής της αλκοόλης ίσως οδηγούσε σε πιο αποτελεσματικούς τρόπους παραγωγής μπίρας.

13. Η μετατροπή της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης σε 1,3-διφωσφο-γλυκερικό μπορεί να είναι ελλειμματική. Η γλυκόλυση θα είναι λιγότερο αποτελεσματική.

14. Η 6-φωσφορική γλυκόζη πρέπει να έχει και άλλες καταλήξεις. Πράγματι, μπορεί να μετατραπεί σε γλυκογόνο (Κεφάλαιο 21) ή να υποστεί επεξεργασία για την παραγωγή αναγωγικής ισχύος για βιοσυνθέσεις (Κεφάλαιο 20).

15. Οι ενεργειακές ανάγκες για ένα μυϊκό κύτταρο ποικίλλουν ευρέως, από την ηρεμία στην έντονη άσκηση. Συνεπώς, είναι ζωτική η ρύθμιση της φωσφοφρουκτοκινάσης από το ενεργειακό φορτίο. Σε άλλους ιστούς, όπως το ήπαρ, η συγκέντρωση της ATP είναι λιγότερο πιθανό να κυμαίνεται και έτσι δεν θα είναι ένας βασικός ρυθμιστής της φωσφοφρουκτοκινάσης.

16. (α) 6· (β) 1· (γ) 7· (δ) 3· (ε) 2· (στ) 5· (ζ) 4.

17. Η $\Delta G^{\circ\prime}$ για την αντιστροφή της γλυκόλυσης είναι $+90$ kJ mol^{-1} ($+22$ kcal mol^{-1}), πάρα πολύ ενδόεργη για να πραγματοποιηθεί.

18. Η μετατροπή της γλυκόζης σε 6-φωσφορική γλυκόζη από την εξοκινάση· η μετατροπή της 6-φωσφορικής φρουκτόζης σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη από τη φωσφοφρουκτοκινάση· ο σχηματισμός του πυροσταφυλικού από το φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό από την κινάση του πυροσταφυλικού.

19. Το γαλακτικό οξύ είναι ένα αρκετά ισχυρό οξύ. Εάν παραμείνει μέσα στο κύτταρο, θα μειωθεί το pH του κυττάρου, το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει στην αποδιάταξη των μυϊκών πρωτεϊνών και να έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή του μυϊκού ιστού.

20. Ο GLUT2 μεταφέρει γλυκόζη μόνο όταν η συγκέντρωση της γλυκόζης στο αίμα είναι υψηλή, ακριβώς η κατάσταση στην οποία τα κύτταρα β του παγκρέατος εκκρίνουν ινσουλίνη.

21. Φρουκτόζη + ATP ⟶ 1-φωσφορική φρουκτόζη + ADP: Φρουκτοκινάση

1-Φωσφορική φρουκτόζη ⟶ 1-φωσφορική διυδροξυακετόνη + γλυκεραλδεΰδη: Αλδολάση της 1-φωσφορικής φρουκτόζης

Γλυκεραλδεΰδη + ATP ⟶ 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη + ADP: Κινάση των τριοζών

Το κύριο βήμα ελέγχου της γλυκόλυσης που καταλύεται από τη φωσφοφρουκτοκινάση παρακάμπτεται από τις προηγούμενες αντιδράσεις. Η γλυκόλυση θα προχωρεί κατά μη ελεγχόμενο τρόπο.

22. (α) Α, Β· (β) Γ, Δ· (γ) Δ· (δ) Α· (ε) Β· (στ) Γ· (ζ) Α· (η) Δ· (θ) κανένα· (ι) Α· (κ) Α.

23. (α) 4· (β) 10· (γ) 1· (δ) 5· (ε) 7· (στ) 8· (ζ) 9· (η) 2· (θ) 3· (ι) 6.

24. Χωρίς την ισομεράση των φωσφορικών τριοζών, μόνον ένα από τα δύο μόρια των τριών ανθράκων που παράγονται από την αλδολάση θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή ATP. Μόνον δύο μόρια ATP θα παράγονταν από τον μεταβολισμό κάθε μορίου γλυκόζης. Αλλά για να σχηματιστεί η 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη, το υπόστρωμα της αλδολάσης, θα εξακολουθούσαν να χρειάζονται δύο μόρια ATP . Η καθαρή παραγωγή ATP θα ήταν μηδενική, μια παραγωγή που δεν είναι συμβατή με τη ζωή.

25. Αν μια αντίδραση βρισκόταν σε κατάσταση ισορροπίας, η αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης δεν θα προκαλούσε καμία μεταβολή, καθώς η αντίδραση θα εξακολουθούσε να βρίσκεται σε ισορροπία. Αν, από την άλλη μεριά, η αντίδραση

απείχε από την κατάσταση ισορροπίας, η αύξηση της ταχύτητας της αντίδρασης θα οδηγούσε σε αύξηση της ποσότητας του προϊόντος. Συνεπώς για να είναι τα ρυθμιστικά ένζυμα αποτελεσματικά, πρέπει να καταλύουν αντιδράσεις που απέχουν από την κατάσταση ισορροπίας.

26. Η γλυκόζη είναι αντιδραστική, διότι η μορφή της ανοιχτής αλυσίδας περιέχει μια αλδεϋδική ομάδα.

27. (α) Η σήμανση είναι στο μεθυλικό άτομο άνθρακα του πυροσταφυλικού. (β) 5 mCi mM^{-1}. Η ειδική ραδιενέργεια μειώνεται στο μισό επειδή ο αριθμός των γραμμομορίων του προϊόντος (πυροσταφυλικού) είναι ο διπλάσιος εκείνου του σημασμένου υποστρώματος (γλυκόζη).

28. (α) Γλυκόζη + 2 P_i + 2 ADP $\longrightarrow$ 2 Γαλακτικό + 2 ATP.

(b) $\Delta G = -114$ kJ mol^{-1} (–27,2 kcal mol^{-1}).

29. $3{,}06 \times 10^{-5}$

30. Οι συγκεντρώσεις ισορροπίας της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης, της φωσφορικής διυδροξυακετόνης και της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης είναι $7{,}8 \times 10^{-4}$ M, $2{,}2 \times 10^{-4}$ M και $2{,}2 \times 10^{-4}$ M, αντίστοιχα.

31. Και τα τρία άτομα άνθρακα του 2,3-BPG είναι σημασμένα με ^{14}C. Το άτομο του φωσφόρου που είναι συνδεδεμένο με το υδροξύλιο στον C-2 είναι σημασμένο με ^{32}P.

32. Η εξοκινάση απουσία σακχάρου έχει χαμηλή δραστικότητα ATPάσης διότι βρίσκεται σε μια στερεοδιάταξη που είναι καταλυτικά ανενεργός. Η προσθήκη της ξυλόζης κλείνει την εσοχή μεταξύ των δύο λοβών του ενζύμου. Εντούτοις, η ξυλόζη δεν έχει υδροξυμεθυλική ομάδα, και γι' αυτό δεν μπορεί να φωσφορυλιωθεί. Αντ' αυτού, ως δέκτης της φωσφορικής ομάδας από την ATP δρα ένα μόριο ύδατος στη θέση που κανονικά καταλαμβάνεται από την υδροξυμεθυλική ομάδα του C-6.

33. (α) Η πορεία της 1-φωσφορικής φρουκτόζης σχηματίζει 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη.

(β) Παρακάμπτεται η φωσφοφρουκτοκινάση, που είναι ένα καθοριστικό ένζυμο στη ρύθμιση. Η μη ρυθμισμένη ροή μέσω της γλυκολυτικής πορείας μπορεί να καταλήξει σε υπερβολική συσσώρευση λίπους και εξάντληση της ATP στο ήπαρ.

34. Σε κυτταρικές συνθήκες, η αντιστροφή της γλυκόλυσης είναι πολύ ενδόεργη διεργασία. Στη γλυκονεογένεση, η δαπάνη των έξι μορίων NTP την καθιστά εξώεργη.

35. (α) 2, 3, 6, 9· (β) 1, 4, 5, 7, 8.

36. Το γαλακτικό οξύ μπορεί να οξειδωθεί περαιτέρω έτσι ώστε να προσφέρει χρήσιμη ενέργεια. Η μετατροπή αυτού του οξέος σε γλυκόζη διατηρεί τα άτομα άνθρακα για μελλοντική καύση.

37. Στη γλυκόλυση, ο σχηματισμός πυροσταφυλικού και ATP από την κινάση του πυροσταφυλικού είναι μη αντιστρεπτός. Στη γλυκονεογένεση, αυτό το βήμα παρακάμπτεται από δύο αντιδράσεις: (1) τον σχηματισμό οξαλοξικού από πυροσταφυλικό και CO_2 από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού και (2) τον σχηματισμό φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού από οξαλοξικό και GTP από την καρβοξυκινάση του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού. Ο σχηματισμός της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης από τη φωσφοφρουκτοκινάση παρακάμπτεται από τη φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης στη γλυκονεογένεση, η οποία καταλύει τη μετατροπή της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης σε 6-φωσφορική φρουκτόζη. Τέλος, ο σχηματισμός της 6-φωσφορικής γλυκόζης, που καταλύεται από την εξοκινάση στη γλυκόλυση, παρακάμπτεται από τη φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης, αλλά μόνον στο ήπαρ.

38. Η αντίρροπη ρύθμιση στα αλλοστερικά ένζυμα-κλειδιά και στις δύο πορείες. Παραδείγματος χάριν, η PFK διεγείρεται από τη 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη και την AMP. Το αποτέλεσμα αυτών των σημάτων είναι αντίθετο από εκείνο της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης. Εάν και οι δύο πορείες λειτουργούσαν ταυτόχρονα, το αποτέλεσμα θα ήταν ένας μάταιος κύκλος.

39. Οι μύες, κατά τη διάρκεια της σύσπασης, είναι πιθανό να παράγουν γαλακτικό οξύ. Το γαλακτικό οξύ είναι ένα αρκετά ισχυρό οξύ και δεν πρέπει να συσσωρεύεται μέσα στους μυς ή στο αίμα. Το ήπαρ αφαιρεί το γαλακτικό οξύ από το αίμα και το μετατρέπει σε γλυκόζη. Η γλυκόζη μπορεί να απελευθερωθεί στο αίμα ή να αποθηκευτεί ως γλυκογόνο για μελλοντική χρήση.

40. Η γλυκόζη είναι σημαντική πηγή ενέργειας και για τους δύο ιστούς, και ουσιαστικά η μοναδική πηγή ενέργειας για τον εγκέφαλο. Συνεπώς, οι δύο αυτοί ιστοί δεν θα πρέπει ποτέ να απελευθερώνουν γλυκόζη. Η απελευθέρωση της γλυκόζης εμποδίζεται από την απουσία της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης.

41. 6 NTP (4 ATP και 2 GTP)· 2 NADH.

42. (α) Κανένα· (β) κανένα· (γ) 4 (2 ATP και 2 GTP)· (δ) κανένα.

43. Εάν απομακρυνθεί η αμινομάδα από την αλανίνη και το ασπαραγινικό, σχηματίζονται τα κετοξέα πυροσταφυλικό και οξαλοξικό, αντίστοιχα. Και τα δύο αυτά μόρια είναι συστατικά της πορείας της γλυκονεογένεσης.

44. (α) Αυξάνεται· (β) αυξάνεται· (γ) αυξάνεται· (δ) μειώνεται.

45. Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη, που υπάρχει σε μεγάλη συγκέντρωση όταν η γλυκόζη είναι άφθονη, κανονικά αναστέλλει τη γλυκονεογένεση με το να παρεμποδίζει τη φωσφατάση της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης. Σ' αυτήν τη γενετική διαταραχή η φωσφατάση είναι ενεργός ανεξάρτητα από το επίπεδο της γλυκόζης. Επομένως, αυξάνεται η ανακύκλωση του υποστρώματος. Συνεπώς, το επίπεδο της 1,6-διφωφορικής φρουκτόζης είναι χαμηλότερο από το κανονικό. Σχηματίζεται λιγότερο πυροσταφυλικό και έτσι παράγεται λιγότερη ATP.

46. Θα παρεμποδιστούν οι αντιδράσεις (β) και (ε).

47. Δεν θα υπάρξουν σημασμένοι άνθρακες. Το CO_2 που προστίθεται στο πυροσταφυλικό (που σχηματίστηκε από το γαλακτικό) για να παραχθεί οξαλοξικό χάνεται με τη μετατροπή του οξαλοξικού σε φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό.

48. Το παράδειγμα αυτό δείχνει τη διαφορά μεταξύ της *στοιχειομετρικής* και της *καταλυτικής* χρησιμοποίησης ενός μορίου. Εάν τα κύτταρα χρησιμοποιούσαν στοιχειομετρικά το NAD^+, κάθε φορά που θα παραγόταν γαλακτικό θα χρειαζόταν ένα νέο μόριο NAD^+. Η σύνθεση του NAD^+ χρειάζεται ATP. Από την άλλη μεριά, αν το NAD^+ που μετατρέπεται σε NADH μπορεί να ανακλυκλωθεί και ξαναχρησιμοποιηθεί, μια μικρή ποσότητα του μορίου μπορεί να παράγει πολύ μεγαλύτερη ποσότητα του γαλακτικού. Αυτό συμβαίνει μέσα στα κύτταρα. Το NAD^+ ανα-

γεννάται από την οξείδωση του NADH και επαναχρησιμοποιείται. Έτσι το NAD^+ χρησιμοποιείται καταλυτικά.

49. Ας πάρουμε την εξίσωση ισορροπίας της αδενυλικής κινάσης:

$$K_{eq} = [ATP]\,[AMP]/[ADP]^2 \quad (1)$$

ή

$$[AMP] = K_{eq}\,[ADP]^2/[ATP] \quad (2)$$

Υπενθυμίζεται ότι μέσα στο κύτταρο [ATP] > [ADP] > [AMP]. Καθώς χρησιμοποιείται η ATP, μικρή ελάττωση στη συγκέντρωσή της θα έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση της [ADP], διότι η συγκέντρωσή της είναι μεγαλύτερη από εκείνη της ATP. Αυτή η μεγαλύτερη ποσοστιαία αύξηση της [ADP] θα έχει ως αποτέλεσμα ακόμη μεγαλύτερη αύξηση της [AMP] διότι η συγκέντρωσή της σχετίζεται με το τετράγωνο της συγκέντρωσης της ADP. Στην ουσία, η εξίσωση 2 δείχνει ότι η παρακολούθηση της ενεργειακής κατάστασης μέσω της AMP μεγεθύνει μικρές αλλαγές στην [ATP], οδηγώντας σε αυστηρότερο έλεγχο.

50. Η σύνθεση της γλυκόζης κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης παρέχει ένα καλό παράδειγμα συνεργασίας των εσωτερικών οργάνων στους ανώτερους οργανισμούς. Όταν οι μύες συσπώνται ενεργά, παράγεται γαλακτικό από τη γλυκόζη με τη γλυκόλυση. Το γαλακτικό απελευθερώνεται μέσα στο αίμα και απορροφάται από το ήπαρ, όπου μετατρέπεται σε γλυκόζη με τη γλυκονεογένεση. Στη συνέχεια απελευθερώνεται η νεοσυντιθέμενη γλυκόζη και προσλαμβάνεται από τους μυς για παραγωγή ενέργειας.

51. Στη γλυκονεογένεση, η είσοδος τεσσάρων επιπρόσθετων μορίων με υψηλό δυναμικό μεταφοράς φωσφορικής ομάδας αλλάζει τη σταθερά ισορροπίας κατά 10^{32}, πράγμα που καθιστά τη μετατροπή του πυροσταφυλικού σε γλυκόζη θερμοδυναμικά ευνοούμενη. Χωρίς αυτή την εισαγωγή ενέργειας, δεν θα λάμβανε χώρα η γλυκονεογένεση.

52. Ο μηχανισμός είναι ανάλογος με εκείνον της ισομεράσης των φωσφορικών τριοζών (Εικόνα 16.5). Προχωρεί μέσω ενός ενδιαμέσου ενιοδιόλης Το ενεργό κέντρο θα αναμενόταν να ήταν μια γενική βάση (ανάλογη με το Glu 165 στην ισομεράση των φωσφορικών τριοζών) και ένα γενικό οξύ (ανάλογο με τη His 95 στην ισομεράση των φωσφορικών τριοζών).

53. Η γαλακτόζη είναι συστατικό των γλυκοπρωτεϊνών. Πιθανώς, η απουσία της οδηγεί στον αδόκιμο σχηματισμό ή λειτουργία των γλυκοπρωτεϊνών που είναι απαραίτητες στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Γενικότερα, το γεγονός ότι τα συμπτώματα εμφανίζονται απουσία γαλακτόζης δείχνει ότι με κάποιον τρόπο η γαλακτόζη είναι απαραίτητη.

54. Χρησιμοποιώντας την εξίσωση Michaelis-Menten για να βρούμε το [S] όταν K_M = 50 mM και V_o = 0,9 V_{max}, βρίσκουμε ότι μια συγκέντρωση υποστρώματος 0,45 mM αποδίδει 90% της V_{max}. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, το ένζυμο ουσιαστικά λειτουργεί με την V_{max}.

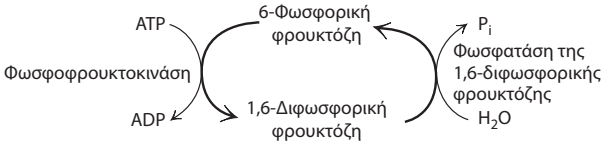
55. Η 2,6-διφωσφορική φρουκτόζη σταθεροποιεί την κατάσταση R του ενζύμου.

56. (α) Το διοξείδιο του άνθρακα αποτελεί καλό δείκτη της ταχύτητας της αλκοολικής ζύμωσης, διότι είναι, μαζί με την αιθανόλη, προϊόν της αλκοολικής ζύμωσης. (β) Το φωσφορικό είναι απαραίτητο υπόστρωμα για την αντίδραση που καταλύεται από την αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης. Το φωσφορικό ενσωματώνεται στο 1,3-διφωσφολυκερικό. (γ) Αποτελεί ένδειξη ότι η ποσότητα του ελεύθερου φωσφορικού πρέπει να είναι περιοριστικός παράγοντας. (δ) Η αναμενόμενη αναλογία είναι 1. Για κάθε πυροσταφυλικό που αποκαβοξυλιώνεται πρέπει να καταναλώνεται ένα φωσφορικό. (ε) Η έλλειψη φωσφορικού θα ανέστελλε την αφυδρογονάση της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης. Η αναστολή αυτή θα παρεμπόδιζε τη γλυκόλυση, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση 1,6 διφωσφορικής φρουκτόζης.

57. (α) Περιέργως, το ένζυμο χρησιμοποιεί ως δότη φωσφορικής ομάδας την ADP αντί της ATP.

(β) Και οι δύο, η ATP και η AMP, λειτουργούν ως συναγωνιστικοί αναστολείς του δότη της φωσφορικής ομάδας, της ADP. Προφανώς, το ένζυμο από τον *P. furiosus* δεν αναστέλλεται αλλοστερικά από την ATP.

58. (α) Εάν και τα δύο ένζυμα λειτουργούσαν ταυτόχρονα, θα λάμβαναν χώρα οι ακόλουθες αντιδράσεις:



Το καθαρό αποτέλεσμα απλά θα ήταν:

$$ATP + H_2O \longrightarrow ADP + P_i$$

Η ενέργεια από την υδρόλυση της ATP θα εμφανιζόταν ως θερμότητα.

(β) Ουσιαστικά, όχι. Για να παραγάγει ο κύκλος θερμότητα, και τα δύο ένζυμα πρέπει να είναι λειτουργικά την ίδια στιγμή μέσα στο ίδιο κύτταρο.

(γ) Τα είδη *B. terrestris* και *B. rufocinctus* μπορεί να δείχνουν λειτουργία μάταιου κύκλου σε κάποιον βαθμό, διότι και τα δύο ένζυμα είναι αξιοσημείωτα ενεργά.

(δ) Όχι. Απ' αυτά τα αποτελέσματα απλά φαίνεται ότι η ταυτόχρονη δραστικότητα της φωσφοφρουκτοκινάσης και της φωσφατάσης της 1,6-διφωσφορικής φρουκτόζης δεν είναι πιθανό να χρησιμοποιηθεί για να παραχθεί θερμότητα στα ανωτέρω είδη.

59. Η ATP αρχικά διεγείρει τη δράση της PFK, όπως είναι αναμενόμενο για ένα υπόστρωμα. Υψηλότερες συγκεντρώσεις ATP αναστέλλουν το ένζυμο. Παρόλο που η επίδραση αυτή μοιάζει παράλογη για ένα υπόστρωμα, θυμηθείτε ότι ο σκοπός της γλυκόλυσης στους μυς είναι να παράγει ATP. Συνεπώς, οι υψηλές συγκεντρώσεις ATP σηματοδοτούν ότι οι ανάγκες σε ATP πληρούνται και ότι η γλυκόλυση πρέπει να σταματήσει. Εκτός από υπόστρωμα, η ATP είναι και αλλοστερικός αναστολέας της PFK.

Κεφάλαιο 17

1. (α)

2. (β)

3. (δ)

4. (β)

5. (α)

6. Το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης καταλύει την ακόλουθη αντίδραση, συνδέοντας τη γλυκόλυση με τον κύκλο του κιτρικού οξέος:

$$\text{Πυροσταφυλικό} + \text{CoA} + \text{NAD}^+ \longrightarrow \text{Ακετυλο-CoA} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{CO}_2$$

7. Η πυροσταφυλική αφυδρογονάση καταλύει την αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού και τον σχηματισμό του ακετυλολιποαμιδίου. Η διυδρολιποϋλο-τρανσακετυλάση καταλύει τον σχηματισμό του ακετυλο-CoA. Η διυδρολιποϋλο-αφυδρογονάση καταλύει την αναγωγή του οξειδωμένου λιποϊκού οξέος. Η κινάση που είναι συνδεδεμένη με το σύμπλεγμα φωσφορυλιώνει και απενεργοποιεί το σύμπλεγμα, ενώ η φωσφατάση αποφωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί το σύμπλεγμα.

8. Η πυροφωσφορική θειαμίνη παίζει ρόλο στην αποκαρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού. Το λιποϊκό οξύ (ως λιποαμίδιο) μεταφέρει την ακετυλομάδα. Το συνένζυμο Α δέχεται την ακετυλομάδα από το λιποϊκό οξύ για να σχηματιστεί το ακετυλο-CoA. Όταν οξειδώνεται το ανηγμένο λιποϊκό οξύ, το FAD δέχεται τα ηλεκτρόνια και τα ιόντα υδρογόνου. Το NAD^+ δέχεται ηλεκτρόνια από το $FADH_2$.

9. Τα καταλυτικά συνένζυμα (TPP, λιποϊκό οξύ, FAD) τροποποιούνται, αλλά αναγεννώνται σε κάθε κύκλο αντίδρασης. Έτσι, μπορούν να παίζουν ρόλο στην επεξεργασία πολλών μορίων πυροσταφυλικού. Στοιχειομετρικά συνένζυμα (συνένζυμο Α και NAD^+) χρησιμοποιούνται σε μόνον μία αντίδραση, διότι είναι συστατικά των προϊόντων της αντίδρασης.

10. Τα υπόλοιπα βήματα αναγεννούν οξειδωμένο λιποαμίδιο, το οποίο απαιτείται για να ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος αντιδράσεων. Επιπλέον, η αναγέννηση αυτή οδηγεί στην παραγωγή ηλεκτρονίων υψηλής ενέργειας με τη μορφή NADH.

11. Τα πλεονεκτήματα είναι τα ακόλουθα:

- Η αντίδραση διευκολύνεται με το να έχει τα ενεργά κέντρα σε εγγύτητα.
- Τα αντιδρώντα δεν αφήνουν το ένζυμο έως ότου σχηματιστεί το τελικό προϊόν.
- Ο περιορισμός των αντιδρώντων ελαχιστοποιεί την απώλεια που οφείλεται στη διάχυση και ελαχιστοποιεί τις παράπλευρες αντιδράσεις.
- Όλα τα ένζυμα είναι παρόντα στις σωστές ποσότητες.
- Η ρύθμιση είναι πιο αποτελεσματική, διότι τα ρυθμιστικά ένζυμα –η κινάση και η φωσφατάση– είναι μέρος του συμπλέγματος.

12. (α) Μετά από έναν γύρο του κύκλου του κιτρικού οξέος, η σήμανση εμφανίζεται στους C-2 και C-3 του οξαλοξικού. (β) Η σήμανση εμφανίζεται στο CO_2 κατά τον σχηματισμό του ακετυλο-CoA από το πυροσταφυλικό. (γ) Μετά από έναν γύρο του κύκλου του κιτρικού οξέος, η σήμανση εμφανίζεται στους C-1 και C-4 του οξαλοξικού. (δ και ε) Η ίδια κατάληξη με την περίπτωση (α).

13. (α) Εκτός από τα ένζυμα του κύκλου του κιτρικού οξέος απαιτούνται η ισοκιτρική λυάση και η μηλική συνθάση.

(β) 2 Ακετυλο-CoA + 2 NAD^+ + FAD + 3 H_2O ⟶ οξαλοξικό + 2 CoA + 2 NADH + $FADH_2$ + 3 H^+.

(γ) Όχι. Ως εκ τούτου, τα θηλαστικά δεν μπορούν να φέρουν εις πέρας την καθαρή σύνθεση του οξαλοξικού από ακετυλο-CoA.

14. –41,0 kJ mol^{-1} (–9,8 kcal mol^{-1})

15. Τα ένζυμα ή ενζυμικά σύμπλοκα είναι βιολογικοί καταλύτες. Υπενθυμίζεται ότι ένας καταλύτης διευκολύνει μια χημική αντίδραση χωρίς να προκαλείται μόνιμη αλλοίωση στον ίδιο. Το οξαλοξικό μπορεί να θεωρηθεί καταλύτης, διότι προσδένεται σε μια ακετυλική ομάδα, οδηγεί στην οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση των δύο ατόμων άνθρακα και αναπαράγεται με τη συμπλήρωση ενός κύκλου. Στην ουσία, το οξαλοξικό (και οποιοδήποτε ενδιάμεσο του κύκλου) δρα ως καταλύτης.

16. Η πυροφωσφορική θειαζολονοθειαμίνη είναι ένα ανάλογο μεταβατικής κατάστασης. Ο δακτύλιος αυτού του αναλόγου που περιέχει θείο είναι αφόρτιστος, και έτσι μοιάζει πολύ με τη μεταβατική κατάσταση του κανονικού συνενζύμου στις αντιδράσεις που καταλύονται από τη θειαμίνη (π.χ. ο αφόρτιστος συντονισμός από την υδροξυαιθυλο-TPP).

17. (α) 6· (β) 10· (γ) 1· (δ) 7· (ε) 2· (στ) 8· (ζ) 3· (η) 4· (θ) 5· (ι) 9.

18. (α) Το διχλωροξικό αναστέλλει την κινάση της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης.

(β) Το γεγονός ότι η αναστολή της κινάσης οδηγεί σε περισσότερη δράση της αφυδρογονάσης υποδηλώνει ότι η κινάση μάλλον αναστέλλει κάποια υπολειπόμενη δράση.

19. Ακετυλολιποαμίδιο και ακετυλο-CoA.

20. Στους μυς, το ακετυλο-CoA που παράγεται από το σύμπλεγμα χρησιμοποιείται για παραγωγή ενέργειας. Συνεπώς, σήματα που δείχνουν μια κατάσταση πλούσια σε ενέργεια (υψηλοί λόγοι ATP/ADP και NADH/NAD^+) αναστέλλουν το σύμπλεγμα, ενώ η αντίστροφη κατάσταση διεγείρει το ένζυμο. Το ασβέστιο ως το σήμα για τη σύσπαση του μυός (και, ως εκ τούτου, της ανάγκης για ενέργεια) διεγείρει επίσης το ένζυμο. Στο ήπαρ, το ακετυλο-CoA που προέρχεται από το πυροσταφυλικό χρησιμοποιείται για βιοσυνθετικούς σκοπούς, όπως η σύνθεση των λιπαρών οξέων. Η ινσουλίνη, η ορμόνη που δηλώνει την κατάσταση σίτισης, διεγείρει το σύμπλεγμα.

21. (α) Αυξημένη δραστικότητα της κινάσης θα έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της δραστικότητας του συμπλέγματος της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης, διότι η φωσφορυλίωση από την κινάση αναστέλλει το σύμπλεγμα.

(β) Η φωσφατάση ενεργοποιεί το σύμπλεγμα με το να αφαιρεί μια φωσφορική ομάδα. Εάν μειωθεί η δραστικότητα της φωσφατάσης, η δραστικότητα του συμπλέγματος επίσης θα ελαττωθεί.

22. Με κάποιον τρόπο, θα μπορούσε να είχε καταπιεί αρσενικώδες από την ξεφλουδισμένη βαφή ή την ταπετσαρία τοίχου. Επίσης, θα μπορούσε να είχε εισπνεύσει αέρια αρσίνη (AsH_3) από την ταπετσαρία, η οποία θα οξειδωνόταν σε αρσενικώδες στον οργανισμό της. Σε κάθε περίπτωση, το αρσενικώδες

ανέστειλε ένζυμα που απαιτούν λιποϊκό οξύ – ιδιαίτερα το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης.

23. (α) 5· (β) 7· (γ) 1· (δ) 10· (ε) 2· (στ) 4· (ζ) 9· (η) 3· (θ) 8· (ι) 6.

24. Ο κύκλος του κιτρικού οξέος εξαρτάται από τη σταθερή παροχή NAD^+ ως οξειδωτικού, αποδίδοντας NADH. Το O_2 δεν χρησιμοποιείται ποτέ απευθείας στον κύκλο. Ωστόσο, το NAD^+ αναγεννάται με προσφορά ηλεκτρονίων στο O_2 μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων, οπότε μια έλλειψη O_2 θα προκαλέσει την παύση του κύκλου λόγω έλλειψης NAD^+.

25. Η ηλεκτρική αφυδρογονάση είναι το μοναδικό ένζυμο στον κύκλο του κιτρικού οξέος που είναι ενσωματωμένο στη μιτοχονδριακή μεμβράνη, γεγονός που το καθιστά συνδεδεμένο με την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

26. (α) Συγκριτικά με τα υποστρώματα, οι συγκεντρώσεις των προϊόντων στη σταθερή κατάσταση είναι χαμηλές. (β) Για να σχηματιστεί το οξαλοξικό, ο λόγος του μηλικού προς το οξαλοξικό πρέπει να είναι μεγαλύτερος από $1{,}57 \times 10^4$.

27.

$$\text{Πυροσταφυλικό} + \text{CoA} + NAD^+ \xrightarrow[\text{αφυδρογονάσης}]{\text{Σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής}} \text{ακετυλο-CoA} + CO_2 + \text{NADH}$$

$$\text{Πυροσταφυλικό} + CO_2 + \text{ATP} + H_2O \xrightarrow[\text{πυροσταφυλικού}]{\text{Καρβοξυλάση του}} \text{οξαλοξικό} + \text{ADP} + P_i + H^+$$

$$\text{Οξαλοξικό} + \text{ακετυλο-CoA} + H_2O \xrightarrow[\text{συνθάση}]{\text{Κιτρική}} \text{Κιτρικό} + \text{CoA} + H^+$$

$$\text{Κιτρικό} \xrightarrow{\text{Ακονιτάση}} \text{ισοκιτρικό}$$

$$\text{Ισοκιτρικό} + NAD^+ \xrightarrow[\text{αφυδρογονάση}]{\text{Ισοκιτρική}} \alpha\text{-κετογλουταρικό} + CO_2 + \text{NADH}$$

$$\text{Σύνολο: 2 πυροσταφυλικό} + 2\,NAD^+ + \text{ATP} + H_2O \longrightarrow \alpha\text{-κετογλουταρικό} + CO_2 + \text{ADP} + P_i + 2\,\text{NADH} + 3\,H^+$$

28. Θα αυξηθεί η συγκέντρωση του ηλεκτρικού και θα ακολουθήσουν το *α*-κετογλουταρικό και άλλα ενδιάμεσα «ανοδικά» από το σημείο της αναστολής. Το ηλεκτρικό έχει δύο μεθυλενικές ομάδες για την αφυδρογόνωση, ενώ το μηλονικό έχει μία.

29. Η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού θα πρέπει να είναι ενεργός μόνο όταν η συγκέντρωση του ακετυλο-CoA είναι υψηλή. Εξαιτίας μιας ανεπάρκειας του οξαλοξικού, εάν δεν ικανοποιούνται οι ενεργειακές ανάγκες, ίσως συσσωρεύεται ακετυλο-CoA. Κάτω απ' αυτές τις συνθήκες η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού καταλύει μια αναπληρωτική αντίδραση. Εναλλακτικά, το ακετυλο-CoA μπορεί να συσσωρευθεί επειδή έχουν ικανοποιηθεί οι ενεργειακές ανάγκες του κυττάρου. Στην περίπτωση αυτή, το πυροσταφυλικό θα μετατραπεί σε γλυκόζη και το πρώτο βήμα σε αυτήν τη μετατροπή είναι ο σχηματισμός οξαλοξικού.

30. Η ενέργεια που απελευθερώνεται όταν το ηλεκτρικό οξειδώνεται σε φουμαρικό δεν είναι επαρκής για να δώσει την κινητήρια δύναμη για τη σύνθεση του NADH αλλά είναι επαρκής να αναγάγει το FAD.

31. Το κιτρικό είναι μια τριτοταγής αλκοόλη η οποία δεν μπορεί να οξειδωθεί, διότι η οξείδωση απαιτεί ένα άτομο υδρογόνου να αφαιρεθεί από την αλκοόλη και ένα άτομο υδρογόνου να αφαιρεθεί από το άτομο άνθρακα που είναι συνδεδεμένο με την αλκοόλη. Ένα τέτοιο υδρογόνο δεν υπάρχει στο κιτρικό. Η ισομερείωση μετατρέπει την τριτοταγή αλκοόλη σε ισοκιτρικό, το οποίο είναι μια δευτεροταγής αλκοόλη που μπορεί να οξειδωθεί.

32. Το ένζυμο κινάση των διφωσφονουκλεοζιτών μεταφέρει μια φωσφορική ομάδα από την GTP (ή οποιονδήποτε τριφωσφορικό νουκλεοζίτη) στην ADP σύμφωνα με την αντιστρεπτή αντίδραση:

$$\text{GTP} + \text{ADP} \rightleftharpoons \text{GDP} + \text{ATP}$$

33. Η κινητήρια δύναμη της αντίδρασης είναι η υδρόλυση ενός θειοεστέρα. Το ακετυλο-CoA προμηθεύει τον θειοεστέρα που μετατρέπεται σε κιτρυλο-CoA. Όταν υδρολύεται αυτός ο θειοστέρας, σχηματίζεται κιτρικό σε μια μη αντιστρεπτή αντίδραση.

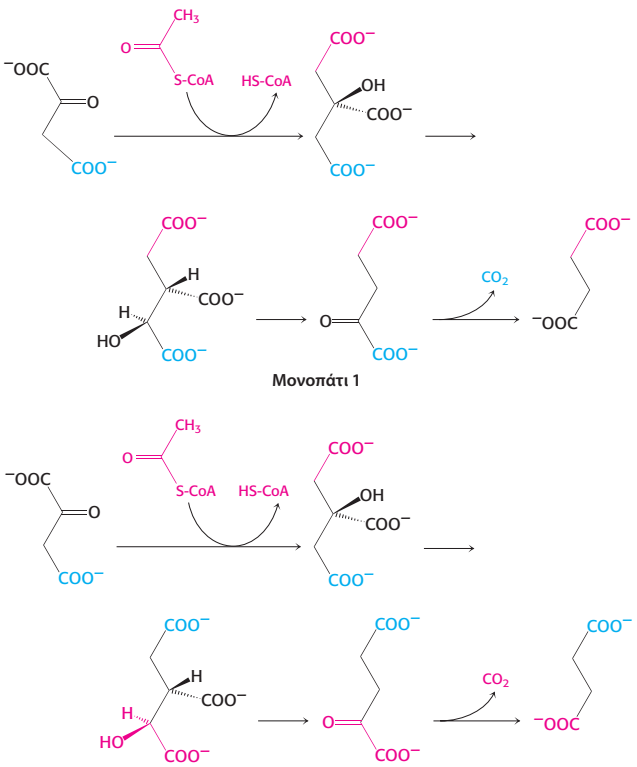
34. Επιτρέπει σε οργανισμούς όπως τα φυτά και τα βακτήρια να μετατρέπουν τα λίπη, μέσω του ακετυλο-CoA, σε γλυκόζη.

35. Δεν μπορούμε να επιτελέσουμε καθαρή μετατροπή των λιπών σε γλυκόζη, επειδή ο μόνος τρόπος για να περάσουν τα άτομα άνθρακα από τα λίπη στο οξαλοξικό (το πρόδρομο της γλυκόζης) είναι μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Ωστόσο, παρόλο που δύο άτομα άνθρακα εισέρχονται στον κύκλο ως ακετυλο-CoA, δύο άτομα άνθρακα χάνονται ως CO_2 προτού σχηματιστεί το οξαλοξικό. Έτσι, μολονότι κάποια άτομα άνθρακα από τα λίπη μπορεί να καταλήξουν ως άτομα άνθρακα στη γλυκόζη, εντούτοις δεν μπορούμε να αποκτήσουμε μια καθαρή σύνθεση γλυκόζης από τα λίπη.

36. Το ακετυλο-CoA θα αναστείλει το σύμπλεγμα. Ο μεταβολισμός της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό θα επιβραδυνθεί επειδή το ακετυλο-CoA προέρχεται από μια εναλλακτική πηγή.

37. Το ενολικό ενδιάμεσο του ακετυλο-CoA προσβάλλει το άτομο άνθρακα της καρβονυλομάδας του γλυοξυλικού για να σχηματίσει έναν δεσμό C–C. Η αντίδραση αυτή μοιάζει με τη συμπύκνωση του οξαλοξικού με το ενολικό ενδιάμεσο του ακετυλο-CoA στην αντίδραση που καταλύεται από την κιτρική συνθετάση. Το γλυοξυλικό περιέχει ένα άτομο υδρογόνου στη θέση της ομάδας $–CH_2COO^–$ του οξαλοξικού· κατά τ' άλλα, οι αντιδράσεις είναι ταυτόσημες.

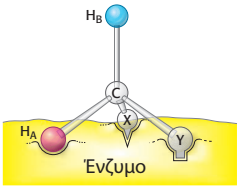
38. Το κιτρικό είναι ένα συμμετρικό μόριο. Συνεπώς, οι ερευνητές υπέθεσαν ότι οι δύο ομάδες $–CH_2COO^–$ που περιέχει θα αντιδρούσαν με τον ίδιο τρόπο. Επομένως, για κάθε μόριο κιτρικού που υφίσταται τις αντιδράσεις που απεικονίζονται στο μονοπάτι 1, θεώρησαν ότι ένα άλλο μόριο κιτρικού θα αντιδρούσε όπως φαίνεται στο μονοπάτι 2. Εάν αυτό ήταν πράγματι αλήθεια, τότε μόνο η *μισή* από τη σήμανση θα έπρεπε να ανιχνευθεί στο CO_2.



Μονοπάτι 1

Μονοπάτι 2 (δεν συμβαίνει)

39. Ονομάστε A το ένα άτομο υδρογόνου και B το άλλο. Υποθέστε ότι ένα ένζυμο δεσμεύει τρεις ομάδες αυτού του υποστρώματος (X, Y και H), σε τρεις συμπληρωματικές θέσεις. Το παρακάτω διάγραμμα δείχνει τις ομάδες X, Y και H_A δεσμευμένες σε τρία σημεία του ενζύμου. Αντιθέτως, οι X, Y και H_B δεν μπορούν να δεσμευθούν σ' αυτό το ενεργό κέντρο· δύο απ' αυτές τις τρεις ομάδες μπορούν να δεσμευθούν, όχι όμως και οι τρεις. Συνεπώς, τα H_A και H_B έχουν διαφορετικές «τύχες».



Οι στερικά μη ισοδύναμες ομάδες, όπως τα H_A και H_B, διακρίνονται σχεδόν πάντα στις ενζυμικές αντιδράσεις. Η ουσία της διαφοροποίησης μεταξύ των ομάδων αυτών είναι ότι το ένζυμο συγκρατεί το υπόστρωμα σε έναν συγκεκριμένο προσανατολισμό. Η πρόσδεση σε τρία σημεία, όπως φαίνεται στο σχέδιο, αποτελεί έναν εύκολα απεικονίσιμο τρόπο για να επιτευχθεί ένας συγκεκριμένος προσανατολισμός του υποστρώματος, όμως δεν είναι και ο μόνος.

40. (α) Η πλήρης οξείδωση του κιτρικού απαιτεί 4,5 μmol O_2 για κάθε μmol κιτρικού.

$$C_6H_8O_7 + 4{,}5\ O_2 \longrightarrow 6\ CO_2 + 4\ H_2O$$

Έτσι, από 3 μmol κιτρικού θα καταναλωθούν 13,5 μmol O_2.

(β) Το κιτρικό οδήγησε στην κατανάλωση πολύ περισσότερου οξυγόνου από ό,τι μπορεί απλά να εξηγηθεί από αυτή καθαυτή την οξείδωση του κιτρικού. Έτσι, το κιτρικό διευκόλυνε την κατανάλωση του O_2.

41. (α) Απουσία αρσενικώδους, η ποσότητα του κιτρικού παρέμεινε σταθερή. Παρουσία του, η συγκέντρωση του κιτρικού μειώθηκε, γεγονός που υποδηλωνει ότι αυτό μεταβολίστηκε.

(β) Η δράση του αρσενικώδους δεν μεταβάλλεται. Το κιτρικό και πάλι εξαφανίζεται.

(γ) Το αρσενικώδες εμποδίζει την αναγέννηση του κιτρικού. Υπενθυμίζεται (σελ. 573) ότι το αρσενικώδες αναστέλλει το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης.

42. (α) Η αρχική μόλυνση δεν επηρεάζεται από την απουσία της ισοκιτρικής λυάσης, αλλά η απουσία αυτού του ενζύμου αναστέλλει τη λανθάνουσα φάση της μόλυνσης.

(β) Ναι.

(γ) Μια κριτική θα μπορούσε να πει ότι, κατά την πορεία της απάλειψης του γονιδίου της ισοκιτρικής λυάσης, καταστράφηκαν μερικά άλλα γονίδια και η απουσία αυτών των άλλων γονιδίων είναι εκείνη που εμποδίζει τη λανθάνουσα μόλυνση. Επανεισάγοντας το γονίδιο της ισοκιτρικής λυάσης στα βακτήρια από τα οποία είχε αφαιρεθεί τίθεται η κριτική υπό αμφισβήτηση.

(δ) Η ισοκιτρική λυάση δίνει τη δυνατότητα στα βακτήρια να συνθέσουν υδατάνθρακες που είναι αναγκαίοι για την επιβίωση, όπως συστατικά υδατανθράκων της κυτταρικής μεμβράνης.

Κεφάλαιο 18

1. (β)
2. (β)
3. (α)
4. (β)
5. (δ)

6. Στις ζυμώσεις οι οργανικές ουσίες είναι τόσο δότες όσο και δέκτες ηλεκτρονίων. Στην αναπνοή, ο δότης ηλεκτρονίων είναι συνήθως μια οργανική ένωση, ενώ ο δέκτης ηλεκτρονίων είναι μια ανόργανη ένωση, όπως το αέριο οξυγόνο.

7. Οι βιοχημικοί χρησιμοποιούν την E'_0, δηλαδή την τιμή για pH 7, ενώ οι χημικοί χρησιμοποιούν την E_0, δηλαδή την τιμή για $[H^+] = 1$ M. Ο τονισμός σημαίνει ότι η τιμή αναφέρεται σε πρότυπη κατάσταση με pH = 7.

8. Το αναγωγικό δυναμικό του $FADH_2$ είναι μικρότερο από εκείνο του NADH (βλ. Πίνακα 18.1). Συνεπώς, όταν αυτά τα ηλεκτρόνια καταλήξουν στο οξυγόνο, απελευθερώνεται λιγότερη ενέργεια. Οι συνέπειες αυτής της διαφοράς είναι ότι με τη ροή των ηλεκτρονίων από το $FADH_2$ στο O_2 αντλούνται λιγότερα πρωτόνια από ό,τι με τα ηλεκτρόνια από το NADH.

9. Η $\Delta G^{o\prime}$ της αντίδρασης του οξυγόνου με $FADH_2$ είναι –200 kJ mol^{-1} (–48 kcal mol^{-1}).

10. Η $\Delta G^{o\prime}$ είναι + 67 kJ mol^{-1} (+16,1 kcal mol^{-1}) για την οξείδωση από το NAD^+ και –3,8 kJ mol^{-1} (–0,92 kcal mol^{-1}) για την οξείδωση από το FAD. Η οξείδωση του ηλεκτρικού από το NAD δεν είναι θερμοδυναμικώς εφικτή.

11. Ένας οξειδωτικός παράγοντας, ή οξειδωτικό μέσο, δέχεται ηλεκτρόνια σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής. Ένας αναγωγικός

παράγοντας, αντιθέτως, προσφέρει ηλεκτρόνια σε τέτοιες αντιδράσεις.

12. Το πυροσταφυλικό είναι δέκτης ηλεκτρονίων, συνεπώς είναι το οξειδωτικό μέσο. Ενώ το NADH δίνει ηλεκτρόνια, οπότε είναι το αναγωγικό μέσο.

13. $\Delta G^{\circ\prime} = -nF\Delta E_0'$

14. Η τιμή $\Delta E_0'$ του σιδήρου μπορεί να αλλάξει με αλλαγή του περιβάλλοντος στο οποίο βρίσκεται το ιόν.

15. γ, ε, β, α, δ.

16. (α) 4· (β) 5· (γ) 2· (δ) 10· (ε) 3· (στ) 8· (ζ) 9· (η) 7· (θ) 1· (ι) 6.

17. (α) 4· (β) 3· (γ) 1· (δ) 5· (ε) 2.

18. Οι 10 μονάδες ισοπρενίου προσδίδουν στο συνένζυμο Q διαλυτότητα στο υδρόφοβο περιβάλλον της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Τα δύο άτομα οξυγόνου μπορούν να πρσδέσουν αντιστρεπτά δύο πρωτόνια καθώς το μόριο μεταπίπτει από τη μορφή κινόνης στη μορφή κινόλης.

19. Ροτενόνη: το NADH και η οξειδοαναγωγάση του ζεύγους NADH-Q θα είναι σε ανηγμένη μορφή. Οι υπόλοιπες συνιστώσες θα είναι οξειδωμένες. Αντιμυκίνη Α: το NADH, η οξειδοαναγωγάση του ζεύγους NADH-Q και το συνένζυμο Q θα είναι ανηγμένα. Οι υπόλοιπες συνιστώσες θα είναι οξειδωμένες. Κυανιούχος ρίζα: όλες οι συνιστώσες θα είναι ανηγμένες.

20. Τα Σύμπλοκο Ι θα ήταν ανηγμένο, ενώ τα Σύμπλοκα ΙΙ, ΙΙΙ και IV θα ήταν οξειδωμένα. Ο κύκλος του κιτρικού οξέος θα σταματούσε διότι δεν θα υπήρχε τρόπος να οξειδωθεί το NADH.

21. Το αναπνεόσωμα είναι άλλο ένα παράδειγμα της χρήσης υπερμακρομοριακών συμπλεγμάτων στη βιοχημεία. Έτσι, τρία σύμπλοκα που είναι ταυτόχρονα και αντλίες πρωτονίων συνδέονται μεταξύ τους, οπότε ενισχύεται ουσιαστικά η αποτελεσματικότητα της ροής ηλεκτρονίων από το ένα σύμπλοκο στο άλλο, πράγμα που με τη σειρά του οδηγεί σε πιο αποτελεσματική άντληση πρωτονίων.

22. Η αφυδρογονάση του ηλεκτρικού είναι ένα συστατικό του Συμπλόκου ΙΙ.

23. Ρίζα υδροξυλίου (OH·), υπεροξείδιο του υδρογόνου (H_2O_2), ανιόν του σουπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$) και υπεροξειδιακή ομάδα (O_2^{2-}). Αυτά τα μικρά μόρια αντιδρούν με ποικίλα μακρομόρια, όπως πρωτεΐνες, νουκλεοτίδια και μεμβράνες, διαταράσσοντας τη δομή και τη λειτουργία του κυττάρου.

24. Η ATP ανακυκλώνεται από διεργασίες που παράγουν ATP, με σημαντικότερη την οξειδωτική φωσφορυλίωση.

25. (α) 12,5· (β) 14· (γ) 32· (δ) 13,5· (ε) 30· (στ) 16.

26. (α) Παρεμποδίζει τη μεταφορά ηλεκτρονίων και την άντληση πρωτονίων στο Σύμπλοκο IV. (β) Παρεμποδίζει τη μεταφορά ηλεκτρονίων και τη σύνθεση ATP αναστέλλοντας την ανταλλαγή ADP με ATP διά μέσου της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. (γ) Παρεμποδίζει τη μεταφορά ηλεκτρονίων και την άντληση πρωτονίων στο Σύμπλοκο Ι. (δ) Παρεμποδίζει τη σύνθεση ATP χωρίς να αναστέλλει τη μεταφορά ηλεκτρονίων, εκμηδενίζοντας τη βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων. (ε) Παρεμποδίζει τη μεταφορά ηλεκτρονίων και την άντληση πρωτονίων στο Σύμπλοκο IV. (στ) Παρεμποδίζει τη μεταφορά ηλεκτρονίων και την άντληση πρωτονίων στο Σύμπλοκο ΙΙΙ.

27. Αν δεν εκμηδενίζεται η βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων από την επανεισροή των πρωτονίων στη μήτρα και τη συνεπαγόμενη παραγωγή ATP, κάποια στιγμή θα υπάρχει τόσο μεγάλο θετικό ηλεκτρικό φορτίο στον διαμεμβρανικό χώρο ώστε δεν θα είναι δυνατόν να αντληθούν περισσότερα πρωτόνια προς τον χώρο αυτόν από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

28. Οι υπομονάδες κινούνται τοπικά λόγω της θερμικής τους ενέργειας (κίνηση Brown). Η βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων καθιστά τη δεξιόστροφη κίνηση πιο πιθανή, διότι αυτή η φορά της περιστροφής έχει ως αποτέλεσμα τη ροή ηλεκτρονίων στην κατεύθυνση της βαθμίδωσής τους.

29. Το δικυκλοεξυλο-καρβοδιιμίδιο αντιδρά εύκολα με τις καρβοξυλομάδες. Έτσι, οι πιο πιθανοί του στόχοι είναι οι πλευρικές αλυσίδες του ασπαραγινικού και του γλουταμινικού. Στην πραγματικότητα, ο παράγοντας αυτός τροποποιεί συγκεκριμένα το Asp 61 της υπομονάδας F_0 του βακτηρίου της *E. coli*. Η μετατροπή του Asp 61 σε ασπαραγίνη μέσω θεσηκατευθυνόμενης μεταλλαξιγένεσης εξαλείφει την ικανότητα μεταβίβασης πρωτονίων.

30. Η συνθάση της ATP θα σχηματίσει έναν ανυδρίτη του αρσενικικού (AsO_4^{3-}) με την ADP. Τέτοιες ενώσεις είναι ασταθείς και γρήγορα υδρολύονται. Κάτω από αυτές τις συνθήκες δεν είναι δυνατή η σύνθεση ATP. Η συνθάση, ωστόσο, θα συνεχίσει να καταλύει αυτή την άχρηστη αντίδραση. Συνεπώς, το σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων θα συνεχίσει να λειτουργεί, πιθανότατα μάλιστα με μεγαλύτερη από την κανονική ταχύτητα. Ουσιαστικά το αρσενικικό λειτουργεί ως αποσυζευκτής.

31. Αν τα μιτοχόνδρια έχουν ελαττωματική λειτουργία, τότε ο μόνος τρόπος παραγωγής ενέργειας είναι η αναερόβια γλυκόλυση, η οποία θα οδηγήσει σε συσσώρευση γαλακτικού στο αίμα.

32. Αν η ADP δεν μπορεί να εισέλθει στα μιτοχόνδρια, τότε η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων θα σταματήσει να λειτουργεί διότι δεν θα υπάρχει δέκτης για την ενέργεια. Το NADP θα συσσωρευτεί στη μιτοχονδριακή μήτρα. Υπενθυμίζεται ότι το NADH αναστέλλει ορισμένα από τα ένζυμα του κύκλου του κιτρικού οξέος και ότι το NAD^+ απαιτείται από αρκετά τέτοια ένζυμα. Η γλυκόλυση θα σταματήσει να λειτουργεί υπό αερόβιες συνθήκες ώστε το NADH να επανοξειδωθεί σε NAD^+ από τη γαλακτική αφυδρογονάση.

33. (α) Κανένα αποτέλεσμα. Τα μιτοχόνδρια δεν μπορούν να μεταβολίσουν τη γλυκόζη.

(β) Κανένα αποτέλεσμα. Δεν υπάρχουν καύσιμα μόρια ώστε να ωθηθεί η σύνθεση ATP.

(γ) Η $[O_2]$ μειώνεται διότι το κιτρικό είναι καύσιμο μόριο για τα μιτοχόνδρια και μπορεί στη συνέχεια να παραχθεί ATP από ADP και P_i.

(δ) Η κατανάλωση οξυγόνου σταματά, διότι η ολιγομυκίνη αναστέλλει τη σύνθεση της ATP, η οποία είναι συζευγμένη με τη δραστικότητα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων.

(ε) Κανένα αποτέλεσμα, για τους λόγους που δίνονται στο (δ).

(στ) Η $[O_2]$ μειώνεται ραγδαία, διότι το σύστημα υφίστασται

αποσύζευξη και δεν χρειάζεται πια σύνθεση της ATP για τη μείωση της πρωτονιοκίνητης δύναμης.

(ζ) Η [O_2] μειώνεται αλλά με βραδύτερο ρυθμό. Η ροτενόνη αναστέλλει το Σύμπλοκο I, αλλά η παρουσία ηλεκτρικού θα επιτρέψει στα ηλεκτρόνια να εισέλθουν στο Σύμπλοκο II.

(η) Η κατανάλωση οξυγόνου σταματά διότι το Σύμπλοκο IV αναστέλλεται και ολόκληρη η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων δεν μπορεί να λειτουργήσει.

34. (α) Ο λόγος P : O ισούται με το γινόμενο των λόγων (H^+/2 e^-) και (P/H^+). Επισημαίνεται ότι ο λόγος P : O είναι ταυτόσημος με τον λόγο P : 2 e^-. (β) 2,5 και 1,5 αντίστοιχα.

35. Το κυανιούχο ιόν μπορεί να είναι θανατηφόρο επειδή προσδένεται στην τρισθενή μορφή της οξειδάσης του κυτοχρώματος και έτσι αναστέλλει την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Η νιτρώδης ένωση μετατρέπει τη σιδηρο-αιμοσφαιρίνη σε σιδηρι-αιμοσφαιρίνη, η οποία επίσης προσδένει το κυανιούχο ιόν. Συνεπώς, η σιδηρι-αιμοσφαιρίνη ανταγωνίζεται με την οξειδάση του κυτοχρώματος c για το κυανιούχο ιόν. Ο ανταγωνισμός αυτός είναι θεραπευτικά αποτελεσματικός επειδή η ποσότητα της σιδηρι-αιμοσφαιρίνης που μπορεί να σχηματιστεί χωρίς να διαταραχθεί η μεταφορά του οξυγόνου είναι πολύ μεγαλύτερη από την ποσότητα της οξειδάσης του κυτοχρώματος c.

36. Μια τέτοια βλάβη (που ονομάζεται σύνδρομο Luft) βρέθηκε σε μια γυναίκα 38 ετών η οποία δεν μπορούσε να κάνει δουλειές που απαιτούσαν παρατεταμένη σωματική άσκηση. Ο βασικός μεταβολικός ρυθμός της ήταν διπλάσιος του φυσιολογικού, η λειτουργία του θυρεοειδούς όμως ήταν φυσιολογική. Μια βιοψία μυός έδειξε ότι τα μιτοχόνδριά της είχαν μεγάλη ποικιλομορφία,και όχι την τυπική φυσιολογική δομή. Βιοχημικές μελέτες που έγιναν στη συνέχεια έδειξαν ότι η οξείδωση και η φωσφορυλίωση δεν ήταν στενά συνδεδεμένες σ' αυτά τα μιτοχόνδρια. Ένα μεγάλο ποσοστό της ενέργειας των καύσιμων μορίων στην ασθενή αυτή μετατρεπόταν σε θερμότητα, και όχι σε ATP.

37. Η ισομεράση των φωσφορικών τριοζών μετατρέπει τη φωσφορική διυδροξυακετόνη (ένα εν δυνάμει αδιέξοδο ενδιάμεσο) σε 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη (κύριο ενδιάμεσο της γλυκολυτικής πορείας).

38. Αυτός ο αναστολέας (όπως η αντιμυκίνη A) παρεμποδίζει την αναγωγή του κυτοχρώματος c_1 από το QH_2, δηλαδή το σημείο διασταύρωσης.

39. Αν επιτευχθεί αποσύζευξη της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης, τότε δεν θα παραχθεί καθόλου ATP. Σε μια μάταιη απόπειρα παραγωγής ATP θα καταναλωθούν πολλά καύσιμα μόρια. Ο κίνδυνος ελλοχεύει στη δόση. Μεγάλης έκτασης αποσύζευξη θα προκαλέσει ανεπανόρθωτες βλάβες στα όργανα εκείνα, όπως ο εγκέφαλος και η καρδιά, που έχουν μεγάλες απαιτήσεις σε οξειδωτική φωσφορυλίωση, με συνέπειες για ολόκληρο τον οργανισμό. Η ενέργεια που διαφορετικά θα μετατρεπόταν σε ATP τώρα θα μετατραπεί σε θερμότητα. Για να διατηρηθεί η θερμοκρασία του σώματος θα έπρεπε ο οργανισμός να ιδρώσει περισσότερο, αν και η ίδια η διεργασία της εφίδρωσης εξαρτάται από την ATP.

40. Αν οι ADP και ATP δεν μπορέσουν να ανταλλαγούν μεταξύ μήτρας και διαμεμβρανικού χώρου, η συνθάση της ATP θα σταματήσει να λειτουργεί, διότι θα απουσιάζει το υπόστρωμά της, η ADP. Η βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων θα γίνει τόσο μεγάλη, ώστε η ενέργεια που απελευθερώνεται από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων δεν θα είναι επαρκής για να αντλήσει πλέον πρωτόνια ενάντια σε τόσο υψηλή βαθμίδωση συγκέντρωσης.

41. Να προσθέσετε τον αναστολέα με και χωρίς τον αποσυζευκτή και να παρακολουθήσετε την κατανάλωση οξυγόνου. Αν η τελευταία αυξηθεί και πάλι, παρουσία του αναστολέα και του αποσυζευκτή, τότε ο αναστολέας πρέπει να δρα στη συνθάση της ATP. Αν ο αποσυζευκτής δεν έχει το παραμικρό αποτέλεσμα στη δράση του αναστολέα, τότε ο τελευταίος δρα στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων.

42. Κατά πάσα πιθανότητα, επειδή οι μύες έχουν μεγαλύτερες ενεργειακές απαιτήσεις, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια άσκησης, θα χρειαστούν περισσότερη ATP. Αυτές οι απαιτήσεις μεταφράζονται σε περισσότερες θέσεις για οξειδωτική φωσφορυλίωση, συνεπώς περισσότερες ακρολοφίες.

43. Το κατάλοιπο αργινίνης, με το θετικό του φορτίο, θα συμβάλει στην απελευθέρωση πρωτονίου από το ασπαραγινικό, σταθεροποιώντας το τελευταίο στην αρνητικά φορτισμένη ιοντισμένη μορφή του.

44. 4· 4,7.

45. Η συνθάση της ATP θα αντλούσε πρωτόνια προς την αντίθετη κατεύθυνση υδρολύοντας ATP, ώστε να διατηρηθεί η πρωτονιοκίνητη δύναμη. Έτσι η συνθάση θα λειτουργούσε ως ATPάση. Υπάρχουν μερικές ενδείξεις που συνηγορούν στο ότι μιτοχόνδρια που έχουν υποστεί βλάβη λειτουργούν μ' αυτόν τον τρόπο, τουλάχιστον για λίγο, διατηρώντας έτσι την πρωτονιοκίνητη δύναμη.

46. Συμβαδίζει με την υπόθεση ότι τα ελαττωματικά μιτοχόνδρια ίσως παίζουν κάποιον ρόλο στην εμφάνιση της νόσου Parkinson. Συγκεκριμένα, μας παραπέμπει σε εμπλοκή του Συμπλόκου I.

47. Το επιπλέον αρνητικό φορτίο στην ATP σε σχέση με την ADP δικαιολογεί την ταχύτερη μετατόπιση της ATP από τη μιτοχονδριακή μήτρα προς το εξωτερικό. Αν η διαφορά στα φορτία μεταξύ ATP και ADP μετριαζόταν εξαιτίας της πρόσδεσης σ' αυτές Mg^{2+}, τότε η ADP θα μπορούσε πιο εύκολα να ανταγωνίζεται την ATP για μετατόπιση στο κυτταρόπλασμα.

48. Όταν όλη η διαθέσιμη ADP έχει μετατραπεί σε ATP, τότε η συνθάση της ATP δεν έχει πλέον πεδίο δράσης. Η βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων γίνεται τόσο μεγάλη που δεν αρκεί η ενέργεια από την οξείδωση ηλεκτρονίων της αναπνευστικής αλυσίδας για να αντληθούν πρωτόνια ενάντια στη βαθμίδωση συγκέντρωσης. Η μεταφορά ηλεκτρονίων μειώνεται στο ελάχιστο, και συνεπώς μειώνεται επίσης η κατανάλωση οξυγόνου.

49. Η επίδραση στη βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων είναι η ίδια σε κάθε περίπτωση.

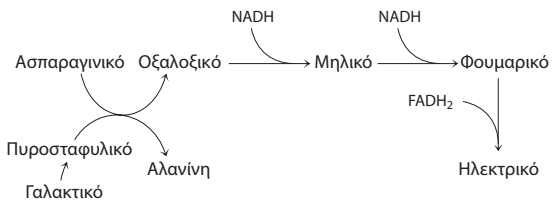
50. Εξαγωγή ATP από τη μήτρα. Εισαγωγή φωσφορικού στη μήτρα.

51. Θυμηθείτε από τις συζητήσεις για τις ενζυμοκαταλυόμενες αντιδράσεις ότι η κατεύθυνση μιας αντίδρασης εξαρτάται από τη ΔG της αντίδρασης, δηλαδή τη διαφορά ελεύθερης ενέργειας μεταξύ αντιδρώντων και προϊόντων. Ένα ένζυμο καταλύει την επιτάχυνση της αντίδρασης τόσο από αριστερά προς τα δεξιά

όσο και αντίστροφα. Η υδρόλυση της ATP είναι εξώεργη, συνεπώς η συνθάση της ATP θα καταλύσει την υδρολυτική αυτή αντίδραση.

52. Οι κυτταροπλασματικές κινάσες θα είχαν έτσι πλεονεκτική πρόσβαση στην εξαγόμενη ATP.

53. Τα οργανικά οξέα στο αίμα αποτελούν ενδείξεις ότι οι ποντικοί καλύπτουν ένα μεγάλο μέρος των ενεργειακών αναγκών τους μέσω αναερόβιας γλυκόλυσης. Το γαλακτικό είναι το τελικό προϊόν της αναερόβιας γλυκόλυσης. Η αλανίνη είναι η αμινωμένη μεταφορική μορφή του πυροσταφυλικού, που σχηματίζεται από γαλακτικό. Ο σχηματισμός αλανίνης παίζει με τη σειρά του ρόλο στον σχηματισμό ηλεκτρικού, το οποίο προκύπτει από την ανηγμένη κατάσταση των μιτοχονδρίων.



Η ταχύτητα ροής ηλεκτρονίων στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων μειώνεται διότι η εσωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη υπερπολώνεται. Χωρίς ADP που μπορεί να δεχτεί την ενέργεια της πρωτονιοκίνητης δύναμης η μεμβράνη πολώνεται τόσο πολύ ώστε τα πρωτόνια δεν μπορούν πλέον να αντληθούν. Η περίσσεια H_2O_2 πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι το ιόν του σουπεροξειδίου είναι παρόν σε υψηλότερες των κανονικών συγκεντρώσεις επειδή το οξυγόνο δεν μπορεί πλέον να αναχθεί αποτελεσματικά.

$$O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} + 2\,H^+ \longrightarrow O_2 + H_2O_2$$

Πράγματι, αυτοί οι ποντικοί εμφανίζουν δείγματα οξειδωτικής βλάβης τέτοιας φύσης.

54. (α) Οι βιταμίνες C και E.

(β) Η άσκηση επάγει τη σύνθεση της δισμουτάσης του σουπεροξειδίου, η οποία μετατρέπει τις ROS σε υπεροξείδιο του υδρογόνου και αέριο οξυγόνο.

(γ) Η απάντηση σ' αυτό το ερώτημα δεν είναι πλήρως καθορισμένη. Οι δύο πιθανότητες είναι ότι (1) η καταστολή των ROS από τις βιταμίνες περιορίζει την έκφραση περισσότερης δισμουτάσης του σουπεροξειδίου και (2) μερικές μορφές ROS μπορεί να είναι σηματοδοτικά μόρια που απαιτούνται για τη διέγερση των πορειών που είναι ευαίσθητες σε ινσουλίνη.

55. (α) Η DNP είναι ένας αποσυζεύκτης που παρεμποδίζει τη χρήση της πρωτονιοκίνητης δύναμης για τη σύνθεση ATP. Συνεπώς, ο ρυθμός κατανάλωσης του οξυγόνου αυξάνεται (αντανακλώντας έτσι την ταχύτητα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων), σε μια μάταιη προσπάθεια σύνθεσης ATP. Επειδή αναστέλλεται η μιτοχονδριακή σύνθεση ATP, ο ρυθμός της γλυκόλυσης (όπως μετράται μέσω ECAR) αυξάνεται σε μια προσπάθεια να καλυφθούν οι κυτταρικές ανάγκες σε ATP.

(β) Επειδή η γλυκόλυση έχει τώρα ανασταλεί, δεν παράγεται γαλακτικό και το ποσοστό της εξωκυτταρικής οξίνισης μειώνεται. Επειδή εξακολουθεί να υπάρχει DNP, το οξυγόνο συνεχίζει να καταναλώνεται με μεγάλη ταχύτητα.

(γ) Ένα βασικό στάδιο στη γλυκόλυση είναι η ισομερείωση της 6-φωσφορικής γλυκόζης προς 6-φωσφορική φρουκτόζη. Η 2-δεοξυγλυκόζη δεν μπορεί να υποστεί μια τέτοια ισομερείωση.

(δ) Η ροτενόνη αναστέλλει τη ροή ηλεκτρονίων διαμέσου του Συμπλόκου I, η αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων παρεμποδίζεται, και η κατανάλωση οξυγόνου σταματά.

56. (α) Το ηλεκτρικό οξειδώνεται από το Σύμπλοκο II και τα ηλεκτρόνια χρησιμοποιούνται για την παραγωγή πρωτονιοκίνητης δύναμης, ώστε να προκύψει στη συνέχεια σύνθεση ATP.

(β) Η ικανότητα σύνθεσης ATP μειώνεται πάρα πολύ.

(γ) Διότι ο στόχος μας ήταν η μέτρηση της υδρόλυσης της ATP. Αν η προσθήκη του ηλεκτρικού γινόταν παρουσία ATP, δεν θα πραγματοποιούνταν καθόλου αντίδραση, εξαιτίας του αναπνευστικού ελέγχου.

(δ) Η μετάλλαξη είχε πολύ μικρή επίδραση στην ικανότητα του ενζύμου να υδρολύει την ATP.

(ε) Υποδηλώνουν δύο πράγματα: (1) η μετάλλαξη δεν επηρέασε την καταλυτική θέση στο ένζυμο, διότι η συνθάση της ATP είναι ακόμη σε θέση να καταλύει την αντίστροφη αντίδραση, και (2) η μετάλλαξη δεν επηρέασε την ποσότητα του ενζύμου, διότι τόσο οι μάρτυρες όσο και οι ασθενείς έδειξαν παρόμοια επίπεδα ενζυμικής δραστικότητας.

57. Η απόλυτη διαμόρφωση του θειοφωσφορικού δείχνει ότι στην αντίδραση που καταλύεται από τη συνθάση της ATP έχει συμβεί αναστροφή στον φωσφόρο. Αυτό το αποτέλεσμα είναι συμβατό με γραμμική ή κατ' άξονα μεταφορά της φωσφορικής ομάδας, η οποία πραγματοποιείται σε ένα και μόνο βήμα. Η διατήρηση της διαμόρφωσης στην αντίδραση της Ca^{2+}-ATPάσης καταδεικνύει δύο αντιδράσεις μεταφοράς φωσφορικής ομάδας – αναστροφή στην πρώτη, και επιστροφή στην αρχική διαμόρφωση στη δεύτερη. Η αντίδρασή της προχωρεί με φωσφορυλιωμένο ενζυμικό ενδιάμεσο.

Κεφάλαιο 19

1. (γ)

2. (δ)

3. (α)

4. (α)

5. (γ)

6. Όλα τα άτομα άνθρακα από τα οποία είμαστε φτιαγμένοι, και όχι μόνον οι υδατάνθρακες, εισέρχονται εντέλει στη βιόσφαιρα μέσω της διαδικασίας της φωτοσύνθεσης. Επιπλέον, το οξυγόνο που χρειαζόμαστε παράγεται μέσω φωτοσύνθεσης.

7. $2\ NADP^+ + 3\ ADP^{3-} + 3\ P_i^{2-} + H^+ \rightarrow O_2 + 2\ NADPH + 3\ ATP^{4-} + H_2O$

8. (α) 7· (β) 5· (γ) 4· (δ) 10· (ε) 1· (στ) 2· (ζ) 9· (η) 3· (θ) 8· (ι) 6.

9. Το Φωτοσύστημα II, σε συνδυασμό με το σύμπλοκο παραγωγής οξυγόνου, τροφοδοτεί την απελευθέρωση οξυγόνου. Το κέντρο αντίδρασης του Φωτοσυστήματος II απορροφά φως σε μέγιστο 680 nm.

10. Η κατανάλωση οξυγόνου θα είναι μέγιστη όταν τα Φωτοσυστήματα I και II λειτουργούν συνεργιστικά. Το οξυγόνο

θα παραχθεί αποτελεσματικά όταν ηλεκτρόνια από το Φωτοσύστημα ΙΙ γεμίζουν τις ηλεκτρονιακές «τρύπες» στο Φωτοσύστημα Ι, οι οποίες δημιουργήθηκαν όταν το κέντρο αντίδρασης του Φωτοσυστήματος Ι φωτίστηκε με φως 700 nm.

11. Το Φωτοσύστημα Ι παράγει ανηγμένη φερρεδοξίνη, η οποία ανάγει το $NADP^+$ σε NADPH, το μέσον αναγωγικής ισχύος. Το Φωτοσύστημα ΙΙ ενεργοποιεί το σύμπλοκο μαγγανίου, ένα οξειδωτικό μέσο που έχει την ικανότητα να οξειδώνει το νερό, παράγοντας ηλεκτρόνια για τη φωτοσύνθεση, και παράγοντας πρωτόνια ώστε να σχηματιστεί βαθμίδωση συγκέντρωσης πρωτονίων και να αναχθεί το $NADP^+$ και το O_2.

12. Οι φωτεινές αντιδράσεις λαμβάνουν χώρα στις μεμβράνες των θυλακοειδών. Η αύξηση της επιφάνειας των μεμβρανών αυξάνει τον αριθμό θέσεων παραγωγής ATP και NADPH.

13. Αυτά τα σύμπλοκα απορροφούν περισσότερο φως από ό,τι ένα κέντρο αντίδρασης και μόνο. Τα φωτοσυλλεκτικά συμπλέγματα διοχετεύουν το φως στο κέντρο αντίδρασης.

14. Ο δέκτης είναι το $NADP^+$. Ο δότης είναι το H_2O. Η φωτεινή ενέργεια.

15. Τα μόρια χλωροφύλλης εισέρχονται εύκολα στο υδρόφοβο εσωτερικό των μεμβρανών των θυλακοειδών.

16. Πρωτόνια απελευθερώνονται με την οξείδωση μορίων ύδατος· πρωτόνια αντλούνται μέσα στον αυλό από το σύμπλεγμα κυτοχρωμάτων *bf*· πρωτόνια απομακρύνονται από τον στρωματικό χώρο με την αναγωγή του $NADP^+$ και της πλαστοκινόνης.

17. Φωτόνια μήκους κύματος 700 nm έχουν ενέργεια 172 kJ mol^{-1}. Η απορρόφηση φωτεινής ενέργειας από το Φωτοσύστημα Ι οδηγεί σε $\Delta E_0' = -1{,}0$ V. Θυμηθείτε ότι $\Delta G_0' = -nF\,\Delta E_0'$, όπου $F = 96{,}48$ kJ mol^{-1} V^{-1}. Κάτω από πρότυπες συνθήκες, η μεταβολή στην ελεύθερη ενέργεια των ηλεκτρονίων είναι 96,5 kJ. Οπότε, η αποτελεσματικότητα είναι 96,5 kJ/172 = 56%.

18. Η ροή ηλεκτρονίων από το Φωτοσύστημα ΙΙ στο Φωτοσύστημα Ι είναι ενδόεργη. Γι' αυτήν τη ροή που δεν είναι ευνοούμενη θερμοδυναμικά, θα απαιτείτο η κατανάλωση ATP, κάτι που θα αναιρούσε την ύπαρξη της φωτοσύνθεσης.

19. $\Delta E_0' = 10{,}11$ V, και $\Delta G^{\circ\prime} = -21{,}3$ kJ mol^{-1} (–5,1 kcal mol^{-1}).

20. (α) Όλα τα οικοσυστήματα χρειάζονται μια εξωτερική πηγή ενέργειας, διότι όλες οι χημικές πηγές ενέργειας είναι τελικά περιορισμένες. Η φωτοσυνθετική μετατροπή του ηλιακού φωτός είναι ένα τέτοιο παράδειγμα έξωθεν προσθήκης ενέργειας.

(β) Κάθε άλλο. Ο δρ. Σποκ θα επεσήμανε ότι και ουσίες εκτός από το νερό μπορεί να είναι δότες ηλεκτρονίων και πρωτονίων.

21. Η DCMU αναστέλλει τη μεταφορά ηλεκτρονίων στη σύνδεση μεταξύ των Φωτοσυστημάτων Ι και ΙΙ. Είναι δυνατόν να υπάρξει έκλυση οξυγόνου παρουσία DCMU, αν κάποιος τεχνητός δέκτης ηλεκτρονίων, όπως η σιδηρικυανιούχος ρίζα, δεχθεί ηλεκτρόνια από το Q.

22. Η DCMU δεν πρόκειται να έχει κανένα αποτέλεσμα, διότι παρεμποδίζει το Φωτοσύστημα ΙΙ, ενώ η κυκλική φωτοφωσφορυλίωση χρησιμοποιεί το Φωτοσύστημα Ι και το σύμπλεγμα κυτοχρωμάτων *bf*.

23. (α) 120 kJ $einstein^{-1}$ (28,7 kcal $einstein^{-1}$)

(β) 1,24 V

(γ) Ένα φωτόνιο μήκους κύματος 1.000 nm έχει περιεχόμενο ελεύθερης ενέργειας όσο και 2,4 μόρια ATP. Άρα, απαιτούνται κατ' ελάχιστο 0,42 φωτόνια για τη σύνθεση ενός μορίου ATP.

24. Στην απόσταση αυτή η αναμενόμενη ταχύτητα είναι ένα ηλεκτρόνιο ανά δευτερόλεπτο.

25. Επειδή η απόσταση διπλασιάζεται, ο ρυθμός μεταφοράς θα πρέπει να μειωθεί κατά έναν παράγοντα 64, δηλαδή σε 640 ps.

26. Οι ακρολοφίες.

27. Στους ευκαρυώτες και οι δύο διεργασίες λαμβάνουν χώρα σε εξειδικευμένα οργανίδια. Και οι δύο διεργασίες βασίζονται σε ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας για να παραγάγουν ATP. Στην οξειδωτική φωσφορυλίωση τα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας προκύπτουν από τα καύσιμα και εξάγονται ως αναγωγική ισχύς στη μορφή του NADH. Στη φωτοσύνθεση, τα ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας παράγονται με τη δράση του φωτός και παγιδεύονται ως αναγωγική ισχύς στη μορφή του NADPH. Και οι δύο διεργασίες χρησιμοποιούν οξειδοαναγωγικές αντιδράσεις για την παραγωγή βαθμίδωσης συγκέντρωσης πρωτονίων, ενώ τα ένζυμα τα οποία μετατρέπουν τη βαθμίδωση πρωτονίων σε ATP είναι πολύ παρόμοια και στις δύο διεργασίες. Και στα δύο συστήματα η μεταφορά πρωτονίων λαμβάνει χώρα σε μεμβράνες εντός οργανιδίων.

28. Πρέπει να λάβουμε υπ' όψιν και το NADPH, διότι είναι μόριο υψηλής ενέργειας. Θυμηθείτε από το Κεφάλαιο 18, ότι το NADH αξίζει 2,5 ATP αν οξειδωθεί από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. 12 NADPH = 30 ATP. Δεκαοκτώ μόρια ATP χρησιμοποιούνται άμεσα, οπότε απαιτείται το ισοδύναμο 48 μορίων ATP για τη σύνθεση γλυκόζης.

29. Τα ηλεκτρόνια ρέουν διαμέσου του Φωτοσυστήματος ΙΙ άμεσα προς τη σιδηρικυανιούχο ρίζα. Δεν απαιτούνται άλλα βήματα.

30. (α) Η θειορεδοξίνη.

(β) Το φυσικό ένζυμο δεν επηρεάζεται, αλλά το μιτοχονδριακό ένζυμο που περιέχει την υπομονάδα γ από χλωροπλάστες αυξάνει τη δραστικότητά του με την αύξηση της συγκέντρωσης DTT.

(γ) Η αύξηση ήταν ακόμη μεγαλύτερη με την παρουσία της θειορεδοξίνης. Η θειορεδοξίνη είναι το φυσικό αναγωγικό μέσον για το ένζυμο των χλωροπλαστών, οπότε και λειτουργεί ακόμη πιο αποτελεσματικά από την DTT, η οποία πιθανώς λειτουργεί για να διατηρήσει ανηγμένη.

(δ) Φαίνεται ότι το πέτυχαν.

(ε) Το ένζυμο υπόκειται σε ρύθμιση μέσω της κατάστασης οξειδοαναγωγής του. Στα φυτικά κύτταρα, η ανηγμένη θειορεδοξίνη παράγεται από το Φωτοσύστημα Ι. Άρα, το ένζυμο είναι ενεργό όταν διεξάγεται φωτοσύνθεση.

(στ) Κυστεΐνη.

(ζ) Τροποποίηση με στόχο συγκεκριμένη ομάδα, ή μεταλλαξιγένεση σε συγκεκριμένη θέση.

Κεφάλαιο 20

1. (δ)

2. (α)

3. Ο κύκλος του Calvin είναι το πρωταρχικό μέσο της μετατροπής του αερίου CO_2 σε οργανική ύλη – δηλαδή, βιομόρια. Ουσιαστικά, κάποια στιγμή στο παρελθόν, κάθε άτομο άνθρακα στο σώμα σας διήλθε μέσω της rubisco και του κύκλου του Calvin.

4. Τα αυτότροφα μπορούν να χρησιμοποιήσουν την ενέργεια του ηλιακού φωτός, διοξείδιο του άνθρακα και νερό για να συνθέσουν υδατάνθρακες, οι οποίοι μπορούν κατόπιν να συμμετάσχουν σε καταβολικές ή αναβολικές διεργασίες. Τα ετερότροφα απαιτούν χημικά καύσιμα και άρα, εντέλει, εξαρτώνται από τα αυτότροφα.

5. Δεν πρόκειται ούτε για ζοφερές ούτε για μυστικές αντιδράσεις. Ορισμένες φορές αποκαλούνται σκοτεινές επειδή δεν εξαρτώνται άμεσα από το φως.

6.

Κύκλος Calvin	Κύκλος Krebs
Στρώμα	Μήτρα
Χημεία του άνθρακα για φωτοσύνθεση	Χημεία του άνθρακα για οξειδωτική φωσφορυλίωση
Καθηλώνει CO_2	Απελευθερώνει CO_2
Απαιτεί ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας (NADPH)	Παράγει ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας (NADH)
Αναγεννά την αρχική ένωση (1,5-διφωσφορική ριβουλόζη)	Αναγεννά την αρχική ένωση (οξαλοξικό)
Απαιτεί ATP	Παράγει ATP ή GTP
Περίπλοκη στοιχειομετρία	Απλή στοιχειομετρία

7. Το στρώμα θα συσσωρεύει Mg^{2+} και θα γίνει αλκαλικό ως αποτέλεσμα της μετακίνησης πρωτονίων από το στρώμα στον θυλακοειδή χώρο. Έτσι, η rubisco είναι έτοιμη να δηλώσει δραστικότητα όταν οι φωτεινές αντιδράσεις παράγουν ATP και NADPH που είναι απαραίτητα για την καθήλωση του άνθρακα και την παραγωγή γλυκόζης.

8. (α) 3-Φωσφογλυκερικό. (β) Τα άλλα μέλη του κύκλου του Calvin.

9. Το στάδιο 1 είναι η καθήλωση του CO_2 με 1,5-διφωσφορική ριβουλόζη και ο επακόλουθος σχηματισμός του 3-φωσφογλυκερικού. Το στάδιο 2 είναι η μετατροπή μέρους του 3-φωσφογλυκερικού σε εξόζη. Το στάδιο 3 είναι η αναγέννηση της 1,5-διφωσφορικής ριβουλόζης.

10. Καταλύει μια κρίσιμη αντίδραση, αλλά είναι πολύ αναποτελεσματική. Συνεπώς, χρειάζεται σε μεγάλες ποσότητες για να ξεπεράσει την αργή της κατάλυση.

11. Διότι το καρβαμικό σχηματίζεται μόνον παρουσία του CO_2, και αυτή η ιδιότητα εμποδίζει τη rubisco από το να καταλύει την αντίδραση της οξυγονάσης αποκλειστικά και μόνο όταν απουσιάζει το CO_2.

12. Διότι το NADPH παράγεται στους χλωροπλάστες από τις φωτεινές αντιδράσεις.

13. Η συγκέντρωση του 3-φωσφογλυκερικού θα αυξηθεί, ενώ εκείνη της 1,5-διφωσφορικής ριβουλόζης θα ελαττωθεί.

14. Η συγκέντρωση του 3-φωσφογλυκερικού θα ελαττωθεί, ενώ εκείνη της 1,5-διφωσφορικής ριβουλόζης θα αυξηθεί.

15. Ασπαραγινικό + γλυοξυλικό ⟶ οξαλοξικό + γλυκίνη

16. Η δραστικότητα οξυγονάσης της rubisco αυξάνεται με τη θερμοκρασία. Η αγριάδα είναι ένα φυτό C_4, ενώ τα περισσότερα γρασίδια δεν έχουν αυτή την ικανότητα. Επομένως, η αγριάδα θα αναπτυχθεί κατά τη διάρκεια των καυτών ημερών του καλοκαιριού, διότι η πορεία C_4 παρέχει επαρκή προμήθεια CO_2.

17. Η πορεία C_4 επιτρέπει στη συγκέντρωση του CO_2 να αυξηθεί στη θέση της καθήλωσης του άνθρακα. Υψηλές συγκεντρώσεις CO_2 αναστέλλουν την αντίδραση οξυγονάσης της rubisco. Αυτή η αναστολή είναι σημαντική για τα τροπικά φυτά, διότι η δραστικότητα οξυγονάσης αυξάνεται πιο ραγδαία από ό,τι η δραστικότητα καρβοξυλάσης.

18. Η ATP χρειάζεται για να σχηματιστεί φωσφο-ενολοπυροσταφυλικό (PEP) από πυροσταφυλικό. Το PEP συνδυάζεται με το CO_2 για να σχηματιστεί οξαλοξικό και, ακολούθως, μηλικό. Απαιτούνται δύο μόρια ATP, διότι ένα δεύτερο μόριο ATP χρειάζεται για να φωσφορυλιώσει την AMP σε ADP.

19. Η φωτοαναπνοή είναι η κατανάλωση του οξυγόνου από τα φυτά με παραγωγή CO_2, αλλά δεν παράγεται ενέργεια. Η φωτοαναπνοή οφείλεται στην αντίδραση οξυγονάσης της rubisco. Είναι σπάταλη διότι, αντί να καθηλώνει CO_2 για τη μετατροπή του σε εξόζες, η rubisco παράγει CO_2.

20. Καθώς συνεχίζεται η άνοδος της θερμοκρασίας του πλανήτη, τα φυτά C_4 θα εισβάλουν στα μεγαλύτερα γεωγραφικά πλάτη, ενώ τα φυτά C_3 θα υποχωρήσουν σε ψυχρότερες περιοχές.

21. Ο μεταβολισμός C_4 επιτρέπει στη rubisco να λειτουργεί αποτελεσματικά ακόμα και σε υψηλές θερμοκρασίες, οι οποίες ευνοούν τη δράση οξυγονάσης. Επιπλέον, ο μεταβολισμός C_4 επιτρέπει στα φυτά της ερήμου να συσσωρεύουν CO_2 κατά τη διάρκεια της νύχτας, όταν οι θερμοκρασίες είναι πιο χαμηλές και η απώλεια ύδατος από τα στόματα δεν αποτελεί πρόβλημα.

22. Οι φωτεινές αντιδράσεις οδηγούν σε αύξηση της συγκέντρωσης του NADPH στο στρώμα, της ανηγμένης φερρεδοξίνης και των Mg^{2+}, καθώς επίσης σε αύξηση του pH.

23. (α) 5· (β) 1· (γ) 7· (δ) 2· (ε) 10· (στ) 3· (ζ) 6· (η) 4· (θ) 8· (ι) 9.

24. (δ)

25. (γ)

26. Η οξειδωτική φάση παράγει NADPH και είναι μη αντιστρεπτή. Η μη οξειδωτική φάση επιτρέπει την αλληλομετατροπή των φωσφορυλιωμένων σακχάρων.

27. Τα ένζυμα αυτά καταλύουν τον μετασχηματισμό του σακχάρου με πέντε άτομα άνθρακα το οποίο σχηματίζεται από την οξειδωτική φάση της πορείας των φωσφορικών πεντοζών σε 6-φωσφορική φρουκτόζη και 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη, που είναι ενδιάμεσα προϊόντα της γλυκόλυσης (και γλυκονεογένεσης).

28. (α) Γ· (β) Β και ΣΤ· (γ) Ζ· (δ) ΣΤ· (ε) Ε· (στ) Η· (ζ) Θ· (η) Δ· (θ) Α· (ι) ΣΤ· (κ) Β.

29. Η σήμανση εμφανίζεται στον C-5 της 5-φωσφορικής ριβουλόζης.

30. Η οξειδωτική αποκαρβοξυλίωση του ισοκιτρικού σε *α*-κετογλουταρικό. Και στις δύο αντιδράσεις σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο *β*-κετοξύ.

31. (α) 5 (6-Φωσφορική γλυκόζη) + ATP ⟶
6 5-φωσφορική ριβόζη + ADP + H^+

(β) 6-Φωσφορική γλυκόζη + 12 $NADP^+$ + 7 H_2O ⟶
6 CO_2 + 12 NADPH + 12 H^+ + P_i

32. Η μη οξειδωτική φάση της πορείας των φωσφορικών πεντοζών μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να μετατραπούν τρία μόρια 5-φωσφορικής ριβόζης σε δύο μόρια 6-φωσφορικής φρουκτόζης και ένα μόριο 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης. Αυτά τα μόρια είναι συστατικά της γλυκολυτικής πορείας.

33. Η μετατροπή της 6-φωσφορικής φρουκτόζης σε 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη από τη φωσφοφρουκτοκινάση χρειάζεται ATP.

34. Όταν απαιτείται πολύ NADPH. Η οξειδωτική φάση της πορείας των φωσφορικών πεντοζών ακολουθείται από τη μη οξειδωτική φάση. Τα προκύπτοντα 6-φωσφορική φρουκτόζη και 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη χρησιμοποιούνται για την παραγωγή 6-φωσφορικής γλυκόζης μέσω της γλυκονεογένεσης, ο κύκλος επαναλαμβάνεται έως ότου το ισοδύναμο ενός μορίου γλυκόζης οξειδωθεί σε CO_2.

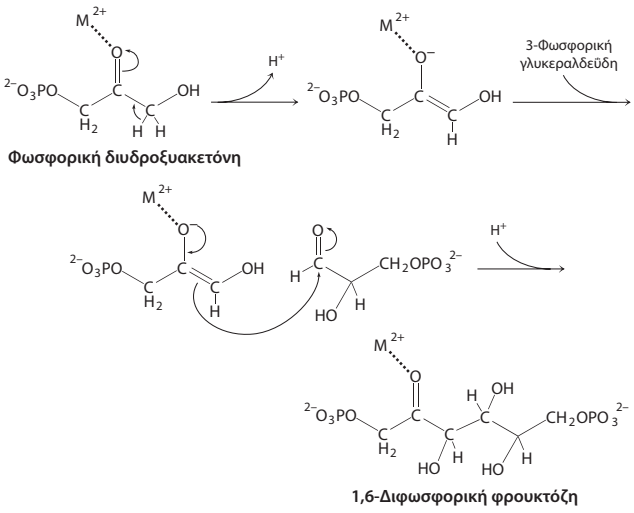
35. Τα κουκιά περιέχουν βικίνη, έναν γλυκοζίτη πυριμιδίνης που μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή υπεροξειδίων – αντιδραστικές ενώσεις οξυγόνου που μπορούν να καταστρέψουν μεμβράνες καθώς και άλλα βιομόρια. Η γλουταθειόνη χρησιμοποιείται για αποτοξίκωση από τις ROS. Η αναγέννηση της γλουταθειόνης εξαρτάται από επαρκή προμήθεια NADPH, το οποίο συντίθεται από την οξειδωτική φάση της πορείας των φωσφορικών πεντοζών. Άτομα με χαμηλά επίπεδα αφυδρογονάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης είναι ιδιαίτερα επιδεκτικά στην τοξικότητα της βικίνης.

36. Διότι τα ερυθροκύτταρα δεν έχουν μιτοχόνδρια και ο μοναδικός τρόπος να αποκτήσουν NADPH είναι μέσω της πορείας των φωσφορικών πεντοζών. Υπάρχουν βιοχημικές διεργασίες για τη μετατροπή του μιτοχονδριακού NADH σε κυτταροπλασματικό NADPH.

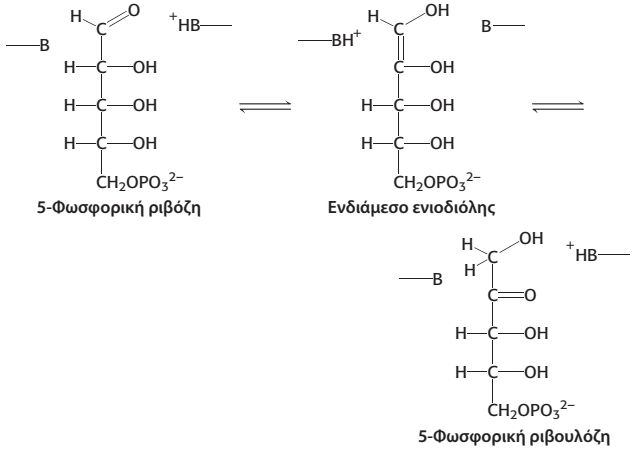
37. Τα αντιδραστικά υπεροξείδια είναι ένας τύπος αντιδραστικών ενώσεων οξυγόνου. Το ένζυμο υπεροξειδάση της γλουταθειόνης χρησιμοποιεί ανηγμένη γλουταθειόνη για να εξουδετερώσει υπεροξείδια μετατρέποντάς τα σε αλκοόλες ενώ παράγει οξειδωμένη γλουταθειόνη. Η ανηγμένη γλουταθειόνη αναπαράγεται από την αναγωγάση της γλουταθειόνης με τη χρησιμοποίηση του NADPH, το προϊόν της οξειδωτικής φάσης της πορείας των φωσφορικών πεντοζών.

38. Η $\Delta E_0'$ για την αναγωγή της γλουταθειόνης από NADPH είναι + 0,09 V. Ως εκ τούτου, η $\Delta G^{\circ\prime}$ είναι –17,4 kJ mol^{-1} (–4,2 kcal mol^{-1}), η οποία αντιστοιχεί σε σταθερά ισορροπίας 1.126. Η απαιτούμενη αναλογία [NADPH]/[$NADP^+$] είναι $8{,}9 \times 10^{-5}$.

39. Η ενολική μορφή της φωσφορικής διυδροξυακετόνης και πάλι θα συμμετείχε στην αντίδραση, αλλά το ενολικό ενδιάμεσο θα σταθεροποιούσε ένα δισθενές μεταλλικό ιόν, αντί για μια πρωτονιωμένη βάση Schiff. Στη συνέχεια, το ενολικό θα προστίθετο στην αλδεΰδη της 3-φωσφορικής γλυκεραλδεΰδης.



40.



41. Ένα δείγμα ομογενοποιήματος ιστού επωάζεται με γλυκόζη σημασμένη με ^{14}C στον C-1, και ένα άλλο επωάζεται με γλυκόζη σημασμένη με ^{14}C στον C-6. Στη συνέχεια συγκρίνεται η ραδιενέργεια του παραγόμενου CO_2 από τα δύο δείγματα. Η λογική του πειράματος αυτού είναι ότι αποκαρβοξυλιώνεται μόνο ο C-1 από την πορεία των φωσφορικών πεντοζών, ενώ όταν η γλυκόζη μεταβολίζεται από τη γλυκολυτική πορεία, το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και τον κύκλο του κιτρικού οξέος, ο C-1 και ο C-6 αποκαρβοξυλιώνονται εξίσου. Η αιτία για την ισοδυναμία του C-1 και του C-6 στην τελευταία ομάδα αντιδράσεων είναι ότι η 3-φωσφορική γλυκεραλδεΰδη και η φωσφορική διυδροξυακετόνη γρήγορα αλληλομετατρέπονται από την ισομεράση των φωσφορικών τριοζών.

42. Ελλείψει μιτοχονδρίων, τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταβολίζουν τη γλυκόζη σε γαλακτικό προκειμένου να αποκτήσουν ενέργεια με τη μορφή ATP. Το CO_2 προκύπτει από την εκτεταμένη χρήση της πορείας των φωσφορικών πεντοζών, συζευγμένης με τη γλυκονεογένεση. Τούτη η σύζευξη επιτρέπει την παραγωγή μεγάλης ποσότητας NADPH με την πλήρη οξείδωση της γλυκόζης από το οξειδωτικό τμήμα της πορείας των φωσφορικών πεντοζών.

43. (α) $k_{cat}^{CO_2}/K_M^{CO_2} = 3 \times 10^5\ s^{-1}M^{-1}$
$k_{cat}^{O_2}/K_M^{O_2} = 4 \times 10^3\ s^{-1}M^{-1}$

(β) Παρότι η σταθερά εξειδίκευσης για το CO_2 ως υπόστρωμα είναι πολύ μεγαλύτερη από εκείνη για το O_2, η συγκέντρωση του O_2 στην ατμόσφαιρα είναι υψηλότερη από εκείνη του CO_2, γεγονός που επιτρέπει την πραγματοποίηση της αντίδρασης οξυγόνωσης.

44. Η αναγωγή κάθε γραμμομορίου CO_2 στο επίπεδο μιας εξόζης χρειάζεται 2 γραμμομόρια NADPH. Η αναγωγή του $NADP^+$ είναι μια διεργασία δύο ηλεκτρονίων. Επομένως, ο σχηματισμός 2 γραμμομορίων NADPH απαιτεί την άντληση τεσσάρων γραμμομορίων ηλεκτρονίων από το Φωτοσύστημα I. Τα ηλεκτρόνια που δίνονται από το Φωτοσύστημα I αναπληρώνονται από το Φωτοσύστημα II, το οποίο χρειάζεται να απορροφήσει έναν ίσο αριθμό φωτονίων. Ως εκ τούτου, απαιτούνται οκτώ φωτόνια για την παραγωγή του απαιτούμενου NADPH. Η εισαγωγή ενέργειας των 8 γραμμομορίων φωτονίων είναι 1.594 kJ (381 kcal). Έτσι, η ολική ικανότητα της φωτοσύνθεσης κάτω από πρότυπες συνθήκες είναι τουλάχιστον (477/1.594) × 100 %, ή 30%.

45. Δεν είναι ούτε παραβίαση ούτε θαύμα. Η εξίσωση στη σελίδα 666 δεν χρειάζεται μόνο 18 ATP, αλλά και 12 NADPH. Αυτά τα ηλεκτρόνια εάν μεταφερθούν στο NAD^+ και χρησιμοποιηθούν στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων, θα παραχθούν 30 ATP. Έτσι, η σύνθεση της γλυκόζης χρειάζεται το ισοδύναμο των 48 ATP.

46. (α) Η καμπύλη στα δεξιά παρήχθη από το φυτό C_4. Υπενθυμίζεται ότι η δραστικότητα οξυγονάσης της rubisco αυξάνεται ταχύτερα με τη θερμοκρασία, από ό,τι αυξάνεται η δραστικότητα καρβοξυλάσης. Συνεπώς, σε υψηλότερες θερμοκρασίες, τα φυτά C_3 θα καθηλώσουν λιγότερο άνθρακα. Επειδή τα φυτά C_4 μπορούν να διατηρήσουν υψηλότερη συγκέντρωση CO_2, η αύξηση της θερμοκρασίας είναι λιγότερο επιβλαβής σε αυτά.

(β) Θα επικρατεί η δραστικότητα της οξυγονάσης. Επιπροσθέτως, όταν η αύξηση της θερμοκρασίας είναι πολύ μεγάλη, μπορεί να υπάρχει πρόβλημα με την εξάτμιση του νερού. Επίσης, σε υψηλότερες θερμοκρασίες μπορεί να αρχίσει η αποδιάταξη της δομής των πρωτεϊνών.

(γ) Η πορεία C_4 είναι ένα πολύ αποτελεσματικό σύστημα ενεργού μεταφοράς για τη συγκέντρωση του CO_2, ακόμη και όταν οι συγκεντρώσεις του στο περιβάλλον είναι πολύ χαμηλές.

(δ) Υποθέτοντας ότι τα φυτά έχουν περίπου την ίδια ικανότητα να καθηλώνουν CO_2, η πορεία C_4 είναι προφανώς το καθοριστικό βήμα στα φυτά C_4.

Κεφάλαιο 21

1. Στο πρώτο βήμα απελευθερώνεται η 1-φωσφορική γλυκόζη από το γλυκογόνο, με τη δράση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου. Στο δεύτερο βήμα σχηματίζεται 6-φωσφορική γλυκόζη από 1-φωσφορική γλυκόζη, σε μια αντίδραση που καταλύεται από τη φωσφογλυκομουτάση. Στο τρίτο βήμα ανακατασκευάζεται το γλυκογόνο από τη μεταφοράση και την *α*-γλυκοζιτάση.

2. (β)

3. (γ)

4. (α)

5. (δ)

6. (δ)

7. (α) 8· (β) 3· (γ) 6· (δ) 5· (ε) 9· (στ) 2· (ζ) 10· (η) 1· (θ) 4· (ι) 7.

8. Το γλυκογόνο είναι σημαντική αποθήκη καυσίμων για διάφορους λόγους. Σε αντίθεση με τα λιπαρά οξέα, η απελευθερούμενη γλυκόζη μπορεί να παρέχει ενέργεια απουσία οξυγόνου και έτσι να προμηθεύει ενέργεια για αναερόβια δραστηριότητα. Επιπλέον, ο ελεγχόμενος καταβολισμός του γλυκογόνου και η απελευθέρωση γλυκόζης αυξάνουν την ποσότητα της γλυκόζης που διατίθεται μεταξύ των γευμάτων. Συνεπώς, το γλυκογόνο χρησιμεύει ως ρυθμιστής της διατήρησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Ο ρόλος του γλυκογόνου στη διατήρηση της συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα είναι ιδιαίτερα σημαντικός, διότι η γλυκόζη είναι πραγματικά το μοναδικό καύσιμο που χρησιμοποιείται από τον εγκέφαλο, εκτός από περιόδους παρατεταμένης ασιτίας. Επιπλέον, η γλυκόζη είναι εύκολα κινητοποιήσιμη από το γλυκογόνο και, επομένως, είναι μια καλή πηγή ενέργειας για ξαφνική και επίπονη δραστηριότητα.

9. Επειδή είναι ένα μη διακλαδισμένο πολυμερές, η *α*-αμυλόζη έχει μόνον ένα μη αναγωγικό άκρο. Επομένως, μόνον ένα μόριο φωσφορυλάσης του γλυκογόνου μπορεί να αποικοδομεί κάθε μόριο *α*-αμυλόζης. Επειδή το γλυκογόνο είναι πολύ διακλαδισμένο, υπάρχουν πολλά μη αναγωγικά άκρα ανά μόριο. Συνεπώς, πολλά μόρια φωσφορυλάσης μπορούν να απελευθερώνουν πολλά μόρια γλυκόζης ανά μόριο γλυκογόνου, παρέχοντας γρήγορα μια πηγή ενέργειας.

10. Οι ανάγκες του ήπατος σε ATP δεν παρουσιάζουν την ποικιλία που εμφανίζουν αυτές των σκελετικών μυών. Παραδείγματος χάριν, οι μύες των μηρών μιας δρομέως που ξεκινά να τρέχει, χρειάζονται ATP για να τροφοδοτήσουν σε ενέργεια τις συσπάσεις. Η αποικοδόμηση του μυϊκού γλυκογόνου είναι η κρίσιμη πηγή ενέργειας, ιδίως στην αρχή του αγώνα.

11. Στους μυς, η μορφή *b* της φωσφορυλάσης ενεργοποιείται με AMP. Στο ήπαρ, η μορφή *a* αναστέλεται με γλυκόζη. Η διαφορά οφείλεται στον διαφορετικό μεταβολικό ρόλο του γλυκογόνου σε κάθε ιστό. Οι μύες χρησιμοποιούν το γλυκογόνο ως καύσιμο για τη μυϊκή συστολή, ενώ το ήπαρ χρησιμοποιεί το γλυκογόνο για τη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα.

12. Τα κύτταρα διατηρούν τον λόγο $[P_i]/[1\text{-φωσφορική γλυκόζη}]$ μεγαλύτερο από 100, καθιστώντας ουσιαστικά τη φωσφορόλυση μη αντιστρεπτή. Βλέπουμε εδώ ένα παράδειγμα του πώς το κύτταρο μπορεί να αλλάξει τη μεταβολή της ελεύθερης ενέργειας και να ευνοήσει την πραγματοποίηση μιας αντίδρασης με αλλαγή του λόγου των συγκεντρώσεων υποστρώματος και προϊόντος.

13. Η υψηλή συγκέντρωση 6-φωσφορικής γλυκόζης στη νόσο von Gierke, που προκύπτει από την απουσία της φωσφατάσης της 6-φωσφορικής γλυκόζης ή του μεταφορέα, μετατοπίζει την αλλοστερική ισορροπία της φωσφορυλιωμένης συνθάσης του γλυκογόνου προς την ενεργό μορφή.

14. Ο δότης φωσφορικής ομάδας είναι η 1,6-διφωσφορική φρουκτόζη, η οποία σχηματίζεται από 1-φωσφορική γλυκόζη και ATP σε μια αντίδραση που καταλύεται από τη φωσφοφρουκτοκινάση.

15. Οι διαφορετικές εκδηλώσεις αποτελούν αντανάκλαση των

διαφορετικών ρόλων του ήπατος και των μυών. Η ηπατική φωσφορυλάση του γλυκογόνου παίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα. Υπενθυμίζεται ότι η γλυκόζη είναι το πρωταρχικό καύσιμο για τον εγκέφαλο. Η μυϊκή φωσφορυλάση του γλυκογόνου προμηθεύει γλυκόζη μόνον για τους μυς, και ακόμα και τότε, μόνον όταν οι ενεργειακές ανάγκες των μυών είναι μεγάλες κατά τη διάρκεια άσκησης. Το γεγονός ότι υπάρχουν δύο διαφορετικές νόσοι υποδηλώνει ότι υπάρχουν δύο διαφορετικά ισοένζυμα της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου – ένα ειδικό ηπατικό και ένα ειδικό μυϊκό ισοένζυμο.

16. Το νερό αποκλείεται από το ενεργό κέντρο για να αποτραπεί η υδρόλυση. Η είσοδος νερού μπορεί να οδηγήσει στον σχηματισμό γλυκόζης αντί 1-φωσφορικής γλυκόζης. Ένα πείραμα μεταλλαξιγένεσης σε συγκεκριμένη θέση είναι αποκαλυπτικό αυτής της θεώρησης. Στη φωσφορυλάση, η Tyr 573 σχηματίζει δεσμό υδρογόνου με το 2′-OH ενός καταλοίπου γλυκόζης. Ο λόγος της 1-φωσφορικής γλυκόζης προς το προϊόν γλυκόζης είναι 9.000 : 1 για το ένζυμο άγριου τύπου και 500 : 1 για το μεταλλαγμένο ένζυμο 573Tyr → Phe. Η προσομοίωση υποδηλώνει ότι ένα μόριο ύδατος καταλαμβάνει τη θέση που φυσιολογικά καταλαμβάνεται από το φαινολικό υδροξύλιο της τυροσίνης και συμπτωματικά προσβάλλει το ενδιάμεσο οξοκαρβοκατιόντος προς σχηματισμό γλυκόζης.

17. Η δραστικότητα αμυλάσης ήταν απαραίτητη για την απομάκρυνση όλου του γλυκογόνου από τη γλυκογονίνη. Υπενθυμίζεται ότι η γλυκογονίνη συνθέτει ολιγοσακχαρίτες οκτώ περίπου μονάδων γλυκόζης και τότε η δράση της σταματά. Συνεπώς, εάν τα κατάλοιπα γλυκόζης δεν απομακρυνθούν με εκτεταμένη επεξεργασία με αμυλάση, η γλυκογονίνη δεν θα λειτουργήσει.

18. Το υπόστρωμα μπορεί να μεταβεί κατευθείαν από τη θέση μεταφοράσης στη θέση αποδιακλάδωσης.

19. Κατά τη διάρκεια άσκησης, η [ATP] μειώνεται και η [AMP] αυξάνεται. Υπενθυμίζεται ότι η AMP είναι ένας αλλοστερικός ενεργοποιητής της φωσφορυλάσης *b* του γλυκογόνου. Έτσι, ακόμη και απουσία ομοιοπολικής τροποποίησης από την κινάση της φωσφορυλάσης, γλυκογόνο αποικοδομείται.

20. Αν και το πραγματικό προϊόν της αντίδρασης της φωσφορυλάσης είναι η 1-φωσφορική γλυκόζη, η 6-φωσφορική γλυκόζη είναι ένα πιο χρήσιμο μόριο για τον μεταβολισμό. Μεταξύ άλλων κατευθύνσεων, η 6-φωσφορική γλυκόζη μπορεί να υποστεί επεξεργασία προς απόδοση ενέργειας ή δομικών συστατικών. Στο ήπαρ, η 6-φωσφορική γλυκόζη μπορεί να μετατραπεί σε γλυκόζη και να απελευθερωθεί στο αίμα.

21. Η επινεφρίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα της που είναι συζευγμένος με μια πρωτεΐνη G. Οι δομικές αλλαγές που προκαλούνται ενεργοποιούν μια πρωτεΐνη G_α η οποία στη συνέχεια ενεργοποιεί την αδενυλική κυκλάση. Η αδενυλική κυκλάση συνθέτει κυκλική AMP, η οποία ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A. Η πρωτεϊνική κινάση A ενεργοποιεί μερικώς την κινάση της φωσφορυλάσης, η οποία φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου. Το απελευθερούμενο ασβέστιο κατά τη μυϊκή συστολή ενεργοποιεί περαιτέρω την κινάση της φωσφορυλάσης, οδηγώντας σε περαιτέρω διέγερση της φωσφορυλάσης του γλυκογόνου.

22. Πρώτον, η πορεία μεταγωγής σήματος σταματά όταν η πυροδοτούσα ορμόνη δεν είναι πλέον παρούσα. Δεύτερον, η έμφυτη δραστικότητα GTPάσης της πρωτεΐνης G μετατρέπει τη δεσμευμένη GTP στην ανενεργό GDP. Τρίτον, η φωσφοδιεστεράση μετατρέπει την κυκλική AMP σε AMP. Τέταρτον, η φωσφατάση PP1 απομακρύνει τη φωσφορική ομάδα από τη φωσφορυλάση του γλυκογόνου, μετατρέποντας το ένζυμο στη συνήθως ανενεργό μορφή *b*.

23. Εμποδίζει την ταυτόχρονη λειτουργία και των δύο, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε άχρηστη κατανάλωση ενέργειας.

24. Όλα αυτά τα συμπτώματα υποδηλώνουν προβλήματα στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Εάν η άσκηση είναι αρκετά εξαντλητική ή ο αθλητής δεν έχει προετοιμαστεί αρκετά καλά ή και τα δύο, το γλυκογόνο του ήπατος μπορεί επίσης να εξαντληθεί. Ο εγκέφαλος εξαρτάται από τη γλυκόζη που προέρχεται από το γλυκογόνο του ήπατος. Τα συμπτώματα υποδηλώνουν ότι ο εγκέφαλος δεν διαθέτει αρκετά καύσιμα (υπογλυκαιμία).

25. Η ηπατική φωσφορυλάση *a* αναστέλλεται από γλυκόζη, που διευκολύνει τη μετάπτωση R ⟶ T. Η μετάπτωση αυτή απελευθερώνει τη φωσφατάση PP1, η οποία απενεργοποιεί την αποικοδόμηση του γλυκογόνου και διεγείρει τη σύνθεσή του. Η μυϊκή φωσφορυλάση δεν είναι ευαίσθητη στη γλυκόζη.

26. (α) 4· (β) 1· (γ) 5· (δ) 10· (ε) 7· (στ) 2· (ζ) 8· (η) 9· (θ) 6· (ι) 3.

27. Φωσφογλυκομουτάση, πυροφωσφορυλάση της UDP-γλυκόζης, πυροφωσφατάση, γλυκογονίνη, συνθάση του γλυκογόνου και ένζυμο σχηματισμού διακλαδώσεων.

28. Το ένζυμο πυροφωσφατάση μετατρέπει το πυροφωσφορικό σε δύο μόρια ανόργανου φωσφορικού. Η μετατροπή αυτή καθιστά τη συνολική αντίδραση μη αντιστρεπτή.

$$\text{1-φωσφορική γλυκόζη} + \text{UTP} \rightleftharpoons \text{UDP-γλυκόζη} + \text{PP}_i$$
$$\text{PP}_i + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow 2\text{P}_i$$
$$\overline{\text{1-φωσφορική γλυκόζη} + \text{UTP} \rightleftharpoons \text{UDP-γλυκόζη} + 2\text{Pi}}$$

29. Η παρουσία υψηλών συγκεντρώσεων 6-φωσφορικής γλυκόζης υποδηλώνει ότι η γλυκόζη είναι σε περίσσεια και ότι αυτή δεν χρησιμοποιείται στη γλυκόλυση. Συνεπώς, αυτός ο διαθέσιμος πόρος αποθηκεύεται με ενσωμάτωση στο γλυκογόνο.

30. Η ελεύθερη γλυκόζη πρέπει να φωσφορυλιωθεί με την κατανάλωση ενός μορίου ATP. Η 6-φωσφορική γλυκόζη που προέρχεται από το γλυκογόνο σχηματίζεται με φωσφορολυτική διάσπαση, εξοικονομώντας έτσι ένα μόριο ATP. Άρα, η καθαρή απόδοση σε ATP, όταν η παραγόμενη γλυκόζη από γλυκογόνο υπόκειται στη γλυκολυτική επεξεργασία πρός πυροσταφυλικό, είναι τρία μόρια ATP σε σύγκριση με τα δύο μόρια από την ελεύθερη γλυκόζη.

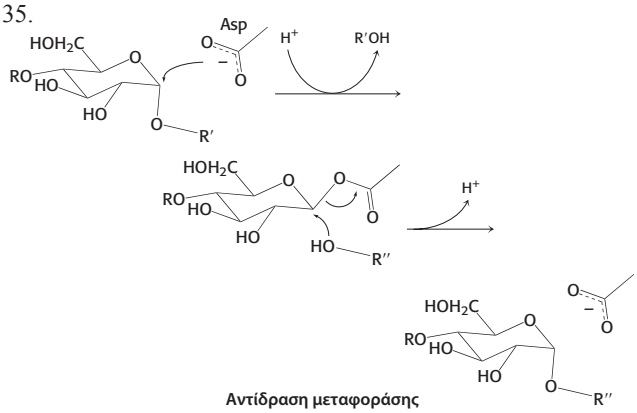
31. Αποικοδόμηση: Η φωσφογλυκομουτάση μετατρέπει την 1-φωσφορική γλυκόζη, που ελευθερώνεται από τον καταβολισμό του γλυκογόνου, σε 6-φωσφορική γλυκόζη, η οποία μπορεί να απελευθερωθεί ως ελεύθερη γλυκόζη (ήπαρ) ή να υποβληθεί σε επεξεργασία στη γλυκόλυση (μύες και ήπαρ). Σύνθεση: Μετατρέπει την 6-φωσφορική γλυκόζη σε 1-φωσφορική γλυκόζη, η οποία αντιδρά με UTP προς σχηματισμό UDP-γλυκόζης, το υπόστρωμα για τη συνθάση του γλυκογόνου.

32. Γλυκογόνο$_n$ + P_i ⟶ γλυκογόνο$_{n-1}$ + 6-φωσφορική γλυκόζη
6-Φωσφορική γλυκόζη ⟶ 1-Φωσφορική γλυκόζη
UTP + 1-φωσφορική γλυκόζη ⟶ UDP-γλυκόζη + 2 P_i
Γλυκογόνο$_{n-1}$ + UDP-γλυκόζη ⟶ Γλυκογόνο$_n$ + UDP
Άθροισμα: Γλυκογόνο$_n$ + UTP ⟶ Γλυκογόνο$_n$ + UDP + P_i

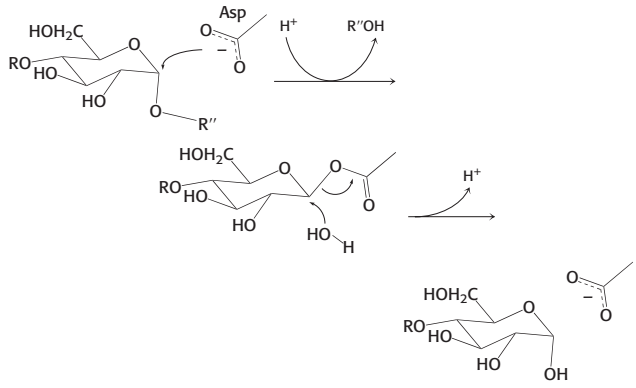
33. Κατ' αρχάς, η χρήση του γλυκογόνου ως του μοναδικού εκκινητή για περαιτέρω σύνθεση γλυκογόνου μπορεί να είναι μια επιτυχής στρατηγική. Όμως, εάν τα κοκκία γλυκογόνου δεν μοιράζονται εξίσου μεταξύ των θυγατρικών κυττάρων, τα αποθέματα γλυκογόνου για μελλοντικές γενιές κυττάρων μπορεί να είναι ανεπαρκή. Η γλυκογονίνη συνθέτει τον εκκινητή για τη συνθάση του γλυκογόνου.

34. Η ινσουλίνη δεσμεύεται στον υποδοχέα της και ενεργοποιεί τη δραστικότητα τυροσυλοκινάσης του υποδοχέα, η οποία στη συνέχεια διεγείρει μια πορεία που ενεργοποιεί πρωτεϊνικές κινάσες. Οι κινάσες φωσφορυλιώνουν και απενεργοποιούν την κινάση της συνθάσης του γλυκογόνου. Η πρωτεϊνική φωσφατάση 1 στη συνέχεια απομακρύνει το φωσφορικό από τη συνθάση του γλυκογόνου και την ενεργοποιεί.

35.



Αντίδραση μεταφοράσης



Αντίδραση *α*-1,6 γλυκοζιτάσης

36. Στο ήπαρ, η γλυκαγόνη διεγείρει το cAMP-εξαρτώμενο μονοπάτι που ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση A. Η επινεφρίνη προσδένεται σε έναν α-αδρενεργικό υποδοχέα 7TM στην ηπατική κυτταροπλασματική μεμβράνη, γεγονός που ενεργοποιεί τη φωσφολιπάση C και τον καταρράκτη των φωσφοϊνοσιτιδίων. Τούτη η ενεργοποίηση έχει ως αποτέλεσμα να απελευθερωθούν ιόντα ασβεστίου από το ενδοπλασματικό δίκτυο, τα οποία δεσμεύονται στην ασβεστιοτροποποιητίνη, ενώ παράλληλα διεγείρει περαιτέρω την κινάση της φωσφορυλάσης και τη διάσπαση του γλυκογόνου.

37. Γαλακτόζη + ATP + UTP + H_2O + γλυκογόνο$_n$ ⟶ γλυκογόνο$_{n+1}$ + ADP + UDP + 2 P_i + H^+

38. Η φωσφορυλάση, η μεταφοράση, η γλυκοζιτάση, η φωσφογλυκομουτάση και η φωσφατάση της 6-φωσφορικής γλυκόζης.

39. Η γλυκόζη είναι ένας αλλοστερικός αναστολέας της φωσφορυλάσης *a*. Έτσι, κρύσταλλοι που αναπτύσσονται παρουσία της είναι στη μορφή T. Η προσθήκη 1-φωσφορικής γλυκόζης, ενός υποστρώματος, μετατοπίζει την ισορροπία R ↔ T προς τη μορφή R. Οι διαφορές στη στερεοδιάταξη μεταξύ αυτών των μορφών είναι αρκούντως μεγάλες ώστε ο κρύσταλλος να θρυμματίζεται, εκτός αν αυτός σταθεροποιείται με χημικούς δεσμούς.

40. Η γαλακτόζη μετατρέπεται σε UDP-γαλακτόζη για να σχηματίσει τελικά 6-φωσφορική γλυκόζη.

41. Η νόσος αυτή μπορεί επίσης να προέλθει από μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικεύει τον μεταφορέα της 6-φωσφορικής γλυκόζης. Υπενθυμίζεται ότι η 6-φωσφορική γλυκόζη πρέπει να μεταφερθεί στον αυλό του ενδοπλασματικού δικτύου για να υδρολυθεί από τη φωσφατάση. Μεταλλάξεις στις άλλες τρεις απαραίτητες πρωτεΐνες του συστήματος αυτού μπορεί παρομοίως να οδηγήσουν στη νόσο von Gierke.

42. (α) Όπως φαίνεται, λόγω της αρνητικά φορτισμένης R του, το γλουταμινικό μπορεί να μιμηθεί έως έναν βαθμό την παρουσία μιας φωσφορικής ομάδας στη σερίνη. Το γεγονός ότι η διέγερση δεν είναι τόσο μεγάλη δεν προκαλεί ιδιαίτερη έκπληξη, αφού η καρβοξυλομάδα είναι μικρότερη και λιγότερο φορτισμένη από το φωσφορικό. (β) Η αντικατάσταση με ασπαραγινικό θα οδηγούσε σε κάποια διέγερση, όμως, επειδή είναι μικρότερο από το γλουταμινικό, η διέγερση θα ήταν μικρότερη.

43. (α) Το γλυκογόνο ήταν πάρα πολύ μεγάλο για να εισέλθει στην πηκτή και, επειδή η ανάλυση έγινε με ανοσοαποτύπωση, με τη χρήση ενός αντισώματος ειδικού για τη γλυκογονίνη, δεν θα περίμενε κανείς να δει υπόβαθρο πρωτεϊνών.

(β) Η *α*-αμυλάση αποικοδομεί το γλυκογόνο, απελευθερώνοντας την πρωτεΐνη γλυκογονίνη, ώστε η τελευταία να μπορεί να γίνει ορατή με ανοσοαποτύπωση.

(γ) Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου, η συνθάση του γλυκογόνου και η πρωτεϊνική φωσφατάση 1. Οι πρωτεΐνες αυτές θα ήταν ορατές εάν στην πηκτή γινόταν χρώση για ανίχνευση πρωτεΐνης, αλλά η ανοσοαποτύπωση αποκάλυψε την παρουσία μόνο της γλυκογονίνης.

44. (α) Η κηλίδα οφειλόταν σε μόρια γλυκογονίνης με όλο και μεγαλύτερες ποσότητες γλυκογόνου συνδεδεμένου με αυτά.

(β) Απουσία γλυκόζης στο μέσο καλλιέργειας μεταβολίζεται γλυκογόνο, με αποτέλεσμα την εξαφάνιση των συστατικών μεγάλου μοριακού βάρους.

(γ) Το γλυκογόνο μπορεί να επανασυντεθεί και να προστεθεί στη γλυκογονίνη όταν τα κύτταρα τροφοδοτηθούν πάλι με γλυκόζη.

(δ) Η απουσία διαφοράς μεταξύ των λωρίδων 3 και 4 υποδηλώνει ότι σε μία ώρα τα μόρια γλυκογόνου είχαν φθάσει στο μέγιστο μέγεθος σε αυτή την κυτταρική σειρά. Παρατεταμένη επώαση δεν φαίνεται να αυξάνει την ποσότητα του γλυκογόνου.

(ε) Η *α*-αμυλάση απομακρύνει βασικά όλο το γλυκογόνο και παραμένει έτσι μόνον η γλυκογονίνη.

Κεφάλαιο 22

1. (α) 5· (β) 11· (γ) 1· (δ) 10· (ε) 2· (στ) 6· (ζ) 9· (η) 3· (θ) 4· (ι) 7· (κ) 8.

2. Γλυκερόλη + 2 NAD^+ + P_i + ADP ⟶
πυροσταφυλικό + ATP + H_2O + 2 NADH + H^+

Κινάση της γλυκερόλης και αφυδρογονάση της φωσφορικής γλυκερόλης.

3. Η εύκολη αντιστρεψιμότητα οφείλεται στην υψηλή ενέργεια του θειοεστερικού δεσμού στο ακυλο-CoA.

4. Για να επιστρέψει η AMP σε μια μορφή που να μπορεί να φωσφορυλιωθεί με οξειδωτική φωσφορυλίωση ή με φωσφορυλίωση στο επίπεδο του υποστρώματος, ένα άλλο μόριο ATP πρέπει να καταναλωθεί στην αντίδραση:

$$ATP + AMP \rightleftharpoons 2\ ADP$$

5. β, γ, α, ζ, η, δ, ε, στ.

6. Ο κύκλος του κιτρικού οξέος. Οι αντιδράσεις που λαμβάνουν χώρα για τη μετατροπή του ηλεκτρικού σε οξαλοξικό, ή το αντίστροφο, είναι παρόμοιες με εκείνες του μεταβολισμού των λιπαρών οξέων (Υποκεφάλαιο 17.2).

7. Το προτελευταίο προϊόν αποικοδόμησης, το ακετοακετυλο-CoA, αποδίδει δύο μόρια ακετυλο-CoA με τη θειόλυση από ένα μόνο μόριο συνενζύμου Α.

8. Το παλμιτικό οξύ αποδίδει 106 μόρια ATP. Το παλμιτελαϊκό οξύ έχει έναν διπλό δεσμό μεταξύ C-9 και C-10. Όταν το παλμιτελαϊκό οξειδώνεται με τη *β*-οξείδωση, ένα από τα οξειδωτικά βήματα (η εισαγωγή ενός διπλού δεσμού πριν από την προσθήκη νερού) δεν θα πραγματοποιηθεί, διότι ένας διπλός δεσμός ήδη υπάρχει. Έτσι, δεν παράγεται $FADH_2$, και το παλμιτελαϊκό οξύ θα αποδώσει 1,5 λιγότερα μόρια ATP από το παλμιτικό οξύ, δηλαδή 104,5 μόρια ATP.

9.

Το αντίτιμο της ενεργοποίησης του ακυλο-CoA	–2 ATP
Επτά κύκλοι θα αποδώσουν:	
7 ακετυλο-CoA με 10 ATP / ακετυλο-CoA	+ 70 ATP
7 NADH με 2,5 ATP/NADH	+ 17,5 ATP
7 $FADH_2$ με 1,5 ATP/$FADH_2$	+ 10,5 ATP
Το προπιονυλο-CoA, το οποίο χρειάζεται μια ATP για να μετατραπεί σε ηλεκτρυλο-CoA	– 1 ATP
Ηλεκτρυλο-CoA ⟶ ηλεκτρικό	+ 1 ATP
Ηλεκτρικό ⟶ φουμαρικό + $FADH_2$	+ 1,5 ATP
Με το $FADH_2$ να δίνει 1,5 ATP/$FADH_2$	
Φουμαρικό ⟶ μηλικό	
Μηλικό ⟶ οξαλοξικό + NADH	+ 2,5 ATP
Με το NADH να δίνει 2,5 μόρια ATP/NADH	
Σύνολο	120 ATP

10. Εσύ μπορεί να μην ανέχεσαι τον εαυτό σου το πρωί, αλλά τουλάχιστον δεν χρειάζεται να νοιαστείς καθόλου για ενέργεια. Για να παραχθεί στεατυλο-CoA χρειάζεται το ισοδύναμο 2 μορίων ATP.

Στεατυλο-CoA + 8 FAD + 8 NAD^+ + 8 CoA + 8 H_2O ⟶
9 ακετυλο-CoA + 8 $FADH_2$ + 8 NADH + 8 H^+

9 ακετυλο-CoA με 10 ATP/ακετυλο-CoA	+ 90 ATP
8 NADH με 2,5 ATP/NADH	+ 20 ATP
8 $FADH_2$ με 1,5 ATP/$FADH_2$	+ 12 ATP
Αντίτιμο ενεργοποίησης	–2,0
Σύνολο	122 ATP

11. Έχε στο νου σου ότι, στον κύκλο του κιτρικού οξέος, 1 μόριο $FADH_2$ αποδίδει 1,5 ATP, 1 μόριο NADH αποδίδει 2,5 ATP, και 1 μόριο ακετυλο-CoA αποδίδει 10 ATP. Δύο μόρια ATP παράγονται όταν η γλυκόζη αποικοδομείται σε 2 μόρια πυροσταφυλικού. Παράγονται επίσης δύο μόρια NADH αλλά τα ηλεκτρόνια μεταφέρονται στο $FADH_2$ για να εισέλθουν στα μιτοχόνδρια. Κάθε μόριο $FADH_2$ μπορεί να αποδώσει 1,5 ATP. Κάθε μόριο πυροσταφυλικού θα παραγάγει ένα μόριο NADH. Από κάθε μόριο ακετυλο-CoA παράγονται 3 μόρια NADH, 1 μόριο $FADH_2$ και 1 μόριο ATP. Έτσι θα έχουμε σύνολο 10 ATP ανά ακετυλο-CoA, ή 20 για 2 μόρια ακετυλο-CoA. Το σύνολο για τη γλυκόζη είναι 30 ATP. Τώρα τι γίνεται με το εξανοϊκό οξύ; Το καπροϊκό οξύ ενεργοποιείται σε καπροϋλο-CoA με κατανάλωση 2 ATP και έτσι έχουμε 2 ATP στα έξοδα. Ο πρώτος κύκλος *β*-οξείδωσης αποδίδει 1 $FADH_2$, 1 NADH και 1 ακετυλο-CoA. Μετά την επεξεργασία του ακετυλο-CoA στον κύκλο του κιτρικού οξέος το βήμα αυτό θα αποδώσει ένα σύνολο 14 ATP. Ο δεύτερος κύκλος *β*-οξείδωσης θα αποδώσει 1 $FADH_2$, 1 NADH, αλλά 2 ακετυλο-CoA. Μετά την επεξεργασία του ακετυλο-CoA στον κύκλο του κιτρικού οξέος το βήμα αυτό θα αποδώσει ένα σύνολο 24 ATP. Συνολικά θα παραχθούν 38 ATP. Άρα, το δύσοσμο καπροϊκό οξύ έχει μια καθαρή απόδοση 36 μορίων ATP. Έτσι, με βάση την απόδοση ανά άτομο άνθρακα, το λιπαρό αυτό οξύ αποδίδει 20% περισσότερη ATP από τη γλυκόζη, που αποτελεί μια επισήμανση του γεγονόντος ότι τα λίπη είναι περισσότερο ανηγμένα από τους υδατάνθρακες.

12. Στεατικό + ATP + 13,5 H_2O + 8 FAD + 8 NAD^+ ⟶ 4,5 ακετοξικό + 14,5 H^+ + 8 $FADH_2$ + 8 NADH + AMP + 2 P_i

13. Το παλμιτικό ενεργοποιείται και στη συνέχεια υποβάλλεται σε επεξεργασία με τη *β*-οξείδωση σύμφωνα με τις παρακάτω αντιδράσεις.

Παλμιτικό + CoA + ATP ⟶ παλμιτοϋλο-CoA + AMP + 2 P_i

Παλμιτοϋλο-CoA + 7 FAD + 7 NAD^+ + 7 CoASH + H_2O ⟶
8 Ακετυλο-CoA + 7 $FADH_2$ + 7 NADH + 7 H^+

Τα οκτώ μόρια του ακετυλο-CoA αντιδρούν προς σχηματισμό τεσσάρων μορίων ακετοξικού για απελευθέρωση στο αίμα, και έτσι αυτά δεν συνεισφέρουν στην απόδοση ενέργειας στο ήπαρ. Όμως, το $FADH_2$ και το NADH που δημιουργούνται στην παραγωγή του ακετυλο-CoA μπορούν μέσω της αναπνευστικής αλυσίδας και της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης να αποδώσουν ATP.

1,5 ATP/$FADH_2$ × 7 = 10,5 ATP
2,5 ATP/NADH × 7 = 17,5 ATP
Άθροισμα 28 ATP

Το ισοδύναμο 2 μορίων ATP χρησιμοποιήθηκε για τον σχηματισμό του παλμιτοϋλο-CoA. Έτσι παράγονται καθαρά 26 ATP για χρήση από το ήπαρ.

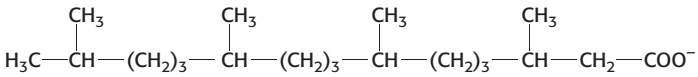
14. Το NADH που παράγεται από την οξείδωση σε ακετοξικό

= 2,5 ATP. Το ακετοξικό μετατρέπεται σε ακετυλο-CoA. Δύο μόρια ακετυλο-CoA παράγονται από την υδρόλυση του ακετοακετυλο-CoA, καθένα από τα οποία αποδίδει 10 ATP όταν υποβάλλεται σε επεξεργασία στον κύκλο του κιτρικού οξέος. Η συνολική απόδοση σε ATP είναι 22,5.

15. Επειδή ένα μόριο ηλεκτρυλο-CoA χρησιμοποιείται για τον σχηματισμό του ακετοακετυλο-CoA. Το ηλεκτρυλο-CoA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να παραχθεί ένα μόριο ATP, και έτσι κάποιος μπορεί να υποστηρίξει ότι η απόδοση είναι 21,5 ATP.

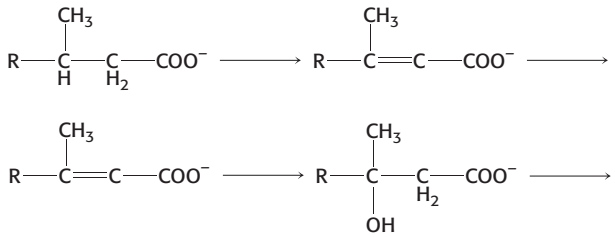
16. Τα λίπη που πρόκειται να καούν όχι μόνον πρέπει να μετατραπούν σε ακετυλο-CoA, αλλά το ακετυλο-CoA πρέπει να υποβληθεί σε επεξεργασία με τον κύκλο του κιτρικού οξέος. Για να εισέλθει το ακετυλο-CoA στον κύκλο του κιτρικού οξέος, πρέπει να υπάρχει παροχή οξαλοξικού. Οξαλοξικό μπορεί να σχηματιστεί με τον καταβολισμό της γλυκόζης σε πυροσταφυλικό και την επακόλουθη καρβοξυλίωση του πυροσταφυλικού προς σχηματισμό οξαλοξικού.

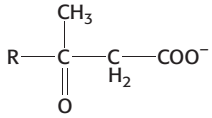
17. (α)



Φυτανικό οξύ

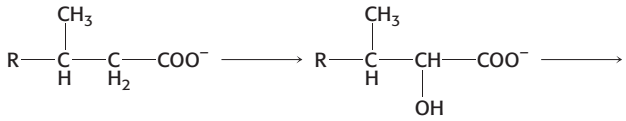
Το πρόβλημα με το φυτανικό οξύ είναι ότι, αν υποστεί β-οξείδωση, θα αντιμετωπίσουμε ένα παράδοξο πεντασθενές άτομο άνθρακα. Επειδή πεντασθενές άτομο άνθρακα δεν υπάρχει, η β-οξείδωση δεν μπορεί να λάβει χώρα και το φυτανικό οξύ συσσωρεύεται.

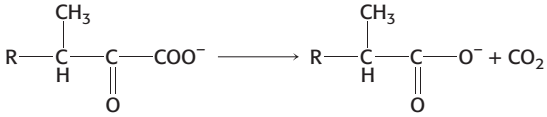




Το παράδοξο πεντασθενές άτομο άνθρακα

(β) Η απομάκρυνση της μεθυλικής ομάδας, μολονότι θεωρητικά δυνατή, θα κατανάλωνε χρόνο και θα στερούνταν κομψότητα. Τι θα κάναμε με όλες αυτές τις μεθυλικές ομάδες; Το ήπαρ έλυσε το πρόβλημα με την επινόηση της α-οξείδωσης.





Ένας κύκλος α-οξείδωσης παρά η β-οξείδωση μετατρέπει το φυτανικό σε υπόστρωμα της β-οξείδωσης.

18. Η πρώτη οξείδωση απομακρύνει δύο άτομα τριτίου. Η ενυδάτωση προσθέτει μη ραδιενεργά H και OH. Η δεύτερη οξείδωση απομακρύνει ένα άλλο άτομο τριτίου από το άτομο άνθρακα β. Η θειόλυση απομακρύνει ένα ακετυλο-CoA με ένα μόνο άτομο τριτίου. Έτσι ο λόγος τριτίου πρός άνθρακα είναι 1/2. Ο λόγος θα είναι ο ίδιος για δύο από τα οξικά. Το τελευταίο, όμως, δεν θα υποστεί οξείδωση, και έτσι όλα τα άτομα τριτίου θα παραμείνουν. Ο λόγος για αυτό το οξικό είναι 3/2. Ο λόγος για ολόκληρο το μόριο είναι επομένως 5/6.

19. Απουσία ινσουλίνης, η κινητοποίηση λιπιδίων θα λάβει χώρα σε τέτοια έκταση που θα καταβάλει την ικανότητα του ήπατος να μετατρέψει τα λιπίδια σε κετονοσώματα.

20. Ο σχηματισμός του μηλονυλο-CoA από το ακετυλο- CoA, που καταλύεται από την καρβοξυλάση 1 του ακετυλο- CoA.

21. (α) 10· (β) 1· (γ) 5· (δ) 8· (ε) 3· (στ) 9· (ζ) 6· (η) 7· (θ) 4· (ι) 2.

22. (α) Η οξείδωση στα μιτοχόνδρια· η σύνθεση στο κυτταρόπλασμα. (β) Το ακετυλο-CoA στην οξείδωση· η ακυλοφόρος πρωτεΐνη για τη σύνθεση. (γ) FAD και NAD^+ στην οξείδωση· NADPH για τη σύνθεση. (δ) L-Ισομερές του 3-υδροξυ-ακυλο-CoA στην οξείδωση· D-ισομερές στη σύνθεση. (ε) Από το καρβοξυλο- στο μεθυλο- στην οξείδωση· από το μεθυλο- στο καρβοξυλο- στη σύνθεση. (στ) Τα ένζυμα της σύνθεσης των λιπαρών οξέων, όχι όμως εκείνα της οξείδωσης, είναι οργανωμένα σε ένα πολυλειτουργικό σύμπλοκο.

23. Τα διττανθρακικά απαιτούνται από την καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA για τη σύνθεση μηλονυλο-CoA από ακετυλο-CoA.

24. 7 Ακετυλο-CoA + 6 ATP + 12 NADPH + 12 H^+ ⟶

μυριστικό + 7 CoA + 6 ADP + 6 P_i + 12 $NADP^+$ + 5 H_2O

25. Θα χρειαστούμε έξι μονάδες ακετυλο-CoA. Μία μονάδα ακετυλο-CoA θα χρησιμοποιηθεί απευθείας για να δώσει τα δύο πιο απομακρυσμένα άτομα άνθρακα από το καρβοξυτελικό άκρο του οξέος. Οι άλλες πέντε μονάδες πρέπει να μετατραπούν σε μηλονυλο-CoA. Η σύνθεση του κάθε μορίου μηλονυλο-CoA κοστίζει 1 μόριο ATP· έτσι θα χρειαστούν 5 μόρια ATP. Κάθε κύκλος επιμήκυνσης χρειάζεται 2 μόρια NADPH, ένα για την αναγωγή της κετονικής ομάδας σε αλκοόλη και ένα για την αναγωγή του διπλού δεσμού, δηλαδή συνολικά θα χρειαστούν 10 μόρια NADPH. Άρα, για τη σύνθεση του λαυρικού οξέος θα χρειαστούν 5 μόρια ATP και 10 μόρια NADPH.

26. ε, β, δ, α, γ.

27. Μια τέτοια μετάλλαξη θα μπορούσε να αναστείλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων διότι το ένζυμο διασπά το κυτταροπλασματικό κιτρικό προς απόδοση ακετυλο-CoA για τη σύνθεση των λιπαρών οξέων.

28. (α) Λάθος. Η βιοτίνη απαιτείται για τη δραστικότητα της καρβοξυλάσης του ακετυλο-CoA.

(β) Σωστό.

(γ) Λάθος. Απαιτείται ATP για τη σύνθεση του μηλονυλο-CoA.

(δ) Σωστό.

(ε) Σωστό.

(στ) Λάθος. Η συνθάση των λιπαρών οξέων είναι διμερές.

(ζ) Σωστό.

(η) Λάθος. Η καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA διεγείρεται από το κιτρικό, το οποίο διασπάται προς απόδοση ακετυλο-CoA, που είναι το υπόστρωμά της.

29. Τα λιπαρά οξέα με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα συντίθενται αρχίζοντας με προπιονυλο-ACP (αντί ακετυλο-ACP), η οποία σχηματίζεται από προπιονυλο-CoA με την ακετυλοτρανσακετυλάση.

30. Όλα τα σημασμένα άτομα άνθρακα θα παραμείνουν. Επειδή χρειαζόμαστε 8 ακετυλο-CoA και μόνον ένα άτομο άνθρακα είναι σημασμένο στην ακετυλική ομάδα, θα έχουμε 8 σημασμένα άτομα άνθρακα. Μόνο το ακετυλο-CoA που χρησιμοποιείται απευθείας θα διατηρήσει τα 3 άτομα τριτίου. Τα 7 μόρια ακετυλο-CoA, που χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση του μηλονυλο-CoA, θα χάσουν 1 άτομο τριτίου επιπλέον του CO_2 και άλλο ένα στο βήμα της αφυδάτωσης. Κάθε ένα από τα 7 μόρια μηλονυλο-CoA θα διατηρήσει 1 άτομο τριτίου. Άρα, τα παραμένοντα συνολικά άτομα τριτίου είναι 10. Ο λόγος τριτίου προς άνθρακα είναι 1,25.

31. Με μια δίαιτα πλούσια σε ωμά αβγά, η αβιδίνη θα αναστείλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων μειώνοντας την ποσότητα βιοτίνης που χρειάζεται η καρβοξυλάση του ακετυλο-CoA. Με το μαγείρεμα των αβγών αποδιατάσσεται η αβιδίνη και έτσι δεν μπορεί να δεσμεύσει τη βιοτίνη.

32. Το μόνο ακετυλο-CoA που χρησιμοποιείται απευθείας, και όχι στη σύνθεση του μηλονυλο-CoA, παρέχει τα δύο άτομα άνθρακα στο άκρο ω της αλυσίδας του λιπαρού οξέος. Επειδή το παλμιτικό οξύ είναι ένα λιπαρό οξύ C_{16}, το ακετυλο-CoA θα δώσει τα άτομα άνθρακα 15 και 16.

33. Το HCO_3^- συνδέεται στο ακετυλο-CoA προς σχηματισμό μηλονυλο-CoA. Όταν το μηλονυλο-CoA συμπυκνώνεται με το ακετυλο-CoA για να σχηματιστεί το τετρανθρακικό κετο-ακυλο-CoA, το HCO_3^- απομακρύνεται ως CO_2.

34. Η φωσφοφρουκτοκινάση ελέγχει τη ροή της γλυκολυτικής πορείας. Η γλυκόλυση λειτουργεί με σκοπό την παραγωγή ATP ή δομικών συστατικών για βιοσυνθέσεις, ανάλογα με τον ιστό. Η παρουσία του κιτρικού στο κυτταρόπλασμα υποδηλώνει ότι υπάρχει επάρκεια των απαιτούμενων συστατικών, και δεν υπάρχει ανάγκη να καταβολιστεί γλυκόζη.

35. Ο C-1 είναι περισσότερο ραδιενεργός.

36. Το μεταλλαγμένο ένζυμο θα είναι συνεχώς ενεργό διότι δεν μπορεί να ανασταλεί με φωσφορυλίωση. Η σύνθεση λιπαρών οξέων θα είναι αδόκιμα ενεργός. Έτσι, μια τέτοια μετάλλαξη θα μπορούσε να οδηγήσει σε παχυσαρκία.

37. (α) Παλμιτελαϊκό· (β) λινελαϊκό· (γ) λινελαϊκό· (δ) ελαϊκό· (ε) ελαϊκό· (στ) λινολενικό.

38. Η αποκαρβοξυλίωση ωθεί τη συμπύκνωση της μηλονυλο-ACP και της ακετυλο-ACP. Αντιθέτως, η συμπύκνωση δύο μορίων ακετυλο-ACP είναι ενεργειακά μη ευνοούμενη. Στη γλυκονεογένεση, η αποκαρβοξυλίωση ωθεί τον σχηματισμό του φωσφο-ενολοπυροσταφυλικού από οξαλοξικό.

39. Η κινητοποίηση των λιπών στα λιποκύτταρα ενεργοποιείται με φωσφορυλίωση. Για τον λόγο αυτό, υπερπαραγωγή της κινάσης που ενεργοποιείται από την κυκλική AMP θα οδηγήσει σε επιταχυνόμενη αποικοδόμηση των τριακυλογλυκερολών και σε μείωση των αποθεμάτων λίπους.

40. Ανεπάρκεια της μετατοπάσης της καρνιτίνης και του μεταφορέα της 6-φωσφορικής γλυκόζης.

41. Στον πέμπτο κύκλο της β-οξείδωσης σχηματίζεται *cis*-Δ^2-ενοϋλο-CoA. Ενυδάτωση με την κλασική υδατάση αποδίδει D-3-υδροξυ-ακυλο-CoA, ακατάλληλο ισομερές για το επόμενο ένζυμο στη β-οξείδωση. Το αδιέξοδο αυτό παρακάμπτεται με μια δεύτερη υδατάση η οποία απομακρύνει νερό για να δώσει *trans*-Δ^2-ενοϋλο-CoA. Η προσθήκη ενός μορίου ύδατος με την κλασική υδατάση στη συνέχεια αποδίδει L-3-υδροξυ-ακυλο-CoA, το κατάλληλο ισομερές. Έτσι, οι υδατάσες αντίθετης στερεοεξειδίκευσης χρησιμεύουν στον επιμερισμό (αναστροφή της διαμόρφωσης) της 3-υδροξυλομάδας του ενδιαμέσου ακυλο-CoA.

42. Ένα πλεονέκτημα που προσφέρει η συγκεκριμένη διάταξη είναι ότι συντονίζονται οι συνθετικές ικανότητες διαφορετικών ενζύμων. Επιπλέον, τα ενδιάμεσα μπορούν να μεταφερθούν αποτελεσματικά από το ένα ενεργό κέντρο στο άλλο χωρίς να εγκαταλείπουν τη συνάθροιση αυτή. Επίσης, ένα σύμπλοκο ομοιοπολικά συνενωμένων ενζύμων είναι πιο σταθερό από ένα άλλο που σχηματίζεται από μη ομοιοπολικές έλξεις. Καθένα από τα συστατικά ένζυμα είναι ομόλογο προς το βακτηριακό αντίστοιχό του, με τρόπο αναγνωρίσιμο.

43. Η πιθανότητα να συντεθεί μια πολυπεπτιδική αλυσίδα χωρίς λάθος μειώνεται όσο το μήκος της αλυσίδας αυξάνεται. Ένα απλό λάθος μπορεί να κάνει συνολικά το πολυπεπτίδιο αναποτελεσματικό. Αντιθέτως, μια ελαττωματική υπομονάδα μπορεί να αποκλειστεί από τον σχηματισμό ενός μη ομοιοπολικού πολυενζυμικού συμπλόκου. Οι καλές υπομονάδες δεν απορρίπτονται.

44. Η απουσία κετονοσωμάτων οφείλεται στο γεγονός ότι το ήπαρ, η πηγή των κετονοσωμάτων στο αίμα, δεν μπορεί να οξειδώσει λιπαρά οξέα προς παραγωγή ακετυλο-CoA. Επιπλέον, λόγω της εξασθενημένης οξείδωσης των λιπαρών οξέων, το ήπαρ καθίσταται περισσότερο εξαρτημένο από τη γλυκόζη ως πηγή ενέργειας. Αυτή η εξάρτηση έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση της γλυκονεογένεσης και την πτώση των επιπέδων της γλυκόζης στο αίμα, οι οποίες επιτείνονται από την έλλειψη οξείδωσης των λιπαρών οξέων στους μυς και την επακόλουθη αύξηση της πρόσληψης γλυκόζης από το αίμα.

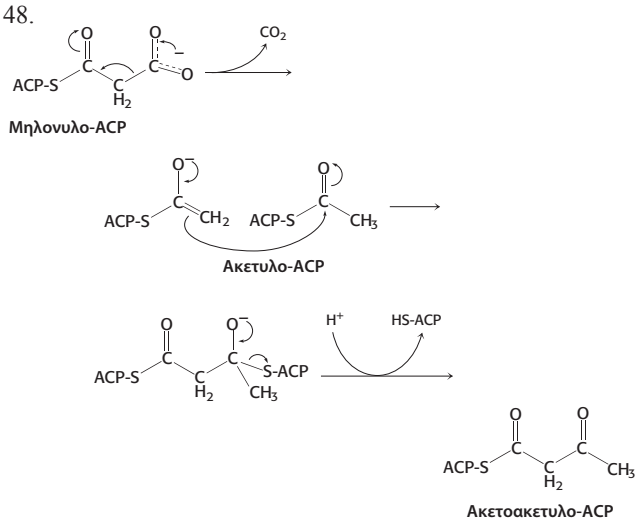
45. Τα υπεροξειδιοσώματα διεγείρουν την αποικοδόμηση των λιπαρών οξέων. Συνεπώς, η αύξηση της δραστικότητας των υπεροξειδιοσωμάτων μπορεί να συμβάλλει στην ελάττωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων στο αίμα. Στην πραγματικότητα, η κλοφιμπράτη χρησιμοποιείται σε εξαιρετικές περιπτώσεις λόγω των σοβαρών παρενεργειών της.

46. Το κιτρικό δρα διευκολύνοντας, σε συνεργασία με την πρωτεΐνη MIG12, τον σχηματισμό των ενεργών νηματίων από ανενεργά μονομερή. Ουσιαστικά, αυτό αυξάνει τον αριθμό των διαθέσιμων ενεργών θέσεων ή τη συγκέντρωση του ενζύμου. Συνεπώς, η επίδρασή του γίνεται αντιληπτή ως μια

αύξηση στην τιμή της V_{max}. Αλλοστερικά ένζυμα τα οποία μεταβάλλουν τη V_{max} τους ανταποκρινόμενα σε ρυθμιστές μερικές φορές ονομάζονται *ένζυμα τάξεως V*. Ο πλέον κοινός τύπος αλλοστερικών ενζύμων, των οποίων η K_m μεταβάλλεται, περιλαμβάνει τα *ένζυμα τάξεως K*. Το παλμιτοϋλο-CoA προκαλεί αποπολυμερισμό και συνεπώς απενεργοποίηση.

47. Το θειολικό ανιόν του συνενζύμου Α προσβάλλει την 3-κετονική ομάδα προς σχηματισμό ενός τετραεδρικού ενδιαμέσου. Αυτό διασπάται προς σχηματισμό ακυλο-CoA και του ενολικού ανιόντος του ακετυλο-CoA. Η πρωτονίωση του ενολικού ανιόντος αποδίδει ακετυλο-CoA.

48.



49. Τα λιπαρά οξέα δεν είναι δυνατόν να μεταφερθούν στα μιτοχόνδρια για να οξειδωθούν. Οι μύες δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν λίπη ως καύσιμο. Μπορούν, βέβαια, να χρησιμοποιήσουν γλυκόζη που παράγεται από το γλυκογόνο. Όταν, ωστόσο, τα αποθέματα γλυκογόνου εξαντληθούν, όπως μετά από νηστεία, τα αποτελέσματα της έλλειψης είναι ιδιαιτέρως εμφανή.

50. Μετά τον νυχτερινό ύπνο τα αποθέματα γλυκογόνου είναι χαμηλά, αλλά τα ουδέτερα λίπη άφθονα. Οι μύες θα καίνε λίπη ως καύσιμο. Γιατί καφεΐνη; Η κινητοποίηση των λιπιδίων διεγείρεται από τη γλυκαγόνη και την επινεφρίνη, δύο ορμόνες οι οποίες μπορούν να λειτουργήσουν μέσω του καταρράκτη του cAMP. Το cAMP διεγείρει την πρωτεϊνική κινάση Α, η οποία διεγείρει την αποικοδόμηση των τριακυλογλυκερολών στον λιπώδη ιστό. Αν η υδρόλυση του cAMP σε AMP ανασταλεί, η διέγερση από την πρωτεϊνική κινάση Α θα είναι μέγιστη, όπως και η κινητοποίηση των λιπών. Το σώμα σας στην παραλία θα είναι λεπτό και γυμνασμένο, όπως των κομψών παρυδάτιων πουλιών!

51. Η πρώτη αντίδραση

$$\text{Οξαλοξικό} + \text{NADH} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{μηλικό} + \text{NAD}^+$$

καταλύεται στο κυτταρόπλασμα από τη μηλική αφυδρογονάση. Η δεύτερη αντίδραση καταλύεται από το μηλικό ένζυμο:

$$\text{Μηλικό} + \text{NADP}^+ \longrightarrow \text{πυροσταφυλικό} + \text{CO}_2 + \text{NADPH}$$

Τέλος, το οξαλοξικό αναγεννάται από το πυροσταφυλικό, αντίδραση που καταλύει η καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού.

$$\text{Πυροσταφυλικό} + \text{CO}_2 + \text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{οξαλοξικό} + \text{ADP} + \text{P}_i + 2\text{H}^+$$

Το άθροισμα αυτών των αντιδράσεων είναι:

$$\text{NADP}^+ + \text{NADH} + \text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{NADPH} + \text{NAD}^+ + \text{ADP} + \text{P}_i + \text{H}^+$$

52. Όταν οι αποθήκες γλυκογόνου γεμίσουν, η περίσσεια των υδατανθράκων μεταβολίζεται προς ακετυλο-CoA, το οποίο μετατρέπεται, με τη σειρά του, σε λίπη. Οι άνθρωποι δεν μπορούν να μετατρέψουν τα λίπη σε υδατάνθρακες, σίγουρα, όμως, μπορούν να μετατρέψουν τους υδατάνθρακες σε λίπη.

53. $\text{Πυροσταφυλικό} + \text{CO}_2 + \text{ATP} + \text{H}_2\text{O} \longrightarrow \text{οξαλοξικό} + \text{ADP} + \text{P}_i + 2\text{H}^+$

Στη γλυκονεογένεση το οξαλοξικό μετατρέπεται σε φωσφοενολοπυροσταφυλικό από την καρβοξυκινάση του φωσφοενολοπυροσταφυλικού με δαπάνη ενός GTP.

54. Ένα σημασμένο λιπαρό οξύ μπορεί να εισέλθει στον κύκλο του κιτρικού ως ακετυλο-CoA και να αποδώσει σημασμένο οξαλοξικό, το οποίο μπορεί να μετατραπεί σε γλυκόζη και μετά σε γλυκογόνο. Ωστόσο, οξαλοξικό σχηματίζεται μόνο μετά την απομάκρυνση δύο ατόμων άνθρακα ως CO_2. Συνεπώς, ακόμη και αν το οξαλοξικό μπορεί να είναι σημασμένο, δεν μπορεί να υπάρχει καθαρή σύνθεση στην ποσότητα του οξαλοξικού και επομένως ούτε καθαρή σύνθεση γλυκόζης ή γλυκογόνου.

55. (α) Η γλυκόζη αποτελεί το πρωταρχικό καύσιμο που χρησιμοποιείται στον εγκέφαλο. Μια έλλειψη πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης θα παρεμποδίσει την πλήρη οξείδωση του προερχόμενου από γλυκόζη πυροσταφυλικού μέσω της κυτταρικής αναπνοής. (β) Επειδή η ATP δεν μπορεί να παραχθεί αερόβια, η γλυκόζη θα μεταβολιστεί σε γαλακτικό προκειμένου να ανακτηθεί κάποια ποσότητα ATP. (γ) Μια τέτοια δίαιτα θα παράγει κετονοσώματα τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως καύσιμα από τον εγκέφαλο.

56. Η βλεννολιπίδωση ΙΙ (Υποκεφάλαιο 11.3) προκύπτει όταν λυσοσωμικά ένζυμα εκκρίνονται αντί να εισάγονται στα λυσοσώματα.

57. (α) Η V_{max} μειώνεται και η K_m αυξάνεται. V_{max} (άγριος τύπος) = 13 nmol min^{-1} mg^{-1}· K_m (άγριος τύπος) = 45 μM· V_{max} (μεταλλαγμένος) = 8,3 nmol min^{-1} mg^{-1}· K_m (μεταλλαγμένος) = 74 μM.

(β) Και οι δύο, η V_{max} και η K_m μειώνονται. V_{max} (άγριος τύπος) = 41 nmol min^{-1} mg^{-1}· K_m (άγριος τύπος) = 104 μM· V_{max} (μεταλλαγμένος) = 23 nmol min^{-1} mg^{-1}· K_m (μεταλλαγμένος) = 69 μM.

(γ) Ο άγριος τύπος είναι σημαντικά πιο ευαίσθητος στο μηλονυλο-CoA.

(δ) Σε σχέση με την καρνιτίνη, ο μεταλλαγμένος τύπος εμφανίζει περίπου το 65% της δραστικότητας του άγριου τύπου, και σε σχέση με το παλμιτοϋλο-CoA, περίπου το 50% της δραστικότητας. Από την άλλη μεριά, 10 μM μηλονυλο-CoA αναστέλλουν περίπου το 80% του άγριου τύπου αλλά δεν έχουν ουσιαστικά καμία επίδραση στο μεταλλαγμένο ένζυμο.

(ε) Το γλουταμινικό φαίνεται να παίζει πιο σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του μηλονυλο-CoA παρά στην κατάλυση.

58. (α) Η λευκίνη αλλάζει σε αλανίνη. (β) Δεν υπάρχει αλλαγή σε σχέση με το δείγμα ελέγχου. (γ) Η τυροσίνη αλλάζει σε αλανίνη. (δ) Η δέσμευση της λιπάσης είναι σημαντικά μειωμένη συγκριτικά με το δείγμα ελέγχου. (ε) Η δραστικότητα της λιπάσης ελαττώθηκε. (στ) Αυτό υποδηλώνει ότι είναι ξεχωριστές. Η μετάλλαξη L16A επιτρέπει τη δέσμευση της λιπάσης, όμως, δεν επιτρέπει, όπως φαίνεται, την ενεργοποίησή της. (ζ) Η μετάλλαξη αυτή μείωσε τόσο τη δέσμευση όσο και την ενεργοποίηση, υποδηλώνοντας ότι η τυροσίνη εμπλέκεται και στις δύο πτυχές της δραστικότητας της κολιπάσης.

59. (α) Το soraphen A αναστέλλει τη σύνθεση των λιπαρών οξέων με τρόπο δοσοεξαρτώμενο. (β) Η οξείδωση των λιπαρών οξέων αυξάνεται παρουσία του soraphen A. (γ) Θυμηθείτε ότι η καρβοξυλάση-2 του ακετυλο-CoA συνθέτει μηλονυλο-CoA για να αναστείλει τη μεταφορά των λιπαρών οξέων στα μιτοχόνδρια, παρεμποδίζοντας κατ' επέκταση την οξείδωσή τους. Όπως φαίνεται, το soraphen A αναστέλλει και τις δύο μορφές της καρβοξυλάσης. (δ) Η φωσφολιπιδική σύνθεση ανεστάλη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. (ε) Τα φωσφολιπίδια είναι απαραίτητα για τη σύνθεση των μεμβρανών. (στ) Το soraphen A αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ιδίως σε υψηλές συγκεντρώσεις.

Κεφάλαιο 23

1. Όταν οι πρωτεΐνες αποδιατάσσονται, όλοι οι πεπτιδικοί δεσμοί είναι ευπρόσιτοι σε πρωτεολυτικά ένζυμα. Εάν η τριδιάστατη δομή μιας πρωτεΐνης διατηρείται, η πρόσβαση σε πολλούς πεπτιδικούς δεσμούς είναι απαγορευτική στα πρωτεολυτικά ένζυμα.

2. Πρώτον, το ένζυμο που ενεργοποιεί την ουβικιτίνη (E1) συνδέει την ουβικιτίνη σε μια σουλφυδρυλική ομάδα του ίδιου του E1. Έπειτα, η ουβικιτίνη μεταφέρεται σε ένα κατάλοιπο κυστεΐνης του ενζύμου σύζευξης της ουβικιτίνης (E2) με τη δράση του ιδίου του E2. Η λιγάση ουβικιτίνης-πρωτεΐνης (E3), χρησιμοποιώντας το ουβικιτινωμένο E2 ως υπόστρωμα, μεταφέρει την ουβικιτίνη στην πρωτεΐνη-στόχο.

3. (α) 7· (β) 4· (γ) 2· (δ) 10· (ε) 5· (στ) 3· (ζ) 9· (η) 1· (θ) 6· (ι) 8.

4. (α) Η δραστικότητα ATPάσης του πρωτεασώματος 26S ανήκει στην υπομονάδα 19S. Η ενέργεια από την υδρόλυση της ATP μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ξεδιπλώσει το υπόστρωμα, το οποίο είναι πάρα πολύ μεγάλο για να εισέλθει στο καταλυτικό βαρέλι. Η ATP μπορεί επίσης να χρειάζεται για τη μετατόπιση του υποστρώματος μέσα στο βαρέλι.

(β) Επιβεβαιώνει την απάντηση στο μέρος (α). Επειδή είναι μικρά, τα πεπτίδια δεν χρειάζεται να ξεδιπλωθούν. Επιπλέον, μικρά πεπτίδια θα μπορούσαν πιθανώς να εισέλθουν όλα ταυτοχρόνως χωρίς να χρειάζεται μετατόπιση.

5. Στο ευκαρυωτικό πρωτεάσωμα οι διακριτές υπομονάδες β έχουν διαφορετικές εξιδικεύσεις για τα υποστρώματα, επιτρέποντας την πλήρη αποικοδόμηση των πρωτεϊνών.

6. Οι έξι υπομονάδες πιθανώς υπάρχουν ως ένα ετεροεξαμερές. Με πειράματα διασυνδέσεων μπορεί να ελεγχθεί το μοντέλο και να προσδιοριστεί ποιες υπομονάδες γειτονεύουν μεταξύ τους.

7. (β)

8. (α)

9. (δ)

10. (γ)

11. (β)

12. (α) Πυροσταφυλικό· (β) οξαλοξικό· (γ) α-κετογλουταρικό· (δ) α-κετοϊσοκαπροϊκό· (ε) φαινυλοπυροσταφυλικό· (στ) υδροξυφαινυλοπυροσταφυλικό.

13. (α) Ασπαραγινικό + α-κετογλουταρικό + GTP + ATP + 2 H_2O + NADH + H^+ $\longrightarrow$ ½ γλυκόζη + γλουταμινικό + CO_2 + ADP + GDP + NAD^+ + 2 P_i

Τα απαιτούμενα συνένζυμα είναι φωσφορική πυριδοξάλη στην αντίδραση τρανσαμίνωσης και NAD^+/NADH στις αντιδράσεις οξειδοαναγωγής.

(β) Ασπαραγινικό + CO_2 + NH_4^+ + 3 ATP + NAD^+ + 4 H_2O $\longrightarrow$ οξαλοξικό + ουρία + 2 ADP + 4 P_i + AMP + NADH + H^+

14. Η πυροφωσφορική θειαμίνη.

15. Οι αμινομεταφοράσες μεταφέρουν την α-αμινομάδα στο α-κετογλουταρικό προς σχηματισμό γλουταμινικού. Το γλουταμινικό απαμινώνεται οξειδωτικά προς σχηματισμό ενός ιόντος αμμωνίου.

16. Τα ασπαραγινικό (οξαλοξικό), γλουταμινικό (α-κετογλουταρικό), αλανίνη (πυροσταφυλικό).

17. Η σερίνη και η θρεονίνη.

18. Είναι είτε καύσιμα για το κύκλο του κιτρικού οξέος, είτε συστατικά του κύκλου του κιτρικού οξέος, είτε μόρια τα οποία μπορούν να μετατραπούν σε καύσιμο για τον κύκλο του κιτρικού οξέος σε ένα βήμα.

19. Δρα ως φρεάτιο ηλεκτρονίων.

20. Τα φωσφορικό καρβαμοΰλιο και ασπαραγινικό.

21. (α) 4· (β) 5· (γ) 1· (δ) 6· (ε) 7· (στ) 3· (ζ) 2.

22. Α, αργινίνη· Β, κιτρουλλίνη· Γ, ορνιθίνη· Δ, αργινινοηλεκτρικό. Η σειρά εμφάνισης είναι: Γ, Β, Δ, Ε.

23. CO_2 + NH_4^+ + 3 ATP + NAD^+ + ασπαραγινικό + 3 H_2O $\longrightarrow$

Ουρία + 2 ADP + 2 P_i + AMP + PP_i + NADH + H^+ + οξαλοξικό

Δαπανώνται τέσσερις ομάδες υψηλού δυναμικού μεταφοράς φωσφορικής ομάδας. Σημειώστε, όμως, ότι ένα NADH δημιουργείται εάν το φουμαρικό μετατραπεί σε οξαλοξικό. Το NADH μπορεί να αποδώσει 2,5 ATP στην αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων. Λαμβάνοντας υπ' όψιν αυτά τα μόρια ATP, δαπανώνται μόνο 1,5 φωσφορικές ομάδες υψηλού δυναμικού μεταφοράς φωσφορικής ομάδας.

24. Η σύνθεση του φουμαρικού με τον κύκλο της ουρίας είναι σημαντική διότι συνδέει τον κύκλο της ουρίας και τον κύκλο του κιτρικού οξέος. Το φουμαρικό ενυδατώνεται προς μηλικό, το οποίο στη συνέχεια οξειδώνεται σε οξαλοξικό. Το οξαλοξικό έχει διάφορες πιθανές καταλήξεις: (1) τρανσαμίνωση σε ασπαραγινικό, (2) μετατροπή σε γλυκόζη με τη γλυκονεογενετική πορεία, (3) συμπύκνωση με ακετυλο-CoA προς σχηματισμό κιτρικού, ή (4) μετατροπή σε πυροσταφυλικό. Άρα, κερδίζεις το στοίχημα!

25. Η τρανσκαρβαμοϋλάση της ορνιθίνης (η ένωση Α είναι ανάλογη του PALA· βλ. Κεφάλαιο 10).

26. Η αμμωνία μπορεί να οδηγήσει στην αμίνωση του α-κετογλουταρικού, παράγοντας υψηλή συγκέντρωση γλουταμινικού κατά έναν μη ρυθμιζόμενο τρόπο. Το *α*-κετογλουταρικό για τη σύνθεση του γλουταμινικού μπορεί να απομακρύνεται από τον κύκλο του κιτρικού οξέος, μειώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ικανότητα αναπνοής των κυττάρων.

27. Η ανάλυση φασματομετρίας μάζας παρέχει ισχυρή ένδειξη ότι τρία ένζυμα –η πυροσταφυλική αφυδρογονάση, η *α*-κετογλουταρική αφυδρογονάση και η αφυδρογονάση των *α*-κετοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας– είναι σε ανεπάρκεια. Το πλέον πιθανόν είναι ότι το κοινό συστατικό E_3 αυτών των ενζύμων λείπει ή είναι ελαττωματικό. Η υπόθεση αυτή μπορεί να ελεγχθεί με καθαρισμό των τριών αυτών ενζύμων και έλεγχο της ικανότητάς τους να καταλύουν την αναγέννηση του λιποαμιδίου.

28. Το βενζοϊκό, το φαινυλοξικό και η αργινίνη θα μπορούσαν να χορηγηθούν για να συμπληρώσουν μια διατροφή με περιοριορισμένη πρωτεΐνη. Το άζωτο θα μπορούσε να εμφανιστεί στο ιππουρικό, στη φαινυλοακετυλογλουταμίνη και στην κιτρουλλίνη.

29. Το ήπαρ είναι ο κύριος ιστός δέσμευσης του αζώτου ως ουρία. Εάν το ήπαρ υποστεί βλάβη (παραδείγματος χάριν, από ηπατίτιδα ή από υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης), η ελεύθερη αμμωνία απελευθερώνεται στο αίμα.

30. Η έλλειψη αυτή μπορεί εν μέρει να παρακαμφθεί με χορήγηση περίσσειας αργινίνης με τη διατροφή και περιορισμό της ολικής προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης. Στο ήπαρ, η αργινίνη διασπάται σε ουρία και ορνιθίνη, η οποία στη συνέχεια αντιδρά με φωσφορικό καρβαμοΰλιο προς σχηματισμό κιτρουλλίνης. Αυτό το ενδιάμεσο του κύκλου της ουρίας συμπυκνώνεται με ασπαραγινικό προς απόδοση αργινινοηλεκτρικού, το οποίο στη συνέχεια εκκρίνεται. Σημειώνεται ότι δύο άτομα αζώτου –ένα από το φωσφορικό καρβαμοΰλιο και το άλλο από το ασπαραγινικό– απομακρύνονται από το σώμα ανά μόριο χορηγούμενης αργινίνης με τη διατροφή. Ουσιαστικά, το αργινινοηλεκτρικό υποκαθιστά την ουρία ως ο φορέας απομάκρυνσης αζώτου από το σώμα. Ο σχηματισμός του αργινινοηλεκτρικού απομακρύνει το άζωτο, και ο περιορισμός στην πρόσληψη πρωτεΐνης ελαφρύνει την οξυουρία.

31. Η ασπαρτάμη, ένας εστέρας διπεπτιδίου (L-ασπαραγινυλο-L-φαινυλαλανυλομεθυλεστέρας), υδρολύεται προς L-ασπαραγινικό και L-φαινυλαλανίνη. Υψηλά επίπεδα φαινυλαλανίνης είναι βλαβερά για τους πάσχοντες από φαινυλοκετονουρία.

32. Το *N*-ακετυλογλουταμινικό συντίθεται από ακετυλο-CoA και γλουταμινικό. Για άλλη μία φορά το ακετυλο-CoA χρησιμεύει ως ενεργοποιημένος δότης ακετυλικής ομάδας. Η αντίδραση αυτή καταλύεται από τη συνθάση του *N*-ακετυλογλουταμινικού.

33. Όλες οι πρωτεΐνες δεν δημιουργούνται ως ίσες μεταξύ τους: μερικές είναι πιο σημαντικές από άλλες. Μερικές πρωτεΐνες θα μπορούσαν, αποικοδομούμενες, να προμηθεύσουν το αμινοξύ που λείπει. Το άζωτο από τα άλλα αμινοξέα θα μπορούσε να απεκκριθεί ως ουρία. Συνεπώς, θα μπορούσε να απεκκριθεί περισσότερο άζωτο από εκείνο που λαμβάνεται με τη διατροφή.

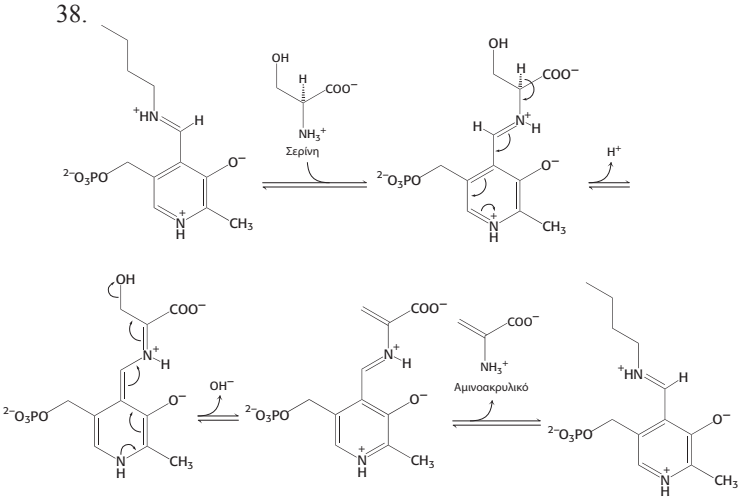
34. Ο ανθρακικός σκελετός των κετογενετικών αμινοξέων μπορεί να μετατραπεί σε κετονοσώματα ή λιπαρά οξέα. Μόνον η λευκίνη και η λυσίνη είναι καθαρά κετογενετικά. Γλυκογενετικά αμινοξέα είναι εκείνα των οποίων ο ανθρακικός σκελετός μπορεί να μετατραπεί σε γλυκόζη.

35. Όπως φαίνεται στην Εικόνα 23.28, η αλανίνη, ένα γλυκονεογενετικό αμινοξύ, απελευθερώνεται κατά τον μεταβολισμό της θρυπτοφάνης σε ακετυλο-CoA και ακετοακετυλο-CoA.

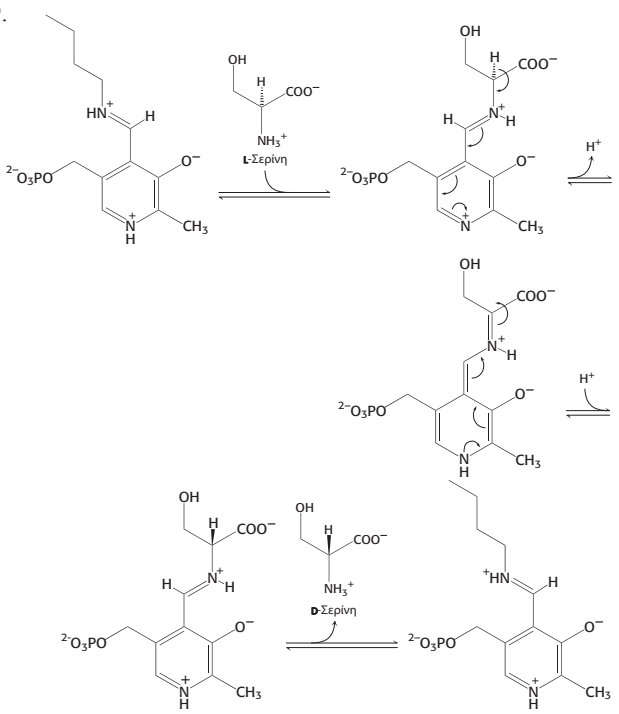
36. Τα αμινοξέα διακλαδισμένης αλυσίδας, λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη. Το απαιτούμενο ένζυμο είναι το σύμπλεγμα της αφυδρογονάσης των *α*-κετοξέων διακλαδισμένης αλυσίδας.

37. Πυροσταφυλικό (γλυκόλυση και γλυκονεογένεση), ακετυλο-CoA (κύκλος κιτρικού οξέος και σύνθεση λιπαρών οξέων), ακετοακετυλο-CoA (παραγωγή κετονοσωμάτων), *α*-κετογλουταρικό (κύκλος κιτρικού οξέος), ηλεκτρυλο-CoA (κύκλος κιτρικού οξέος), φουμαρικό (κύκλος κιτρικού οξέος) και οξαλοξικό (κύκλος κιτρικού οξέος και γλυκονεογένεση).

38.



39.



Η σταθερά ισορροπίας για την αλληλομετατροπή της L-σερίνης και D-σερίνης είναι ακριβώς 1.

40. Πρόκειται για διπλή εκτόπιση. Σχηματίζεται ένα υποκατεστημένο ενζυμικό ενδιάμεσο.

41. Έκθεση κατ' αυτόν τον τρόπο μιας επικράτειας υποδηλώνει ότι ένα συστατικό ενός πολυπρωτεϊνικού συμπλόκου έχει αποτύχει να σχηματιστεί κατάλληλα, ή ότι ένα συστατικό έχει συντεθεί σε περίσσεια. Αυτό θα οδηγήσει σε γρήγορη αποικοδόμηση και αποκατάσταση της κατάλληλης στοιχειομετρίας.

42. (α) Ελάττωση των αποθεμάτων γλυκογόνου. Όταν εξαντληθούν, θα πρέπει να αποικοδομηθούν πρωτεΐνες για να ικανοποιήσουν τις ανάγκες του εγκεφάλου σε γλυκόζη. Τα αμινοξέα που προκύπτουν απαμινώνονται και τα άτομα αζώτου εκκρίνονται ως ουρία.

(β) Ο εγκέφαλος έχει προσαρμοστεί στη χρήση των κετονοσωμάτων, τα οποία παράγονται από τον καταβολισμό των λιπαρών οξέων. Με άλλα λόγια, ο εγκέφαλος τροφοδοτείται από τον καταβολισμό λιπαρών οξέων.

(γ) Όταν τα αποθέματα γλυκογόνου και λίπους εξαντληθούν, η μόνη διαθέσιμη πηγή ενέργειας είναι η πρωτεΐνη.

43. Το ακριβές αίτιο όλων των συμπτωμάτων δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένο, όμως μια πιθανή εξήγηση βασίζεται στον κεντρικό ρόλο του οξαλοξικού στον μεταβολισμό. Μια έλλειψη πυροσταφυλικής καρβοξυλάσης θα μείωνε την ποσότητα του οξαλοξικού. Η έλλειψη οξαλοξικού με τη σειρά της θα μείωνε τη δραστικότητα του κύκλου του κιτρικού οξέος, και συνεπώς η ATP θα παραγόταν με σχηματισμό γαλακτικού οξέος. Εάν η συγκέντρωση του οξαλοξικού είναι χαμηλή, δεν μπορεί να σχηματιστεί ασπαραγινικό και ο κύκλος της ουρίας διαταράσσεται. Το οξαλοξικό είναι επίσης απαραίτητο για να σχηματιστεί το κιτρικό, το οποίο μεταφέρει το ακετυλο-CoA στο κυτταρόπλασμα για να γίνει η σύνθεση των λιπαρών οξέων. Τέλος, το οξαλοξικό απαιτείται για τη γλυκονεογένεση.

44. Η φωσφορυλάση του γλυκογόνου. Το συνένζυμο χρησιμεύει ως ένας οξεοβασικός καταλύτης.

45. Στον κύκλο των Cori, τα άτομα άνθρακα μεταφέρονται από τους μυς στο ήπαρ ως γαλακτικό. Για να χρησιμοποιηθεί το γαλακτικό στον μεταβολισμό πρέπει να αναχθεί σε πυροσταφυλικό. Η αναγωγή αυτή χρειάζεται ηλεκτρόνια υψηλής ενέργειας στη μορφή του NADH. Όταν τα άτομα άνθρακα μεταφέρονται ως αλανίνη, η τρανσαμίνωση αποδίδει απευθείας πυροσταφυλικό.

46. (α) Πράγματι, δεν παρατηρείται πέψη πρωτεΐνης απουσία νουκλεοτιδίων. (β) Η πέψη πρωτεΐνης διεγείρεται ισχυρά από την παρουσία ATP. (γ) Το AMP-PNP, ένα μη υδρολυόμενο ανάλογο της ATP, δεν είναι περισσότερο δραστικό από την ADP. (δ) Το πρωτεάσωμα δεν χρειάζεται ούτε ATP ούτε PAN για να πέψει μικρά υποστρώματα. (ε) Υδρόλυση PAN και ATP μπορεί να χρειάζεται για το ξεδίπλωμα του πεπτιδίου και τη μετατόπισή του εντός του πρωτεασώματος. (στ) Αν και το PAN από *Thermoplasma* δεν είναι τόσο δραστικό όσο τα άλλα πρωτεασώματα, παρ' όλα αυτά προκαλεί τριπλάσια έως τετραπλάσια διέγερση της πέψης. (ζ) Υπό το φως του γεγονότος ότι τα αρχαία και οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί απέκλιναν δισεκατομμύρια χρόνια πριν, το ότι το PAN από *Thermoplasma* μπορεί να διεγείρει το πρωτεάσωμα από μυς κουνελιού υποδηλώνει ομολογία όχι μόνο μεταξύ των πρωτεασωμάτων, αλλά και μεταξύ του PAN και της υπομονάδας 19S (πιο πιθανόν τις ATPάσες) του πρωτεασώματος 26S των θηλαστικών.

Κεφάλαιο 24

1. Οι (α) και (γ)

2. Ο (4)

3. Τα (β) και (γ)

4. Η (α)

5. Η καθήλωση του αζώτου είναι η μετατροπή του ατμοσφαιρικού αζώτου σε NH_3^+. Διαζωτροφικοί (ή αζωτοδεσμευτικοί) μικροοργανισμοί είναι ικανοί να καθηλώνουν άζωτο.

6. (α) 4· (β) 8· (γ) 10· (δ) 6· (ε) 7· (στ) 9· (ζ) 3· (η) 5· (θ) 2· (ι) 1.

7. Η αναγωγάση παρέχει ηλεκτρόνια με μεγάλη αναγωγική ισχύ, ενώ η αζωτάση, η οποία απαιτεί υδρόλυση της ATP, χρησιμοποιεί τα ηλεκτρόνια για να αναγάγει το N_2 σε NH_3.

8. Ο ισχυρισμός δεν είναι αληθής. Η καθήλωση του αζώτου ευνοείται θερμοδυναμικά. Η δαπάνη ATP από την αζωτάση είναι απαραίτητη προκειμένου να μπορέσει να γίνει η αντίδραση κινητικά.

9. Ανάγοντας το ατμοσφαιρικό άζωτο, τα βακτήρια παρέχουν στο φυτό αμμωνία. Η αναγωγή αυτή είναι ενεργειακά δαπανηρή, και τα βακτήρια χρησιμοποιούν ATP από το φυτό.

10. Οξαλοξικό, πυροσταφυλικό, 5-φωσφορική ριβόζη, φωσφοενολοπυροσταφυλικό, 4-φωσφορική ερυθρόζη, *α*-κετογλουταρικό, και 3-φωσφογλυκερικό.

11. Οι άνθρωποι δεν διαθέτουν τις βιοχημικές πορείες για να συνθέσουν ορισμένα αμινοξέα από απλούστερους πρόδρομους. Κατά συνέπεια, αυτά τα αμινοξέα είναι «απαραίτητα» και πρέπει να προσληφθούν μέσω της τροφής.

12. Γλυκόζη + 2 ADP + 2 P_i + 2 NAD^+ + 2 γλουταμινικό → 2 αλανίνη + 2 *α*-κετογλουταρικό + 2 ATP + 2 NADH + 2 H_2O + 2 H^+

13. N_2 → NH_4^+ → γλουταμινικό → σερίνη → γλυκίνη → *δ*-αμινολεβουλινικό → πορφοχολινογόνο → αίμη

14. Φωσφορική πυριδοξάλη (PLP).

15. *S*-Αδενοσυλομεθειονίνη, τετραϋδροφυλλικό και μεθυλοκοβαλαμίνη.

16. (α) N^5,N^{10}-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικό· (β) N^5-μεθυλοτετραϋδροφυλλικό.

17. Το *γ*-γλουταμυλοφωσφορικό είναι ένα πιθανό ενδιάμεσο της αντίδρασης.

18. Η σύνθεση της ασπαραγίνης από ασπαραγινικό περνά μέσω ενός ακυλο-αδενυλικού ενδιαμέσου. Ένα από τα προϊόντα της αντίδρασης θα είναι AMP σημασμένη με ^{18}O.

19. Η γλυκίνη αντιδρά με την περίσσεια του ισοβαλερικού οξέος για τον σχηματισμό της ισοβαλερυλογλυκίνης. Αυτό το σύζευγμα, που είναι διαλυτό στο νερό, σε αντίθεση με το ισοβαλερικό οξύ, εκκρίνεται πολύ γρήγορα από τους νεφρούς. Έτσι, η διαχείριση της γλυκίνης έχει ως αποτέλεσμα την απομάκρυνση του ισοβαλερικού οξέος.

20. Το άτομο αζώτου που είναι σκιασμένο κόκκινο προέρχεται από τη γλουταμίνη. Το άτομο άνθρακα που είναι σκιασμένο μπλε προέρχεται από τη σερίνη.

21. Φέρουν σε πέρας την καθήλωση του αζώτου. Η απουσία του Φωτοσυστήματος ΙΙ εξασφαλίζει ένα περιβάλλον στο

οποίο δεν παράγεται O_2. Υπενθυμίζεται ότι η αζωτάση απενεργοποιείται ταχύτατα από το O_2.

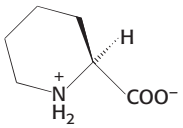
22. Το κυτταρόπλασμα αποτελεί ένα ανηγμένο περιβάλλον, ενώ ο εξωκυτταρικός χώρος ένα οξειδωμένο περιβάλλον.

23. (α) Κανένα· (β) D-γλουταμινικό και οξαλοξικό.

24. Το ηλεκτρυλο-CoA σχηματίζεται στη μιτοχονδριακή μήτρα ως μέλος του κύκλου του κιτρικού οξέος.

25. Αλανίνη από πυροσταφυλικό· ασπαραγινικό από οξαλοξικό· γλουταμινικό από *α*-κετογλουταρικό.

26. Η κυκλοαπαμινάση της λυσίνης μετατρέπει την L-λυσίνη σε ένα ανάλογο εξαμελούς δακτυλίου της προλίνης, που αναφέρεται επίσης ως L-ομοπρολίνη ή L-πιπεκολικό:



Πιπεκολικό

27. Το Ψ μπορεί να αναστείλει το βήμα Γ ⟶ Δ, το Ω μπορεί να αναστείλει το βήμα Γ ⟶ ΣΤ και το Γ μπορεί να αναστείλει το βήμα Α ⟶ Β. Το σχήμα αυτό είναι ένα παράδειγμα του διαδοχικού ελέγχου με ανατροφοδότηση. Εναλλακτικά, το Ψ μπορεί να αναστείλει το βήμα Γ ⟶ Δ, το Ω μπορεί να αναστείλει το βήμα Γ ⟶ ΣΤ και το βήμα Α ⟶ Β θα μπορούσε να ανασταλεί μόνο παρουσία και των δύο, του Ψ και του Ω. Το σχήμα αυτό ονομάζεται εναρμονισμένος έλεγχος με ανατροφοδότηση.

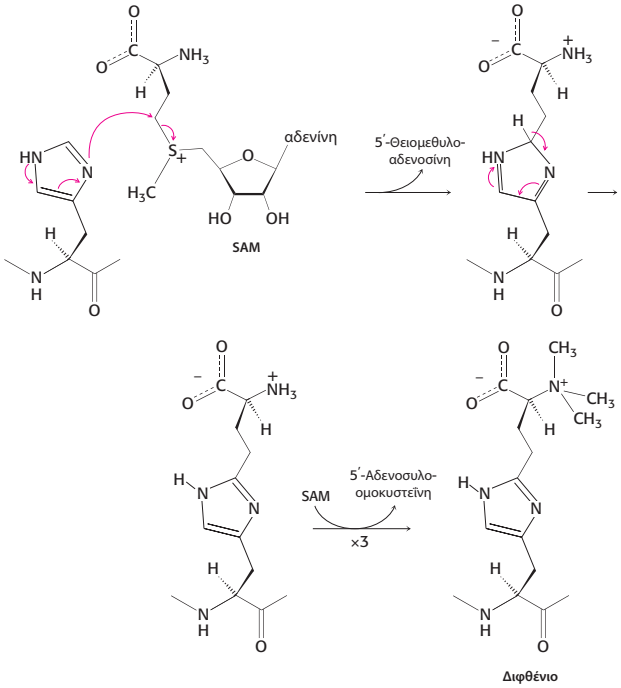
28. Η ταχύτητα του βήματος Α ⟶ Β παρουσία υψηλών επιπέδων του Ψ και Ω θα ήταν 24 s^{-1} ($0{,}6 \times 0{,}4 \times 100\ s^{-1}$).

29. Η λυσίνη 258 είναι απόλυτα απαραίτητη για τη δραστικότητα της αμινομεταφοράσης του ασπαραγινικού, καθώς είναι υπεύθυνη και για τον σχηματισμό της εσωτερικής αλδιμίνης με συμπαράγοντα τη φωσφορική πυριδοξάλη και για τη μεταφορά του πρωτονίου μεταξύ της κεταμίνης και των κινονοειδών ενδιαμέσων. Μετάλλαξη αυτού του καταλοίπου σε κυστεΐνη θα αναμενόταν να βλάψει σημαντικά την κατάλυση, καθώς η κυστεΐνη δεν μπορεί να καταλάβει τον ίδιο χώρο όπως η λυσίνη και εμφανίζει επίσης διαφορετικές τιμές pK_a. Όμως, μετά από αντίδραση με 2-βρωμοαιθυλαμίνη ο προκύπτων θειοαιθέρας έχει σχήμα και τιμή pK_a που είναι παρόμοια με εκείνα της πλευρικής αλυσίδας της λυσίνης. Συνεπώς, παρατηρείται κατάλυση σε μικρή έκταση.

30. Μια εξωτερική αλδιμίνη σχηματίζεται με τη SAM, η οποία αποπρωτονιώνεται προς σχηματισμό του κινονοειδούς ενδιαμέσου. Το αποπρωτονιωμένο άτομο άνθρακα προσβάλλει το άτομο άνθρακα που γειτονεύει με το άτομο θείου για να σχηματιστεί ο δακτύλιος κυκλοπροπανίου και να απελευθερωθεί το άλλο προϊόν, η μεθυλοθειοαδενοσίνη.

31. Μια εξωτερική αλδιμίνη σχηματίζεται με την L-σερίνη, η οποία αποπρωτονιώνεται προς σχηματισμό του κινονοειδούς ενδιαμέσου. Το ενδιάμεσο αυτό επαναπρωτονιώνεται στην αντίθετη όψη του προς σχηματισμό μιας αλδιμίνης με τη D-σερίνη. Η ένωση αυτή διασπάται για να απελευθερωθεί D-σερίνη. Η σταθερά ισορροπίας για μια αντίδραση ρακεμοποίησης είναι 1 διότι το αντιδρών και το προϊόν είναι κατοπτρικά είδωλα το ένα του άλλου.

32. (α) Στο πρώτο βήμα, η ιστιδίνη επιτίθεται στη μεθυλενική ομάδα της μεθειονίνης που είναι υποομάδα της SAM (αντί του συνηθισμένου μεθυλο-υποκατάστατου), με αποτέλεσμα τη μεταφορά μιας αμινοκαρβοξυπροπυλικής ομάδας. Τρεις επακόλουθες συμβατικές μεθυλιώσεις της αρχικής αμίνης που διεκπεραιώνονται από τη SAM παράγουν διφθένιο.



(β) Σ' αυτό το κεφάλαιο είδαμε δύο παραδείγματα μετατροπής εξαρτώμενης από ATP μιας καρβοξυλομάδας σε αμίδιο: η συνθετάση της γλουταμίνης, η οποία χρησιμοποιεί ένα ακυλο-φωσφορικό ενδιάμεσο, και η συνθετάση της ασπαραγίνης, η οποία χρησιμοποιεί ένα ακυλο-αδενυλικό ενδιάμεσο. Είτε ο ένας είτε ο άλλος μηχανισμός είναι πιθανός στον σχηματισμό του διφθαμιδίου από διφθένιο.

33. Βιοτίνη.

34. Η σύνθεση του οξαλοξικού και του *α*-κετογλουταρικού θα μπορούσε να εξαντλήσει τον κύκλο του κιτρικού οξέος με αποτέλεσμα τη μείωση παραγωγής ATP. Θα χρειάζονταν αναπληρωτικές αντιδράσεις για την αναπλήρωση των αναλωθέντων ενδιαμέσων του κύκλου του κιτρικού οξέος.

35. Η SAM είναι ο δότης στις αντιδράσεις μεθυλίωσης του DNA που προστατεύουν τον ξενιστή από πέψη με τα δικά του περιοριστικά ένζυμα. Έλλειψη της SAM θα μπορούσε να καταστήσει το βακτηριακό DNA ευαίσθητο σε πέψη από τα περιοριστικά ένζυμα των ίδιων των κυττάρων του.

36. Οξικό ⟶ ακετυλο-CoA ⟶ κιτρικό ⟶ ισοκιτρικό ⟶ *α*-κετογλουταρικό ⟶ ηλεκτρυλο-CoA.

37. Η τιμή της K_M της αφυδρογονάσης του γλουταμινικού για την NH_4^+ είναι υψηλή ($\gg 1$ mM), και συνεπώς τούτο το ένζυμο δεν είναι κορεσμένο όταν η NH_4^+ είναι περιοριστική. Αντιθέτως, η συνθετάση της γλουταμίνης έχει πολύ χαμηλή K_M για την NH_4^+. Επομένως, η υδρόλυση της ATP είναι απαραίτητη προκειμένου να δεσμευθεί η αμμωνία όταν δεν αφθονεί.

38. (α) Η ασπαραγίνη είναι πολύ πιο άφθονη στο σκοτάδι, ενώ η γλουταμίνη αφθονεί στο φως. Τα αμινοξέα αυτά παρουσιάζουν τις πιο δραματικές προσαρμογές. Η γλυκίνη επίσης είναι πιο άφθονη στο φως.

(β) Η γλουταμίνη είναι ένα μεταβολικά αντιδραστικό αμινοξύ που χρησιμοποιείται στη σύνθεση πολλών άλλων ενώσεων. Συνεπώς, όταν υπάρχει διαθέσιμη ενέργεια με τη μορφή φωτός, θα συντεθεί κατά προτίμηση γλουταμίνη. Η ασπαραγίνη, η οποία φέρει περισσότερο άζωτο ανά άτομο άνθρακα και άρα συνιστά έναν πιο αποτελεσματικό τρόπο αποθήκευσης N όταν υπάρχει έλλειψη ενέργειας, συντίθεται στο σκοτάδι. Η γλυκίνη κυριαρχεί στο φως λόγω της φωτοαναπνοής.

(γ) Τα λευκά σπαράγγια έχουν ιδιαίτερα υψηλή συγκέντρωση ασπαραγίνης, η οποία ευθύνεται για την έντονη γεύση τους. Όλα τα σπαράγγια περιέχουν μεγάλη ποσότητα ασπαραγίνης. Για την ακρίβεια, όπως υποδηλώνει το όνομά τους, απ' αυτό πρωτοαπομονώθηκε το συγκεκριμένο αμινοξύ.

Κεφάλαιο 25

1. Το (γ)

2. Το (δ)

3. Η (β)

4. Η (α)

5. Η (γ)

6. Κατά την *de novo* σύνθεση, τα νουκλεοτίδια συντίθενται από απλούστερες πρόδρομες ενώσεις, ουσιαστικά από την αρχή. Στις πορείες περίσωσης ανακτώνται προσχηματισμένες βάσεις και προστίθενται σε ριβόζες.

7. Τα άτομα του άνθρακα 2 και του αζώτου 3 προέρχονται από φωσφορικό καρβαμοΰλιο. Τα άτομα του αζώτου 1 και των ανθράκων 4, 5 και 6 προέρχονται από το ασπαραγινικό.

8. Άζωτο 1: ασπαραγινικό· άνθρακας 2: N^{10}-φορμυλοτετραϋδροφυλλικό· άζωτο 3: γλουταμίνη· άνθρακες 4 και 5 και άζωτο 7: γλυκίνη· άνθρακας 6: CO_2· άνθρακας 8: N^{10}-φορμυλοτετραϋδροφυλλικό· άζωτο 9: γλουταμίνη.

9. Ενεργειακό νόμισμα: ATP· μεταγωγή σήματος: ATP και GTP· σύνθεση RNA: ATP, GTP, CTP και UTP· σύνθεση DNA: dATP, dCTP, dGTP και TTP· συστατικά συνενζύμων: ATP στα CoA, FAD και $NAD(P)^+$· σύνθεση υδατανθράκων: UDP-γλυκόζη. Αυτές είναι μερικές μόνον από τις χρήσεις.

10. Ένας νουκλεοζίτης είναι μια βάση προσδεμένη σε μια ριβόζη. Ένα νουκλεοτίδιο είναι ένας νουκλεοζίτης με τη ριβόζη να φέρει μία ή περισσότερες φωσφορικές ομάδες.

11. (α) 9· (β) 7· (γ) 6· (δ) 10· (ε) 2· (στ) 4· (ζ) 1· (η) 11· (θ) 8· (ι) 3· (ια) 5.

12. Η διοχέτευση υποστρώματος μέσω σήραγγας είναι η διεργασία κατά την οποία το προϊόν ενός καταλυτικού κέντρου μετακινείται προκειμένου να αποτελέσει το υπόστρωμα ενός άλλου καταλυτικού κέντρου, χωρίς να εγκαταλείπει καθόλου το ένζυμο. Τα καταλυτικά κέντρα συνδέονται μέσω μιας σήραγγας. Η διοχέτευση υποστρώματος αυξάνει σε εξαιρετικό βαθμό την αποδοτικότητα του ενζύμου και ελαχιστοποιεί τη διάχυση ενός υποστρώματος προς ένα καταλυτικό κέντρο.

13. Γλυκόζη + 2 ATP + 2 $NADP^+$ + H_2O ⟶ PRPP + CO_2 + ADP + AMP + 2 NADPH + 3 H^+

14. Γλουταμίνη + ασπαραγινικό + CO_2 + 2 ATP + NAD^+ ⟶ οροτικό + 2 ADP + 2 P_i + γλουταμινικό + NADH + H^+

15. (α, γ και δ) PRPP· (β) φωσφορικό καρβαμοΰλιο.

16. PRPP και φορμυλογλυκιναμιδικό ριβονουκλεοτίδιο.

17. dUMP + σερίνη + NADPH + H^+ ⟶ dTMP + $NADP^+$ + γλυκίνη

18. Το σουλφανυλαμίδιο αναστέλλει τη σύνθεση φυλλικού δρώντας ως ανάλογο του *π*-αμινοβενζοϊκού, που είναι ένα από τα πρόδρομα μόρια του φυλλικού.

19. (α) Το κύτταρο Α δεν μπορεί να αυξηθεί σε θρεπτικό μέσο HAT, διότι δεν μπορεί να συνθέσει TMP ούτε από τη θυμίνη ούτε από την dUMP. Το κύτταρο Β δεν μπορεί να αυξηθεί σε αυτό το θρεπτικό μέσο, διότι δεν μπορεί να συνθέσει πουρίνες ούτε μέσω της *de novo* πορείας ούτε μέσω της πορείας περίσωσης. Το κύτταρο Γ μπορεί να αυξηθεί σε θρεπτικό μέσο HAT, διότι περιέχει ενεργό κινάση του θυμιδυλικού από το κύτταρο Β (που το κάνει ικανό να φωσφορυλιώνει θυμιδίνη προς TMP) και φωσφοριβοζυλομεταφοράση της υποξανθίνης-γουανίνης από το κύτταρο Α (που το καθιστά ικανό να συνθέτει πουρίνες μέσω της πορείας περίσωσης).

(β) Μετασχηματίστε το κύτταρο Α με ένα πλασμίδιο που περιέχει ξένα γονίδια που ενδιαφέρουν, καθώς και ένα λειτουργικό γονίδιο κινάσης του θυμιδυλικού. Τα μοναδικά κύτταρα που θα αναπτυχθούν στο θρεπτικό μέσο HAT είναι εκείνα που αποκτούν το γονίδιο της κινάσης του θυμιδυλικού. Σχεδόν όλα τα μετασχηματισμένα κύτταρα θα περιέχουν και τα υπόλοιπα γονίδια του πλασμιδίου.

20. Το παράγωγο του φυλλικού, N^5, N^{10}-μεθυλενοτετραϋδροφυλλικό, απαιτείται από τη συνθάση του θυμιδιλικού για την προσθήκη μιας μεθυλομάδας στην dUMP ώστε να σχηματιστεί TMP. Μια ανεπάρκεια φυλλικού θα μπορούσε να οδηγήσει σε δισχιδή ράχη.

21. Η αντίστροφη σχέση υποστρώματος αναφέρεται στο ότι η σύνθεση AMP απαιτεί GTP, ενώ η σύνθεση GMP απαιτεί ATP. Αυτές οι απαιτήσεις τείνουν να εξισορροπούν τη σύνθεση ATP και GTP.

22. Θα σημανθεί ο άνθρακας 6 του δακτυλίου της κυτοσίνης. Στη γουανίνη, μόνο ο άνθρακας 5 θα σημανθεί με ισότοπο ^{13}C.

23. Η UTP πρώτα μετατρέπεται σε UDP. Η αναγωγάση των ριβονουκλεοτιδίων παράγει dUDP. Η δεοξυUDP μετατρέπεται σε dUMP. Η συνθάση του θυμιδιλικού παράγει TMP από dUMP. Στη συνέχεια, μονοφωσφορικές και διφωσφορικές κινάσες σχηματίζουν TTP.

24. Οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλά επίπεδα ουρικού λόγω της αποικοδόμησης νουκλεϊκών οξέων. Η αλλοπουρινόλη παρεμποδίζει τη δημιουργία λίθων στους νεφρούς και την εμφάνιση άλλων καταστροφικών συνεπειών της υπερουρικαιμίας, με το να αποτρέπει τον σχηματισμό ουρικού.

25. Οι ελεύθερες ενέργειες δέσμευσης είναι –57,7 (άγριος τύπος), –49,8 (Asn 27) και –38,1 (Ser 27) kJ mol^{-1} (–18,8, –11,9 και –9,1 kcal mol^{-1}, αντίστοιχα). Η απώλεια ενέργειας δέσμευ-

σης είναι 7,9 kJ mol^{-1} (1,9 kcal mol^{-1}) και 19,7 kJ mol^{-1} (4,7 kcal mol^{-1}).

26. Από τη φύση τους, τα καρκινικά κύτταρα διαιρούνται ταχύτατα και συνεπώς απαιτούν συχνή σύνθεση DNA. Οι αναστολείς της σύνθεσης TMP θα διαταράξουν τη σύνθεση του DNA και κατ' επέκταση την καρκινική ανάπτυξη.

27. Μπορούν να χορηγηθούν ουριδίνη και κυτιδίνη προκειμένου να παρακαμφθεί το ελαττωματικό ένζυμο στην οροτική οξυουρία.

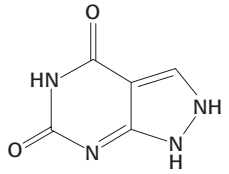
28. Μπορεί να χορηγηθεί ινοσίνη ή υποξανθίνη.

29. Και στις δύο περιπτώσεις ο N-1, και η αμινομάδα που είναι συνδεδεμένη στον C-6 στην ATP.

30. Τα άτομα N-3 και N-9 στον δακτύλιο πουρίνης.

31. Η αλλοπουρινόλη, ένα ανάλογο της υποξανθίνης, είναι ένας αναστολέας αυτοκτονίας της οξειδάσης της ξανθίνης.

32. Ένα άτομο οξυγόνου προστίθεται στην αλλοπουρινόλη, για να σχηματιστεί αλλοξανθίνη.



Αλλοξανθίνη

33.

Η σύνθεση του φωσφορικού καρβαμοϋλίου απαιτεί 2 μόρια ATP	2 ATP
Η σύνθεση της PRPP από την 5-φωσφορική ριβόζη δίνει ένα μόριο AMP*	2 ATP
Η μετατροπή της UMP σε UTP απαιτεί 2 μόρια ATP	2 ATP
Η μετατροπή της UTP σε CTP απαιτεί 1 μόριο ATP	1 ATP
Σύνολο	7 ATP

*Υπενθυμίζεται, ότι η AMP είναι ισοδύναμη με 2 μόρια ATP, διότι πρέπει να δαπανηθεί ένα μόριο ATP προκειμένου να παραχθεί ADP, το οποίο είναι το υπόστρωμα για τη σύνθεση της ATP.

34. (α) Το καρβοξυαμινοϊμιδαζολικό ριβονουκλεοτίδιο· (β) το γλυκινοαμιδο-ριβονουκλεοτίδιο· (γ) η φωσφοριβοζυλαμίνη· (δ) το φορμυλογλυκιναμιδο-ριβονουκλεοτίδιο.

35. Η πρώτη αντίδραση προχωρεί με φωσφορυλίωση της γλυκίνης για να σχηματιστεί ένα ακυλοφωσφορικό, και ακολουθεί πυρηνοφιλική προσβολή της αμινικής ομάδας της φωσφοριβοζυλαμίνης για την εκτόπιση του ορθοφωσφορικού. Η δεύτερη αντίδραση συντελείται με αδενυλίωση της καρβονυλομάδας του ξανθυλικού και ακολουθεί πυρηνοφιλική προσβολή της αμμωνίας που εκτοπίζει την AMP.

36. Η ομάδα $–NH_2$ προσβάλλει το άτομο του καρβονυλικού άνθρακα για να σχηματιστεί ένα τετραεδρικό ενδιάμεσο. Η αφαίρεση ενός πρωτονίου οδηγεί στην απομάκρυνση ύδατος και τον σχηματισμό ινοσινικού.

37. Το ένζυμο το οποίο χρησιμοποιεί αμμωνία, η συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοϋλίου I, συνθέτει φωσφορικό καρβαμοΰλιο για την αντίδραση με την ορνιθίνη, το πρώτο βήμα του κύκλου της ουρίας. Το ένζυμο το οποίο χρησιμοποιεί γλουταμίνη, η συνθετάση του φωσφορικού καρβαμοϋλίου II, συνθέτει φωσφορικό καρβαμοΰλιο προς χρήση στο πρώτο βήμα της βιοσύνθεσης πυριμιδινών.

38. Η PRPP είναι το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο μόριο στη σύνθεση της φωσφοριβοζυλαμίνης κατά την *de novo* πορεία σχηματισμού πουρινών· στη βιοσύνθεση πουρινικών νουκλεοτιδίων από ελεύθερες βάσεις μέσω της πορείας περίσωσης· του οροτιδυλικού στον σχηματισμό πυριμιδινών· του νικοτινικού ριβονουκλεοτιδίου· της φωσφοριβοζυλο-ATP στην πορεία που οδηγεί προς ιστιδίνη και του φωσφοριβοζυλοανθρανυλικού στην πορεία που οδηγεί προς θρυπτοφάνη.

39. (α) cAMP· (β) ATP· (γ) UDP-γλυκόζη· (δ) ακετυλο-CoA· (ε) NAD^+· FAD· (στ) διδεοξυνουκλεοτίδια· (ζ) φθοριοουρακίλη· (η) η CTP αναστέλλει την ATKάση.

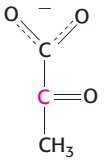
40. Κατά την έλλειψη βιταμίνης B_{12}, το μεθυλοτετραϋδροφυλλικό δεν μπορεί να δώσει τη μεθυλική ομάδα του στην ομοκυστεΐνη για την αναγέννηση μεθειονίνης. Επειδή η σύνθεση μεθυλοτετραϋδροφυλλικού είναι μη αντιστρεπτή, το τετραϋδροφυλλικό του κυττάρου θα μετατρέπεται τελικά σε αυτή τη μορφή. Δεν θα απομένει έτσι φορμυλο- ή μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικό για τη σύνθεση νουκλεοτιδίων. Η βιταμίνη B_{12} απαιτείται επίσης για τον μεταβολισμό του προπριονυλο-CoA, το οποίο παράγεται κατά την οξείδωση λιπαρών οξέων με περιττό αριθμό ατόμων άνθρακα, καθώς και κατά την αποικοδόμηση αρκετών αμινοξέων.

41. Επειδή το φυλλικό απαιτείται για τη σύνθεση νουκλεοτιδίων, τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα θα επηρεάζονταν περισσότερο – μεταξύ αυτών, τα εντερικά κύτταρα που αντικαθίστανται διαρκώς, αλλά και οι πρόδρομοι των κυττάρων του αίματος. Η έλλειψη κυττάρων του εντέρου και του αίματος θα ευθύνονταν εντέλει για τα συμπτώματα που συχνά παρατηρούνται.

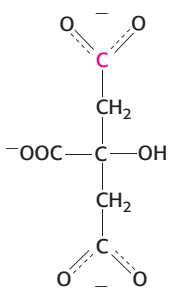
42. Στους ασθενείς με ανεπάρκεια 6-φωσφορικής γλυκόζης, το κυτταροπλασματικό επίπεδο της ATP στο ήπαρ μειώνεται ως αποτέλεσμα της αυξημένης σύνθεσης γλυκογόνου. Και στις τρεις περιπτώσεις, η AMP αυξάνεται πάνω από τα φυσιολογικά επίπεδα, και η περίσσειά της αποικοδομείται προς ουρικό.

43. Ηλεκτρικό ⟶ μηλικό ⟶ οξαλοξικό μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος. Οξαλοξικό ⟶ ασπαραγινικό με τρανσαμίνωση, ακολουθούμενη από σύνθεση πυριμιδινών. Σημαίνονται τα άτομα άνθρακα 4, 5 και 6.

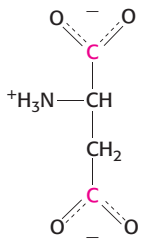
44. Κατά πάσα πιθανότητα, η γλυκόζη θα μετατραπεί σε δύο μόρια πυροσταφυλικού, το ένα από τα οποία θα είναι σημασμένο στη δεύτερη θέση:



Ας εξετάσουμε την κοινή κατάληξη των δύο μορίων πυροσταφυλικού – μετατροπή σε ακετυλο-CoA και ακολούθως επεξεργασία μέσω του κύκλου του κιτρικού οξέος, ή καρβοξυλίωση από την καρβοξυλάση του πυροσταφυλικού προς σχηματισμό οξαλοξικού. Ο σχηματισμός κιτρικού μέσω συμπύκνωσης του σημασμένου πυροσταφυλικού θα δώσει σημασμένο κιτρικό:



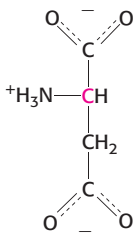
Ο σημασμένος άνθρακας θα διατηρηθεί μέσω ενός γύρου στον κύκλο του κιτρικού οξέος, αλλά, με τον σχηματισμό του συμμετρικού ηλεκτρικού, η σήμανση θα εμφανιστεί σε δύο διαφορετικές θέσεις. Συνεπώς, όταν το ηλεκτρικό μεταβολιστεί σε οξαλοξικό, το οποίο μπορεί να αμινωθεί προς σχηματισμό ασπαραγινικού, θα είναι σημασμένα δύο άτομα άνθρακα:



Όταν αυτό το ασπαραγινικό χρησιμοποιηθεί για τον σχηματισμό ουρακίλης, θα χαθεί η μία σημασμένη ομάδα COO^- η οποία θα προσαρτηθεί στον *α*-άνθρακα, και η άλλη ομάδα COO^- θα ενσωματωθεί στην ουρακίλη ως άνθρακας 4.

Υποθέστε, αντ' αυτού, ότι το σημασμένο 2-[^{14}C]πυροσταφυλικό καρβοξυλιώνεται προς σχηματισμό οξαλοξικού και υπόκειται σε επεξεργασία προς σχηματισμό ασπαραγινικού. Στην περίπτωση αυτή, τη σήμανση φέρει ο *α*-άνθρακας του ασπαραγινικού.

Εάν αυτό το ασπαραγινικό χρησιμοποιηθεί για τη σύνθεση ουρακίλης, τη σήμανση θα φέρει ο άνθρακας 6:



45. Η HGPRT, η οποία δεν είναι λειτουργική στους ασθενείς με νόσο Lesch-Nyhan, είναι απαραίτητη για τον σχηματισμό του μονοφωσφορικού ριβονουκλεοτιδίου της 6-μερκαπτοπουρίνης. Κατά συνέπεια, εξακολουθεί να γίνεται η de novo σύνθεση πουρινών.

46. (α) Μέρος της ATP μπορεί να περισωθεί από την ADP που δημιουργείται. (β) Υπάρχουν ίσοι αριθμοί ομάδων με υψηλό δυναμικό μεταφοράς φωσφορικής ομάδας σε κάθε πλευρά της αντίδρασης. (γ) Επειδή η αντίδραση αδενυλικής κινάσης βρίσκεται σε ισορροπία, η αφαίρεση AMP θα οδηγούσε στον σχηματισμό περισσότερης ATP. (δ) Στην ουσία, ο κύκλος χρησιμεύει ως αναπληρωτική αντίδραση για τη δημιουργία φουμαρικού, που είναι ενδιάμεσο μόριο του κύκλου του κιτρικού οξέος.

47. (1) Ο σχηματισμός του 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμιδοριβονουκλεοτιδίου από το 5-αμινοϊμιδαζολο-4-(*N*-καρβοξαμιδοηλεκτρο)-ριβονουκλεοτίδιο κατά τη σύνθεση του IMP. (2) Ο σχηματισμός της AMP από αδενυλοηλεκτρικό. (3) Ο σχηματισμός αργινίνης από αργινινοηλεκτρικό στον κύκλο της ουρίας.

48. Η αλλοπουρινόλη είναι αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης, η οποία βρίσκεται στην πορεία της σύνθεσης ουρικού. Στην κατοικίδια πάπια σας, αυτή η πορεία είναι το μέσο με το οποίο εκκρίνεται η περίσσεια αζώτου. Εάν η οξειδάση της ξανθίνης της πάπιας έχει ανασταλεί, το άζωτο δεν θα μπορούσε να εκκριθεί με σοβαρές συνέπειες, όπως τον θάνατο της πάπιας σας.

49. (α) Το ένζυμο από τον ασθενή LND2 παρουσιάζει πολύ μικρότερη δραστικότητα από το φυσιολογικό, γεγονός που υποδηλώνει ότι το ελάττωμα στο ένζυμο διαταράσσει την καταλυτική του ικανότητα. Τα αποτελέσματα από τον ασθενή LND1 είναι αινιγματικά. Μολονότι το ένζυμο παρουσιάζει δραστικότητα παρόμοια με εκείνη του ενζύμου από τη φυσιολογική κυτταρική σειρά, εντούτοις, ο ασθενής πάσχει από τη νόσο Lesch-Nyhan.

(β) Ορισμένες πιθανές εξηγήσεις μπορεί να είναι: υπάρχει ενδεχομένως κάποιος αναστολέας μέσα στα κύτταρα, ο οποίος παρεμποδίζει μεν την in vivo δράση του ενζύμου, όμως χάνεται κατά τη διάρκεια του καθαρισμού· το ένζυμο μπορεί να αποικοδομείται in vivo ταχύτερα απ' ό,τι το φυσιολογικό· το ένζυμο μπορεί να είναι εγγενώς λιγότερο σταθερό από το φυσιολογικό.

(γ) Το ένζυμο από τη σειρά LND1 απώλεσε τη δραστικότητά του πολύ πιο γρήγορα από το φυσιολογικό, γεγονός που υποδεικνύει ότι ήταν δομικά ασταθές και ότι θα έχανε τη δραστικότητά του μέσα στο κύτταρο, εξηγώντας έτσι την εμφάνιση της νόσου.

Κεφάλαιο 26

1. Το (δ)
2. (α)
3. (δ)
4. (γ)
5. (α)
6. Η 3-φωσφορική γλυκερόλη είναι το θεμέλιο για τη σύνθεση και των τριακυλογλυκερολών και των φωσφολιπιδίων. Η 3-φωσφορική γλυκερόλη ακυλιώνεται δύο φορές για να σχηματιστεί το φωσφατιδικό. Στη σύνθεση των τριακυλογλυκερολών, η φωσφορική ομάδα αφαιρείται από το φωσφατιδικό για να σχηματιστεί διακυλογλυκερόλη, η οποία στη συνέχεια ακυλιώνεται για να σχηματιστεί τριακυλογλυκερόλη. Στη σύνθεση των φωσφολιπιδίων, το φωσφατιδικό αντιδρά συνήθως με τη CTP για να σχηματιστεί η CDP-διακυλογλυκερόλη, η οποία στη συνέχεια αντιδρά με μια αλκοόλη για να σχηματιστεί ένα φωσφολιπίδιο. Εναλλακτικά, η διακυλογλυκερόλη μπορεί να αντιδράσει με μια CDP-αλκοόλη για να σχηματιστεί ένα φωσφολιπίδιο. Εναλλακτικά, η διακυλογλυκερόλη μπορεί να αντιδράσει με μια CDP-αλκοόλη για τον σχηματισμό φωσφολιπιδίου.
7. Η 3-φωσφορική γλυκερόλη αρχικά σχηματίζεται από την αναγωγή της φωσφορικής διυδροξυακετόνης, ενός γλυκονεογενετικού ενδιαμέσου, και σε μικρότερο βαθμό από τη φωσφορυλίωση της γλυκερόλης.

8. Γλυκερόλη + 4 ATP + 3 λιπαρά οξέα + 4 H_2O ⟶ τριακυλογλυκερόλη + ADP + 3 AMP + 7 P_i + 4 H^+

9. Γλυκερόλη + 3 ATP + 2 λιπαρά οξέα + 2 H_2O + CTP + αιθανολαμίνη ⟶ φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη + CMP + ADP + 2 AMP + 6 P_i + 3 H^+

10. Τρία. Ένα μόριο ATP για τον σχηματισμό φωσφορυλοαιθανολαμίνης και δύο μόρια ATP για την παραγωγή CTP από CMP.

11. Όλα συντίθενται από το κεραμίδιο. Στη σφιγγομυελίνη, η τελική υδροξυλική ομάδα του κεραμιδίου τροποποιείται με φωσφορυλοχολίνη. Σε έναν κερεβροζίτη, η υδροξυλική ομάδα έχει προσκολλημένη μια γλυκόζη ή μια γαλακτόζη. Σε έναν γαγγλιοζίτη, οι ολιγοσακχαριτικές αλυσίδες είναι προσκολλημένες στην υδροξυλική ομάδα.

12. (1) Ενεργοποίηση της διακυλογλυκερόλης ως CDP-DAG. (2) Ενεργοποίηση της αλκοόλης ως CDP-αλκοόλης. (3) Χρησιμοποίηση της αντίδρασης ανταλλαγής βάσης.

13. (α) CDP-διακυλογλυκερόλη· (β) CDP-αιθανολαμίνη· (γ) ακυλο-CoA· (δ) φωσφατιδυλοχολίνη· (ε) UDP-γλυκόζη ή UDP-γαλακτόζη· (στ) UDP-γαλακτόζη· (ζ) πυροφωσφορικό γερανύλιο.

14. Τέτοιες μεταλλάξεις έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς. Η ποσότητα του λιπώδους ιστού θα ελαττωθεί σημαντικά, διότι δεν μπορεί να συντεθεί διακυλογλυκερόλη. Κανονικά, η διακυλογλυκερόλη ακυλιώνεται για να σχηματιστούν τριακυλογλυκερόλες. Εάν υπήρχε ανεπαρκής δραστικότητα της φωσφατάσης του φωσφατιδικού οξέος, δεν θα σχηματίζονταν τριακυλογλυκερόλες.

15. (α) 8· (β) 4· (γ) 1· (δ) 9· (ε) 3· (στ) 10· (ζ) 5· (η) 2· (θ) 6· (ι) 7.

16. (i) Σύνθεση ενεργοποιημένων ισοπρενικών μονάδων (πυροφωσφορικό ισοπεντενύλιο), (ii) συμπύκνωση έξι ενεργοποιημένων ισοπρενικών μονάδων προς σχηματισμό σκουαλενίου, και (iii) κυκλοποίηση του σκουαλενίου προς σχηματισμό χοληστερόλης.

17. Η ποσότητα της αναγωγάσης και η δραστικότητά της ελέγχουν τη ρύθμιση της βιοσύνθεσης της χοληστερόλης. Ο μεταγραφικός έλεγχος επιτελείται από τη SREBP. Επίσης ελέγχεται η μετάφραση του mRNA της αναγωγάσης. Η ίδια η αναγωγάση μπορεί να υποστεί ρυθμιζόμενη πρωτεόλυση. Τέλος, η δραστικότητα της αναγωγάσης αναστέλλεται με φωσφορυλίωση από την κινάση της AMP όταν τα επίπεδα της ATP είναι χαμηλά.

18. (α και β) Καμία, διότι η σήμανση χάθηκε ως CO_2.

19. Το σήμα κατατεθέν αυτής της κληρονομούμενης νόσου είναι τα αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα ακόμη και σε νεαρά παιδιά. Η περίσσεια χοληστερόλης προσλαμβάνεται από τα μακροφάγα, πράγμα που τελικά έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό αθηρωματικών πλακών και καρδιοπάθεια. Υπάρχουν πολλές μεταλλάξεις που προκαλούν τη νόσο, αλλά όλες έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των υποδοχέων των LDL.

20. Οι κατηγορίες των μεταλλάξεων είναι: (1) δεν συντίθεται υποδοχέας· (2) συντίθενται υποδοχείς αλλά δεν φθάνουν στην κυτταρική μεμβράνη, διότι δεν έχουν σήματα για ενδοκυτταρική μεταφορά ή δεν αναδιπλώνονται κατάλληλα· (3) οι υποδοχείς φθάνουν στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά αποτυγχάνουν να προσδέσουν κανονικά LDL λόγω βλάβης στην επικράτεια πρόσδεσης LDL· (4) οι υποδοχείς φθάνουν στην επιφάνεια του κυττάρου και προσδένουν LDL, αλλά αποτυγχάνουν να συναθροιστούν σε καλυμμένες κοιλότητες λόγω βλάβης σε τμήματα του καρβοξυλικού τους άκρου.

21. Οι εκφράσεις «δεν σε αφορά» και «δεν μιλώ για βιοχημεία μέχρι μετά το πρωινό» είναι κατάλληλες, αλλά αγενείς και χωρίς ουσία. Μια καλύτερη απάντηση μπορεί να είναι: «Αν και είναι αλήθεια ότι η χοληστερόλη είναι μια πρόδρομη ένωση των στεροειδών ορμονών, η υπόλοιπη δήλωση υπεραπλουστεύει τα πράγματα. Η χοληστερόλη είναι συστατικό των μεμβρανών, και οι μεμβράνες ουσιαστικά ορίζουν κύτταρα, και τα κύτταρα συγκροτούν ιστούς. Αλλά είναι λάθος να πεις ότι η χοληστερόλη "φτιάχνει" κύτταρα».

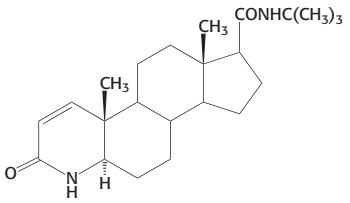
22. Οι στατίνες είναι συναγωνιστικοί αναστολείς της αναγωγάσης του HMG-CoA. Χρησιμοποιούνται ως φάρμακα για να αναστείλουν τη σύνθεση της χοληστερόλης σε ασθενείς με υψηλά επίπεδα χοληστερόλης.

23. Όχι. Η χοληστερόλη είναι απαραίτητη για τη λειτουργία των μεμβρανών και ως πρόδρομη ένωση για τα χολικά άλατα και τις στεροειδείς ορμόνες. Η παντελής απουσία της χοληστερόλης θα ήταν θανατηφόρα.

24. Απαμίνωση της κυτιδίνης σε ουριδίνη αλλάζει το CAA (Gln) σε UAA (κωδικόνιο τερματισμού).

25. Η LDL περιέχει την απολιποπρωτεΐνη B-100, η οποία προσδένεται σε έναν υποδοχέα LDL στην επιφάνεια του κυττάρου σε μια περιοχή που είναι γνωστή ως καλυμμένη κοιλότητα. Με την πρόσδεση, το σύμπλοκο εισέρχεται στο κύτταρο με ενδοκυττάρωση για να σχηματιστεί ένα ενδοκυτταρικό κυστίδιο. Το κυστίδιο χωρίζεται σε δύο διαμερίσματα. Το ένα, με τον υποδοχέα, μεταφέρεται πίσω στην κυτταρική επιφάνεια και συντήκεται με τη μεμβράνη, επιτρέποντας τη διαρκή χρήση του υποδοχέα. Το άλλο κυστίδιο συντήκεται με τα λυσοσώματα μέσα στο κύτταρο. Οι εστέρες της χοληστερόλης υδρολύονται και η ελεύθερη χοληστερόλη είναι διαθέσιμη για κυτταρική χρήση. Το πρωτεϊνικό τμήμα της LDL υδρολύεται σε ελεύθερα αμινοξέα.

26. Η καλοήθης υπερτροφία του προστάτη μπορεί να θεραπευθεί με αναστολή της 5α-αναγωγάσης. Η φιναστερίδη, το 4-αζαστεροειδές ανάλογο της διυδροτεστοστερόνης, αναστέλλει συναγωνιστικά την αναγωγάση αλλά δεν δρα στους υποδοχείς ανδρογόνων. Ασθενείς που λαμβάνουν φιναστερίδη έχουν αξιοσημείωτα χαμηλότερο επίπεδο διυδροτεστοστερόνης πλάσματος και σχεδόν κανονικό επίπεδο τεστοστερόνης. Ο προστατικός αδένας γίνεται μικρότερος, ενώ οι διεργασίες που εξαρτώνται από την τεστοστερόνη, όπως η γονιμότητα, η σεξουαλική ορμή και η μυϊκή δύναμη, δείχνουν να μην επηρεάζονται.



Φιναστερίδη

27. Ασθενείς που είναι πιο ευαίσθητοι στη δεβρισοκίνη έχουν έλλειψη ενός ηπατικού ενζύμου P450 που κωδικεύεται από ένα μέλος της υποοικογένειας *CYP*2. Αυτό το χαρακτηριστικό κληρονομείται ως ένα αυτοσωματικό υπολειπόμενο στίγμα. Η ικανότητα αποικοδόμησης άλλων φαρμάκων μπορεί να είναι μειωμένη σε ανθρώπους που υδροξυλιώνουν δεβρισοκίνη με μικρή ταχύτητα, διότι ένα μοναδικό ένζυμο P450 συνήθως τροποποιεί μια ευρεία κλίμακα υποστρωμάτων.

28. Πολλά υδρόφοβα οσμηρά μόρια απενεργοποιούνται με υδροξυλίωση. Το μοριακό οξυγόνο ενεργοποιείται από μια μονοοξυγονάση του κυτοχρώματος P450. Το NADPH λειτουργεί ως αναγωγικό μέσο. Ένα άτομο οξυγόνου του O_2 πηγαίνει στο οσμηρό υπόστρωμα, ενώ το άλλο ανάγεται σε νερό.

29. Υπενθυμίζεται ότι η διυδροτεστοστερόνη είναι κρίσιμη για την ανάπτυξη των αρσενικών χαρακτηριστικών στο έμβρυο. Εάν μια έγκυος γυναίκα επρόκειτο να εκτεθεί στο Propecia, θα αναστελλόταν η 5*α*-αναγωγάση του αρσενικού εμβρύου, γεγονός που θα είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση σοβαρών αναπτυξιακών ανωμαλιών.

30. Οι αντιδράσεις οξυγόνωσης που καταλύονται από την οικογένεια P450 επιτρέπουν μεγαλύτερη ευελιξία στις βιοσυνθέσεις. Επειδή τα φυτά δεν κινούνται, πρέπει να βασίζονται σε φυσιολογικές άμυνες, όπως τα αγκάθια, και χημικές άμυνες, όπως τα τοξικά αλκαλοειδή. Η μεγαλύτερη διάταξη ποικίλων μορίων P450 ίσως επιτρέψει ευρύτερη βιοσυνθετική ικανότητα.

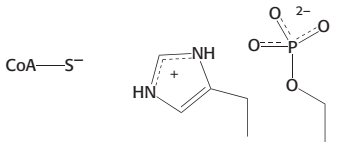
31. Η γνώση αυτή θα επιτρέψει στους κλινικούς γιατρούς να χαρακτηρίσουν την πιθανότητα ενός ασθενή να έχει αντίδραση στο φάρμακο ή να είναι ευπαθής σε χημικά επαγόμενη ασθένεια. Επίσης θα επιτρέψει μια εξατομικευμένη θεραπευτική αγωγή με φάρμακα για ασθένειες όπως ο καρκίνος.

32. Οι μέλισσες μπορεί να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητες σε περιβαλλοντικές τοξίνες, περιλαμβανομένων των φυτοφαρμάκων, διότι αυτές οι χημικές ενώσεις δεν αποτοξικώνονται εύκολα από τις μέλισσες, λόγω του ελάχιστου συστήματος P450.

33. Μια έλλειψη στην υδροξυλάση θα προκαλέσει συσσώρευση προγεστερόνης, η οποία θα μετατραπεί στη συνέχεια σε οιστραδιόλη και τεστοστερόνη.

34. Η δομή του πυρήνα ενός στεροειδούς είναι τέσσερις συντηγμένοι δακτύλιοι: τρεις δακτύλιοι κυκλοεξανίου και ένας δακτύλιος κυκλοπεντανίου. Στη βιταμίνη D, ο δακτύλιος B διασπάται από το υπεριώδες φως.

35. Το αρνητικά φορτισμένο κατάλοιπο φωσφοσερίνης αλληλεπιδρά με το θετικά φορτισμένο, πρωτονιωμένο, κατάλοιπο ιστιδίνης και μειώνει την ικανότητά του να μεταφέρει ένα πρωτόνιο στο θειολικό.



His

36. Η μεθυλική ομάδα πρώτα υδροξυλιώνεται. Η υδροξυμεθυλαμίνη εξαλείφει τη φορμαλδεΰδη για να σχηματιστεί μεθυλαμίνη.

37. Επισημαίνεται ότι ένα νουκλεοτίδιο κυτιδίνης παίζει τον ίδιο ρόλο στη σύνθεση των φωσφογλυκεριδίων όπως κάνει ένα νουκλεοτίδιο ουριδίνης στον σχηματισμό του γλυκογόνου (Υποκεφάλαιο 21.4). Σε όλες αυτές τις βιοσυνθέσεις, σχηματίζεται ένα ενεργοποιημένο ενδιάμεσο (UDP-γλυκόζη, CDP-διακυλογλυκερόλη ή CDP-αλκοόλη) από ένα φωσφορυλιωμένο υπόστρωμα (1-φωσφορική γλυκόζη, φωσφατιδικό ή φωσφορυλοαλκοόλη) και έναν τριφωσφορικό νουκλεοζίτη (UTP ή CTP). Στη συνέχεια το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο αντιδρά με μια υδροξυλομάδα (το άκρο του κολλαγόνου, την πλευρική αλυσίδα της λυσίνης ή μια διακυλογλυκερόλη).

38. Η πρόσδεση ισοπρενικών πλευρικών αλυσίδων προσδίδει υδρόφοβο χαρακτήρα. Πρωτεΐνες που έχουν υποστεί τέτοια τροποποίηση κατευθύνονται προς τις μεμβράνες.

39. Το 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-CoA είναι επίσης πρόδρομο για τη σύνθεση των κετονοσωμάτων. Αν κάπου αλλού στο σώμα χρειάζεται καύσιμο, όπως μπορεί να είναι η περίπτωση κατά τη διάρκεια νηστείας, το 3-υδροξυ-3-μεθυλογλουταρυλο-CoA μετατρέπεται στο κετονόσωμα ακετοξικό. Εάν οι ενεργειακές ανάγκες ικανοποιούνται, το ήπαρ θα συνθέσει χοληστερόλη. Υπενθυμίζεται επίσης ότι η σύνθεση της χοληστερόλης γίνεται στο κυτταρόπλασμα, ενώ τα κετονοσώματα συντίθενται στα μιτοχόνδρια.

40. Ένας τρόπος με τον οποίο μπορεί να συντεθεί η φωσφατιδυλοχολίνη είναι με την προσθήκη τριών μεθυλικών ομάδων στη φωσφατιδυλοαιθανολαμίνη. Ο δότης της μεθυλομάδας είναι μια τροποποιημένη μορφή της μεθειονίνης, η *S*-αδενοσυλομεθειονίνη ή SAM (Υποκεφάλαιο 24.2).

41. Θα μπορούσαν να συμβούν μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικεύει τον δίαυλο νατρίου, οι οποίες θα ανέστειλαν τη δράση του DDT. Εναλλακτικά, θα μπορούσε να αυξηθεί η σύνθεση των ενζύμων P450 προκειμένου να επιταχυνθεί ο μεταβολισμός του εντομοκτόνου σε ανενεργούς μεταβολίτες. Αξίζει να σημειώσουμε ότι, στην πραγματικότητα, έχουν παρατηρηθεί και οι δύο τύποι απόκρισης στα εντομοκτόνα.

42. Το κιτρικό μεταφέρεται έξω από τα μιτοχόνδρια σε περιόδους αφθονίας. Η λυάση του κιτρικού, που εξαρτάται από την ATP, παράγει ακετυλο-CoA και οξαλοξικό. Στη συνέχεια το ακετυλο-CoA μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συντεθεί χοληστερόλη.

43. (α) Δεν υπάρχει αποτέλεσμα. (β) Επειδή η ακτίνη δεν ελέγχεται από τη χοληστερόλη, η απομονωμένη ποσότητα θα πρέπει να είναι η ίδια και στις δύο πειραματικές ομάδες, καθώς μια διαφορά θα υποδήλωνε πρόβλημα στην απομόνωση του RNA. (γ) Η παρουσία της χοληστερόλης στη διατροφή ελαττώνει δραματικά την ποσότητα πρωτεΐνης της αναγωγάσης του HMG-CoA. (δ) Ένας κοινός τρόπος ρύθμισης της ποσότητας μιας πρωτεΐνης είναι η ρύθμιση της μεταγραφής, κάτι που αναμφίβολα δεν συμβαίνει εδώ. (ε) Μπορεί να έχει ανασταλεί η μετάφραση του mRNA, και η πρωτεΐνη να έχει αποικοδομηθεί ταχέως.

44. (α) Η δραστικότητα του ενζύμου από τον ασθενή GD είναι ίδια με εκείνη από το άτομο-μάρτυρα. Αυτό υποδηλώνει ότι η GD δεν προκαλείται από μια μετάλλαξη που διαταράσσει την ενζυμική δραστικότητα.

(β) Υπάρχει πολύ λιγότερη GCase στο δείγμα GD. Επειδή χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος αριθμός κυττάρων στα δύο δείγματα (αυτό επιβεβαιώνεται από τα πανομοιότυπα επίπεδα ακτίνης σε αμφότερα τα δείγματα), γνωρίζουμε ότι η διαφορά στην ποσότητα της GCase δεν οφείλεται σε διαφορετικές ποσότητες κυττάρων. Δύο πιθανές εξηγήσεις είναι ότι η μεταγραφή είναι προβληματική στο δείγμα GD ή ότι το ένζυμο στα κύτταρα GD καταστρέφεται πιο εύκολα από ό,τι στο δείγμα ελέγχου.

(γ) Όπως φαίνεται, το ένζυμο συντίθεται αλλά μετά αποικοδομείται.

(δ) Το ελάττωμα στο ένζυμο από τον άσθενή GD φαίνεται να οδηγεί σε ταχύτερη αποικοδόμηση του ενζύμου από το πρωτεάσωμα. Το γεγονός ότι η ποσότητα της GCase που υπάρχει στο δείγμα ελέγχου αυξήθηκε μετά την αναστολή του πρωτεασώματος υποδεικνύει ότι η GCase μπορεί να υποστεί ταχεία συνεχή φθορά και ανάπλαση κάτω από φυσιολογικές συνθήκες.

Κεφάλαιο 27

1. Ο (δ)

2. Οι (α), (γ) και (δ)

3. Η (β)

4. Η (γ)

5. (α)

6. Στη διάρκεια των 40 ετών που εξετάζουμε, το άτομο θα έχει καταναλώσει

40 έτη × 365 ημέρες έτος^{-1} × 8.400 kJ (2.000 kcal) ημέρα^{-1}

$= 1{,}2 \times 10^8$ kJ ($2{,}9 \times 10^7$ kcal) σε 40 έτη

Συνεπώς, στη διάρκεια των 40 ετών, το άτομο έχει καταναλώσει

$1{,}2 \times 10^8$($2{,}9 \times 10^7$ kcal)/38 kJ (9 kcal g^{-1})

$=3{,}2 \times 10^6$ g = 3.200 kg τροφής,

που ισοδυναμεί με περισσότερους από 6 τόνους!

7. 25 kg = 25.000 g = συνολική πρόσληψη βάρους

40 έτη × 365 ημέρες έτος^{-1} = 14.600 ημέρες

25.000 g/14.600 ημέρες = 1,7 g ημέρα^{-1}

που ισοδυναμεί με ένα κομματάκι βούτυρο την ημέρα. Ο BMI της γυναίκας είναι 26,5 και θεωρείται υπέρβαρη αλλά όχι παχύσαρκη.

8. Ο λιπώδης ιστός είναι πλέον γνωστό ότι αποτελεί ένα ενεργό ενδοκρινικό όργανο που εκκρίνει σηματοδοτικά μόρια, τις λεγόμενες λιποκίνες.

9. Θερμιδική ομοιόσταση είναι η κατάσταση στην οποία η ενεργειακή δαπάνη ενός οργανισμού είναι ίση με την ενεργειακή πρόσληψη.

10. Λεπτίνη και ινσουλίνη.

11. Η CCK παράγει το αίσθημα κορεσμού και διεγείρει την έκκριση πεπτικών ενζύμων από το πάγκρεας και χολικών αλάτων από τη χοληδόχο κύστη. Το GLP-1 παράγει και αυτό αίσθημα κορεσμού· επιπλέον, ενισχύει την επαγόμενη από τη γλυκόζη έκκριση ινσουλίνης από τα κύτταρα *β* του παγκρέατος.

12. Προφανώς κάτι δεν πάει καλά. Αν και η απάντηση δεν είναι γνωστή, φαίνεται ότι η πορεία σηματοδότησης της λεπτίνης αναστέλλεται από καταστολείς της σηματοδότησης κυτταροκινών, που είναι οι ρυθμιστικές πρωτεΐνες.

13. (α): 1,2· (β): 6· (γ): 3,4· (δ): 3,4· (ε): 3· (στ): 6· (ζ): 5· (η): 5· (θ): 5.

14. Η φωσφορυλίωση της γλυκόζης της τροφής μετά την είσοδό της στο ήπαρ, η γλυκονεογένεση και η διάσπαση του γλυκογόνου.

15. Ο διαβήτης τύπου 1 οφείλεται στην αυτοάνοση καταστροφή των κυττάρων του παγκρέατος που παράγουν ινσουλίνη. Ο διαβήτης τύπου 1 επίσης ονομάζεται ινσουλινοεξαρτώμενος διότι τα προσβεβλημένα άτομα για να επιβιώσουν χρειάζονται ινσουλίνη. Ο διαβήτης τύπου 2 χαρακτηρίζεται από την αντίσταση στην ινσουλίνη. Ινσουλίνη παράγεται, αλλά οι ιστοί που πρέπει να αποκριθούν στην ινσουλίνη, όπως οι μύες, δεν το κάνουν.

16. Η λεπτίνη διεγείρει πορείες που έχουν διαταραχθεί στον διαβήτη. Παραδείγματος χάριν, η λεπτίνη διεγείρει την οξείδωση των λιπαρών οξέων, αναστέλλει τη σύνθεση τριακυλογλυκερολών και αυξάνει την ευαισθησία των μυών και του ήπατος στην ινσουλίνη.

17. (α) Ένα watt ισούται με 1 joule ανά s (0,239 cal ανά s). Έτσι, 70 watt ισοδυναμούν με 0,07 kJ/s ή 0,017 kcal/s.

(β) Ένα watt είναι ρεύμα 1 ampere (A) διά μέσου πεδίου διαφοράς δυναμικού 1 volt (V). Χάριν απλότητας, ας θεωρήσουμε ότι όλα τα ηλεκτρόνια που ρέουν είναι από το NADH προς το O_2 (μια διαφορά δυναμικού 1,14 volt). Έτσι, το ρεύμα είναι 61,4 A, το οποίο αντιστοιχεί σε $3{,}86 \times 10^{20}$ ηλεκτρόνια ανά s (1 ampere = 1 coulomb s^{-1} = $6{,}28 \times 10^{18}$ φορτία s^{-1}).

(γ) Παράγονται περίπου 2,5 μόρια ATP ανά NADH που οξειδώνεται (δύο ηλεκτρόνια). Έτσι, παράγεται ένα μόριο ATP ανά 0,8 ηλεκτρόνια που μεταφέρονται. Ως εκ τούτου, η ροή $3{,}86 \times 10^{20}$ ηλεκτρονίων ανά s οδηγεί στη δημιουργία $4{,}83 \times 10^{20}$ μορίων ATP ανά s, ή 0,80 mmol s^{-1}.

(δ) Το μοριακό βάρος της ATP είναι 507. Το συνολικό περιεχόμενο του σώματος σε ATP των 50 g είναι ίσο με 0,099 mol. Έτσι, η ATP ανακυκλώνεται περίπου μία φορά ανά 125 δευτερόλεπτα όταν το σώμα είναι σε ηρεμία.

18. (α) Η στοιχειομετρία για την πλήρη οξείδωση της γλυκόζης είναι

$$C_6H_{12}O_6 + 6\ O_2 \longrightarrow 6\ CO_2 + 6\ H_2O$$

και εκείνη της τριπαλμιτοϋλογλυκερόλης είναι

$$C_{51}H_{98}O_2 + 72{,}5\ O_2 \longrightarrow 51\ CO_2 + 49\ H_2O$$

Άρα, η τιμή του ΑΠ είναι 1,0 και 0,703 αντίστοιχα.

(β) Η τιμή του ΑΠ αποκαλύπτει τη σχετική χρήση των υδατανθράκων και των λιπών ως καύσιμων μορίων. Το ΑΠ ενός μαραθωνοδρόμου κατά τη διάρκεια του αγώνα συνήθως μειώνεται από 0,97 σε 0,77. Η μείωση του ΑΠ δείχνει την αλλαγή στα καύσιμα από υδατάνθρακες σε λίπη.

19. Ένα γραμμάριο γλυκόζης (ΜΒ 180,2) ισούται με 5,55 mmol της ουσίας, και ένα γραμμάριο τριπαλμιτοϋλογλυκερόλης (ΜΒ 807,3) ισούται με 1,24 mmol της ουσίας αυτής. Οι στοιχειομετρίες των δύο αντιδράσεων πλήρους οξείδωσης (βλ.

άσκηση 18) δείχνουν ότι ανά mol γλυκόζης παράγονται 6 mol νερού, ενώ ανά mol τριπαλμιτοϋλογλυκερόλης παράγονται 49 mol νερού. Άρα, οι αποδόσεις σε H_2O κάθε γραμμαρίου καύσιμου μορίου είναι 33,3 mmol (0,6 g) για τη γλυκόζη και 60,8 mmol (1,09 g) για την τριπαλμιτοϋλογλυκερόλη. Συνεπώς, η πλήρης οξείδωση αυτού του λιπιδίου αποδίδει 1,82 φορές περισσότερο νερό από ό,τι η αντίστοιχη της γλυκόζης. Ένα άλλο πλεονέκτημα των τριακυλογλυκερολών είναι ότι αποθηκεύονται ουσιαστικά άνυδρες, ενώ η γλυκόζη αποθηκεύεται ως γλυκογόνο, ένα πολύ ενυδατωμένο πολυμερές. Αν ο ύβος (καμπούρα) αποτελείτο κυρίως από γλυκογόνο, θα ήταν ένα ασήκωτο βάρος για την καμήλα.

20. Ο κύκλος ασιτίας-σίτισης είναι ο νυχτερινός ορμονικός κύκλος που βιώνουν οι άνθρωποι κατά τη διάρκεια του ύπνου και κατά το φαγητό. Ο κύκλος διατηρεί επαρκείς ποσότητες γλυκόζης αίματος. Το τμήμα της ασιτίας –ο ύπνος– χαρακτηρίζεται από αυξημένη έκκριση γλυκαγόνης και ελαττωμένη έκκριση ινσουλίνης. Μετά από ένα γεύμα, πέφτει η συγκέντρωση της γλυκαγόνης και αυξάνεται η συγκέντρωση της ινσουλίνης.

21. Η αιθανόλη οξειδώνεται από την αλκοολική αφυδρογονάση για να παραχθεί ακεταλδεΰδη, η οποία στη συνέχεια οξειδώνεται σε οξικό. Επίσης, η αιθανόλη μεταβολίζεται σε ακεταλδεΰδη από τα ένζυμα P450, με την επακόλουθη εξάντληση του NADPH.

22. Πρώτον, η ανάπτυξη του λιπαρού ήπατος οφείλεται στις αυξημένες ποσότητες NADH που αναστέλλουν την οξείδωση των λιπαρών οξέων και διεγείρουν τη σύνθεσή τους. Η αιθανόλη αλλάζει την έκφραση των γονιδίων, διεγείροντας τη σύνθεση των λιπαρών οξέων και αναστέλλοντας την οξείδωσή τους. Δεύτερον, η αλκοολική ηπατίτιδα αρχίζει λόγω της οξειδωτικής βλάβης και της βλάβης που οφείλεται στην περίσσεια ακεταλδεΰδης που οδηγεί στον κυτταρικό θάνατο. Τέλος, σχηματίζονται ινώδεις ιστοί, που δημιουργούν ουλές που βλάπτουν τη ροή του αίματος και τη βιοχημική λειτουργία. Η αμμωνία δεν μπορεί να μετατραπεί σε ουρία, και η τοξικότητά της οδηγεί σε κώμα και θάνατο.

23. Ένας τυπικός καρπός της μακαντάμια (καρυδιά Αυστραλίας) έχει μάζα περίπου 2 g. Επειδή αποτελείται κυρίως από λίπη (~37 kJ g^{-1}, ~9 kcal g^{-1}), ένας καρπός έχει θερμιδική αξία περίπου 75 kJ (18 kcal). Η κατανάλωση 10 καρπών έχει ως αποτέλεσμα την πρόσληψη περίπου 753 kJ (180 kcal). Όπως εξηγήσαμε στην απάντηση της άσκησης 12, η ισχύς 1 W αντιστοιχεί σε παραγωγή ενέργειας σε 1 J s^{-1} (0,239 cal s^{-1}), και έτσι η κατανάλωση ισχύος 400 W στο τρέξιμο απαιτεί 0,4 kJ s^{-1} (0,0956 kcal s^{-1}). Συνεπώς, ένα άτομο για να ξοδέψει τις θερμίδες που πήρε από τα 10 καρύδια θα πρέπει να τρέξει 1.882 s ή περίπου 31 min.

24. Το υψηλό επίπεδο γλυκόζης στο αίμα προκαλεί την έκκριση ινσουλίνης, η οποία διεγείρει την απομάκρυνση της γλυκόζης από το αίμα για τη σύνθεση γλυκογόνου και τριακυλογλυκερολών. Το υψηλό επίπεδο ινσουλίνης θα εμποδίσει την κινητοποίηση των αποθεμάτων καυσίμων κατά τη διάρκεια του μαραθωνίου.

25. Έλλειψη λιπώδους ιστού οδηγεί σε συσσώρευση λίπους στους μυς, με ανάπτυξη αντίστασης στην ινσουλίνη. Το πείραμα δείχνει ότι οι λιποκίνες που εκκρίνονται από τον λιπώδη ιστό, (εδώ η λεπτίνη), κατά κάποιον τρόπο διευκολύνουν τη δράση της ινσουλίνης στους μυς.

26. Με μια τέτοια μετάλλαξη θα αυξανόταν η φωσφορυλίωση του υποδοχέα της ινσουλίνης και του IRS στους μυς και θα βελτιωνόταν η ευαισθησία στην ινσουλίνη. Πράγματι, η PTP1B είναι ένας ελκυστικός θεραπευτικός στόχος για τον διαβήτη τύπου 2.

27. Η κινητοποίηση των λιπιδίων μπορεί να γίνει τόσο γρήγορα ώστε να υπερβεί την ικανότητα του ήπατος να οξειδώσει τα λιπαρά οξέα ή να τα μετατρέψει σε κετονοσώματα. Η περίσσεια επανεστεροποιείται και απελευθερώνεται στο αίμα ως VLDL.

28. Ένας από τους ρόλους του ήπατος είναι να παρέχει γλυκόζη στους υπόλοιπους ιστούς του σώματος. Στο ήπαρ η γλυκόζη δεν χρησιμοποιείται για παραγωγή ενέργειας αλλά για βιοσύνθεση. Συνεπώς, παρουσία γλυκαγόνης σταματά η γλυκόλυση στο ήπαρ ώστε να απελευθερωθεί γλυκόζη στο αίμα.

29. Ο κύκλος της ουρίας και η γλυκονεογένεση.

30. (α) Η ινσουλίνη αναστέλλει τη χρήση λιπιδίων.

(β) Η ινσουλίνη διεγείρει τη σύνθεση πρωτεϊνών, αλλά το διαιτολόγιο των παιδιών δεν περιέχει αρκετά αμινοξέα. Επιπλέον, η ινσουλίνη αναστέλλει την αποικοδόμηση των πρωτεϊνών. Συνεπώς, δεν μπορούν να αποικοδομηθούν μυϊκές πρωτεΐνες για να χρησιμοποιηθούν στη σύνθεση απαραίτητων πρωτεϊνών.

(γ) Επειδή δεν γίνεται σύνθεση πρωτεϊνών, η ωσμωμοριακότητα του αίματος είναι πολύ χαμηλή. Συνεπώς, μια ποσότητα νερού φεύγει από το αίμα. Μια πολύ σημαντική πρωτεΐνη για την ωσμωμοριακότητα είναι η λευκωματίνη.

31. Κατά τη διάρκεια επίπονης άσκησης, οι μύες μετατρέπουν τη γλυκόζη σε πυροσταφυλικό μέσω της γλυκόλυσης. Μέρος από το πυροσταφυλικό υπόκειται σε επεξεργασία μέσω της κυτταρικής αναπνοής. Ωστόσο, μερικό απ' αυτό μετατρέπεται σε γαλακτικό και απελευθερώνεται μέσα στο αίμα. Το ήπαρ προσλαμβάνει το γαλακτικό και το μετατρέπει σε γλυκόζη μέσω της γλυκονεογένεσης. Οι μύες μπορούν να επεξεργάζονται αερόβια τους ανθρακικούς σκελετούς των αμινοξέων με διακλαδισμένη αλυσίδα. Τα άζωτα αυτών των αμινοξέων μεταφέρονται στο πυροσταφυλικό για να σχηματιστεί αλανίνη, η οποία απελευθερώνεται μέσα στο αίμα και προσλαμβάνεται από το ήπαρ. Μετά την τρανσαμίνωση της αμινομάδας στο *α*-κετογλουταρικό, το προκύπτον πυροσταφυλικό μετατρέπεται σε γλυκόζη. Τελικά, μπορεί να κινητοποιηθεί το μυϊκό γλυκογόνο, και η γλυκόζη που απελευθερώνεται μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τους μυς.

32. Αυτή η μετατροπή επιτρέπει στους μυς να λειτουργούν αναεροβίως. Το NAD^+ αναγεννάται όταν το πυροσταφυλικό ανάγεται σε γαλακτικό, και έτσι κατά τη διάρκεια επίπονης άσκησης μπορεί να εξάγεται ενέργεια συνεχώς από γλυκόζη. Το ήπαρ μετατρέπει το γαλακτικό σε γλυκόζη.

33. Λιπαρά οξέα και γλυκόζη αντίστοιχα.

34. Αυτή η πρακτική ονομάζεται φόρτωση υδατανθράκων. Η εξάντληση των αποθηκών γλυκογόνου, αρχικά, θα είναι αφορμή για τους μυς να συνθέσουν μεγάλες ποσότητες γλυκογόνου, όταν προμηθεύονται υδατάνθρακες με τη διατροφή, και αυτό θα οδηγήσει στην υπερπλήρωση των αποθηκών γλυκογόνου.

35. Η κατανάλωση οξυγόνου στο τέλος της άσκησης χρησιμοποιείται για την αναπλήρωση της ATP και της φωσφορικής κρεατίνης, και για την οξείδωση του τυχόν γαλακτικού που έχει παραχθεί.

36. Το οξυγόνο χρησιμοποιείται στην οξειδωτική φωσφορυλίωση για την επανασύνθεση ATP και φωσφορικής κρεατίνης. Το ήπαρ μετατρέπει το γαλακτικό που απελευθερώνεται από τους μυς σε γλυκόζη. Το αίμα πρέπει να κυκλοφορήσει ώστε η θερμοκρασία του σώματος να επανέλθει σε φυσιολογικά επίπεδα, και έτσι η καρδιά δεν μπορεί να επανέλθει αμέσως σε ρυθμούς ηρεμίας. Η αιμοσφαιρίνη πρέπει να επανοξυγονωθεί ώστε να αναπληρωθεί το οξυγόνο που χρησιμοποιήθηκε κατά την άσκηση. Οι μύες οι οποίοι στηρίζουν την αναπνοή πρέπει να συνεχίσουν να εργάζονται, ενώ εκείνοι που στήριξαν την άσκηση επανέρχονται σε κατάσταση ηρεμίας. Στην ουσία, όλα τα βιοχημικά συστήματα που είχαν ενεργοποιηθεί κατά την εντατική άσκηση χρειάζονται περισσότερο οξυγόνο για να επανέλθουν σε κατάσταση ηρεμίας.

37. Η αιθανόλη μπορεί να αντικαταστήσει μόρια ύδατος τα οποία σχηματίζουν δεσμούς υδρογόνου σε πρωτεΐνες και επιφάνειες μεμβρανών. Αυτή η αλλαγή της κατάστασης ενυδάτωσης των πρωτεϊνών αλλάζει τη στερεοδιάταξή τους και συνεπώς τη λειτουργία τους. Η αιθανόλη μπορεί επίσης να αλλάξει τη στοίχιση των φωσφολιπιδίων στις μεμβράνες. Οι δύο αυτές δράσεις δείχνουν ότι οι ενσωματωμένες μεμβρανικές πρωτεΐνες είναι πολύ ευαίσθητες στην αιθανόλη, κάτι που ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα.

38. Τα μυϊκά κύτταρα τύπου Ι θα είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια, ενώ εκείνα τύπου ΙΙ θα έχουν λίγα μιτοχόνδρια.

39. (α) Σε αυτόν τον αγώνα καταναλώνονται περίπου 8.380 kg ATP. (β) Ο ποδηλάτης θα χρειαζόταν περίπου 1.260.000 δολάρια να ολοκληρώσει τον αγώνα. Ο νικητής του Γύρου της Γαλλίας κερδίζει ως έπαθλο 600.000 δολ. ΗΠΑ περίπου, που δεν αρκούν για να πληρώσει την ATP.

40. Η άσκηση αυξάνει πάρα πολύ τις ανάγκες των μυϊκών κυττάρων για ATP. Για να αντιμετωπιστούν πιο αποτελεσματικά αυτές οι ανάγκες, συντίθενται περισσότερα μιτοχόνδρια.

41. Η δραστικότητα της AMPK αυξάνει καθώς χρησιμοποιείται η ATP για τη συστολή των μυών. Η AMPK απενεργοποιεί την καρβοξυλάση 1 του ακετυλο-CoA. Θυμηθείτε ότι το μηλονυλο-CoA, το προϊόν της καρβοξυλάσης 1 του ακετυλο-CoA, αναστέλλει τη μεταφορά των λιπαρών οξέων μέσα στα μιτοχόνδρια. Η μείωση στο μυϊκό μηλονυλο-CoA επιτρέπει την οξείδωση των λιπαρών οξέων στους μυς.

42. Μετά τις πρώτες αρκετές ημέρες ασιτίας, οι περισσότεροι ιστοί χρησιμοποιούν λιπαρά οξέα. Τα κετονοσώματα παρέχουν ένα μεγάλο μέρος της ενέργειας για τον εγκέφαλο, ελαττώνοντας έτσι τις απαιτήσεις σε γλυκόζη. Η αναλογία χαμηλής ινσουλίνης/υψηλής γλυκαγόνης διεγείρει τη λιπόλυση και τη γλυκονεογένεση. Ωστόσο, η γλυκονεογένεση δεν θα συμβεί, επειδή η αύξηση στην οξείδωση των λιπαρών οξέων αυξάνει το ακετυλο-CoA και το NADH. Η υψηλή συγκέντρωση NADH αναστέλλει τον κύκλο TCA, καθώς και τη γλυκονεογένεση. Το ακετυλο-CoA σχηματίζει κετονοσώματα.

43. (α) Η αύξηση σε όλες τις αναλογίες οφείλεται στον κορεσμό NADH που προκαλείται από τον μεταβολισμό του αλκοόλ. (β) Οι αυξημένες ποσότητες γαλακτικού και D-3-υδροξυβουτυρικού που απελευθερώνονται στο αίμα ευθύνονται για την οξέωση. (γ) Η κατανάλωση αλκοόλ με άδειο στομάχι υποδηλώνει ότι οι αποθήκες γλυκογόνου είναι χαμηλές. Λόγω του κορεσμού NADH, δεν μπορεί να συμβεί γλυκονεογένεση. Κατά συνέπεια, προκύπτει υπογλυκαιμία. Ένα άτομο το οποίο έχει λάβει επαρκή ποσότητα τροφής προτού πιει, θα έχει στο αίμα του γλυκόζη που προέρχεται από το γεύμα, και άρα δεν θα εμφανίσει υπογλυκαιμία.

44. Εάν παρέχεται συνεχώς γλυκόζη, ακόμη και σε μικρές ποσότητες, ο εγκέφαλος θα τη χρησιμοποιήσει ως καύσιμο αντί να προσαρμοστεί στη χρήση των κετονοσωμάτων. Κατά τη νηστεία, προκειμένου να καλυφθούν οι ανάγκες του εγκεφάλου σε γλυκόζη, διασπώνται οι μυϊκές πρωτεΐνες. Αυτή η πρωτεϊνική αποικοδόμηση οδηγεί σε οργανική ανεπάρκεια ταχύτερα από ό,τι εάν ο εγκέφαλος είχε προσαρμοστεί στη χρήση κετονοσωμάτων.

45. Η ανικανότητα των μιτοχονδρίων των μυών να επεξεργαστούν όλα τα λιπαρά οξέα που παράγονται από την υπερβολική διατροφή οδηγεί σε περίσσεια διακυλογλυκερολών και κεραμιδίου στο κυτταρόπλασμα των μυϊκών κυττάρων. Αυτά τα μόρια, που είναι δεύτεροι αγγελιαφόροι, ενεργοποιούν ένζυμα τα οποία προξενούν βλάβη στη σηματοδότηση από ινσουλίνη.

46. Και οι δύο καταστάσεις οφείλονται σε ανεπάρκεια θειαμίνης (βιταμίνη B1). Η θειαμίνη, η οποία ενίοτε αποκαλείται και ανευρίνη, είναι κυρίως απαραίτητη για την ορθή λειτουργία της αφυδρογονάσης του πυροσταφυλικού.

47. Το παιδί παρουσιάζει έλλειψη βιταμίνης C, με άλλα λόγια πάσχει από σκορβούτο. Ευτυχώς πρόκειται για μια κατάσταση που διορθώνεται εύκολα.

48. (α) Τα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγουν πάντα γαλακτικό, και οι μυϊκές ίνες τύπου ΙΙ (Άσκηση 38) παράγουν επίσης μεγάλες ποσότητες γαλακτικού.

(β) Σ' αυτό το σημείο, ο αθλητής αρχίζει να περνά σε αναερόβια άσκηση, κατά την οποία η περισσότερη ενέργεια παράγεται από αναερόβια γλυκόλυση.

(γ) Ο ουδός γαλακτικού είναι ουσιαστικά το σημείο στο οποίο ο αθλητής αλλάζει από την αερόβια άσκηση (η οποία μπορεί να γίνει για παρατεταμένες περιόδους) στην αναερόβια άσκηση, δηλαδή το σπριντ (που μπορεί να γίνει για μικρές χρονικές περιόδους). Το σκεπτικό είναι να τρέξει στο όριο της αερόβιας ικανότητάς του μέχρι να δει τη γραμμή του τερματισμού και μετά να αλλάξει σε αναερόβια.

(δ) Η προπόνηση αυξάνει την ποσότητα των αιμοφόρων αγγείων και τον αριθμό των μυϊκών μιτοχονδρίων. Μαζί, αυξάνουν την ικανότητα αερόβιας επεξεργασίας της γλυκόζης. Συνεπώς, μπορεί να δαπανηθεί μεγαλύτερη προσπάθεια προτού γίνει η αλλαγή σε αναερόβια παραγωγή ενέργειας.

49. Θεωρήστε τη γραφική παράσταση της παραγωγής γαλακτικού ως συνάρτηση της προσπάθειας, που απεικονίζεται στην Άσκηση 48. Για έναν αθλητή που τρέχει στον ουδό του γαλακτικού του ή ακριβώς κάτω από αυτόν, η τιμή RQ θα είναι 1. Καθώς βλέπει τη γραμμή του τερματισμού, ο αθλητής αυξάνει τον δρασκελισμό του έτσι που, εκτός από την αερόβια επεξεργασία της γλυκόζης, τώρα πραγματοποιεί και επεξεργασία της γλυκόζης σε γαλακτικό οξύ. Με άλλα λόγια, ξεκινά να τρέχει

πάνω από τον ουδό του γαλακτικού του. Το γαλακτικό οξύ που απελευθερώνεται στο αίμα θα ιονιστεί

$$CH_3CH(OH)COOH \text{ (Γαλακτικό οξύ)} \rightleftharpoons CH_3CH(OH)COO^- + H^+$$

Η αύξηση στα H^+ θα αλλάξει το ρυθμιστικό σύστημα του αίματος, οδηγώντας στον σχηματισμό ανθρακικού οξέος

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \text{ (Ανθρακικό οξύ)}$$

Το ανθρακικό οξύ θα διασπαστεί σε νερό και διοξείδιο του άνθρακα

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons CO_2 + H_2O$$

Αυτό το διοξείδιο του άνθρακα θα υπερκαλύψει το διοξείδιο του άνθρακα που παράγεται από την αερόβια καύση της γλυκόζης, οδηγώντας σε RQ > 1.

50. Η αύξηση της ATP που προκύπτει από την επεξεργασία της γλυκόζης στα κύτταρα *β* κλείνει έναν δίαυλο καλίου. Το κλείσιμο αυτού του διαύλου αλλάζει τη διαφορά δυναμικού εκατέρωθεν της κυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που επιφέρει άνοιγμα ενός διαύλου ασβεστίου. Η εισροή ασβεστίου προκαλεί τη σύντηξη των εκκριτικών κυστιδίων που περιέχουν ινσουλίνη με την κυτταρική μεμβράνη, οδηγώντας σε απελευθέρωση της ινσουλίνης.

Κεφάλαιο 28

1. (α) Πριν· (β) μετά· (γ) μετά· (δ) μετά· (ε) πριν· (στ) μετά.

2. (α) Ναι· (β) ναι· (γ) όχι (MB > 600).

3. Αν τα προγράμματα λογισμικού μπορούσαν να υπολογίσουν τιμές log(*P*), με βάση τις χημικές δομές, τότε ο απαιτούμενος εργαστηριακός χρόνος για την ανάπτυξη ενός φαρμάκου θα μπορούσε να είναι συντομότερος. Ο προσδιορισμός της σχετικής διαλυτότητας των υποψήφιων φαρμακευτικών προϊόντων που επιτρέπει στην κάθε χημική ένωση να ισορροπήσει μεταξύ νερού και μιας οργανικής φάσης δεν θα ήταν πλέον αναγκαίος.

4. Η *N*-ακετυλοκυστεΐνη πιθανόν θα συζευχθεί σε μερικά μόρια *N*-ακετυλο-*π*-βενζοκινολο-ιμίνης τα οποία παράγονται από τον μεταβολισμό της ακεταμινοφαίνης, εμποδίζοντας έτσι την εξάντληση της γλουταθειόνης του ήπατος.

5. Στη φάση 1 των κλινικών δοκιμών, είναι εγγεγραμμένοι περίπου 10 έως 100 υγιείς εθελοντές σε μια μελέτη που έχει σχεδιαστεί να αξιολογήσει την ασφάλεια του υποψήφιου φαρμάκου. Αντιθέτως, στη φάση 2 των κλινικών δοκιμών εγγράφεται μεγαλύτερος αριθμός ατόμων. Επιπλέον, αυτά τα άτομα μπορεί να επωφεληθούν από τη χορήγηση του φαρμάκου. Στη φάση 2 των κλινικών δοκιμών, μπορούν να αξιολογηθούν η αποτελεσματικότητα, η δοσολογία και η ασφάλεια.

6. Η πρόσδεση άλλων φαρμάκων στη λευκωματίνη θα μπορούσε να προκαλέσει την απελευθέρωση επιπλέον κουμαδίνης. (Η λευκωματίνη είναι ένας γενικός φορέας για υδρόφοβα μόρια.)

7. Ένα φάρμακο το οποίο αναστέλλει ένα ένζυμο P450 μπορεί να επηρεάζει σημαντικά τη διάθεση ενός άλλου φαρμάκου το οποίο μεταβολίζεται από το ίδιο ένζυμο. Εάν για τη δοσολογία δεν λαμβάνεται υπ' όψιν αυτή η αναστολή του μεταβολισμού, το δεύτερο φάρμακο μπορεί να φθάσει σε πολύ υψηλά, και μερικές φορές τοξικά, επίπεδα στο αίμα.

8. Σε αντίθεση με τη συναγωνιστική αναστολή, η μη συναγωνιστική αναστολή δεν μπορεί να ξεπεραστεί με επιπρόσθετο υπόστρωμα. Ως εκ τούτου, ένα φάρμακο που δρα με έναν μη συναγωνιστικό μηχανισμό δεν θα επηρεαστεί από την αλλαγή στο επίπεδο του φυσιολογικού υποστρώματος.

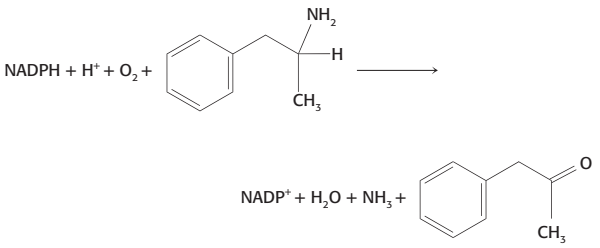
9. Ένας αναστολέας της πρωτεΐνης MDR θα μπορούσε να εμποδίσει την εκροή ενός χημειοθεραπευτικού φαρμάκου από τα κύτταρα του όγκου. Ως εκ τούτου, αυτός ο τύπος αναστολέα θα μπορούσε να είναι χρήσιμος με το να αποτρέπει την αντίσταση στην καρκινική χημειοθεραπεία.

10. Παράγοντες που αναστέλλουν ένα ή περισσότερα ένζυμα της γλυκολυτικής πορείας θα μπορούσαν να δράσουν στερώντας ενέργεια από τα τρυπανοσώματα και έτσι να είναι χρήσιμοι για τη θεραπεία της ασθένειας του ύπνου. Μια δυσκολία είναι το ότι θα ανασταλεί επίσης και η γλυκόλυση στα κύτταρα του ξενιστή.

11. Η ιματινίμπη είναι ένας αναστολέας της κινάσης Bcr-Alb, μια μεταλλαγμένη κινάση παρούσα μόνο σε καρκινικά κύτταρα τα οποία έχουν υποστεί μια μετατόπιση μεταξύ των χρωμοσωμάτων 9 και 22 (βλ. Εικόνα 14.34). Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ιματινίμπη, μπορούμε να βρούμε την αλληλουχία του DNA των καρκινικών κυττάρων και να προσδιορίσουμε (α) αν έχει λάβει χώρα η μετατόπιση και (β) αν η αλληλουχία *BCR-ABL* φέρει οποιεσδήποτε μεταλλάξεις που θα καταστήσουν την κινάση ανθεκτική στην ιματινίμπη. Εάν δεν έχει λάβει χώρα η μετατόπιση ή το γονίδιο φέρει μεταλλάξεις αντοχής, η ιματινίμπη πιθανώς δεν θα είναι μια αποτελεσματική θεραπεία για τον ασθενή που φέρει αυτό τον συγκεκριμένο όγκο.

12. Η σιλδεναφίλη αυξάνει τα επίπεδα της cGMP με το να αναστέλλει τη διάσπαση, που καταλύεται από τη φωσφοδιεστεράση, της cGMP σε GMP. Επίσης, τα ενδοκυτταρικά επίπεδα της cGMP μπορούν να αυξηθούν με το να ενεργοποιηθεί η σύνθεσή της. Αυτή η ενεργοποίηση μπορεί να επιτευχθεί με τη χρησιμοποίηση δοτών NO (όπως το νιτροπρωσσικό νάτριο και η νιτρογλυκερόλη) ή χημικών ενώσεων που ενεργοποιούν τη δραστικότητα της γουανυλικής κυκλάσης. Υποψήφια φάρμακα που δρουν με τον τελευταίο μηχανισμό είναι προς το παρόν σε κλινικές δοκιμές.

13. Ένας λογικός μηχανισμός θα ήταν μια οξειδωτική απαμίνωση ακολουθώντας έναν συνολικό μηχανισμό παρόμοιο με εκείνον της Εικόνας 28.10, με απελευθέρωση αμμωνίας.



14. $K_I \approx 0{,}3$ nM. $IC_{50} \approx 2{,}0$ nM. Ναι, η ένωση A θα πρέπει να είναι αποτελεσματική όταν λαμβάνεται από το στόμα διότι η συγκέντρωση 400 nM είναι πολύ υψηλότερη από τις υπολογισμένες τιμές της K_I και της IC_{50}.

Κεφάλαιο 29

1. Η DNA πολυμεράση I χρησιμοποιεί τριφωσφορικά δεοξυριβονουκλεοτίδια· το πυροφωσφορικό αποτελεί την απερχόμενη ομάδα. Η DNA λιγάση (δεσμάση) χρησιμοποιεί το DNA-αδενυλικό (την AMP συνδεδεμένη με την 5′-φωσφορική ομάδα) ως συμμέτοχο της αντίδρασης· η AMP είναι η απερχόμενη ομάδα. Η τοποϊσομεράση I χρησιμοποιεί ένα ενδιάμεσο DNA-τυροσυλο-καταλοίπου (η 5′-φωσφορική ομάδα συνδεδεμένη με φαινολική υδροξυλική ομάδα)· το κατάλοιπο τυροσίνης του ενζύμου είναι η απερχόμενη ομάδα.

2. Η θετική υπερσπείρωση ανθίσταται στην εκτύλιξη του DNA. Η θερμοκρασία τήξης του DNA αυξάνεται καθώς οδεύει από την αρνητική υπερσπείρωση προς χαλαρή στερεοδιάταξη, και τέλος προς θετική υπερσπείρωση. Πιθανώς, η θετική υπερσπείρωση συνιστά μια προσαρμογή σε υψηλές θερμοκρασίες.

3. Τα νουκλεοτίδια τα οποία χρησιμοποιούνται για τη σύνθεση του DNA έχουν την τριφωσφορική ομάδα προσδεμένη στην 5′-υδροξυλομάδα και ελεύθερες τις 3′-υδροξυλομάδες. Τέτοια νουκλεοτίδια μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη σύνθεση του DNA μόνο στην κατεύθυνση 5′ προς 3′.

4. Η αντιγραφή του DNA απαιτεί την ύπαρξη εκκινητών από RNA. Χωρίς την ύπαρξη των κατάλληλων ριβονουκλεοτιδίων, δεν θα μπορούσαν να συντεθούν τέτοιοι εκκινητές.

5. Η στενή επαφή εμποδίζει την ενσωμάτωση των ριβονουκλεοτιδίων και όχι των 2′-δεοξυριβονουκλεοτιδίων.

6. (α) 96,2 στροφές ανά δευτερόλεπτο (1.000 νουκλεοτίδια ανά δευτερόλεπτο διαιρούμενο διά 10,4 νουκλεοτίδια ανά στροφή για το B-DNA δίνει 96,2 rps). (β) 0,34 μm/s (1.000 νουκλεοτίδια ανά δευτερόλεπτο αντιστοιχεί σε 3.400 Å/s, επειδή η αξονική απόσταση μεταξύ νουκλεοτιδίων στο B-DNA είναι 3,4 Å).

7. Διότι τελικά το DNA θα τυλιγόταν τόσο σφιχτά, ώστε η μετακίνηση του συμπλόκου της αντιγραφής θα ήταν ενεργειακά αδύνατη.

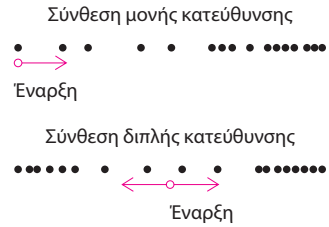
8. Ο αριθμός συνδέσεων $Lk = Tw + Wr = 48 + 3 = 51$. Εάν $Tw = 50$, τότε $Wr = 1$.

9. Ένα χαρακτηριστικό των περισσότερων καρκινικών κυττάρων είναι η ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση, η οποία απαιτεί αντιγραφή του DNA. Εάν η τελομεράση δεν ενεργοποιούνταν, τα χρωμοσώματα θα μίκραιναν διαρκώς μέχρι που θα γίνονταν μη λειτουργικά, οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο.

10. Όχι.

11. Επωάστε το DNA για μικρό χρονικό διάστημα με μια ενδονουκλεάση, ώστε κάθε κλώνος να αποκτήσει σποραδικά εγκοπές (nicks). Προσθέστε την πολυμεράση μαζί με ραδιενεργά dNTP. Στις θέσεις των διασπασμένων δεσμών, ή εγκοπές, η πολυμεράση θα αποικοδομήσει την υπάρχουσα αλυσίδα με τη δράση εξωνουκλεάσης 5′ ⟶ 3′ και θα την αντικαταστήσει με ένα ραδιενεργό συμπληρωματικό αντίγραφο, χρησιμοποιώντας τη δραστικότητα πολυμεράσης, που επίσης διαθέτει. Αυτό το σχήμα αντίδρασης αναφέρεται ως *μετακίνηση εγκοπής* (nick translation), επειδή η εγκοπή μετακινείται κατά μήκος του μορίου DNA χωρίς ποτέ να κλείνει.

12. Εάν η αντιγραφή ήταν μονής κατεύθυνσης, θα βλέπαμε ίχνη γραμμών με αραιή πυκνότητα κηλίδων στο ένα άκρο του αποτυπώματος της αυτοραδιογραφίας και ίχνη με υψηλή πυκνότητα κηλίδων στο άλλο άκρο. Αντιθέτως, εάν η αντιγραφή ήταν διπλής κατεύθυνσης, τα ίχνη των γραμμών θα εμφάνιζαν αραιή πυκνότητα κηλίδων στη μέση, όπως φαίνεται στο ακόλουθο διάγραμμα. Για την *E. coli*, τα ίχνη των κηλίδων είναι πυκνότερα στα δύο άκρα και αραιότερα στη μέση, γεγονός που δείχνει ότι η αντιγραφή είναι διπλής κατεύθυνσης.



13. Pro (CCC), Ser (UCC), Leu (CUC) και Phe (UUC). Εναλλακτικά, η τελευταία βάση κάθε ενός από αυτά τα κωδικόνια θα μπορούσε να είναι U.

14. Παρεμποδίζονται οι δυνητικά καταστρεπτικές παράπλευρες αντιδράσεις. Το ίδιο το ένζυμο θα μπορούσε να υποστεί βλάβες από το φως, εάν μπορούσε να ενεργοποιηθεί από αυτό απουσία δεσμευμένου DNA το οποίο περιέχει ένα διμερές πυριμιδινών.

15. Τα ελεύθερα άκρα του DNA, τα οποία εμφανίζονται απουσία τελομερών, επιδιορθώνονται μέσω σύντηξης του DNA.

16. Η ελεύθερη ενέργεια υδρόλυσης της ATP υπό κανονικές συνθήκες είναι –30,5 kJ mol^{-1} (–7,3 kcal mol^{-1}). Κατ' αρχήν, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για τη διάσταση τριών ζευγών βάσεων.

17. Η οξείδωση της γουανίνης θα μπορούσε να οδηγήσει στην επιδιόρθωση του DNA: η σχάση του κλώνου DNA θα μπορούσε να επιτρέψει την αναδίπλωση προς τα έξω από την περιοχή της επανάληψης των τριπλετών και στην επέκταση των τριπλετών.

18. Η υδρόλυση της ATP χρειάζεται για την απελευθέρωση της DNA τοποϊσομεράσης II, μετά τη δράση του ενζύμου επί του υποστρώματός του, δηλαδή του DNA. Η αρνητική υπερσπείρωση χρειάζεται μόνον τη δέσμευση της ATP και όχι την υδρόλυσή της.

19. (α) Μέγεθος: η επάνω ζώνη είναι χαλαρό DNA και η κάτω υπερσπειρωμένο. (β) Τοποϊσομερή. (γ) Το DNA καθίσταται διαδοχικά πιο εκτυλιγμένο, ή χαλαρό, και επομένως μετακινείται βραδύτερα.

20. (α) Χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό του αριθμού των τυχαίων αναστροφών – δηλαδή τη βασική (τυχαία) συχνότητα μεταλλαξιγένεσης.

(β) Προκειμένου να επιβεβαιωθεί με ασφάλεια ότι το σύστημα δούλεψε. Η αποτυχία παραγωγής αναστροφών από ένα γνωστό μεταλλαξιγόνο θα έδειχνε ότι κάτι πρέπει να ήταν λανθασμένο στο πειραματικό μας σύστημα.

(γ) Η χημική ένωση από μόνη της έχει πολύ μικρή μεταλλαξιγόνο ικανότητα, αλλά προφανώς ενεργοποιείται σε ένα μεταλλαξιγόνο από το ηπατικό ομογενοποίημα.

(δ) Το σύστημα του κυτοχρώματος P450.

Κεφάλαιο 30

1. Η αλληλουχία του κωδικεύοντος (+, νοηματικού) κλώνου είναι

5′-ATGGGGAACAGCAAGAGTGGGGCCCTGTCCAAGGAG-3′

και του κλώνου-εκμαγείου (–, αντινοηματικού) είναι

3′-TACCCCTTGTCGTTCTCACCCCGGGACAGGTTCCTC-5′

2. Ένα λάθος θα επηρέαζε μόνον ένα μόριο mRNA, μεταξύ των πολλών που συντίθενται από ένα γονίδιο. Επιπλέον, τα λάθη δεν γίνονται μόνιμο τμήμα της γονιδιωματικής πληροφορίας.

3. Σε κάθε δεδομένη στιγμή μεταγράφεται σε RNA μόνο ένα τμήμα του γονιδιώματος (του ολικού DNA). Συνεπώς, η ταχύτητα δεν είναι απαραίτητη.

4. Τα ενεργά κέντρα σχετίζονται μέσω συγκλίνουσας εξέλιξης.

5. Η ηπαρίνη, μια γλυκοζαμινογλυκάνη, είναι εξαιρετικά ανιοντική. Τα αρνητικά φορτία της, όπως οι φωσφοδιεστερικές γέφυρες των εκμαγείων DNA, της επιτρέπουν να δεσμεύεται σε κατάλοιπα λυσίνης και αργινίνης της RNA πολυμεράσης.

6. Αυτός ο μεταλλαγμένος παράγοντας *σ* θα μπορούσε να αναστείλει ανταγωνιστικά τη δέσμευση του ολοενζύμου και να εμποδίσει την εξειδικευμένη έναρξη (της σύνθεσης) των κλώνων του RNA από θέσεις υποκινητών.

7. Ο πυρήνας του ενζύμου χωρίς την πρωτεΐνη *σ* δεσμεύεται πιο ισχυρά σε εκμαγεία DNA από ό,τι το ολοένζυμο. Η συγκράτηση του παράγοντα *σ* μετά την έναρξη σύνθεσης του κλώνου θα καθιστούσε τη μεταλλαγμένη RNA πολυμεράση λιγότερο επεξεργαστική. Επομένως, η σύνθεση RNA θα ήταν πολύ πιο βραδεία από ό,τι η κανονική.

8. Μια πρωτεΐνη 100 kDa περιέχει περίπου 910 κατάλοιπα, τα οποία κωδικεύονται από 2.730 νουκλεοτίδια. Με μέγιστη ταχύτητα μεταγραφής 50 νουκλεοτιδίων ανά δευτερόλεπτο η πρωτεΐνη θα μπορούσε να συντεθεί εντός 54,6 s.

9. Η RNA πολυμεράση ολισθαίνει ταχύτατα κατά μήκος του εκμαγείου και δεν διαχέεται απλώς εντός του τριδιάστατου χώρου.

10. Η θέση έναρξης παρουσιάζεται με κόκκινο χρώμα:

5′-GCCGTTGACACCGTTCGGCGATCGATCCGCTATAATGTGTGGATCCGCTT-3′

11. Η έναρξη της μεταγραφής σε ισχυρούς υποκινητές λαμβάνει χώρα κάθε 2 s. Μέσα σ' αυτό το διάστημα μεταγράφονται 100 νουκλεοτίδια. Επομένως, τα κέντρα των φυσαλίδων μεταγραφής απέχουν 34 nm (340 Å).

12. (α) Η χαμηλότερη ζώνη στην πηκτή θα είναι ο κλώνος 3 μόνος του (*i*), ενώ η υψηλότερη θα είναι εκείνη των κλώνων 1, 2 και 3 καθώς και του πυρήνα της RNA πολυμεράσης (*v*). Η ζώνη *ii* θα βρίσκεται στην ίδια θέση με τη ζώνη *i* διότι το RNA δεν είναι συμπληρωματικό με τον κλώνο που δεν χρησιμοποιείται ως εκμαγείο, ενώ η ζώνη *iii* θα βρίσκεται υψηλότερα, διότι σχηματίζεται ένα σύμπλοκο μεταξύ του RNA και του κλώνου-εκμαγείου. Η ζώνη *iv* θα βρίσκεται υψηλότερα από τις άλλες, διότι ο κλώνος 1 είναι συνδεδεμένος με τον κλώνο 2 και ο κλώνος 2 είναι συνδεδεμένος με τον κλώνο 3. Η ζώνη *v* είναι αυτή που βρίσκεται υψηλότερα όλων, διότι ο πυρήνας της RNA πολυμεράσης συνδέεται και με τους τρεις κλώνους.

(β) Κανένα, επειδή η ριφαμπικίνη δρα πριν από τον σχηματισμό του ανοιχτού συμπλόκου.

(γ) Η RNA πολυμεράση είναι επεξεργαστική. Όταν το εκμαγείο είναι δεσμευμένο, η ηπαρίνη δεν μπορεί να εισέλθει στη θέση δέσμευσης DNA.

(δ) Απουσία GTP, η σύνθεση σταματά όταν συναντάται το πρώτο κατάλοιπο κυτοσίνης στον κλώνο-εκμαγείο, καθοδικά της φυσαλίδας μεταγραφής. Αντιθέτως, με παρόντα και τα τέσσερα νουκλεοτίδια, η σύνθεση συνεχίζεται μέχρι το τέλος του εκμαγείου.

13. Η RNA πολυμεράση πρέπει να οπισθοχωρήσει πριν προκαλέσει σχάση, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή ενός δινουκλεοτιδίου.

14. Η ενέργεια της ζεύξης των βάσεων, των δι- και τρι-νουκλεοτιδικών υβριδίων DNA-RNA τα οποία σχηματίζονται κατά την έναρξη της μεταγραφής, δεν είναι αρκετή για να εμποδίσει τον διαχωρισμό των κλώνων και την απώλεια του προϊόντος.

15. (α) Επειδή η κορδυσεπίνη δεν φέρει 3′-OH ομάδα δεν μπορεί να συμμετέχει στον σχηματισμό δεσμού 3′ ⟶ 5′. (β) Επειδή η ουρά πολυ(A) είναι ένα μακρύ τμήμα νουκλεοτιδίων αδενοσίνης, η πιθανότητα ενσωμάτωσης ενός μορίου κορδυσεπίνης εδώ είναι μεγαλύτερη από ό,τι στο υπόλοιπο RNA. (γ) Ναι, πρέπει να μετατραπεί σε 5′-τριφωσφορική κορδυσεπίνη.

16. Υπάρχουν $2^8 = 256$ πιθανά προϊόντα.

17. Η σχέση μεταξύ των αλληλουχιών –10 και –35 θα μπορούσε να επηρεαστεί από την τάση συστροφής. Το γεγονός ότι η τοποϊσομεράση II εισάγει στο DNA αρνητικές υπερσπείρες εμποδίζει το ένζυμο αυτό από το να υπερδιεγείρει την έκφραση του δικού του γονιδίου.

18. Ser-Ile-Phe-His-Pro-Stop

19. Μια μετάλλαξη που θα διέκοπτε τη φυσιολογική αλληλουχία αναγνώρισης της ενδονουκλεάσης AAUAAA θα μπορούσε να είναι υπεύθυνη για αυτό το εύρημα. Πράγματι, μια αλλαγή από U σε C σε αυτή την αλληλουχία προκάλεσε τη βλάβη σε έναν θαλασσαιμικό ασθενή. Η διάσπαση συνέβη στη θέση AAUAAA, 900 νουκλεοτίδια καθοδικά από αυτή τη μεταλλαγμένη θέση AACAAA.

20. Μια πιθανότητα είναι ότι το άκρο 3′ της αλυσίδας-δότη της πολυ(U) διασπά τον φωσφοδιεστερικό δεσμό στην πλευρά 5′ της θέσης ένθεσης. Στη συνέχεια, το νεοσχηματισθέν άκρο 3′ της αλυσίδας-δέκτη διασπά την αλυσίδα πολυ(U) στην πλευρά 5′ του νουκλεοτιδίου που άρχισε την προσβολή. Με άλλα λόγια, ένα κατάλοιπο ουριδίνης θα μπορούσε να προστεθεί μέσω δύο αντιδράσεων διεστεροποίησης. Ο υποθετικός αυτός μηχανισμός είναι παρόμοιος με εκείνον της συρραφής του RNA.

21. Η εναλλακτική συρραφή και η διόρθωση του RNA. Η ομοιοπολική τροποποίηση των πρωτεϊνών, η οποία ακολουθεί τη σύνθεσή τους, αυξάνει περαιτέρω την πολυπλοκότητα του πρωτεώματος.

22. Προσαρτήστε μια αλληλουχία ολιγο-dT ή ολιγο-U σε ένα αδρανές υλικό για τη δημιουργία μιας στήλης συγγένειας. Όταν το RNA διέρχεται διαμέσου της στήλης, θα συγκρατηθούν μόνο τα μόρια RNA που περιέχουν ουρές πολυ(A).

23. (α) Υπάρχουν διαφορετικές ποσότητες RNA για τα διαφορετικά γονίδια.

(β) Μολονότι όλοι οι ιστοί έχουν τα ίδια γονίδια, τα γονίδια εκφράζονται σε διαφορετική έκταση στους διαφορετικούς ιστούς.

(γ) Τα γονίδια αυτά ονομάζονται *γονίδια κυτταρικής οικονομίας* – δηλαδή γονίδια τα οποία εκφράζονται στους περισσότερους ιστούς. Μπορεί να περιλαμβάνουν γονίδια ενζύμων για τη γλυκόλυση ή για τον κύκλο του κιτρικού οξέος.

(δ) Ο σκοπός του πειράματος είναι να προσδιοριστεί ποια γονίδια αρχίζουν να μεταγράφονται in vivo. Ο αναστολέας της έναρξης προστίθεται για να εμποδίσει την έναρξη μεταγραφής σε θέσεις έναρξης, οι οποίες μπορεί να έχουν ενεργοποιηθεί κατά τη διάρκεια της απομόνωσης των πυρήνων.

24. Το DNA είναι ο μονός κλώνος που σχηματίζει τον κορμό του δένδρου. Οι κλώνοι αυξανόμενου μεγέθους είναι μόρια RNA. Η έναρξη της μεταγραφής βρίσκεται εκεί όπου οι αυξανόμενες αλυσίδες έχουν μικρότερο μήκος. Το τέλος της μεταγραφής είναι εκεί όπου η αύξηση των αλυσίδων σταματά. Η κατεύθυνση είναι από τα αριστερά προς τα δεξιά. Πολλά ένζυμα μεταγράφουν ενεργά κάθε γονίδιο.

Κεφάλαιο 31

1. (γ)

2. (δ)

3. (γ)

4. (α)

5. (β)

6. Το Αγγλικό Λεξικό της Οξφόρδης ορίζει ως μετάφραση την ενέργεια ή διεργασία της μετατροπής από μία γλώσσα σε μια άλλη. Η σύνθεση των πρωτεϊνών μετατρέπει τις πληροφορίες της αλληλουχίας νουκλεοτιδίων σε πληροφορίες αλληλουχίας αμινοξέων.

7. Η συχνότητα σφάλματος ενός εσφαλμένου αμινοξέος ανά κάθε 10^4 ενσωματώσεις αμινοξέων επιτρέπει την ταχεία και ακριβή σύνθεση πρωτεϊνών μεγέθους έως και 1.000 καταλοίπων αμινοξέων. Οι υψηλότερες συχνότητες σφάλματος θα οδηγούσαν σε υπερβολικά πολλές ελαττωματικές πρωτεΐνες. Οι χαμηλότερες συχνότητες σφάλματος κατά πάσα πιθανότητα θα επιβράδυναν την ταχύτητα της σύνθεσης πρωτεϊνών, χωρίς σημαντικό όφελος για την ακρίβεια.

8. (1) Αποτελούνται όλα από μία μονή αλυσίδα. (2) Περιέχουν ασυνήθιστες βάσεις. (3) Οι μισές περίπου βάσεις σχηματίζουν ζεύγη βάσεων και διπλές έλικες. (4) Το άκρο 5′ αυτών των αλυσίδων είναι φωσφορυλιωμένο και συνήθως είναι μια pG. (5) Το αμινοξύ προσαρτάται στην υδροξυλομάδα του καταλοίπου αδενίνης της αλληλουχίας CCA, στο άκρο 3′ του μορίου tRNA. (6) Το αντικωδικόνιο εδράζεται σε έναν βρόχο πλησίον του κέντρου της αλληλουχίας του μορίου tRNA. (7) Όλα τα μόρια έχουν σχήμα L (ή Γ).

9. Πρώτα απαιτείται ο σχηματισμός του αμινοακυλοαδενυλικού, το οποίον ακολούθως αντιδρά με το μόριο tRNA προς σχηματισμό του αμινοακυλο-tRNA. Και τα δύο τα βήματα καταλύονται από τη συνθετάση του αμινοακυλο-tRNA.

10. Οι μοναδικές ιδιότητες απαιτούνται προκειμένου οι συνθετάσες των αμινοακυλο-tRNA να μπορούν να διαφοροποιούν τα μόρια tRNA μεταξύ τους και να προσαρτούν το ορθό αμινοξύ στο κατάλληλο μόριο tRNA. Οι κοινές ιδιότητες απαιτούνται, διότι όλα τα μόρια tRNA οφείλουν να αλληλεπιδρούν με τον ίδιο μηχανισμό σύνθεσης πρωτεϊνών.

11. Ένα ενεργοποιημένο αμινοξύ είναι αυτό το οποίο είναι συνδεδεμένο με το κατάλληλο μόριο tRNA.

12. (α) Όχι· (β) όχι· (γ) ναι.

13. Η ATP διασπάται προς AMP και PP_i. Κατά συνέπεια, απαιτείται ένα δεύτερο μόριο ATP, προκειμένου να μετατραπεί η AMP σε ADP, το υπόστρωμα της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης.

14. Τα αμινοξέα τα οποία είναι μεγαλύτερα του ορθού αμινοξέος δεν μπορούν να ταιριάξουν στο καταλυτικό κέντρο του tRNA. Τα μικρότερα αλλά λάθος αμινοξέα, τα οποία προσδένονται στο tRNA, ταιριάζουν στη θέση επιμέλειας της ανάγνωσης και αποκόπτονται από το tRNA.

15. Οι θέσεις αναγνώρισης και στις δύο όψεις των μορίων tRNA μπορεί να απαιτούνται προκειμένου να επιτευχθεί η μονοσήμαντη ταυτοποίηση των 20 διαφορετικών μορίων tRNA.

16. Οι πρώτες δύο βάσεις ενός κωδικονίου σχηματίζουν ζεύγη βάσεων τύπου Watson-Crick τα οποία ελέγχονται ως προς την πιστότητά τους από βάσεις του rRNA 16S. Η τρίτη βάση δεν ελέγχεται ως προς την ακρίβεια της ζεύξης της και υπάρχει ανοχή για κάποια απόκλιση.

17. Τέσσερις ζώνες: ελαφριά, βαριά, ένα υβρίδιο ελαφριάς 30S και βαριάς 50S και ένα υβρίδιο βαριάς 30S και ελαφριάς 50S.

18. Διακόσια μόρια ATP μετατρέπονται σε AMP + 400 P_i για να ενεργοποιήσουν τα 200 αμινοξέα, τα οποία είναι ισοδύναμα με 400 μόρια ATP. Ένα μόριο GTP χρειάζεται για την έναρξη και 398 μόρια GTP χρειάζονται για τον σχηματισμό 199 πεπτιδικών δεσμών.

19. Ένα πλαίσιο ανάγνωσης είναι ένα σύνολο συνεχόμενων, μη αλληλεπικαλυπτόμενων κωδικονίων μήκους τριών νουκλεοτιδίων το οποίο αρχίζει με ένα κωδικόνιο έναρξης και τελειώνει με ένα τερματικό κωδικόνιο.

20. Μια μετάλλαξη που προκαλείται με την ένθεση μιας επιπλέον βάσης μπορεί να κατασταλεί από ένα tRNA που περιέχει μια τέταρτη βάση στο αντικωδικόνιό του. Παραδείγματος χάριν, το UUUC αντί του UUU διαβάζεται ως κωδικόνιο φαινυλαλανίνης από ένα tRNA που περιέχει την αλληλουχία 3′-AAAG-5′ ως αντικωδικόνιο.

21. Μια προσέγγιση είναι να συνθέσουμε ένα tRNA το οποίο είναι ακυλιωμένο με ένα αντιδραστικό ανάλογο αμινοξέος. Παραδείγματος χάριν, βρωμοακετυλο-φαινυλαλανυλο-tRNA είναι ένα αντιδραστήριο σήμανσης συγγένειας για τη θέση P των ριβοσωμάτων της *E. coli*.

22. Η αλληλουχία GAGGU είναι συμπληρωματική με μια αλληλουχία 5 βάσεων στο άκρο 3′ του rRNA 16S και εδράζεται αρκετές βάσεις ανοδικά από ένα κωδικόνιο έναρξης AUG. Επομένως, αυτή η περιοχή είναι ένα σήμα έναρξης για σύνθεση πρωτεϊνών. Η αντικατάσταση μιας G με μια A αναμένεται να εξασθενίσει την αλληλεπίδραση αυτού του mRNA με το rRNA

16S και επομένως να μειώσει την αποτελεσματικότητά της ως σήμα έναρξης. Πράγματι, η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του ρυθμού σύνθεσης της πρωτεΐνης από το συγκεκριμένο mRNA κατά 10 φορές.

23. Το πεπτίδιο αυτό θα ήταν Phe-Cys-HisVal-Ala-Ala. Τα κωδικόνια UGC και UGU κωδικεύουν κυστεΐνη, αλλά, επειδή η κυστεΐνη είχε τροποποιηθεί σε αλανίνη, ενσωματώνεται αλανίνη αντί κυστεΐνης.

24. Οι πρωτεΐνες στα ριβοσώματα συντίθενται από το αμινοπρος το καρβοξυτελικό άκρο, ενώ με τη μέθοδο της στερεής φάσεως συντίθενται προς την αντίθετη κατεύθυνση. Το ενεργοποιημένο ενδιάμεσο στη ριβοσωματική σύνθεση είναι ένα αμινοακυλο-tRNA, ενώ στη μέθοδο στερεής φάσεως είναι το σύμπλοκο αμινοξέος-δικυκλοεξυλοκαρβοδιιμιδίου.

25. Η GTP δεν υδρολύεται, μέχρις ότου το αμινοακυλο-tRNA παραδοθεί στη θέση A του ριβοσώματος. Μια προγενέστερη υδρόλυση της GTP θα ήταν άχρηστη, διότι το σύμπλοκο EF-Tu-GDP έχει μικρή χημική συγγένεια για αμινοακυλο-tRNA.

26. Η μετάφραση ενός μορίου mRNA μπορεί να παύσει από ένα αντινοηματικό RNA, ένα μόριο RNA με τη συμπληρωματική αλληλουχία. Το δίκλωνο αντινοηματικό-νοηματικό RNA δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εκμαγείο για τη μετάφραση, διότι απαιτείται μονόκλωνο mRNA. Επιπλέον, το δίκλωνο αντινοηματικό-νοηματικό RNA αποικοδομείται από νουκλεάσες. Το αντινοηματικό RNA που προστίθεται στο εξωτερικό θρεπτικό μέσο προσλαμβάνεται αυθόρμητα από πολλά κύτταρα. Μια ακριβής ποσότητα μπορεί να δοθεί με μικροένεση. Εναλλακτικά, ένα πλασμίδιο που κωδικεύει το αντινοηματικό RNA μπορεί να εισαχθεί στα κύτταρα-στόχους.

27. (α) A_5. (β) $A_5 > A_4 > A_3 > A_2$. (γ) Η σύνθεση πραγματοποιείται από το αμινοτελικό προς το καρβοξυτελικό άκρο.

28. Τα ένζυμα αυτά μετατρέπουν τις πληροφορίες που κωδικεύονται από νουκλεϊκά οξέα σε πληροφορίες πρωτεϊνών ερμηνεύοντας το tRNA και συνδέοντάς το με το κατάλληλο αμινοξύ.

29. Η ταχύτητα θα μειωνόταν, επειδή κάθε βήμα της επιμήκυνσης χρειάζεται υδρόλυση της GTP, πριν από την πραγματοποίηση του επόμενου βήματος επιμήκυνσης.

30. Οι πρωτεϊνικοί παράγοντες τροποποιούν την έναρξη της σύνθεσης πρωτεϊνών. Ο ρόλος των IF1 και IF3 είναι η παρεμπόδιση της πρόωρης δέσμευσης των ριβοσωματικών υπομονάδων 30S και 50S, ενώ ο IF2 μεταφέρει το Met-$tRNA_f$ στο ριβόσωμα. Πρωτεϊνικοί παράγοντες απαιτούνται επίσης και για την επιμήκυνση (οι EF-G και EF-Tu), για τον τερματισμό (παράγοντες απελευθέρωσης, RF), και για τη διάσταση των ριβοσωμάτων (παράγοντες απελευθέρωσης των ριβοσωμάτων, RRF).

31. Η σηματοδοτική αλληλουχία, το σωμάτιο αναγνώρισης του σήματος (SRP), ο υποδοχέας του SRP και το σωμάτιο μετατόπισης.

32. Ο σχηματισμός των πεπτιδικών δεσμών, οι οποίοι με τη σειρά τους λαμβάνουν ενέργεια από την υδρόλυση των μορίων αμινοακυλο-tRNA.

33. Η αλληλουχία Shine-Dalgarno του mRNA σχηματίζει ζεύγη βάσεων με ένα τμήμα του rRNA 16S της υπομονάδας 30S και η ζεύξη τοποθετεί την υπομονάδα κατά τρόπον ώστε η τελευταία να αναγνωρίζει το εναρκτήριο AUG.

34.

	Βακτήρια	Ευκαρυώτες
Μέγεθος ριβοσώματος	70S	80S
mRNA	Πολυκιστρονικό	Μη πολυκιστρονικό
Έναρξη	Απαιτείται Shine-Dalgarno	Χρήση του πρώτου AUG
Πρωτεϊνικοί παράγοντες	Απαιτούνται	Απαιτούνται πολλοί περισσότεροι
Σχέση με τη μεταγραφή	Η μετάφραση μπορεί να εκκινήσει πριν ολοκληρωθεί η μεταγραφή	Μεταγραφή και μετάφραση είναι χωρικά διαχωρισμένες
Πρώτο αμινοξύ	fMet	Met

35. Το SRP δεσμεύεται στη σηματοδοτική αλληλουχία και αναστέλλει την περαιτέρω μετάφραση. Το SRP ωθεί το αναστελμένο ριβόσωμα προς το ΕΔ, όπου το SRP αλληλεπιδρά με τον υποδοχέα του (SR). Το σύμπλοκο SRP-SR δεσμεύεται στο σωμάτιο μετατόπισης και ταυτόχρονα υδρολύει GTP. Με την υδρόλυση της GTP, διίστανται τα SRP και SR από το μεταξύ τους σύμπλοκο και από το ριβόσωμα. Η σύνθεση πρωτεϊνών αρχίζει και πάλι και η νεοσυντιθέμενη πρωτεΐνη διοχετεύεται μέσω του σωματίου μετατόπισης.

36. Η εναλλακτική λύση θα ήταν ένα μόριο mRNA να μεταφράζεται από ένα και μόνο ριβόσωμα. Η χρήση των πολυσωμάτων επιτρέπει τη σύνθεση περισσότερων πρωτεϊνών ανά μόριο mRNA και ανά δεδομένη χρονική περίοδο και επομένως, την παραγωγή περισσότερης πρωτεΐνης.

37. (α) 1, 2, 3, 5, 6, 10· (β) 1, 2, 7, 8· (γ) 1, 4, 8, 9.

38. Τα μόρια tRNA διαδραματίζουν ρόλους σε πολλαπλές διεργασίες αναγνώρισης. Ένα μόριο tRNA πρέπει να αναγνωριστεί από την κατάλληλη συνθετάση του αμινοακυλο-tRNA και το αμινοακυλο-tRNA πρέπει να αλληλεπιδράσει με το ριβόσωμα και ιδιαίτερα με την πεπτιδυλομεταφοράση.

39. Το αμινοακυλο-tRNA μπορεί αρχικά να συντεθεί. Εντούτοις, η αμινική ομάδα της πλευρικής αλυσίδας προσβάλλει την εστερική σύνδεση σχηματίζοντας ένα εξαμερές αμίδιο και απελευθερώνοντας το tRNA.

40. Το S σημαίνει μονάδες Svedberg· πρόκειται για μονάδα μέτρησης της ταχύτητας με την οποία κινείται ένα σωματίδιο υπό φυγόκεντρο δύναμη (Υποκεφάλαιο 3.1). Οι αριθμοί δεν αντιστοιχούν σε αριθμητικές αξίες.

41. (α, δ και ε) Τύπου 2· (β, γ και στ) Τύπου 1.

42. Οι συχνότητες σφάλματος της σύνθεσης DNA, RNA και πρωτεϊνών είναι της τάξεως των 10^{-10}, 10^{-5}, και 10^{-4}, αντίστοιχα, ανά νουκλεοτίδιο (ή αμινοξύ) που ενσωματώνεται. Η πιστότητα και των τριών διεργασιών εξαρτάται από την ακρίβεια της ζεύξης βάσεων επί των εκμαγείων DNA ή mRNA. Κατά τη σύνθεση RNA διορθώνονται λίγα από τα λάθη. Αντιθέτως, η πιστότητα της σύνθεσης DNA αυξάνεται σημαντικά από τη δραστικότητα αναγνωστικής πιστότητας της νουκλεάσης $3' \longrightarrow 5'$ (Σ.τ.Μ.: της DNA πολυμεράσης) και από μετα-αντιγραφική επιδιόρθωση. Στη σύνθεση πρωτεϊνών, η λανθασμέ-

νη φόρτιση ορισμένων tRNA διορθώνεται από την υδρολυτική δραστικότητα των αντίστοιχων συνθετασών του αμινοακυλο-tRNA. Έλεγχος της αναγνωστικής πιστότητας πραγματοποιείται επίσης, όταν το αμινοακυλο-tRNA καταλαμβάνει τη θέση A στο ριβόσωμα· η δραστικότητα GTPάσης του EF-Tu καθορίζει το βήμα αυτού του τελευταίου σταδίου του ελέγχου της αναγνωστικής πιστότητας.

43. Ο EF-Ts καταλύει την ανταλλαγή της GTP με την GDP η οποία είναι δεσμευμένη στον EF-Tu. Στους καταρράκτες των πρωτεϊνών G, την ανταλλαγή GTP-GDP μιας πρωτεΐνης G καταλύει ένας ενεργοποιημένος υποδοχέας 7TM.

44. Οι υπομονάδες *α* των πρωτεϊνών G αναστέλλονται με παρόμοιους μηχανισμούς στη χολέρα και τον κοκκύτη (Υποκεφάλαιο 14.5).

45. Το Glu-tRNA^{Gln} σχηματίζεται με εσφαλμένη ακυλίωση. Το ενεργοποιημένο γλουταμινικό αμιδιώνεται ακολούθως προς σχηματισμό Gln-tRNA^{Gln}. Οι τρόποι με τους οποίους σχηματίζεται η γλουταμίνη από γλουταμινικό συζητήθηκαν στο Υποκεφάλαιο 24.2. Σε σχέση με το *H. pylori*, ένα ειδικό ένζυμο, η αμιδομεταφοράση του Glu-tRNA^{Gln}, είναι αυτή που καταλύει την ακόλουθη αντίδραση:

$$\text{Gln} + \text{Glu-tRNA}^{\text{Gln}} + \text{ATP} \longrightarrow \text{Gln-tRNA}^{\text{Gln}} + \text{Glu} + \text{ADP} + \text{P}_i$$

Το Glu-tRNA^{Glu} δεν αποτελεί υπόστρωμα αυτού του ενζύμου· επομένως, η μεταφοράση θα πρέπει να αναγνωρίζει και χαρακτηριστικά της δομής του tRNA^{Gln}.

46. Η πρωτοταγής δομή καθορίζει την τριδιάστατη δομή της πρωτεΐνης. Επομένως, η τελική φάση της μεταφοράς πληροφοριών από το DNA στο RNA στην πρωτεΐνη συνίσταται στην αναδίπλωση της πρωτεΐνης προς τη λειτουργική της κατάσταση, που αποτελεί λειτουργία της πρωτοταγούς δομής.

47. (α) Ο eIF-4H είχε δύο αποτελέσματα: (1) αυξήθηκε η έκταση της εκτύλιξης και (2) αυξήθηκε η ταχύτητα εκτύλιξης, όπως φαίνεται από την αυξημένη άνοδο της δραστικότητας στους πρώϊμους χρόνους αντίδρασης.

(β) Για να αποδειχθεί με βεβαιότητα ότι το αποτέλεσμα του eIF4H δεν οφειλόταν σε κάποια έμφυτη δραστικότητα ελικάσης του.

(γ) Το ήμισυ της μέγιστης δραστικότητας επιτεύχθηκε με συγκέντρωση eIF-4H ίση με 0,11 μM. Επομένως, η μέγιστη διέγερση θα μπορούσε να επιτευχθεί με αναλογία 1:1.

(δ) Ο eIF-4H ενισχύει την ταχύτητα εκτύλιξης όλων των ελίκων, αλλά το αποτέλεσμα είναι μεγαλύτερο καθώς οι έλικες αυξάνουν σε σταθερότητα.

(ε) Τα αποτελέσματα της γραφικής παράστασης Γ υποδηλώνουν ότι ο eIF-4H αυξάνει την επεξεργαστικότητα.

48. (α) Οι τρεις κορυφές αντιπροσωπεύουν, από αριστερά προς τα δεξιά, τη ριβοσωματική υπομονάδα 40S, τη ριβοσωματική υπομονάδα 60S και το ριβόσωμα 80S.

(β) Δεν είναι μόνον παρούσες οι ριβοσωματικές υπομονάδες και το ριβόσωμα 80S, αλλά και πολυσώματα ποικίλων μεγεθών. Οι μεμονωμένες κορυφές στην περιοχή του πολυσώματος αντιπροσωπεύουν πολυσώματα διακριτού μεγέθους.

(γ) Η μεταχείριση αναστέλλει σημαντικά τον αριθμό πολυσωμάτων, ενώ αυξάνει τον αριθμό ελεύθερων ριβοσωματικών υπομονάδων. Το αποτέλεσμα αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε στην αναστολή της έναρξης της σύνθεσης πρωτεϊνών είτε στην αναστολή της μεταγραφής.

Κεφάλαιο 32

1. (α) και (β) Τα κύτταρα θα εκφράζουν *β*-γαλακτοζιτάση, τη διαπεράση της λακτόζης, την τρανσακετυλάση των θειογαλακτοζιτών, ακόμη και απουσία λακτόζης. (γ) Τα επίπεδα καταβολικών ενζύμων, όπως η *β*-γαλακτοζιτάση και η ισομεράση της αραβινόζης, θα παραμείνουν χαμηλά ακόμη και σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης.

2. Η συγκέντρωση είναι $1/(6 \times 10^{23})$ mol ανά 10^{-15} λίτρα = $1{,}7 \times 10^{-9}$ M. Επειδή $K_d = 10^{-13}$ M, το μοναδικό αυτό μόριο θα πρέπει να είναι δεσμευμένο στην ειδική για αυτό θέση δέσμευσης.

3. Ο αριθμός των πιθανών θέσεων μήκους 8 ζ.β. είναι $4^8 = 65.536$. Σε ένα γονιδίωμα $4{,}6 \times 10^6$ ζευγών βάσεων, η κάθε τέτοια θέση θα έπρεπε να εμφανίζεται $(4{,}6 \times 10^6)/65.536 = 70$ φορές. Κάθε θέση μήκους 10 ζ.β. θα έπρεπε να εμφανίζεται 4 φορές. Κάθε θέση 12 ζ.β. θα έπρεπε να εμφανίζεται 0,27 φορές (πολλές θέσεις μήκους 12 ζ.β. δεν θα εμφανίζονται καθόλου).

4. Ο καταστολέας του οπερονίου *lac* δεν δεσμεύεται στο DNA όταν είναι συνδεδεμένος με ένα μικρό μόριο (τον επαγωγέα), ενώ ο καταστολέας *pur* δεσμεύεται με το DNA όταν είναι συνδεδεμένος με ένα μικρό μόριο (τον συγκαταστολέα). Το γονιδίωμα της *E. coli* περιέχει μόνο μία περιοχή δέσμευσης καταστολέα *lac* ενώ περιέχει πολλές θέσεις για τον καταστολέα *pur*.

5. Οι αντιεπαγωγείς δεσμεύονται στους καταστολείς, όπως ο καταστολέας *lac*, όταν οι τελευταίοι έχουν στερεοδιάταξη, με την οποία μπορούν να δεσμεύονται στο DNA. Καταλαμβάνουν μια θέση, η οποία επικαλύπτεται με εκείνη του επαγωγέα και, επομένως, ανταγωνίζονται για δέσμευση τον καταστολέα.

6. Η αντίστροφη επανάληψη μπορεί να είναι μια θέση δέσμευσης μίας διμερούς πρωτεΐνης δέσμευσης σε DNA ή μπορεί να αντιστοιχεί σε μια δομή στελέχους-βρόχου σε ένα κωδικευόμενο RNA.

7. Ο βακτηριοφάγος *λ* θα ήταν πιθανότερο να εισέλθει στη λυτική φάση, διότι εξαρθρώνεται η συνεργειακή δέσμευση του καταστολέα του *λ* στον O_R2 και τον O_R1, η οποία υποστηρίζει τη διατήρηση της λυσιγονικής πορείας.

8.

Γονίδιο	περιοχή –10	περιοχή –35
Γονίδιο του καταστολέα του *λ*	GATTTA	TAGATA
Γονίδιο *Cro*	TAATGG	TTGACT

Υπάρχουν τέσσερις διαφορές στην περιοχή –10 και τρεις στην περιοχή –35.

9. Η αυξημένη συγκέντρωση της πρωτεΐνης Cro μειώνει την έκφραση του γονιδίου του καταστολέα του *λ*. Η αυξημένη συγκέντρωση του καταστολέα του *λ* μειώνει την έκφραση του γονιδίου της Cro. Σε μικρές συγκεντρώσεις του καταστολέα του *λ*, αυξάνεται η έκφραση του γονιδίου του καταστολέα του *λ*. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις του καταστολέα του *λ*, η αυξημένη συγκέντρωση του καταστολέα του *λ* μειώνει την έκφραση του γονιδίου του καταστολέα του *λ*.

10. Φυσιολογικά, τα βακτηριακά μόρια mRNA περιέχουν μια αλληλουχία-οδηγό, στην οποία μια αλληλουχία Shine-Dalgarno προηγείται του κωδικονίου έναρξης AUG. Η απουσία μιας αλληλουχίας-οδηγού θα αναμενόταν να οδηγήσει σε μη αποδοτική μετάφραση.

11. Προσθέστε κάθε ένωση, σε μικρές συγκεντρώσεις, σε καλλιέργειες του *V. fischeri* και παρατηρήστε την εμφάνιση φωταύγειας.

12. ACC, 7· ACA, 1, ACU, 0· ACG, 0.

13. Η αντίδραση λαμβάνει χώρα με συνολική διατήρηση της στερεοδιάταξης, πιθανότατα σε δύο βήματα: προσβολή του Glu 537 στον άνθρακα ενός μέρους της γαλακτόζης (με αναστροφή), ακολουθούμενη από προσβολή του νερού σε αυτόν τον άνθρακα (με δεύτερη αναστροφή) προκειμένου να απελευθερωθεί η γαλακτόζη από το ένζυμο.

14. Η δέσμευση φαίνεται να κορέννυται κατά το ήμισυ όταν η συγκέντρωση του καταστολέα του λ είναι περίπου 3,7 nM. Επομένως, η K_d είναι περίπου 3,7 nM και η $\Delta G^\circ = -48$ kJ/mol (–11 kcal/mol) σε θερμοκρασία 298 K.

Κεφάλαιο 33

1. Η κατανομή των φορτισμένων αμινοξέων είναι: H2A (13 K, 13 R, 2 D, 7 E, φορτίο = +17), H2B (20 K, 8 R, 3 D, 7 E, φορτίο = +18), H3 (13 K, 18 R, 4 D, 7 E, φορτίο = +20), H4 (11 K, 14 R, 3 D, 4 E, φορτίο = +18). Το συνολικό φορτίο του οκταμερούς της ιστόνης είναι 2 × (17 + 18 + 20 + 18) = +146. Το συνολικό φορτίο 150 ζευγών βάσεων του DNA είναι –300. Επομένως, το οκταμερές των ιστονών εξουδετερώνει περίπου το ήμισυ αυτού του φορτίου.

2. Η παρουσία ενός συγκεκριμένου τμήματος DNA μπορεί να ανιχνευθεί με υβριδισμό ή με PCR, ή με απευθείας προσδιορισμό της αλληλουχίας.

3. Το συνολικό μήκος του DNA εκτιμάται ότι είναι 145 ζ.β. × 3,4 Å/ζ.β. = 493 Å, μήκος το οποίο αντιπροσωπεύει 1,75 στροφές ή 1,75 × 2πr = 11,0r. Επομένως, η ακτίνα εκτιμάται ότι θα είναι r = 493 Å/11,0 = 44,8 Å.

4. Η 5-αζακυτιδίνη δεν μπορεί να μεθυλιωθεί. Μερικά γονίδια, που συνήθως καταστέλλονται με μεθυλίωση, θα παραμένουν ενεργά. Επιπλέον, η 5-αζακυτιδίνη είναι αναστολέας της μεθυλομεταφοράσης του DNA, με αποτέλεσμα χαμηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης και, συνεπώς, μικρότερο βαθμό καταστολής των γονιδίων.

5. Οι πρωτεΐνες που περιέχουν αυτές τις επικράτειες θα οδηγούνται προς μεθυλιωμένο DNA, σε περιοχές κατασταλμένων υποκινητών. Κατά πάσα πιθανότητα θα δεσμεύονται στη μείζονα αύλακα, διότι εκεί υπάρχουν οι μεθυλικές ομάδες.

6. Η γονιδιακή έκφραση δεν αναμένεται να αποκριθεί στην παρουσία οιστρογόνου. Εντούτοις, τα γονίδια των οποίων η έκφραση φυσιολογικά αποκρίνεται στο οιστρογόνο αναμένεται να αποκριθούν στην παρουσία προγεστερόνης.

7. Η ακετυλίωση της λυσίνης θα μειώσει το φορτίο από +1 σε 0. Η μεθυλίωση της λυσίνης δεν θα μειώσει το φορτίο της.

8. Βάσει του σχήματος κατανομής των καταλοίπων κυστεΐνης και ιστιδίνης, η περιοχή φαίνεται ότι περιέχει τρεις επικράτειες δακτύλων ψευδαργύρου.

9. 10/4.000 = 0,25%. Το 0,25% των 12 Mb = 30 χιλιοζεύγη βάσεων.

10. Με την τριπλή μεθυλίωση το γονίδιο είναι κατεσταλμένο. Ακετυλιωμένο είναι ενεργοποιημένο.

11. Η προσθήκη ενός στοιχείου IRE στο άκρο 5′ του μορίου mRNA αναμένεται ότι, απουσία σιδήρου, θα σταματήσει τη μετάφραση. Η προσθήκη ενός στοιχείου IRE στο άκρο 3′ του μορίου mRNA δεν αναμένεται να σταματήσει τη μετάφραση, αλλά θα μπορούσε να επηρεάσει τη σταθερότητα του μορίου mRNA.

12. Οι αλληλουχίες όλων των μορίων mRNA θα πρέπει να ερευνηθούν ως προς την ύπαρξη αλληλουχιών οι οποίες είναι πλήρως ή μερικώς συμπληρωματικές προς την αλληλουχία του miRNA. Οι αλληλουχίες αυτές θα ήταν υποψήφιες για ρύθμισή τους από αυτό το miRNA.

13. Η αμινομάδα του καταλοίπου της λυσίνης, που σχηματίζεται στην πρωτονιωμένη μορφή μέσω μιας βάσης, προσβάλλει την καρβονυλική ομάδα του ακετυλο-CoA για να δημιουργήσει ένα τετραεδρικό ενδιάμεσο. Το ενδιάμεσο αυτό διασπάται σχηματίζοντας τον αμιδικό δεσμό και απελευθερώνοντας CoA.

14. Στο DNA του ποντικού οι περισσότερες από τις θέσεις *Hpa*II είναι μεθυλιωμένες και επομένως δεν διασπώνται από το ένζυμο, με αποτέλεσμα να προκύπτουν μεγάλα θραύσματα. Μερικά μικρά θραύσματα παράγονται από νησίδες CpG, οι οποίες δεν είναι μεθυλιωμένες. Για το DNA της *Drosophila* και της *E. coli* δεν υπάρχει μεθυλίωση και όλες οι θέσεις διασπώνται.

Κεφάλαιο 34

1. Ο διαγονιδιακός νηματώδης θα απέφευγε τη χημική ένωση. Η ταυτότητα του προσδέματος καθορίζεται από τον υποδοχέα, ενώ η συμπεριφορική απόκριση καθορίζεται από τον νευρώνα στον οποίο εκφράζεται ο υποδοχέας.

2. Μόνο ένα μείγμα C_5-COOH και HOOC-C_7-COOH προβλέπεται να προκαλεί αυτού του είδους την απόκριση.

3. Οι αισθήσεις του πικρού και του γλυκού διεκπεραιώνονται από πρωτεΐνες G που είναι συζευγμένες με υποδοχείς 7TM, οδηγώντας σε ικανότητα διάκρισης ερεθισμάτων κατά χρόνο της τάξης χιλιοστών του δευτερολέπτου. Οι αισθήσεις του αλμυρού και του ξινού διεκπεραιώνονται άμεσα από ιοντικούς διαύλους, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ικανότητα διαφοροποίησης ερεθισμάτων μέσα σε μικρότερο χρονικό διάστημα.

4. Ο ήχος θα καλύψει την απόσταση των 0,15 m σε 428 μs. Το σύστημα της ανθρώπινης ακοής έχει τη δυνατότητα να διακρίνει ήχους που φθάνουν σε αυτό με διαφορά ενός μs, οπότε η διαφορά χρόνου άφιξης στο αισθητήριο σύστημα στη συγκεκριμένη περίπτωση είναι αρκετά μεγάλη. Ένα σύστημα που βασίζεται στις πρωτεΐνες G δεν θα ήταν σε θέση να διακρίνει με αξιοπιστία τη διαφορά χρόνου μεταξύ σημάτων που θα έφθαναν στα δύο αυτιά, διότι ο χρόνος απόκρισης των πρωτεϊνών G είναι της τάξης των ms.

5. Εάν ένα φυτό έχει πικρή γεύση, τα ζώα αποφεύγουν να το τρώνε ακόμη και όταν είναι μη τοξικό γι' αυτά, κάτι που θα μπορούσε να προσδίδει επιλεκτικό πλεονέκτημα στο φυτό.

6. Με τη χρήση ποντικών στους οποίους είτε το γονίδιο για τον T1R1 είτε το γονίδιο για τον T1R3 έχουν καταστραφεί, ελέγξτε την απόκριση γεύσης αυτών των ποντικών στο γλουταμινικό, το ασπαραγινικό και σε μια μεγάλη ποικιλία άλλων αμινοξέων.

7. Φως μήκους κύματος 530 nm θα απορροφηθεί σε κάποιον βαθμό και από τους τρεις φωτοϋποδοχείς, όμως ο «πράσινος» υποδοχέας θα παρουσιάζει τη μεγαλύτερη απορρόφηση.

8. Οι γυναίκες αυτές έχουν τέσσερις λειτουργικούς υποδοχείς χρωμάτων: για το μπλε, το κόκκινο, το πράσινο και το υβρίδιο κόκκινο-πράσινο. Ο επιπρόσθετος υποδοχέας χρώματος επιτρέπει στις γυναίκες αυτές να διαχωρίζουν μερικά χρώματα, ενώ στους περισσότερους ανθρώπους αυτά τα χρώματα φαίνονται πανομοιότυπα.

9. 380 (ένα για κάθε υποδοχέα)· υπάρχουν (380 × 379)/2! = 72.010 συνδυασμοί για δύο υποδοχείς και (380 × 379 × 378)/3! = 9.073.260 συνδυασμοί για τρεις υποδοχείς.

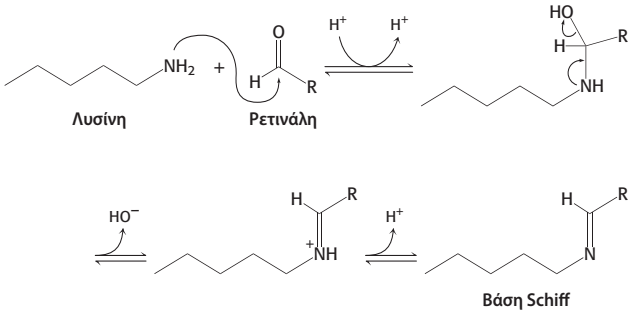
10. Η απορρόφηση του φωτός μετατρέπει την 11-*cis*-ρετινάλη στην όλο-*trans*-ρετινάλη.

11. Οι ενώσεις αυτές είναι εναντιομερείς και πρέπει να δεσμευτούν σε πρωτεϊνικούς υποδοχείς για να προκαλέσουν την αίσθηση μιας οσμής. Εφόσον η πρωτεϊνικοί υποδοχείς είναι χειρόμορφοι, τα εναντιομερή θα διαφέρουν στις σχετικές συγγένειες δέσμευσης του υποδοχέα και, συνεπώς, την προκαλούμενη οσμή.

12. Όραση: δίαυλος ελεγχόμενος από τη cGMP· γεύση: δίαυλος νατρίου ευαίσθητος στην αμιλορίδη· ακοή: δίαυλος συνδέσμου αιχμής.

13. Η υδρόλυση της ATP απαιτείται σε όλες τις αισθήσεις για τη δημιουργία και τη συντήρηση των βαθμιδώσεων συγκέντρωσης ιόντων και του μεμβρανικού δυναμικού. Όσφρηση: Η ATP χρειάζεται για τη σύνθεση της cAMP. Γεύση: Η ATP χρειάζεται για τη σύνθεση των κυκλικών νουκλεοτιδίων και η GTP χρειάζεται για τη δράση της γευστίνης στην ανίχνευση της πικρής και της γλυκιάς γεύσης. Όραση: Η GTP χρειάζεται για τη σύνθεση της cGMP και τη δράση της μεταγωγίνης. Ακοή και Αφή: Η υδρόλυση της ATP χρειάζεται για τη δημιουργία και συντήρηση των βαθμιδώσεων συγκέντρωσης ιόντων και του μεμβρανικού δυναμικού και ίσως προαπαιτείται, επίσης, και για άλλους ρόλους.

14.



Κεφάλαιο 35

1. Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα ανταποκρίνεται γρήγορα στα κοινά χαρακτηριστικά που έχουν πολλά παθογόνα. Τα γονίδια για το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα εκφράζονται χωρίς ουσιαστικές τροποποιήσεις. Αντιθέτως, το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα αποκρίνεται σε συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που υπάρχουν μόνο σε ένα δεδομένο παθογόνο. Τα γονίδιά του υπόκεινται σε σημαντικές αναδιατάξεις και μεταλλάξεις, ώστε να καταστεί δυνατή η εξειδικευμένη αναγνώριση ενός τεράστιου αριθμού δεσμεύσιμων επιφανειών.

2. Ανασυνδυασμός *VJ* και *V(D)J*· ποικιλομορφία στη σύνδεση τμημάτων λόγω της δράσης της τελικής δεοξυριβονουκλεοτιδυλο-μεταφοράσης· σωματικές μεταλλάξεις.

3. Η *συγγένεια* αφορά την ισχύ μιας συγκεκριμένης αλληλεπίδρασης· η *συνάφεια* αφορά τη συνολική ισχύ πολλών και ανεξάρτητων μεταξύ τους αλληλεπιδράσεων. Η συνάφεια μπορεί να παίξει σημαντικό ρόλο στην αλληλεπίδραση μεταξύ αντιγόνου και IgM, διότι αυτή η τάξη ανοσοσφαιρινών διαθέτει 10 περιοχές δέσμευσης.

4. Η ενδοκυτταρική επικράτεια σηματοδότησης, που είναι κοινή σε κάθε διαφορετικό TLR, είναι υπεύθυνη για τον ελλιμενισμό άλλων πρωτεϊνών και την αναφορά στο κύτταρο ότι ένα μοριακό σχήμα που συνδέεται με ένα συγκεκριμένο παθογόνο (PAMP), όπως ο LPS, έχει ανιχνευθεί. Αν μια μετάλλαξη μέσα σε αυτή την επικράτεια εμπόδιζε τον ενδοκυτταρικό ελλιμενισμό και την ενδοκυτταρική μεταγωγή σήματος, τότε ο TLR-4 δεν θα αποκρινόταν στον LPS.

5. Ιοί το γονιδίωμα των οποίων αποτελείται από dsRNA θα αναμενόταν να διεγείρουν ανοσοαπόκριση μέσω του TLR-3.

6. (α) $\Delta G^{\circ\prime} = -37$ kJ mol^{-1} (–8,9 kcal mol^{-1})

(β) $K_a = 3{,}3 \times 10^6$ M^{-1}

(γ) $k_{on} = 4 \times 10^8\ M^{-1}\ s^{-1}$. Αυτή η τιμή είναι κοντά στο όριο που επιβάλλεται από τη διάχυση για τον συνδυασμό ενός μικρού μορίου με μια πρωτεΐνη (σελ. 258). Άρα, η έκταση της δομικής αλλαγής μάλλον θα είναι μικρή. Εκτεταμένες μεταπτώσεις της στερεοδιάταξης απαιτούν χρόνο.

7. Η ενίσχυση του φθορισμού και η μετατόπιση προς το μπλε δείχνουν ότι το νερό κατά κύριο λόγο αποκλείεται από τη θέση σύνδεσης όταν προσδένεται το απτένιο. Οι υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις συνεισφέρουν σημαντικά στον σχηματισμό των περισσότερων συμπλόκων αντισώματος-αντιγόνου.

8. (α) Η θέση συνδυασμού ενός αντισώματος με αντιγόνο σχηματίζεται από CDR τόσο από τη βαριά όσο και από την ελαφριά αλυσίδα. Οι επικράτειες V_H και V_L είναι σημαντικές. Ένα μικρό κλάσμα των θραυσμάτων F_{ab} μπορεί να υποστεί περαιτέρω πέψη, για τον σχηματισμό F_v, ενός θραύσματος το οποίο περιέχει μόνο αυτές τις δύο επικράτειες. Οι επικράτειες C_H1 και C_L συνεισφέρουν στη σταθερότητα της F_{ab}, όχι όμως στην πρόσδεση αντιγόνου.

(β) Ένα συνθετικό ανάλογο F_v 248 καταλοίπων παρασκευάστηκε με την έκφραση του αντίστοιχου συνθετικού γονιδίου που περιελάμβανε ένα γονίδιο V_H συνδεδεμένο με ένα γονίδιο V_L μέσω μιας περιοχής σύνδεσης. [J. S., Huston et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 85:5879–5883, 1988.]

9. (α) Τα πολυσθενή αντιγόνα οδηγούν στον διμερισμό ή την ολιγομερείωση των διαμεμβρανικών ανοσοσφαιρινών, που είναι ουσιαστικό και απαραίτητο βήμα στην ενεργοποίησή τους. Αυτός ο τρόπος ενεργοποίησης θυμίζει εκείνον των υποδοχέων με δραστικότητα τυροσυλοκινάσης (Υποκεφάλαιο 14.2).

(β) Ένα αντίσωμα ειδικό για μια διαμεμβρανική ανοσοσφαιρίνη θα ενεργοποιήσει ένα κύτταρο Β με τη διασύνδεση αυτών των υποδοχέων. Το πείραμα αυτό μπορεί να γίνει, παραδείγματος χάριν, με τη χρήση αντισώματος από αίγα για τη διασύνδεση υποδοχέων σε κύτταρο Β ποντικού.

10. Τα λεμφοκύτταρα Β δεν εκφράζουν αντιγονικούς υποδοχείς λεμφοκυττάρων Τ. Ο υβριδισμός των cDNA από λεμφοκύτταρα Τ με mRNA από λεμφοκύτταρα Β απομακρύνει όλα τα κοινώς εκφραζόμενα cDNA. Άρα, το μείγμα των cDNA μετά από αυτή την απομάκρυνση είναι εμπλουτισμένο με τα cDNA που κωδικεύουν τους αντιγονικούς υποδοχείς των λεμφοκυττάρων Τ. Αυτή η μέθοδος, που ονομάζεται αφαιρετικός υβριδισμός, είναι γενικώς χρήσιμη στην απομόνωση του cDNA που υπάρχουν σε μικρή ποσότητα. Ο υβριδισμός θα πρέπει να γίνει χρησιμοποιώντας τα mRNA από ένα κύτταρο παρόμοιας λειτουργίας, το οποίο όμως δεν εκφράζει το γονίδιο που ενδιαφέρει. [Βλ. S.M. Hedrick, D. I. Cohen, E. A. Nielsen, and M. M. Davis. *Nature* 308:149–153, 1984, για μια ενδιαφέρουσα περιγραφή του πώς χρησιμοποιήθηκε αυτή η μέθοδος για την εύρεση των γονιδίων για τους αντιγονικούς υποδοχείς των λεμφοκυττάρων Τ.]

11. Ο TLR-4 είναι ο εξειδικευμένος υποδοχέας για τον LPS, μια τοξίνη που βρίσκεται ειδικά στα τοιχώματα των αρνητικών κατά Gram βακτηρίων. Μεταλλάξεις οι οποίες αναστέλλουν τη λειτουργία του TLR-4 περιορίζουν πάρα πολύ τη δυνατότητα ενός τέτοιου ατόμου να αμυνθεί εναντίον της συγκεκριμένης τάξης βακτηρίων.

12. Αν τα αλληλόμορφα HLA δεν είναι ταυτόσημα, τότε οι αντιγονικοί υποδοχείς λεμφοκυττάρων Τ του δέκτη θα ταυτοποιήσουν τις πρωτεΐνες του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας στο μόσχευμα ως ξένες, και συνεπώς είναι πιθανή η απόρριψη του μοσχεύματος.

13. Να καθαρίσετε από προσμείξεις ένα αντίσωμα με εξειδίκευση για ένα συγκεκριμένο αντιγόνο. Να ξεδιπλώσετε (μέσω αντιστρεπτής αποδιάταξης) το αντίσωμα και να το αφήσετε στη συνέχεια να αναδιπλωθεί παρουσία και απουσία του αντιγόνου. Να ελέγξετε τα επαναδιπλωμένα αντισώματα για ικανότητα πρόσδεσης στο αντιγόνο.

14. Σε ορισμένες περιπτώσεις η ανακατανομή των τμηματικών γονιδίων *V–D–J* θα έχει ως αποτέλεσμα έναν συνδυασμό *V*, *D*, και *J* ο οποίος θα είναι εκτός πλαισίου ανάγνωσης. Τα μόρια mRNA που προκύπτουν στην περίπτωση αυτή θα κωδικεύουν πρωτεΐνες των οποίων η σύνθεση θα τερματίζεται πρόωρα, αν τύχει και μεταφραστούν. Αυτή η πιθανότητα όμως αποκλείεται με την αποικοδόμηση τέτοιου είδους mRNA.

15. Τα μεταλλαγμένα βακτήρια θα διήγειραν την ανοσοαπόκριση χωρίς να προκαλούν νόσο. Συνεπώς, μπορούν να αποτελέσουν πολύτιμο σημείο έναρξης για τον σχεδιασμό ενός ζωντανού και εξασθενημένου εμβολίου για το αρχικό παθογόνο στέλεχος.

16. Είναι το πεπτίδιο LLQATYSAV (με κατάλοιπα αγκυροβόλησης την L στη δεύτερη θέση και τη V στην τελευταία).

17. Η κατάλυση είναι πιθανόν να χρειάζεται μια βάση ώστε να απομακρυνθεί το πρωτόνιο από το μόριο ύδατος. Οπότε, ένα κατάλοιπο ιστιδίνης, γλουταμινικού ή ασπαραγινικού θα ήταν ό,τι πιο κατάλληλο. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει δυνητικός δότης δεσμών υδρογόνου ώστε να αλληλεπιδράσει με το αρνητικά φορτισμένο άτομο οξυγόνου που σχηματίζεται στη μεταβατική κατάσταση.

18. Ένα κατάλοιπο φωσφοτυροσίνης στο καρβοξυτελικό άκρο της Src και συγγενών πρωτεϊνικών τυροσυλοκινασών δεσμεύεται στη δική του επικράτεια SH2 ώστε να προκύψει η ανασταλτική μορφή της Src (Υποκεφάλαιο 14.5). Η απομάκρυνση της φωσφορικής ομάδας από το κατάλοιπο αυτό επανενεργοποιεί την κινάση.

19. (α) $K_d = 10^{-7}$ M· (β) $K_d = 10^{-9}$ M. Το γονίδιο κατά πάσα πιθανότητα προέκυψε από σημειακή μετάλλαξη του γονιδίου για το αντίσωμα Α, παρά από *de novo* ανακατάταξη.

Κεφάλαιο 36

1. (α) Οι σκελετικοί μύες και οι κροσσοί των ευκαρυωτικών κυττάρων προσλαμβάνουν την ελεύθερη ενέργειά τους από την υδρόλυση της ATP· ο κινητήρας των βακτηριακών μαστιγίων χρησιμοποιεί την πρωτονιοκίνητη δύναμη.

(β) Οι σκελετικοί μύες χρειάζονται μυοσίνη και ακτίνη. Οι ευκαρυωτικοί κροσσοί χρειάζονται μικροσωληνίσκους και δυνεΐνη. Ο κινητήρας των βακτηριακών μαστιγίων χρειάζεται MotA, MotB, και FliG, καθώς και πολλές βοηθητικές συνιστώσες.

2. 6.400 Å/80 Å = 80 σωματικά μήκη ανά δευτερόλεπτο. Για ένα αυτοκίνητο μήκους 3 μέτρων, αυτή η ταχύτητα σε «σωματικό μήκος» αντιστοιχεί σε 80 × 3 μέτρα = 240 μέτρα ανά δευτερόλεπτο, ή 864 χιλιόμετρα ανά ώρα.

3. Η μάζα μιας επικράτειας κινητήρα είναι 100.000 g mol^{-1}/

($6{,}023 \times 10^{23}$ μόρια mol^{-1}) = $1{,}7 \times 10^{-19}$ g. Συνεπώς, το βάρος της είναι $m \cdot g = 1{,}7 \times 10^{-22} \cdot 10$ m $s^{-2} = 1{,}7 \times 10^{-21}$ N. Έτσι, μια κινητική επικράτεια μπορεί να σηκώσει (4×10^{-12} N/$1{,}7 \times 10^{-21}$) = $2{,}35 \times 10^{9}$ φορές το βάρος της.

4. Τόσο τα νημάτια ακτίνης όσο και οι μικροσωληνίσκοι αποτελούνται από υπομονάδες οι οποίες δεσμεύουν και υδρολύουν τριφωσφορικούς νουκλεοζίτες. Τα νημάτια ακτίνης αποτελούνται από έναν μόνο τύπο υπομονάδας, και δεσμεύουν ATP. Οι μικροσωληνίσκοι αποτελούνται από δύο τύπους υπομονάδων, οι οποίες δεσμεύουν GTP.

5. Οι ελαφριές αλυσίδες της μυοσίνης ενισχύουν τον μοχλοβραχίονα. Οι ελαφριές αλυσίδες της κινησίνης προσδένουν το φορτίο που θα μεταφερθεί.

6. Μετά τον θάνατο, η σχέση ADP προς ATP αυξάνεται γρήγορα. Στη μορφή της ADP, οι επικράτειες κινητήρα της μυοσίνης δεσμεύονται στέρεα με την ακτίνη. Οι αλληλεπιδράσεις μυοσίνης-ακτίνης καθίστανται δυνατές επειδή η ελάττωση της συγκέντρωσης της ATP επιτρέπει την αύξηση της συγκέντρωσης του ασβεστίου που προκαλεί αναστολή του αποκλεισμού της ακτίνης από την τροπομυοσίνη διά μέσου της δράσης του συμπλόκου της τροπονίνης.

7. Όταν η συγκέντρωση της ATP-ακτίνης υπερβεί την κρίσιμη τιμή, λαμβάνει χώρα πολυμερισμός. Στη συνέχεια η ATP θα υδρολυθεί και θα σχηματιστεί ADP-ακτίνη η οποία έχει υψηλότερη κρίσιμη συγκέντρωση. Έτσι, αν η αρχική συγκέντρωση της υπομονάδας είναι μεταξύ των κρίσιμων συγκεντρώσεων της ATP-ακτίνης και της ADP-ακτίνης, θα σχηματιστούν αρχικά νημάτια και κατόπιν θα εξαφανιστούν με την υδρόλυση της ATP.

8. Το βήμα μιας βάσης είναι περίπου 3,4 Å = $3{,}4 \times 10^{-4}$ μm. Αν πάρουμε ως τυπική στοιχειομετρία εκείνη ενός μορίου ATP ανά βήμα, τότε αυτή η απόσταση αντιστοιχεί σε ταχύτητα 0,017 μm s^{-1}. Η κινησίνη κινείται με ταχύτητα 6.400 Å ανά δευτερόλεπτο ή 0,64 μm s^{-1}.

9. Η πρωτονιοκίνητη δύναμη μεταξύ των δύο πλευρών της κυτταρικής μεμβράνης είναι απαραίτητη για την κίνηση του βακτηριακού κινητήρα. Σε συνθήκες ασιτίας η πρωτονιοκίνητη δύναμη εξαντλείται. Σε όξινο διάλυμα, η διαφορά του pH μεταξύ των δύο πλευρών της μεμβράνης είναι αρκετή για να δώσει ενέργεια στον κινητήρα.

10. Η μέση απόσταση μεταξύ αναστροφών θα ήταν μεγαλύτερη, ενώ το βακτήριο θα εκινείτο προς την κατεύθυνση της μεγαλύτερης συγκέντρωσης μιας χημειοελκτικής ουσίας.

11. (α) $1{,}13 \times 10^{-9}$ δύνες

(β) $6{,}8 \times 10^{14}$ έργια

(γ) $6{,}6 \times 10^{-11}$ έργια ανά 80 μόρια ATP. Ένας μόνο κινητήρας κινησίνης παρέχει περισσότερη ελεύθερη ενέργεια από όση απαιτείται για τη μεταφορά ενός φορτίου μεγέθους ενός μικρομέτρου με ταχύτητα ενός μικρομέτρου ανά δευτερόλεπτο.

12. Η απόσταση ταυτόσημων υπομονάδων των μικροσωληνίσκων είναι 8 nm. Έτσι, μια κινησίνη με μέγεθος βήματος που δεν είναι πολλαπλάσιο των 8 nm θα πρέπει να έχει τη δυνατότητα να δεσμεύεται σε περισσότερες από ενός τύπου θέσεις στην επιφάνεια του μικροσωληνίσκου.

13. Η KIF1A πρέπει να προσδένεται σε ένα επιπλέον στοιχείο προκειμένου να διατηρήσει τη σύνδεσή της με τον μικροσωληνίσκο όταν απελευθερώνεται η επικράτεια κινητήρα.

14. Τα νημάτια που δομούνται από υπομονάδες μπορεί να είναι αυθαίρετα πολύ επιμήκη, έχουν μια δυναμική συγκρότησης και αποσυγκρότησης, και απαιτούν μόνο μικρές ποσότητες γενετικά κωδικευόμενων πληροφοριών για αυτές τις υπομονάδες τους.

15. Τα πρωτόνια εξακολουθούν να ρέουν από το εξωτερικό στο εσωτερικό του κυττάρου. Κάθε πρωτόνιο πρέπει να περάσει στον εξωτερικό ημιδίαυλο ενός συμπλόκου MotA-MotB, να συνδεθεί με τον δακτύλιο MS, να περιστραφεί στην κατεύθυνση των δεικτών του ρολογιού και να περάσει στον εσωτερικό ημιδίαυλο του γειτονικού συμπλόκου MotA-MotB.

16. Σε συνθήκες υψηλής συγκέντρωσης ιόντων ασβεστίου, το ασβέστιο συνδέεται με την ασβεστιοτροποποιητίνη. Στη συνέχεια, η ασβεστιοτροποποιητίνη συνδέεται και ενεργοποιεί μια πρωτεϊνική κινάση η οποία φωσφορυλιώνει τις ελαφριές αλυσίδες μυοσίνης. Σε συνθήκες χαμηλής συγκέντρωσης ασβεστίου, οι ελαφριές αλυσίδες αποφωσφορυλιώνονται από μια ανεξάρτητη από το ασβέστιο φωσφατάση.

17. (α) Η τιμή της k_{cat} είναι περίπου 13 μόρια ανά δευτερόλεπτο, ενώ η τιμή K_M για την ATP είναι περίπου 12 μM.

(β) Το μέγεθος του βήματος είναι περίπου (380-120)/7 = 37 nm.

(γ) Το μέγεθος του βήματος είναι πολύ μεγάλο, γεγονός που συμφωνεί με την παρουσία έξι θέσεων δέσμευσης ελαφριών αλυσίδων και εξ αυτού προκύπτουν πολύ μακρείς μοχλοβραχίονες. Ο ρυθμός της απελευθέρωσης της ADP είναι στην ουσία ταυτόσημος με τη συνολική k_{cat}. Έτσι, η απελευθέρωση της ADP είναι ο ρυθμο-περιοριστικός παράγοντας, γεγονός που οδηγεί στην υπόθεση ότι και οι δύο επικράτειες κινητήρα μπορούν να συνδέονται συγχρόνως σε περιοχές που απέχουν η μία από την άλλη κατά 37 nm. Η απελευθέρωση της ADP από την πιο οπίσθια επικράτεια επιτρέπει τη σύνδεση με ATP, γεγονός που οδηγεί στην απελευθέρωση της ακτίνης και τη μετακίνηση του μοχλοβραχίονα.