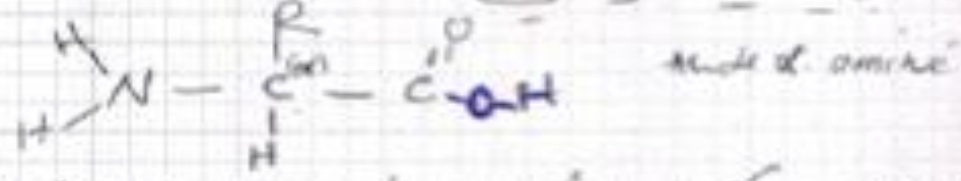


# التحفيز الانزيمي

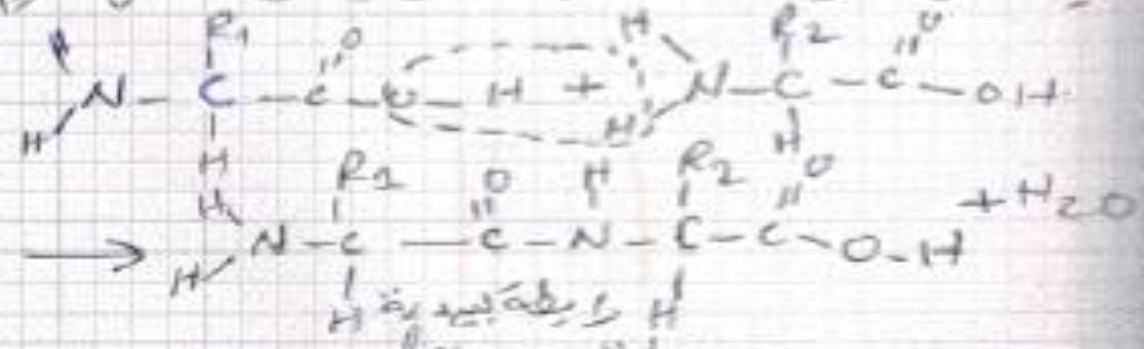
## Catalyse Enzymatique

• <sup>مقدرة عالية</sup> الانزيمات عبارة عن محفزات حيوية (بروتينات).  
 تنظم الانزيمات معظم العمليات البيولوجية التي تحدث في عالم الكائنات الحية والتي تكون على شكل تفاعلات كيميائية، وخصوصاً هذه الانزيمات، فإن العديد من هذه التفاعلات الكيمائية لن يتم. يتكون جزيء الانزيم من سلسلة من الاحماض الامينية (Acid Amino).  
 يتحكم هذا التسلسل من الاحماض الامينية في تحديد خصائص البروتين. وبالتالي، إذا كان الانزيم عرضة للتغيرات - مثل: تغيرات درجة الحرارة، أو درجة الحموضة (pH)، فإن ذلك سيؤثر على البروتين وسلامته وقدرته (فعاليتها) على القيام بوظيفته.

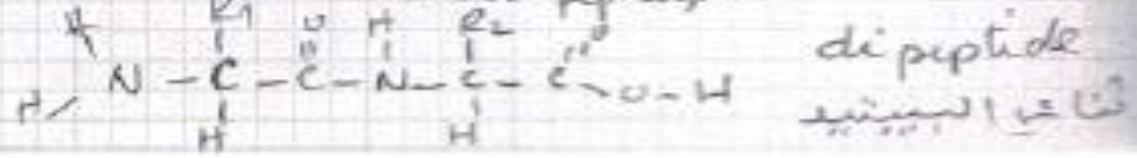
الحمض الأميني (Acide Amino)



يؤدي تفاعل تكثيف الاحماض الامينية الى تشكيل الانزيم



رابطة ببتيدية (Liaison peptidique)



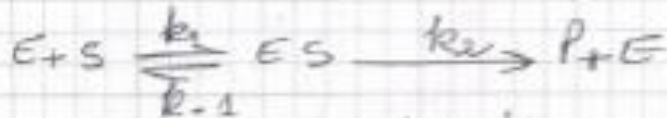


آلية التحفيز الانزيمي

Michaelis-Menten

تالية

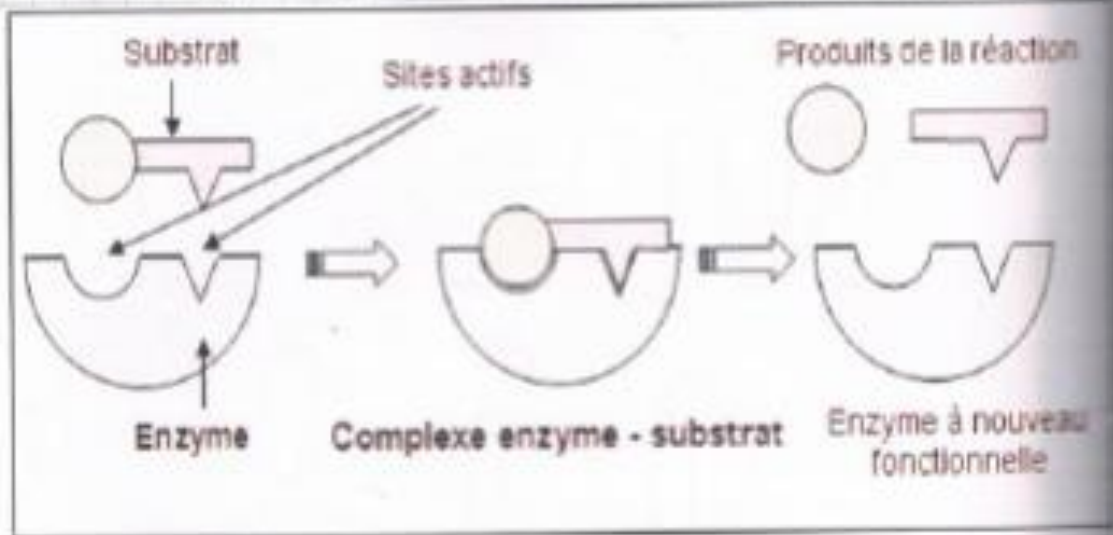
Enzyme : الإنزيم  
 Substrat : الركيزة  
 Produit : الناتج



تفاعل بديل توازن سريع

ES : المركب النشط

يعمل الإنزيم والركيزة على حمل مضاعف - قفل - serrure - clé



السؤال المطروح

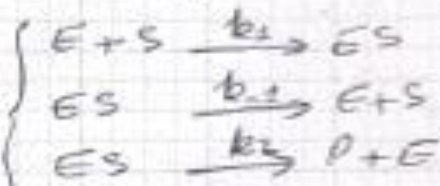
ما الذي يكسب الإنزيم تخصصاً وظيفياً؟

الجواب: يتميز الإنزيم بوجود موقع خفان يتكامل بنيوياً مع مادة متفاعل معينة

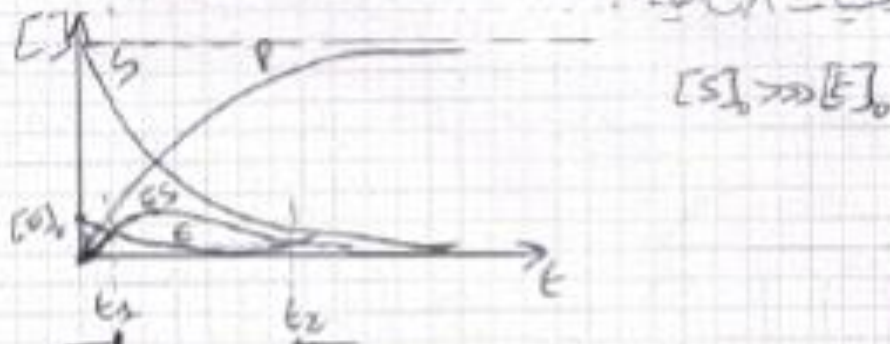
يتحكم في التفاعل المرفعة العرطية.

$$v = \frac{d[S_P]}{dt} = k_2 [ES]$$

متدلية



تكتب سرعة التفاعل بدلالة المقادير القابلة للقياس -  
 $ES$  عبارة عن وسيط تفاعل وهو مستقر التفاعل  
 ويمكن تمثيل تغير تركيزه كدالة  $E, P, S$  و  $ES$  مع الزمن  
 بالمنحنيات التالية:



حالتهم مستقرة - état quasi-stationnaire.  
 تكون عند التوازن  $ES$  نظرية الحالة المستقرة مستقرة  
 Théorie de l'état quasi-stationnaire

$$\frac{d[E]}{dt} = 0$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = 0$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] = 0$$

$$k_1[E][S] = [ES](k_{-1} + k_2)$$

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

$$v = \frac{d[S_P]}{dt} = k_2 \frac{k_1[E][S]}{k_{-1} + k_2}$$

$$[E]_0 = [E] + [ES] \Rightarrow [E] = [E]_0 - [ES]$$

$$k_1([E]_0 - [ES])[S] = [ES](k_{-1} + k_2)$$

$$k_1[E]_0[S] = k_2[ES][S] + [ES](k_{-1} + k_2)$$

$$k_1[E]_0[S] = [ES][k_2[S] + k_{-1} + k_2]$$

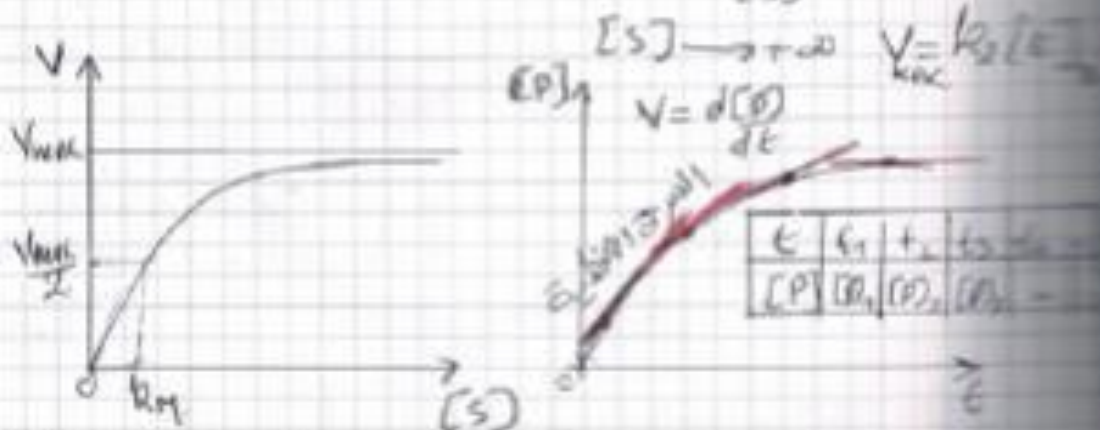
$$[ES] = \frac{k_1[E]_0[S]}{k_{-1} + k_2 + k_2[S]}$$

$$v = k_2 \frac{k_1[E]_0[S]}{k_{-1} + k_2 + k_2[S]} = k_2 \frac{[E]_0[S]}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + [S]}$$

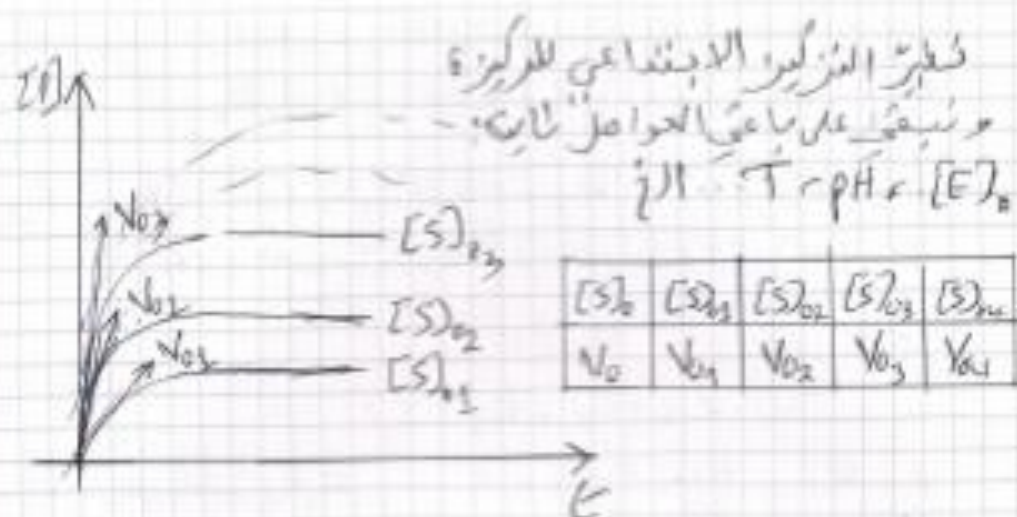
$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} \quad \text{Michaelis constant}$$

$$v = k_2 \frac{[E]_0[S]}{K_M + [S]}$$

$$v = \frac{k_2[E]_0}{\frac{K_M}{[S]} + 1}$$

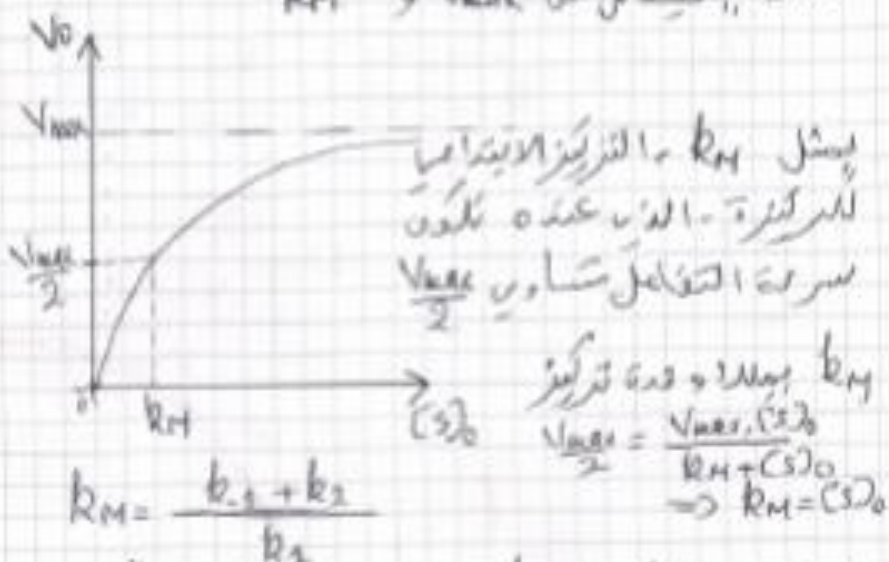


I. كبر تركيز الركيزة = التدرج تسلسل (درج القابل)  
 II. تناقص تركيز الركيزة  
 في الوسط المتفاعل  
 III. اختفاء الركيزة (Substrate)  
 حيث تبدأ لا تستعمل منظم المبردة  
 لا يوجد حاجة لدراسة التفاعل  
 التدرج



$$V_0 = k_2 \frac{[E]_0 [S]_0}{K_M + [S]_0} = \frac{V_{max} [S]_0}{K_M + [S]_0}$$

و هنا  $V_{max}$  و  $K_M$  يعتمدان على  $[E]_0$



في حالة  $k_2 \ll k_{-1}$  - وهذا يعني أن المعقد ES يتفكك ليطلق الركيزة مرة أخرى بسرعة أكبر. يقلل من سرعة

تحويله (أو توسيع)

$$K_M = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{1}{K_{eq}} = \left( \frac{[E][S]}{[ES]} \right)_{eq}$$

كما كان  $K_M$  كبيراً - كلما كان المبدأ  $[E][S] \gg [ES]$  وهذا يعني أن التوزيع يميل نحو شكله الأولي E (غير متفاعل)

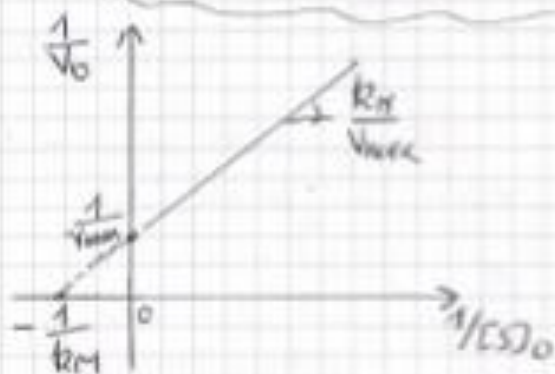
أي أنه يثبت كمية قليلة من الركيزة على شكل ES  
في هذه الحالة صير الانزيم للركيزة ضعيف (قابلية الانزيم  
للتفاعل مع الركيزة ضعيف).  
:  $k_M$

- قيمة كبيرة، فتعني قابلية منخفضة للانزيم  
للارتباط بمادة التفاعل
- قيمة صغيرة، فتعني قابلية مرتفعة للانزيم  
للارتباط بمادة التفاعل

$$k_M: 10^{-2} - 10^{-8} \text{ mole/L}$$

$$V_0 = k_2 \frac{[E]_0 [S]_0}{K_M + [S]_0} \Rightarrow \frac{1}{V_0} = \frac{K_M + [S]_0}{V_{max} [S]_0}$$

$$\left( \frac{1}{V_0} = \frac{K_M}{V_{max}} \cdot \frac{1}{[S]_0} + \frac{1}{V_{max}} \right)$$

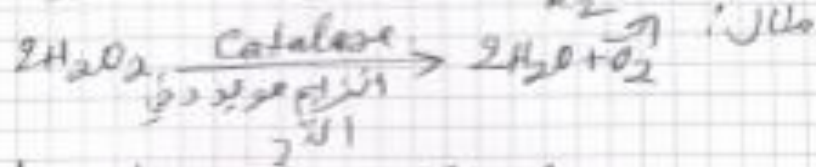


$k_2$  ثابت السرعة للتحويل الانزيمي  
 $k_2 = k_{cat}$  يمثل فعالية المحفز، وهو ثابت التفاعل  
التفاعل من الرتبة الأولى، وبالتالي يوجد له وحدة  $s^{-1}$   
( $s^{-1}$ )، نستعمل في هذا النوع من الدراسات وحدة  
 $s^{-1}$  ( $s^{-1}$ )

$s^{-1}$ : وحدة تردد frequency

مثالاً عرفو يمثل عدد هزيمات الركيزة المتحولة لـ  
كواحد P بواسطة جزيء واحد في الثانية واحدة

أيضا  $\frac{1}{k_2}$  فهو يمثل مدة الدورة التحفيزية.



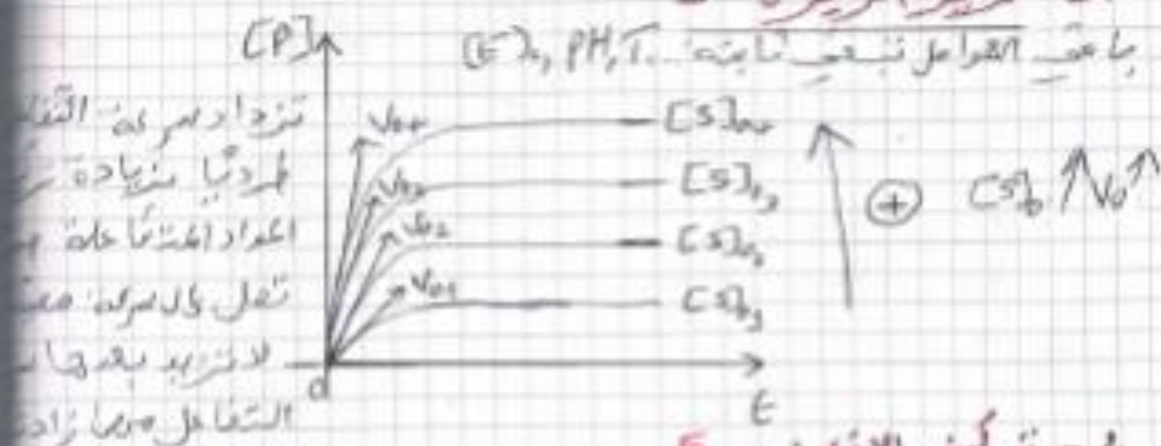
$$k_2 = k_{cat} = 4 \cdot 10^7 \text{ s}^{-1}$$

$$\tau = \frac{1}{k_2} = 25 \cdot 10^{-9} \text{ s} = 25 \text{ ns}$$

أيضا  $k_2$  هو معدل التحفيز على سرعة التحفيز الانزيمي

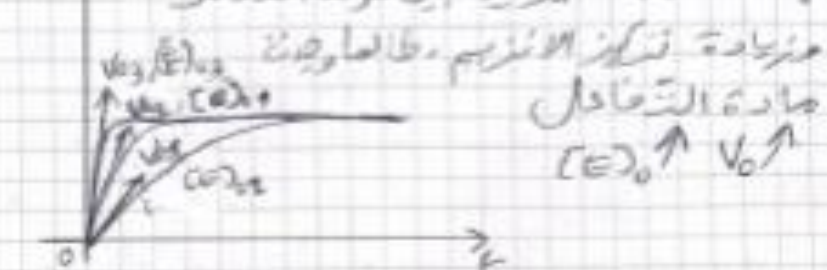
### 1- تركيز الركيزة S

باعتبار العوامل تبقى ثابتة:  $[E]_0, pH, T, \dots$



### 2- تركيز الإنزيم E

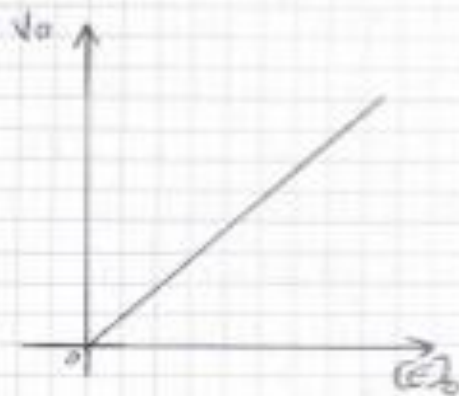
باعتبار العوامل تبقى ثابتة:  $[S]_0, pH, T, \dots$   
هناك علاقة طردية بين سرعة التفاعل



$$V_0 = \frac{V_{max} \cdot [S]_0}{K_M + [S]_0}$$

في حالة  $[S]_0 \gg K_M$   $V_0 = k_2 [E]_0 = V_{max}$





### ٣- تأثير درجة الحرارة

الانزيمات حساسة لدرجة الحرارة. فعند درجات الحرارة المنخفضة يقل نشاطها وقد يتوقف تماماً. ويمكن أن تسيب نشاطها مرة أخرى إذا تدرجياً برفع درجة الحرارة ويقل نشاط الانزيمات إلى ذروتها عند درجة الحرارة تتراوح بين  $37^{\circ}\text{C}$  -  $40^{\circ}\text{C}$ . عند درجات الحرارة أكبر من  $45^{\circ}\text{C}$  يفقد الانزيم قدرته على العمل أو يتغير شكله الفراغي وبذلك يفقد قوته التحفيزية ويتوقف عن أداء عمله. هذه العملية قد تكون غير كوسية، أي قد يصير الانزيم بفعل الحرارة.

تؤثر درجة الحرارة على سرعة التفاعل، مع قانون

$$k = A e^{-\frac{E_0}{RT}} \quad \text{Arrhenius}$$

$E_0$ : طاقة التنشيط (Energy of activation)

$R$ : ثابت الغازات  $R = 8.314 \text{ J/mol}\cdot\text{K}$

$T$ : درجة الحرارة -  $K$  (Kelvin)

$A$ : يمثل ثابت السرعة في حالة  $E_0 = 0$ ، ويطلق

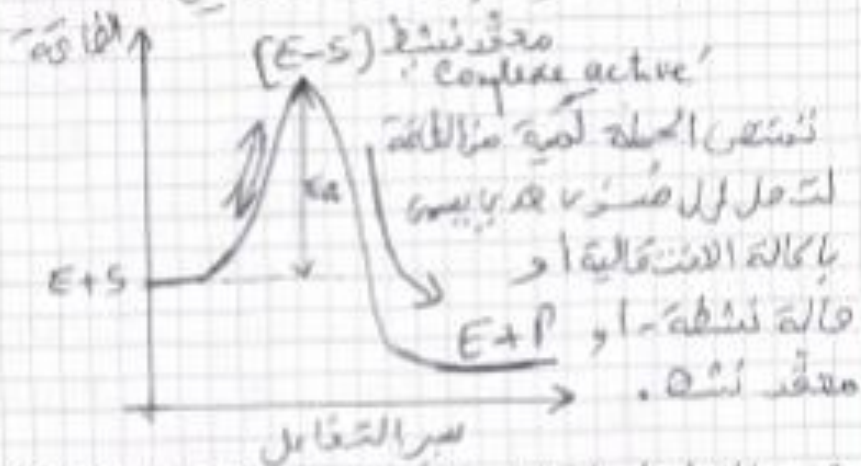
عليه كذلك بعامل التذبذب (Facteur de fréquence)

وهو يتعلق بعدد الاصطدامات الفعالة (choc efficace)

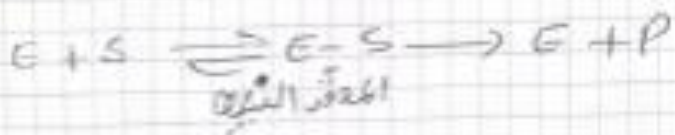
أي التي تؤدي إلى تفاعل كيميائي.

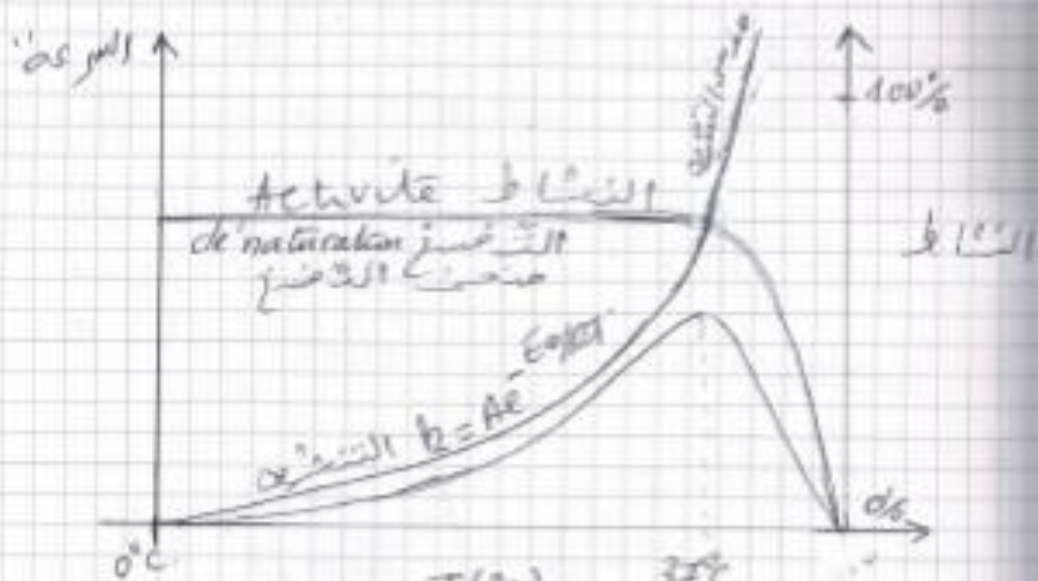
طاقة التنشيط  $E_a$

هي الطاقة اللازمة لدفع المتفاعلات للتفاعل، وبالأخص لا بد أن تتغاضم فيما موقع مقال (النظام العقالي). يوجد في النظام العقالي والطاقات الروابط الكيميائية وبالتالي تشكلها. يطلق كل طاقة الدفع هذه، بطاقة التنشيط، وها هنا يمكن بكتبتها النظام (الحملة) المتفاعل من الوسط الخارجي وصياغة مع بداية التفاعل. يتبع النظام المتفاعل كمية الطاقة التي اكتسبها في السابق، وسيلها تمثيل طاقة التنشيط بالمنحنى التالي:



بعد ما نحل الحملة والبرازة الحالة (حالة انتقالية) فيما مكانها الربوع والحالة الأولية (المتفاعلات) أو بالعكس لتنتجها زحف ظهور النواتج. وبالتالي فإن الحملة نفسها طاقة مقدارها  $E_a$  من الوسط الخارجي التي تعيد لها ذلك (أيها) مباشرة عن بداية التفاعل. بعد ذلك يستمر التفاعل بدون تدخل أي وسط خارجي.





تعتبر  
 متعريف بعض الكائنات المجهرية والتي يملك  
 عليها بالخاصة الحرارة، Thermophile، في الحياة عند  
 درجة حرارة 70°C - 80°C

#### 4- تأثير معرفة المحلول pH

يؤثر pH على المجموعات القابلة للتأين للإنزيم.  
 كل إنزيم خرفية بمعرفة صلب، يكون نشاطه  
 فيه أعظمي. يؤثر pH على مستويين:

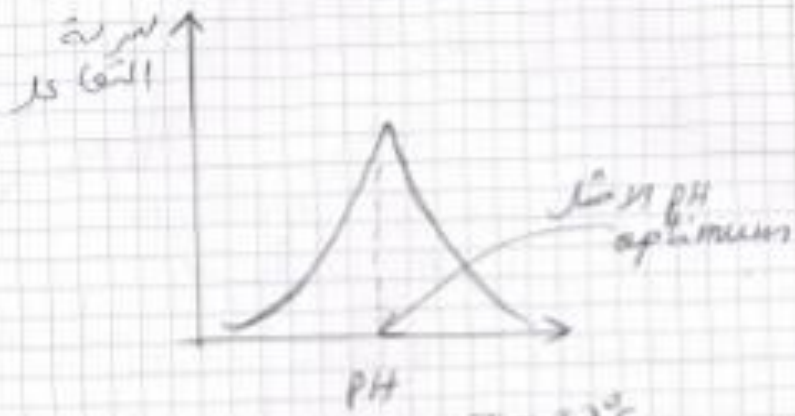
- أ- على مستوى الإنزيم
- ب- يؤثر pH على الحالة الأيونية لبعض  
 المجموعات الوظيفية للإنزيم. السلسل  
 الكهربائية (+) و (-) التي تظهر على هذه  
 المجموعات. تكون ضرورية للحصول على  
 التحفيز الإنزيمي.

ج- يمكن لـ pH أن يغير من البنية الهندسية  
 للإنزيم، مما يؤدي إلى التلاف.

- على صعيد الركيزة

يمكن لـ pH أن يغير درجة تأين الركيزة، مما يؤدي بالاعتماد بشكل المعقد E-S.

كل إنزيم درجة حموضة pH مناسبة - يكون نشطاً عند لها أكبر ما يمكن ويقل نشاطه عند التغير في درجة pH (ارتفاعاً أو انخفاضاً).



أمثلة: Amylase : تملك السليبات المعقدة في اللعاب  
 pH = 7 polysaccharida  
 pepsine : في المعدة : تملك بروتينا -  
 الأمثلة الغذائية : 4,4 - 1,5 pH

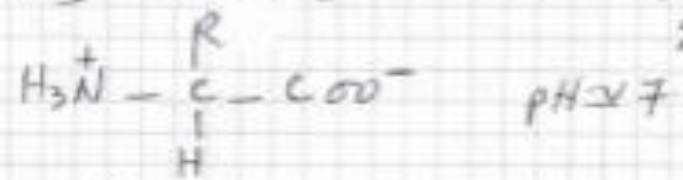
• في وسط حمضي، فإن معظم المجموعات القابلة للتأين، تكون في شكل  $-COOH$  و  $-NH_3^+$

• في وسط قاعدي، فإن المجموعات القابلة للتأين، تكون في شكل  $-COO^-$  و  $-NH_2$

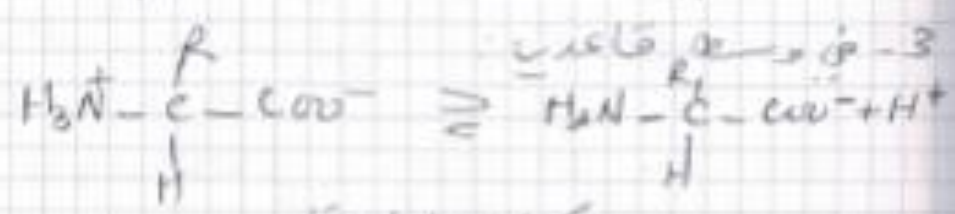
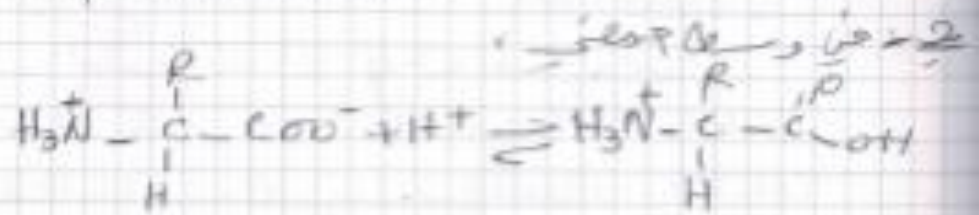
• عند pH القريب من نقطة التبدل، فإن المجموعات القابلة للتأين تكون أقلها صعوبة، مما يسهل تشكيل الترومية الإنزيم - ركيزة من نوع كهرسلك متوازنة. وبالتالي، هناك قيمة pH، تكون فيها أفضل شكل للراحة الإنزيم - ركيزة مرتبطة.

مستوى تمثيل قاسم pH عند تباين الحمض الأميني بالمعادلات الكيميائية التالية:

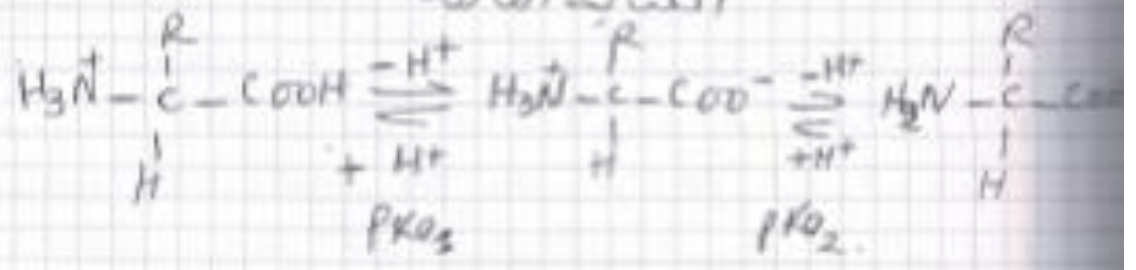
1- يتواجد الحمض الأميني في المطلق المائي في صورة  $\text{NH}_3^+$  كما يلي:



هذا يسمى **Zwitterion** شاردة ثنائية القطب

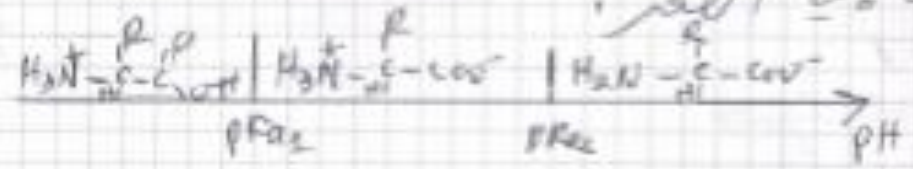


الكتابة العامة:



$$\text{pH}_i = \frac{\text{pK}_a_1 + \text{pK}_a_2}{2}$$

عند ما  $\text{pH} = \text{pH}_i$  فإن شحنة الحمض الأميني تساوي الصفر.



عند  $\text{pH} = \text{pH}_i$  فإن:  $[\text{H}_3\text{N}^+ - \text{CHR} - \text{COOH}] = [\text{NH}_2 - \text{CHR} - \text{COO}^-]$

5 تآثر المثبطات = Effect de l'inhibition

بما أن الإنزيمات تشكل مجموعات وظيفية عند هذه الأجزاء لها القدرة على التفاعل مع مركبات أخرى، غير مادة التفاعل مما يؤدي إلى تغيير تركيبه التنظيمي ويجعله غير قادر على أداء وظيفته التحفيزية أو يقلد من نشاطه. يطلق على المركبات الكيميائية التي تُسبب عمل الإنزيم بالمثبطات *Inhibiteurs*.

- تنقسم إلى ثلاثة أقسام هي:
  - التنشيط التنافسي *Inhibition Compétitive*
  - التنشيط الغير تنافسي *Inhibition non Compétitive*
  - التنشيط عن طريق المرشحة الألفينية *Inhibition alélfine*

1- التنشيط التنافسي

يلعب المثبط في هذه الحالة تركيبه مشابهة للادة التي يؤثر عليها الإنزيم، حيث أن الإنزيم يرتبط بال مادة المتفاعلة مكوناً مركباً وسيطاً ثم تتفكك معطياً الإنزيم ونواتج التفاعل. فإن اعادة المثبطة تتحد مع الإنزيم لتتفاعل مع اعداد المتفاعلة وتثقل علاقتها بالتفاعل عنه، فتوقف نشاطه، يخضع التنشيط التنافسي للاكوابية التالية:



لأن ثابت التثبيط  $K_I$

$$K_I = \frac{k_{-1}}{k_1} = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad (1)$$

$$v = \frac{d(P)}{dt} = k_2[ES] \quad (2); [E]_0 = [E] + [ES] + [EI] \quad (3)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1[E][S] - k_{-1}[ES] - k_2[ES] = 0 \quad (4)$$

$$[EI] = \frac{[E][I]}{K_I} \quad (5)$$

$$[E] = [E]_0 - [ES] - [EI] = [E]_0 - [ES] - \frac{[E][I]}{K_I} \quad (6)$$

$$[E] + \frac{[E][I]}{K_I} = [E]_0 - [ES]$$

$$[E] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] = [E]_0 - [ES]$$

$$[E] = \frac{[E]_0}{1 + \frac{[I]}{K_I}} - \frac{[ES]}{1 + \frac{[I]}{K_I}} \quad (7)$$

نعوض (7) في (4) فنحصل على:

$$k_1 \left[ \frac{[E]_0}{1 + \frac{[I]}{K_I}} - \frac{[ES]}{1 + \frac{[I]}{K_I}} \right] [S] = [ES] [k_{-1} + k_2]$$

$$[ES] = \frac{[E]_0 [S]}{K_M \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + [S]} \quad (8)$$

$$K_M = \frac{k_{-1} + k_2}{k_1}$$

$$v = \frac{k_2 [E]_0 [S]}{K_M \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + [S]} = \frac{v_{max} [S]}{K_M \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + [S]} \quad (9)$$

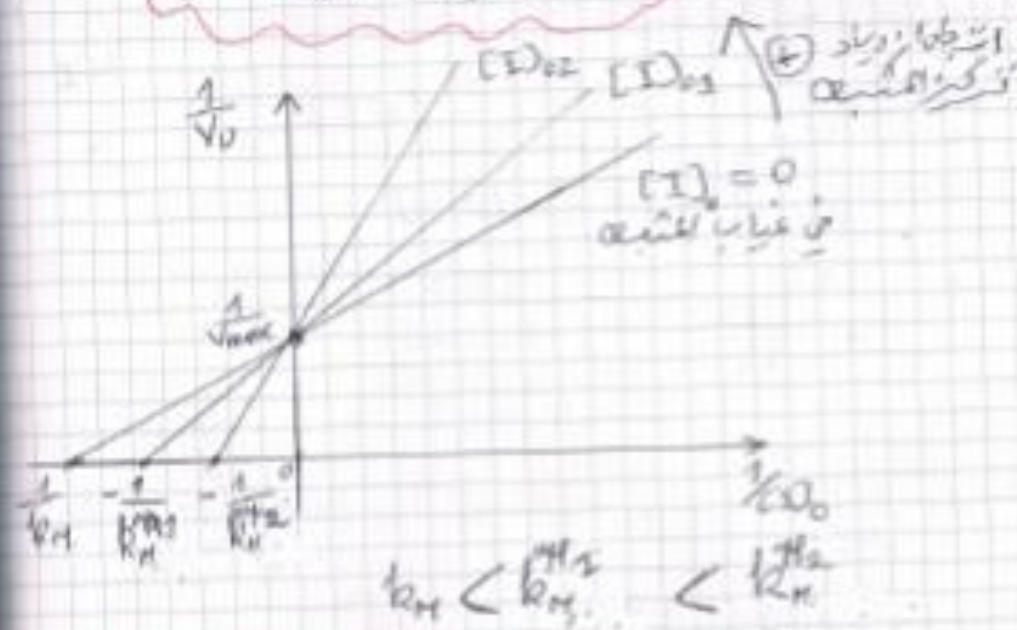
إذا استعملنا مفهوم السرعة الابتدائية  $v_0$  في الحالة

$$v_0 = \frac{v_{max} [S]_0}{K_M \left( 1 + \frac{[I]_0}{K_I} \right) + [S]_0} \quad (10)$$

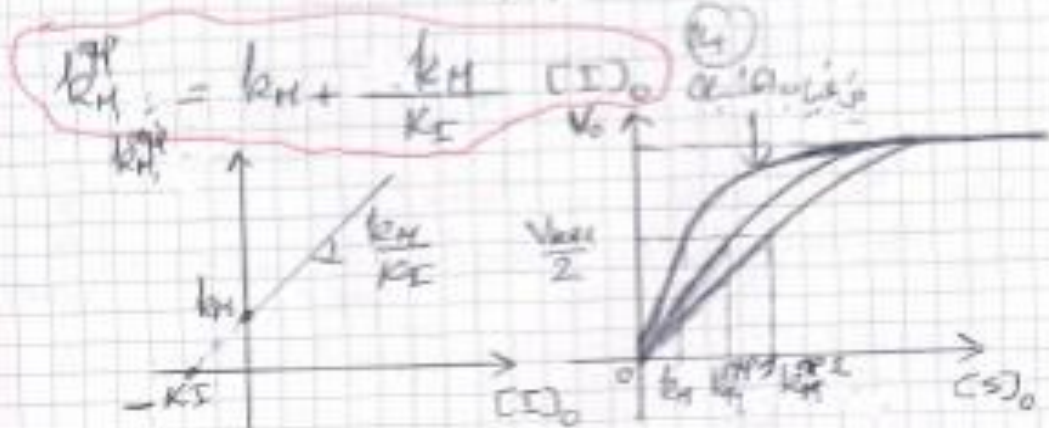
نفع  $k_{M1}^{app} = k_M \left(1 + \frac{[I]_0}{K_I}\right)$  (11)

$V_0 = \frac{V_{max} [S]_0}{k_{M1}^{app} + [S]_0}$  (12)

$\frac{1}{V_0} = \frac{k_M}{V_{max}} \left(1 + \frac{[I]_0}{K_I}\right) + \frac{1}{V_{max}} [S]_0$  (13)



$k_M < k_{M1} < k_{M2}$



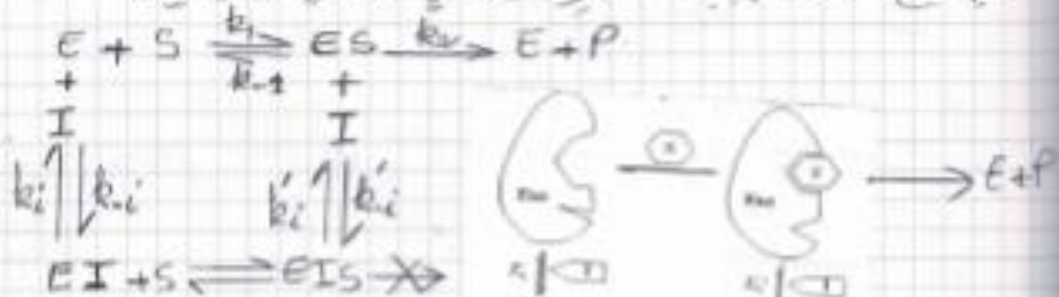
للتغلب على المثبط، نزيد من تركيز الركيزة وبالتالي الذي نتغلب فيه لجميع مراكز الانزيم النشطة.



## التثبيط الغير تنافسي

هذه صيغيات ترتبط بالأنزيم في مواقع غير تلك التي ترتبط بها المواد المتفاعلة ويختلف عليها بالمشبكات الغير تنافسية لأنها لا تتنافس مادة التفاعل (الركيزة) ولا تؤثر على ارتباطها بالأنزيم، ولكن تؤثر على التركيب الفراغي للأنزيم وبالتالي تعطل قدرته وكفا من كفاءة المنشطة، ولا يمكن ملاحظة هذا النوع من المثبثات من خلال تركيز الركيزة، وتتوقف درجة التثبيط على تركيز المثبث نفسه.

يتفصّل التثبيط الغير تنافسي للآلية التالية:



$$K_I = \frac{k_i}{k'_i} = \frac{[E][I]}{[EI]} \quad \text{①}$$

$$K'_I = \frac{k'_i}{k_i} = \frac{[ES][I]}{[EIS]} \quad \text{②}$$

$$v = k_2 [ES] \quad \text{④}$$

$$[E]_0 = [E] + [EI] + [ES] + [EIS] \quad \text{⑤}$$

$$[E] = \frac{[E][I]}{K_I} \quad \text{⑥} \quad [EIS] = \frac{[ES][I]}{K'_I} \quad \text{⑦}$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1 [E][S] - k_{-1} [ES] - k_2 [ES] - k'_i [ES][I] + k'_i [EIS] \quad \text{⑧}$$

$$k_1[E][S] = [ES](k_{-1} + k_2) \quad (9)$$

$$[E]_0 = [E] + \frac{[E][I]}{K_I} + [ES] + \frac{[ES][I]}{K_I'} \quad (10)$$

$$[E]_0 = [E] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] + [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right] \quad (11)$$

$$[E] = \frac{[E]_0 - [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right]}{\left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right)} \quad (12)$$

$$k_1 \left[ \frac{[E]_0 - [ES] \left( 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right)}{1 + \frac{[I]}{K_I}} \right] [S] = [ES](k_{-1} + k_2) \quad (13)$$

: (9) و (12) نتيجه

$$\frac{k_1 [E]_0 [S]}{\left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right)} = \frac{k_1 [ES] \left( 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right) [S]}{\left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right)} + [ES](k_{-1} + k_2) \quad (14)$$

$$k_1 [E]_0 [S] = k_1 [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right] [S] + [ES](k_{-1} + k_2) \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) \quad (15)$$

$$[E]_0 [S] = [ES] \left[ \frac{(k_{-1} + k_2)}{k_1} \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right] [S] \quad (16)$$

$$[ES] = \frac{[E]_0 [S]}{k_M \left( \frac{(k_{-1} + k_2)}{k_1} \right) \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right] [S]} \quad (17)$$

$$V = k_2 [ES] = k_2 \frac{[E]_0 [S]}{k_M \left( 1 + \frac{[I]}{K_I} \right) + \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I'} \right] [S]} \quad (18)$$

$$V_{max} = k_2 [E]_0$$

$$V = \frac{V_{max} [S]}{k_M \left(1 + \frac{[I]}{K_I}\right) + \left(1 + \frac{[I]}{K_I}\right) [S]} \quad (19)$$

$$V = \frac{V_{max}}{\left(1 + \frac{[I]}{K_I}\right)} \times \frac{[S]}{k_M \left(\frac{1 + \frac{[I]}{K_I}}{1 + \frac{[I]}{K_I}}\right) + [S]} \quad (20)$$

$$V = \frac{V_{max}^{app} [S]}{k_M^{app} + [S]} \quad (21)$$

$$V_{max}^{app} = \frac{V_{max}}{1 + \frac{[I]}{K_I}} \quad \text{و} \quad k_M^{app} = k_M \frac{1 + \frac{[I]}{K_I}}{1 + \frac{[I]}{K_I}}$$

في حالة الاستعمال صفر مع السرعة الابتدائية فإن  
العلاقة (21) تتكبد من قبله عند النحوا التالي:

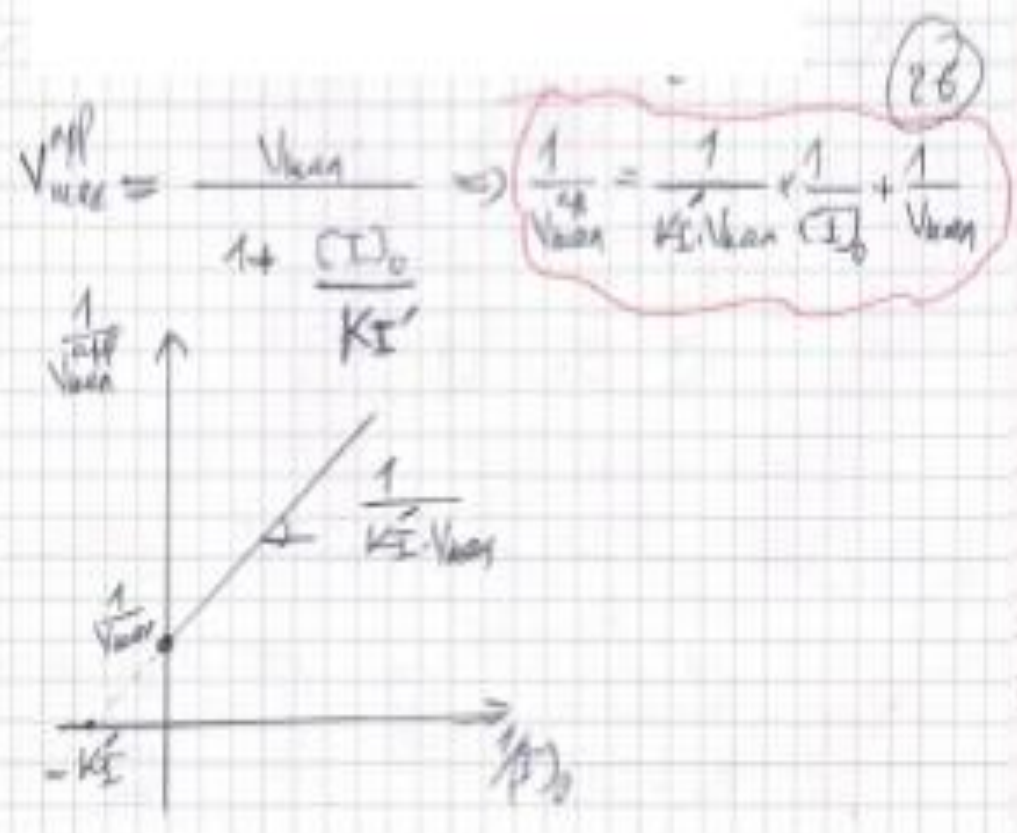
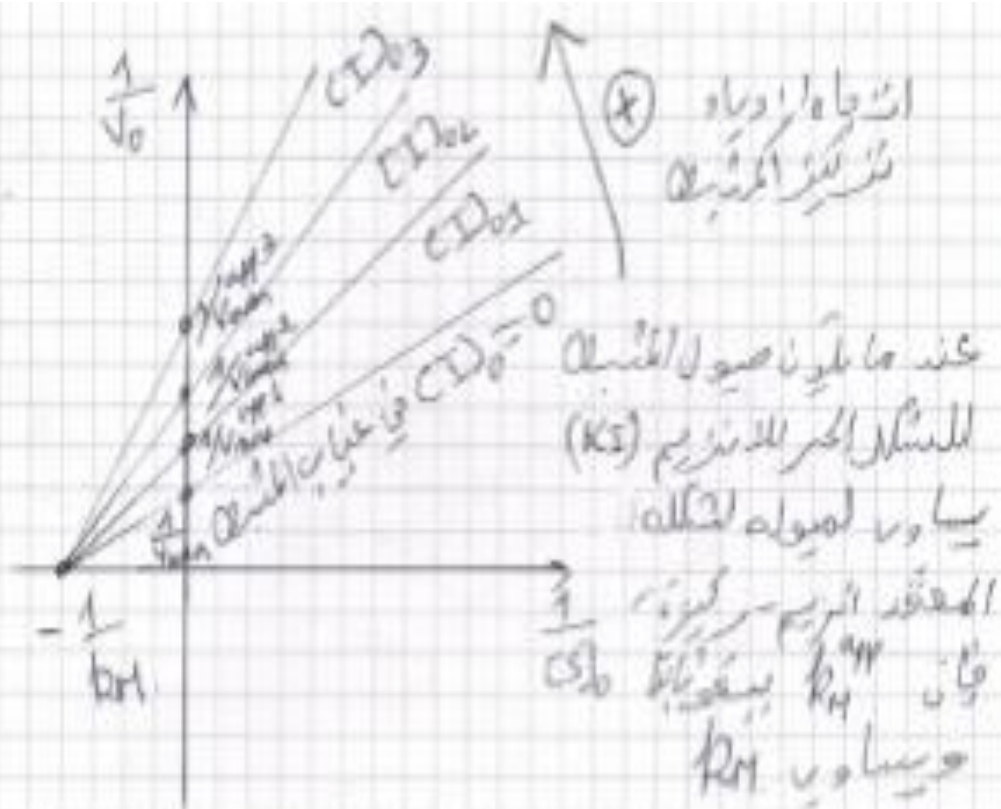
$$V_0 = \frac{V_{max}^{app} [S]_0}{k_M^{app} + [S]_0} \quad (22); \quad [I] = [I]_0 \quad \text{مع}$$

$$\frac{1}{V_0} = \frac{k_M^{app}}{V_{max}^{app}} \frac{1}{[S]_0} + \frac{1}{V_{max}^{app}} \quad (23)$$

الكيفية الأولى: التمثيل البياني المتناسبي اللفظي (par)

$$K_I = K_I'$$

$$V_0 = \frac{V_{max}^{app} [S]_0}{k_M + [S]_0} \quad (24) \Rightarrow \frac{1}{V_0} = \frac{k_M}{V_{max}^{app}} \frac{1}{[S]_0} + \frac{1}{V_{max}^{app}}$$

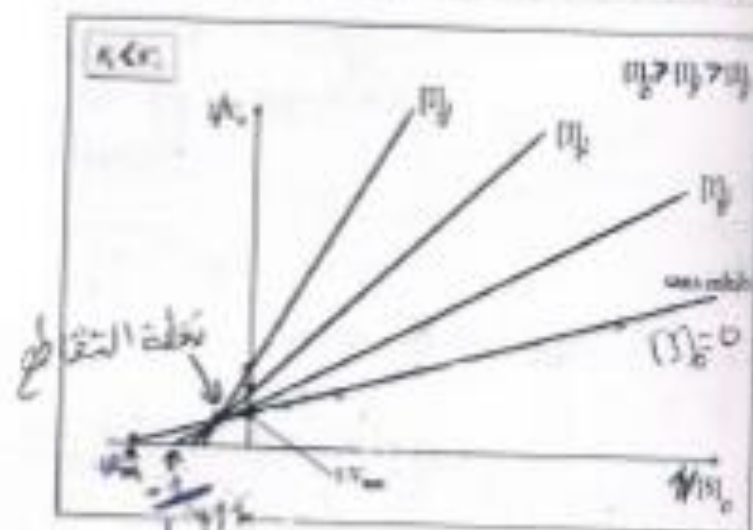


الحالة الثانية: التثبيت غير متساوي المختلف

$$K_I \neq K_I'$$

$$K_I < K_I'$$

-  $\alpha$



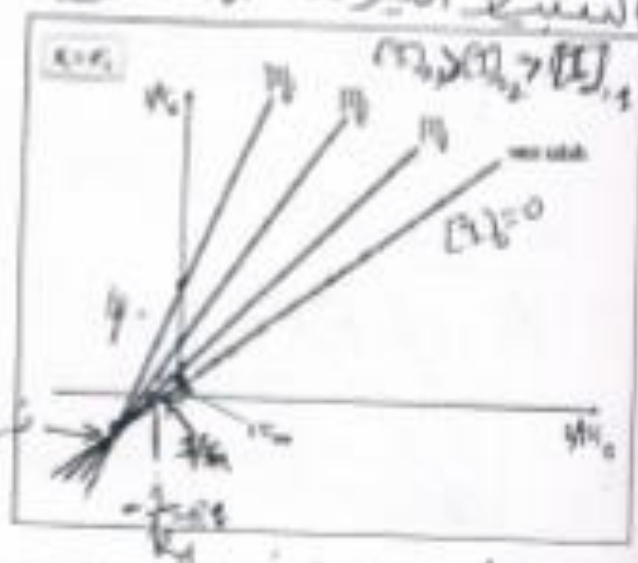
$\uparrow$   $(I)_0$   
 $\uparrow$   $K_{H1}$   
 $\downarrow$   $\frac{1}{K_{H1}}$

$$K_I > K_I'$$

-  $\beta$

$$K_I > K_I'$$

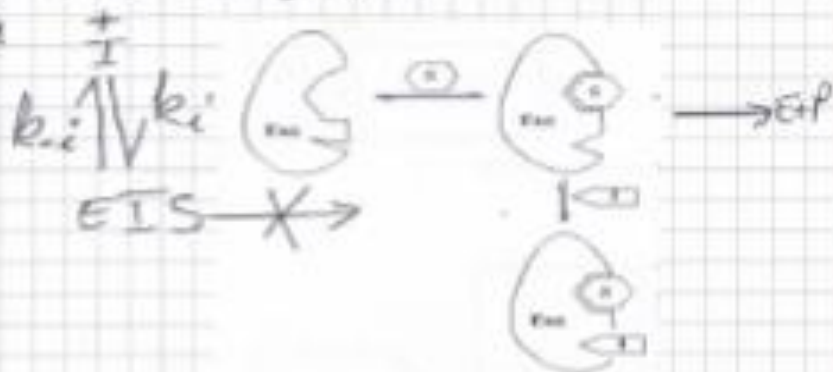
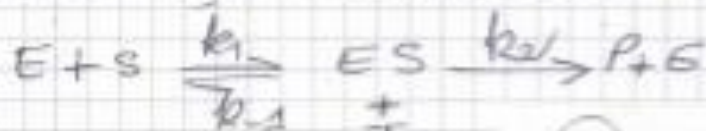
التثبيت غير متساوي المختلف



$\uparrow$   $(I)_0$   
 $\downarrow$   $K_{H1}$   
 $\uparrow$   $\frac{1}{K_{H1}}$

## التثبيط عن طريق المركب الأغير competitive

يحدث هذا النوع من التثبيط عندما يكون للنواتج الأغير القدرة على تثبيط الخطوة الأولى وهي ارتباط الأداة المتفاعلة مع الإنزيم. وبالنسبة لتثبيط كل الخطوات التالية يثبط التفاعل. ينحرف التثبيط عن طريق المركب الأغير لآلية التثبيط



إن تثبيط  $E$  و  $S$  ، يكونان إما غير متوافقين  
فقال  $E$  قادر على استيعاب (تثبيط) المثبت

$$k_1 = \frac{k_{-1}}{k_i} = \frac{[E][S][I]}{[EIS]} \quad (1)$$

$$v = k_2 [ES] \quad (2)$$

$$\frac{d[ES]}{dt} = k_1 [E][S] - k_{-1} [ES] - k_2 [ES] - k_i [ES][I] + k_{-i} [EIS] = 0 \quad (3)$$

$$[EIS] = [ES][I] \frac{k_i}{k_{-i}} \quad (4)$$

$$k_1 [E][S] - k_{-1} [ES] - k_2 [ES] - k_i [ES][I] + k_{-i} [ES][I] = 0 \quad (5)$$

$$k_1 [E][S] = [ES] [k_{-1} + k_2] \quad (6)$$

$$[E]_0 = [E] + [ES] + [EIS] = [E] + [ES] + \frac{[ES][I]}{K_I} \quad (7)$$

$$[E]_0 = [E] + [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] \quad (8)$$

$$[E] = [E]_0 - [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] \quad (9)$$

$$k_1 \left( [E]_0 - [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] \right) [S] = [ES] [k_{-1} + k_2] \quad (10)$$

$$k_1 [E]_0 [S] = k_1 [S] [ES] \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] + [ES] [k_{-1} + k_2] \quad (11)$$

$$[ES] = \frac{k_1 [E]_0 [S]}{(k_{-1} + k_2) + k_1 \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] [S]} \quad (12)$$

$$[ES] = \frac{[E]_0 [S]}{K_M \left( \frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] [S] \right)} \quad (13)$$

$$[ES] = \frac{[E]_0 [S]}{K_M + \left[ 1 + \frac{[I]}{K_I} \right] [S]} \quad (14)$$

$$[ES] = \frac{E_0 / (1 + [I]/K_I) [S]}{\left( \frac{K_M}{1 + [I]/K_I} \right) + [S]} \quad (15)$$

$$V = \frac{V_{max}^{app} \cdot [S]}{K_M^{app} + [S]} \quad (16)$$

في حالة التثبيط غير التنافسي، لا يتأثر  $V_{max}$  ولكن  $K_M$  يتغير إلى  $K_M^{app}$ .

$$V_0 = \frac{V_{max}^{app} (S)_0}{K_M^{app} + (S)_0} \quad (17) \quad \frac{1}{V_0} = \frac{K_M^{app}}{V_{max}^{app}} \cdot \frac{1}{(S)_0} + \frac{1}{V_{max}^{app}}$$

