

ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 1

Введение в биохимию. Ферменты 1.

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2018г

План лекции

- I. Биохимия – как наука. Предмет, цели и задачи биохимии.
- II. Метаболизм. Основные понятия. Виды метаболических реакций.
- III. Энзимология.
 1. Ферменты. Определение, химическая природа, физико-химические свойства, биологическое значение.
 2. Сравнение ферментов и неорганических катализаторов
 3. Строение ферментов

I.

БИОХИМИЯ

Биохимия – наука, изучающая вещества, входящие в состав живых организмов, их превращения, а также взаимосвязь этих превращений с деятельностью органов и тканей

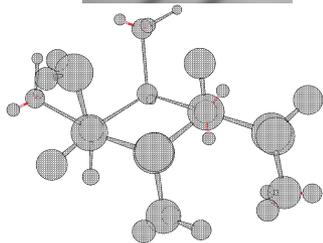
Биохимия – молодая наука, около ста лет назад она возникла на стыке физиологии и органической химии.

Термин **биохимия** ввел в 1903г немецкий биохимик Карл Нейберг (1877-1956).

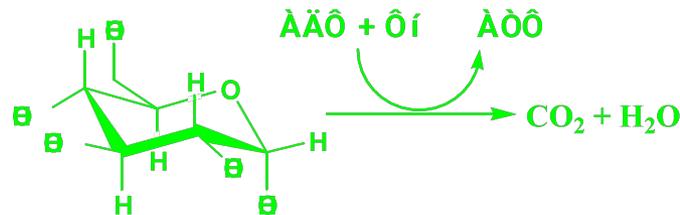
Биохимия как наука делится на:

Статическую
(биоорганическая
химия)

анализирует структуру
и химический состав
организмов

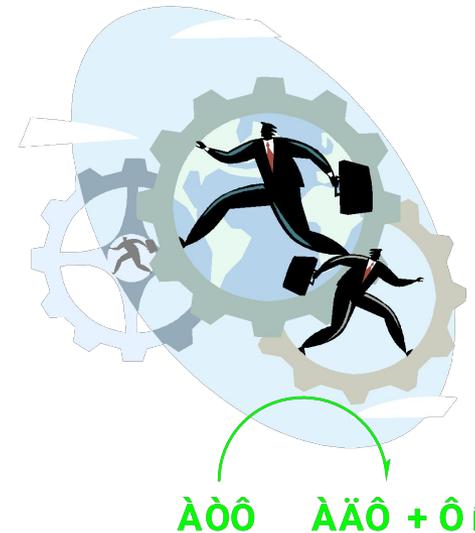


Динамическую
изучает обмен веществ
и энергии в организме



Функциональную

исследует взаимодействие
химических процессов
с биологическими и
физиологическими
функциями



По объектам исследования, биохимия делится на:

- ✓ биохимию человека и животных;
- ✓ биохимию растений;
- ✓ биохимию микроорганизмов;
- ✓ биохимию грибов;
- ✓ биохимию вирусов.

Мы с вами будем заниматься медицинской биохимией,
одним из разделов биохимии человека и животных

Объектом медицинской биохимии является человек

Целью курса медицинской биохимии является изучение:

- ✓ молекулярных основ физиологических функций человека;
- ✓ молекулярных механизмов патогенеза болезней;
- ✓ биохимических основ предупреждения и лечения болезней;
- ✓ биохимических методов диагностики болезней и контроля эффективности лечения (клиническая биохимия)

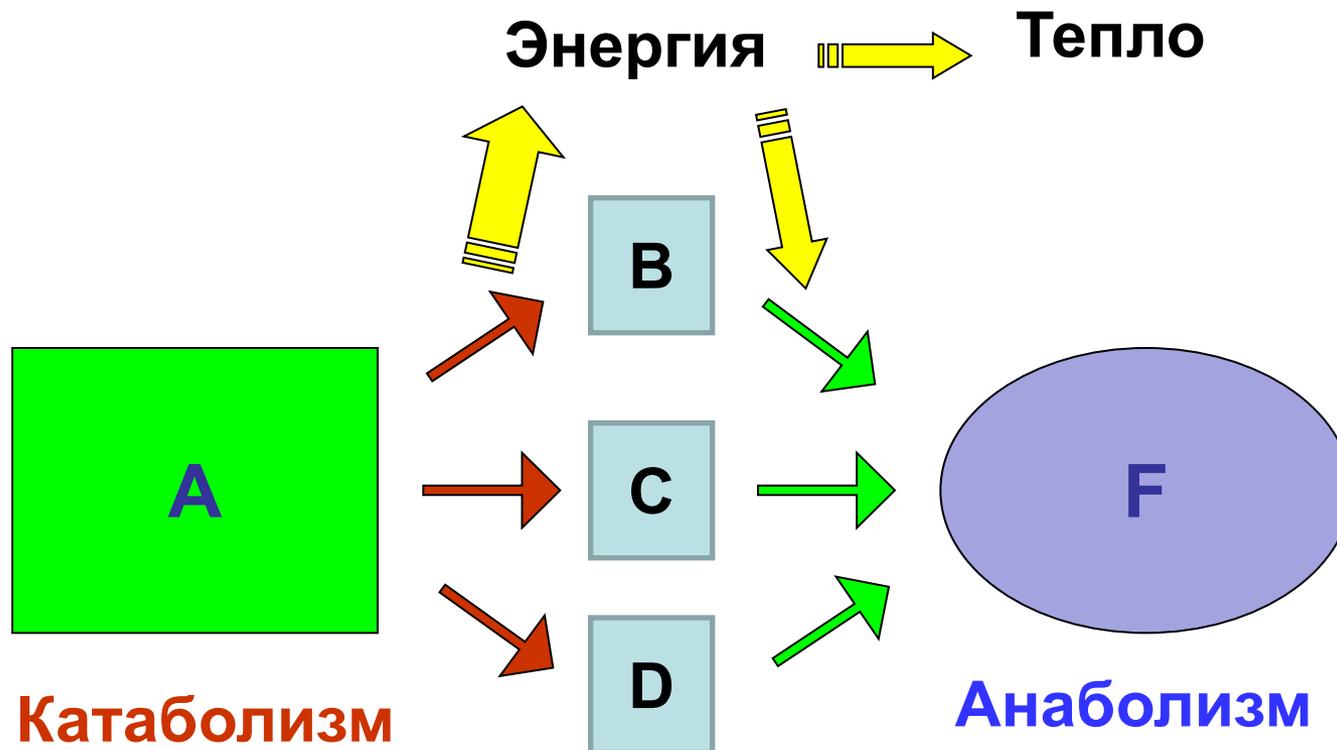
Задачи курса медицинской биохимии:

- ✓ изучить теоретический материал;
- ✓ получить практический навык биохимических исследований;
- ✓ научиться интерпретировать результаты биохимических исследований

II. Метаболизм

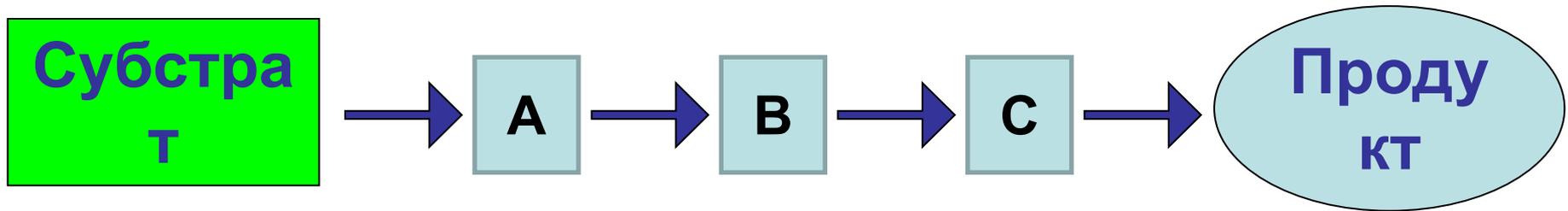
В основе жизнедеятельности любого организма лежат химические процессы.

Метаболизм (обмен веществ) – совокупность всех реакций, протекающих в живом организме



Органические соединения имеют сложную структуру и синтезируются только в ходе нескольких последовательных реакций

Последовательность реакций, в результате которых субстрат превращается в продукт называется **метаболический путь**



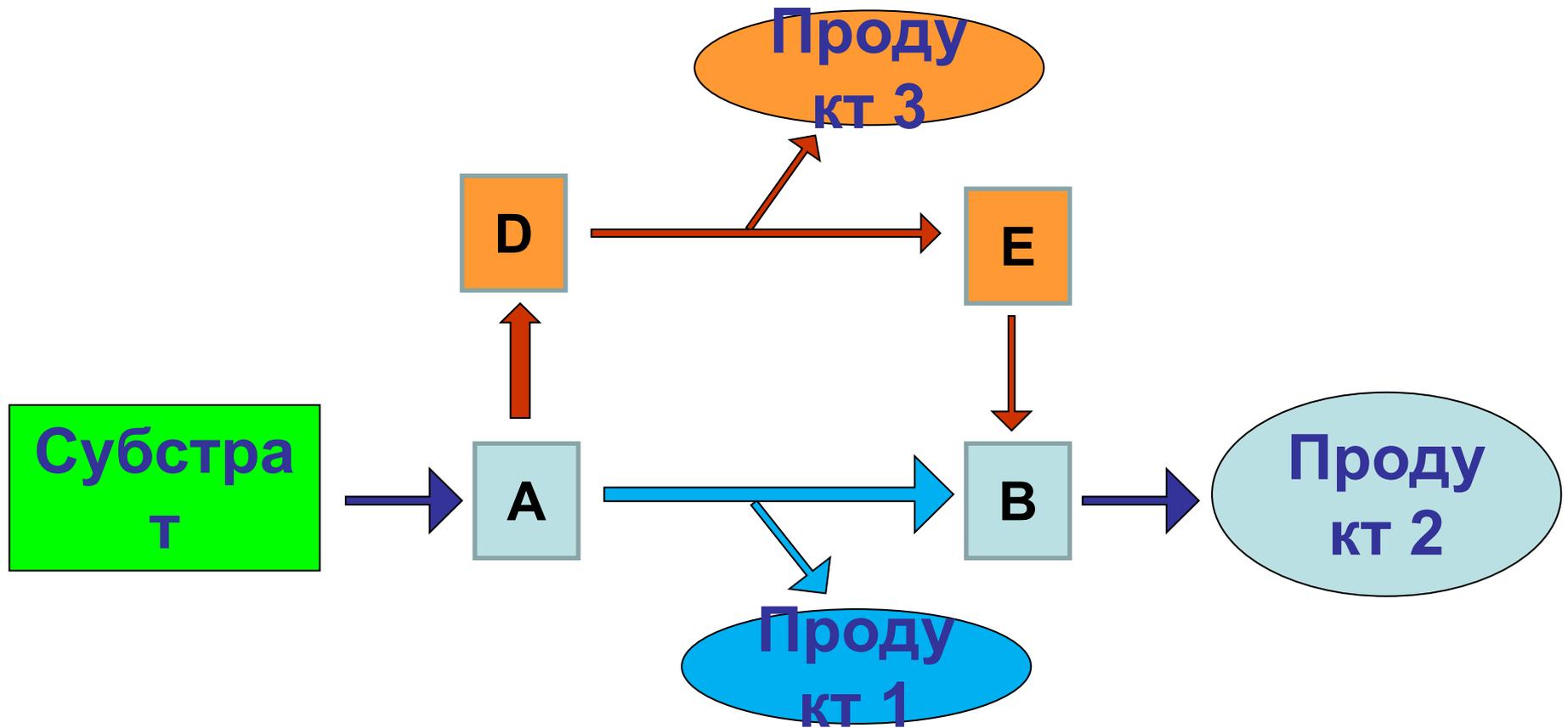
Пример метаболического пути: Гликолиз, цепь окислительного фосфорилирования

Метаболиты – вещества, участвующие в метаболических процессах (субстраты, А, В, С, продукты)

Субстрат – вещество, которое вступает в химическую реакцию

Продукт – вещество, которое образуется в ходе химической реакции

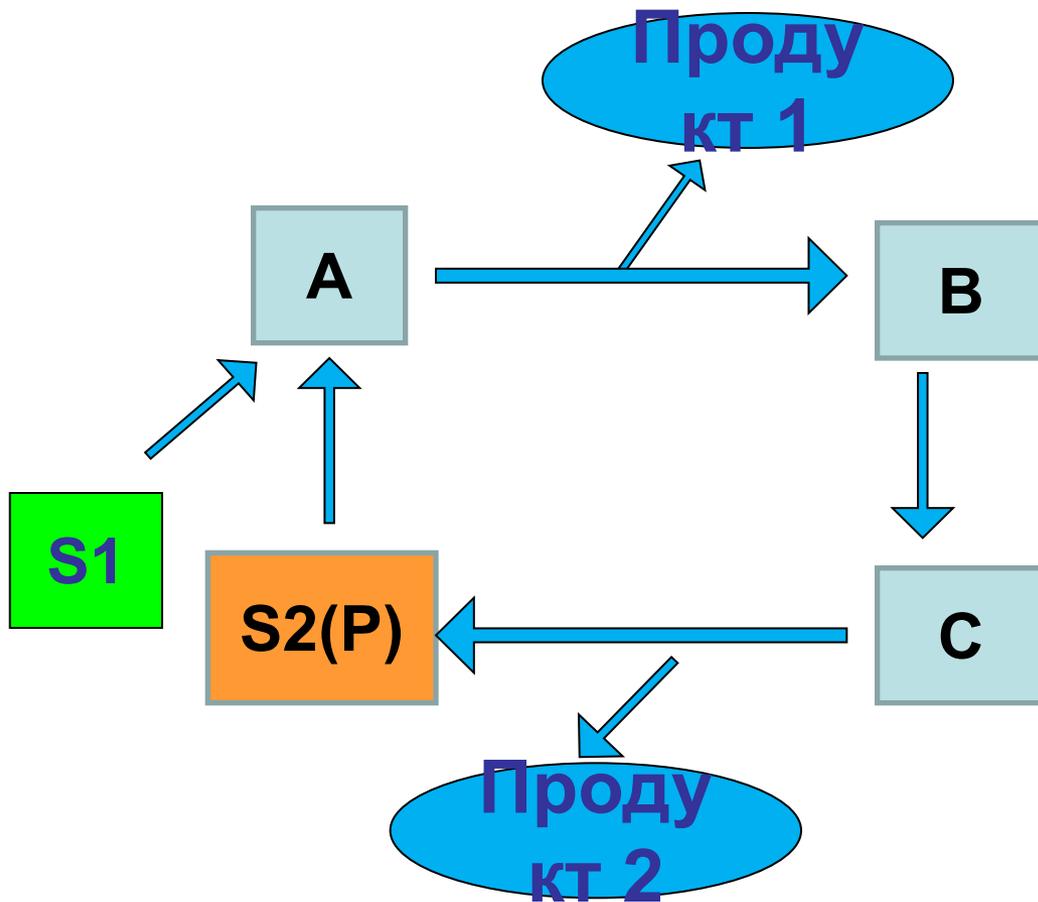
Последовательность реакций, идущие в обход основного метаболического пути называется **метаболическим шунтом**



Примеры метаболических шунтов:

1. пентозофосфатный шунт,
2. 2,3-дифосфоглицератный шунт

Последовательность реакций, в ходе которых образующийся продукт, является одновременно и субстратом данных реакций называется **метаболическим циклом**



Примеры метаболических циклов:

1. Цикл Кребса,
2. Орнитиновый цикл
3. Цикл β -окисления жирной кислоты
4. Глюкозо-лактатный цикл,
5. Глюкозо-аланиновый цикл

III. ЭНЗИМОЛОГИЯ

Энзимология – наука, раздел биохимии, о ферментах

Предметом изучения энзимологии являются ферменты.

Энзимология изучает:

- строение и свойства ферментов;
- ферментативные реакции и механизмы их катализа;
- регуляцию активности ферментов.

Медицинская энзимология - изучает применение ферментов в медицины.

Ферменты

Определение и химическая природа

Ферменты (энзимы) – биологические катализаторы белковой природы.

Практически все реакции в живом организме протекают с участием ферментов

К 2013 году было описано более 5000 разных ферментов

Физико-химические свойства

Являясь веществами белкой природы, ферменты обладают всеми свойствами белков

Биологическая роль

Биологическая роль ферментов заключается в том, что они катализируют контролируемое протекание всех метаболических процессов в организме

Особенности действия ферментов

Общее с неорганическими катализаторами

1. Ускоряют только термодинамически возможные реакции
2. Не изменяют состояние равновесия реакций, а только ускоряют его достижение
3. реакции ускоряют значительно, в 10^8 - 10^{14} раз
4. Действуют в малых количествах
5. В реакциях не расходуются
6. Чувствительны к активаторам и ингибиторам.
7. Активность ферментов регулируется специфическими и неспецифическими факторами
8. Ферменты действуют только в мягких условиях ($t = 36$ - 37°C , $\text{pH} \sim 7,4$, атмосферное давление)
9. Обладают широким диапазоном действия, катализируют большинство реакций в организме
10. Для ферментов характерна высокая специфичность

субстратная специфичность:

- абсолютная (1 фермент - 1 субстрат),
 - групповая (1 фермент – несколько похожих субстратов),
 - стереоспецифичность (ферменты работают с субстратами L или D).
- **каталитическая специфичность** (ферменты катализируют реакции одного из типов химических реакций)

Строение ферментов

Ферменты – глобулярные белки, содержащие активный центр

1. Активный центр – это часть молекулы фермента, которая специфически взаимодействует с субстратом и принимает непосредственное участие в катализе

Активный центр, как правило, находится в нише (кармане)

1. Активный центр



а). Субстратный участок
(контактная площадка)

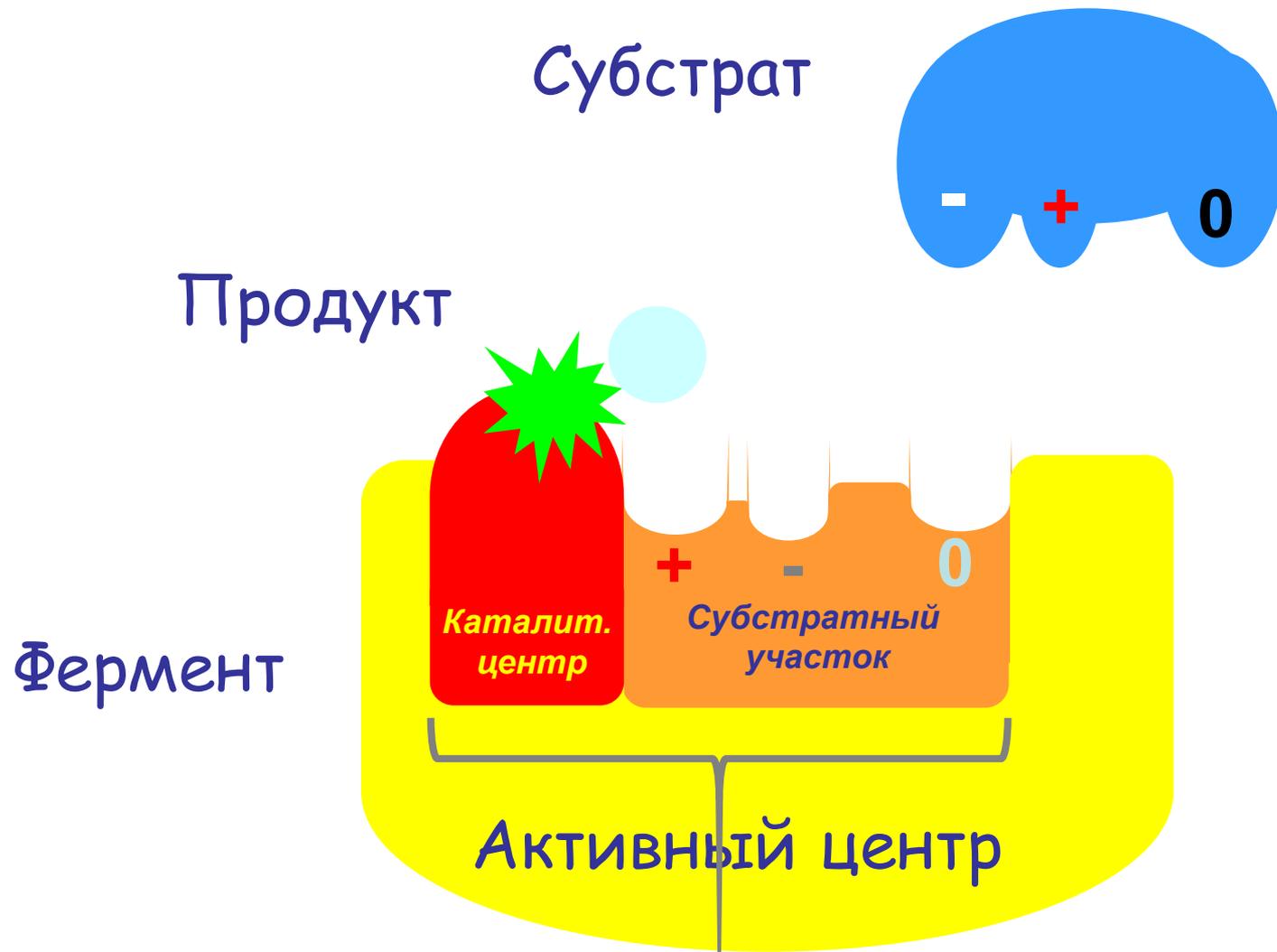
Содержит, не менее трех точек для связывания субстрата, благодаря чему молекула субстрата присоединяется к активному центру единственно возможным способом, что обеспечивает **субстратную специфичность фермента**



б). Каталитический центр

Особенность строения каталитического центра дает возможность ферменту катализировать реакцию с помощью определенного механизма катализа: кислотного-основного, электрофильного, нуклеофильного и т.д.

Т.о. каталитический центр обеспечивает выбор пути химического превращения и **каталитическую специфичность фермента**

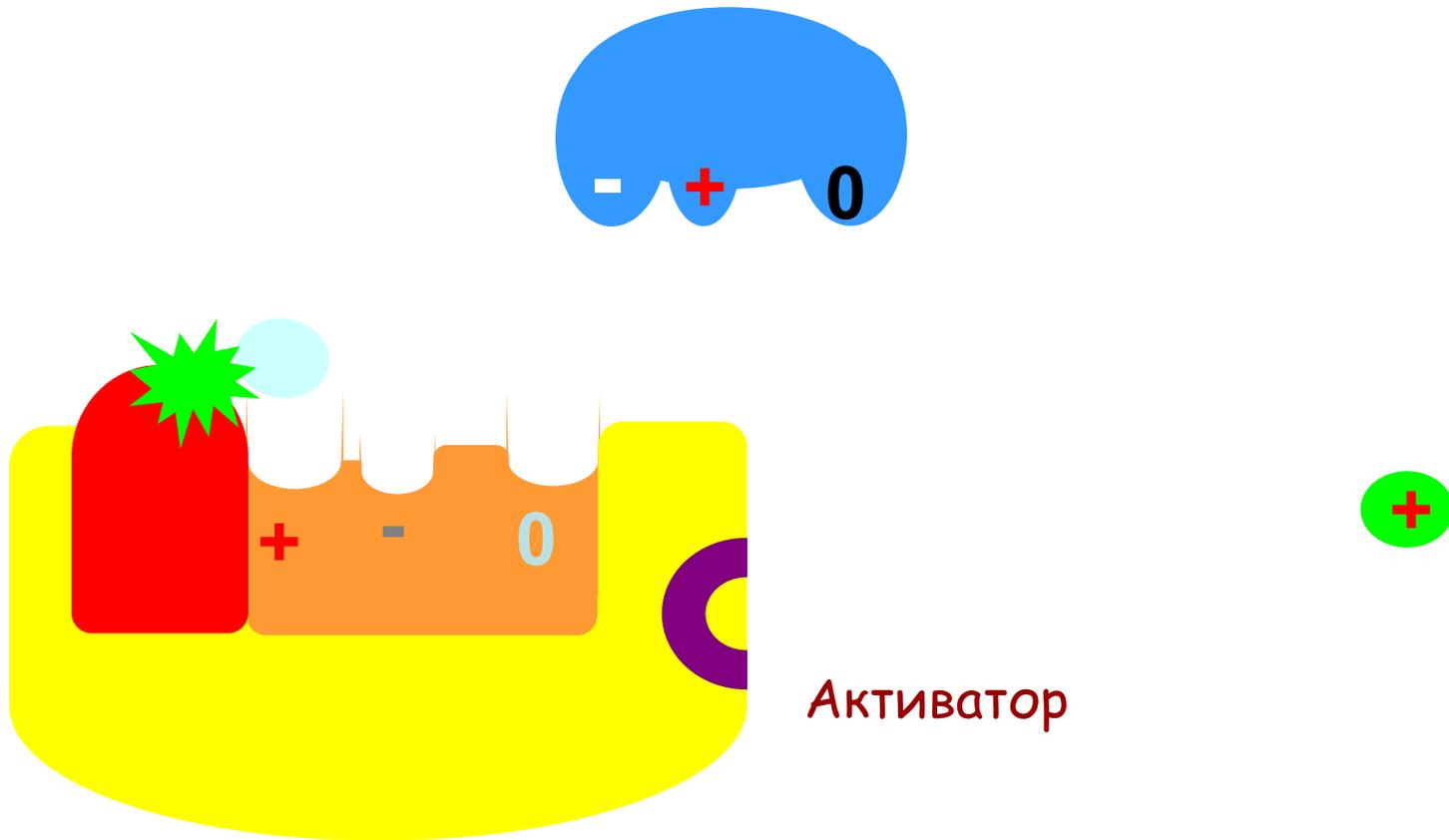


Ферменты характеризуются наличием специфических центров катализа

2. Алоsterический центр

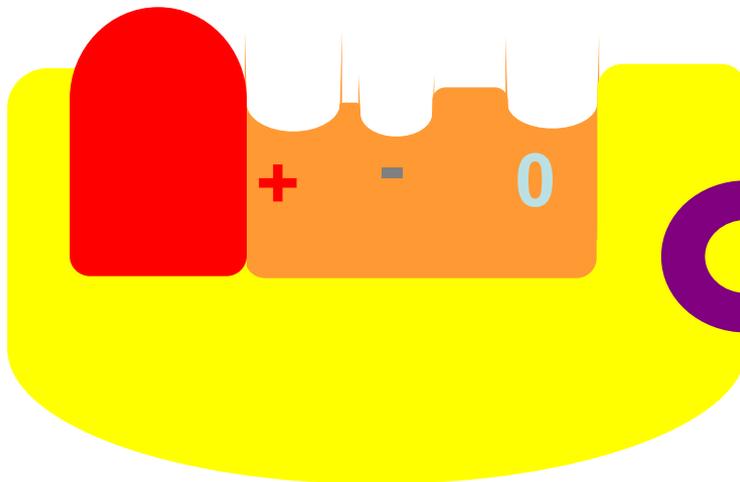
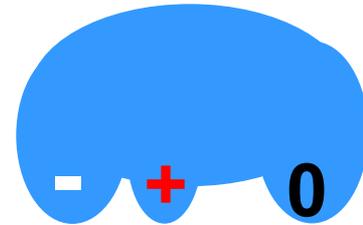
У группы регуляторных ферментов есть алоsterические центры, которые находятся за пределами активного центра

К алоsterическому центру могут присоединяться "+" модуляторы (активаторы), увеличивающие активность ферментов. Алоsterический центр и контактная площадка устроены аналогично



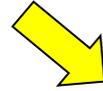
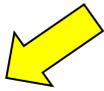
2. Аллостерический центр

Также к аллостерическому центру могут присоединяться "-" модуляторы (ингибиторы), угнетающие активность ферментов.

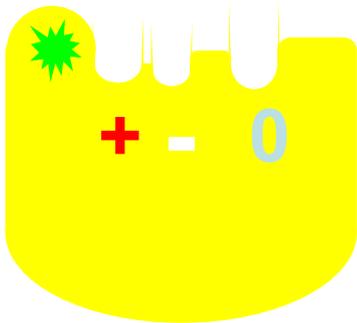


Ингибитор

По составу ферменты делятся на:



Простые
Состоят только
из **аминокислот**

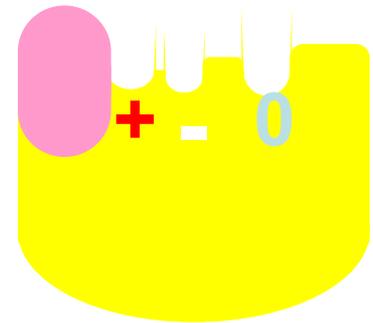


Сложные

Состоят из:

1. **Аминокислот;**
2. **Ионы металлов**
3. **Органических веществ небелковой природы**

Простетическая группа



Апофермент

- Белковая часть (из аминокислот) сложного фермента называют **Апофермент**
- Небелковую часть сложного фермента называют **Простетическая группа**



Ионы металлов
(кофакторы)

Органических веществ небелковой природы
(коферменты)

Коферменты - органические вещества небелковой природы, которые участвуют в катализе в составе каталитического участка активного центра фермента называют.

Кофакторы - ионы металлов, необходимые для проявления каталитической активности ферментов называют

Каталитически активную форму сложного белка называют **холоферментом**

Холофермент = Апофермент + Кофермент

В качестве коферментов функционируют:

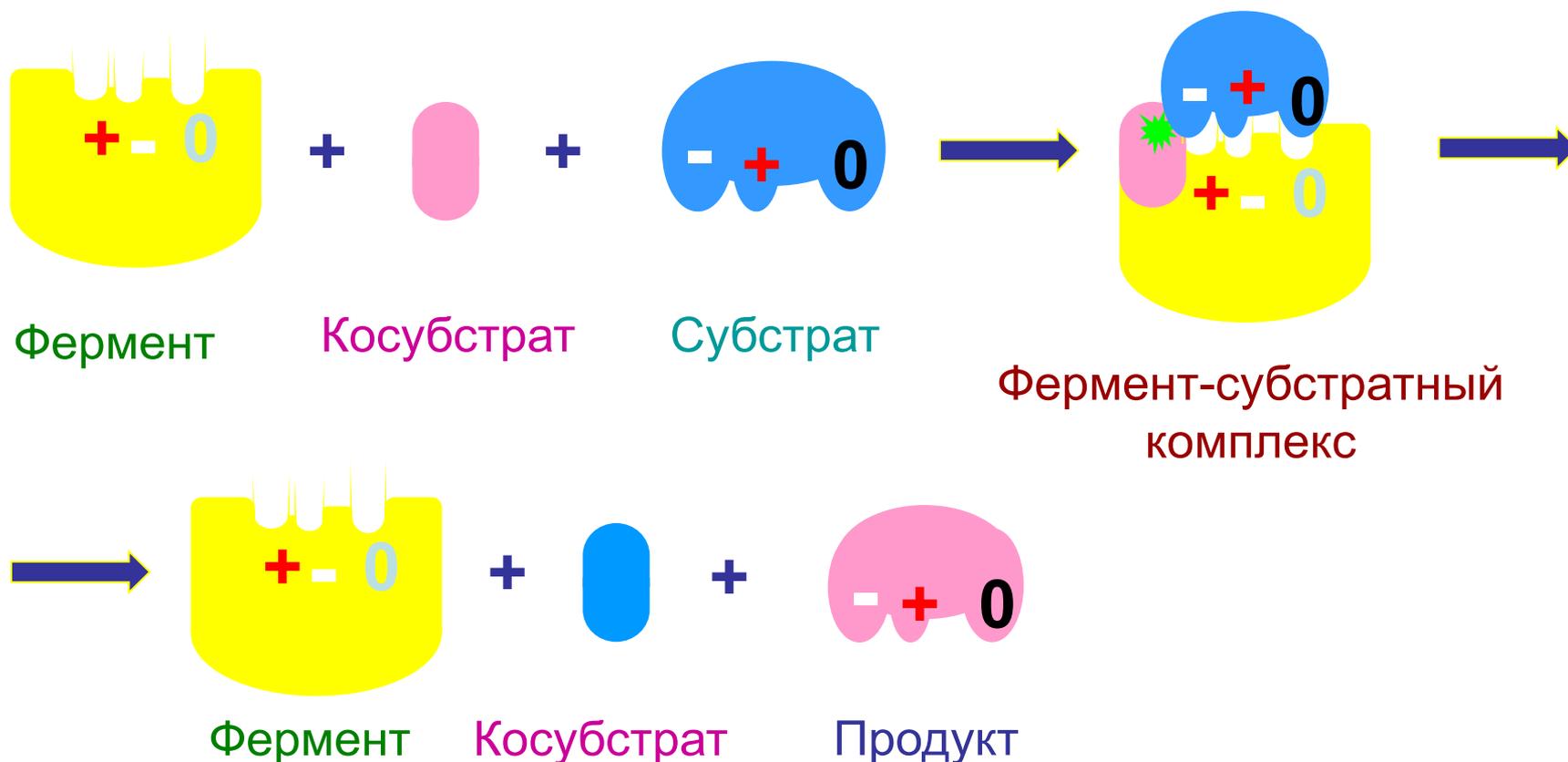
- Гемы (коферменты цитохромов);
- Нуклеотиды (коферменты рибосом);
- коэнзим Q;
- ФАФС (коферменты трансфераз);
- SAM;
- Глутатион (кофермент глутатионпероксидазы);
- Производные водорастворимых витаминов:

Витамины	Активация	Коферменты
РР (никотиновая кислота)	→	НАД ⁺ , НАДФ ⁺
В ₁ (тиамин)	→	Тиаминпирофосфат
В ₂ (рибофлавин)	→	ФАД, ФМН
В ₆ (пиридоксаль)	→	Пиридоксальфосфат
В ₁₂	→	Кобаламины

Простетическая группа обычно прочно связана с апоферментом.

Косубстрат – простетическая группа, которая присоединена к белковой части слабыми нековалентными связями.

Косубстрат присоединяется к ферменту в момент реакции:
Например, НАД⁺, НАДФ⁺.



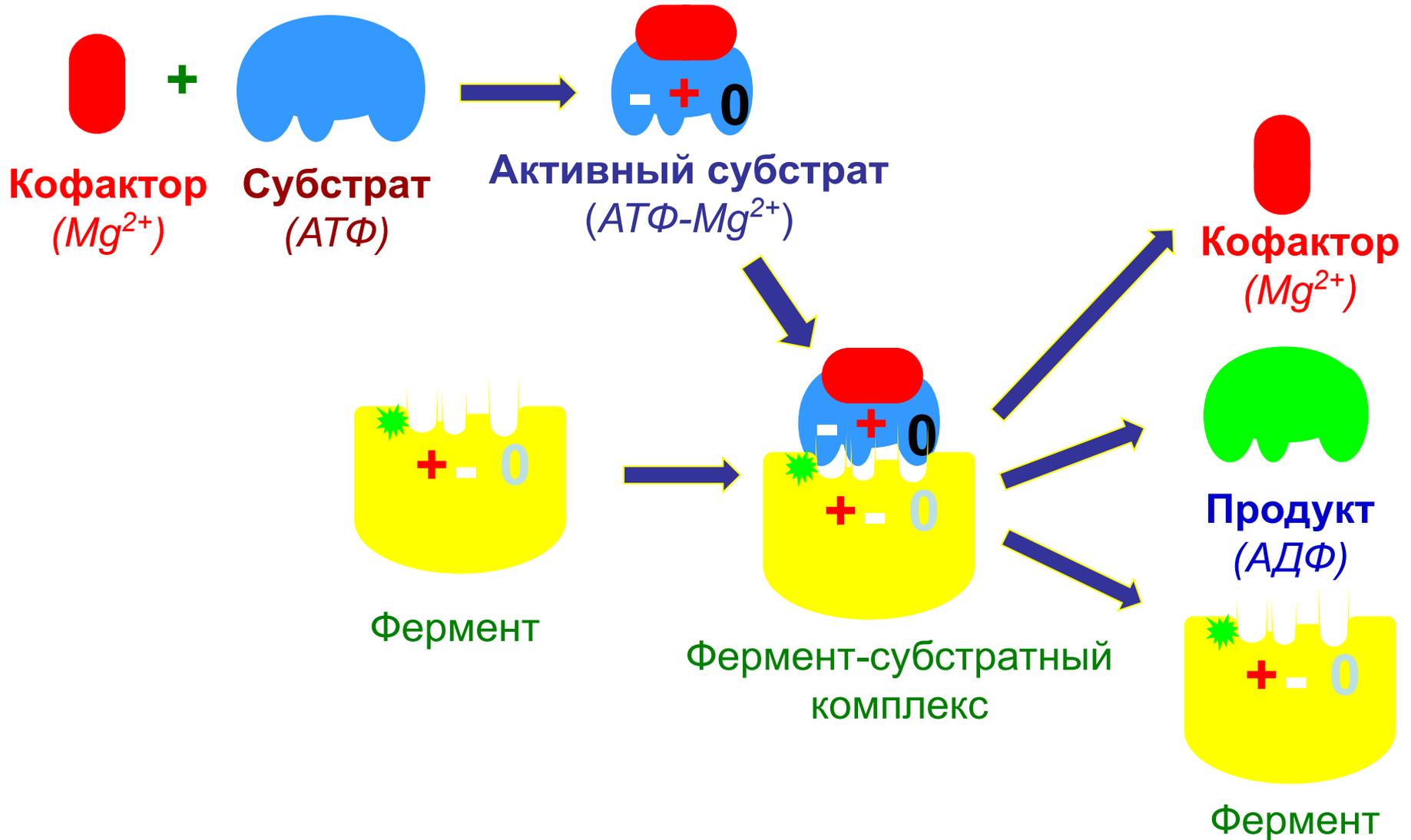
Кофакторы

В качестве кофакторов выступают ионы калия, магния, кальция, цинка, меди, железа и т.д.

Роль кофакторов разнообразна, они:

- ✓ стабилизируют молекулы субстрата и обеспечивают его связывание;
- ✓ стабилизируют активный центр фермента,
- ✓ стабилизируют третичную и четвертичную структуру фермента;
- ✓ обеспечивают катализ.

Например, АТФ присоединяется к киназам только вместе с Mg^{2+}



Локализация и компартиментализация ферментов в клетке и тканях

По локализации в организме ферменты делятся:



**Общие ферменты
(универсальные)**

**Органоспецифические
ферменты**

По локализации в клетке ферменты делятся:



**Органеллонеспецифические
ферменты**

**Органеллоспецифические
ферменты**

Креатинкиназы, аминотрансферазы и тд.

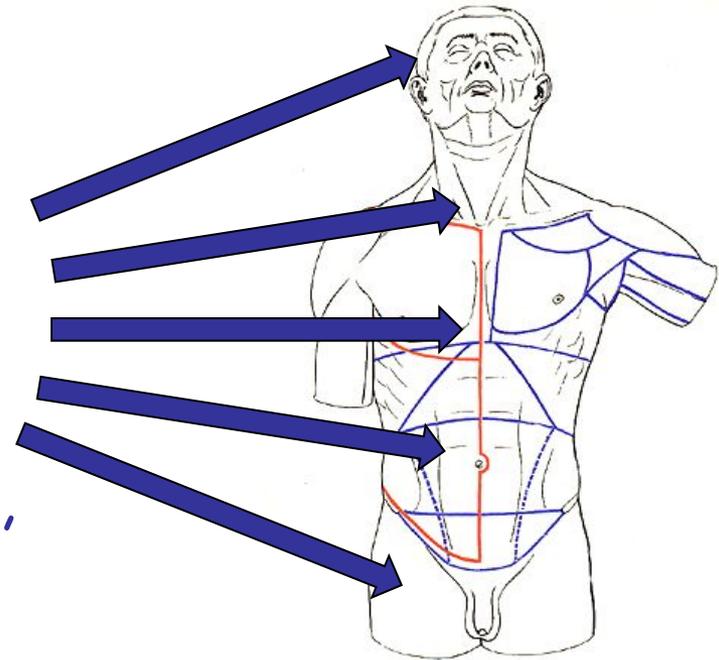
Ферменты гликолиза, рибосомы и т.д.

1. Общие ферменты (универсальные)

Обнаруживаются практически во всех клетках, обеспечивают основные процессы жизнедеятельности клетки:

- ✓ Синтез и использование АТФ;
- ✓ метаболизм белков, нуклеиновых кислот, липидов, углеводов и других органических веществ;
- ✓ создание электрохимического потенциала;
- ✓ движение и т.д.

Ферменты:
гликолиза,
цикла Кребса,
окислительного
фосфорилирования,
ПФШ и т.д.

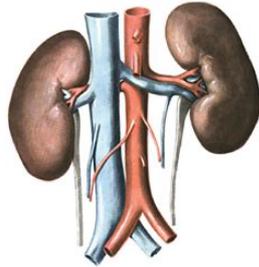


2. Органоспецифические ферменты

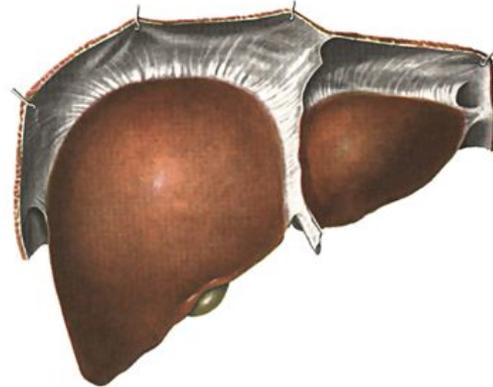
Свойственны определенным органам или тканям (или группе органов и тканей). Обеспечивают выполнение ими специфических функций



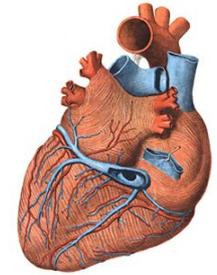
Костная ткань
Щелочная
фосфатаза



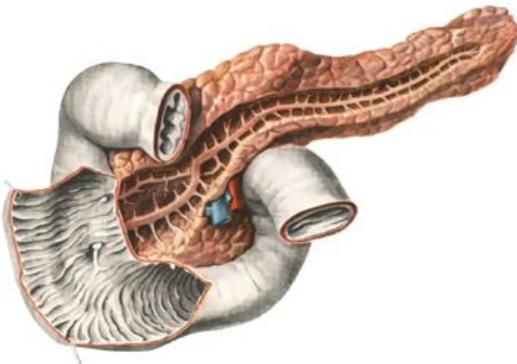
Почки
Трансаминаза,
щелочная
фосфатаза



Печень
Аргиназа, АЛТ, АСТ, ЛДГ_{4,5},
щелочная фосфатаза,
γ-глутамилтранспептидаза,
глутаматдегидрогеназа
холинэстераза



Миокард
АСТ, АЛТ,
КФК МВ,
ЛДГ_{1,2}



Поджелудочная железа
α-амилаза, липаза,
γ-глутамилтранспептидаза



Простата
Кислая
фосфатаза

Распределение ферментов в органах

	печень	миок.	Скел. муск	Почки	Er	Кость	Простата
АСТ	■	■	■	■	■		
АЛТ	■	■	■	■	■		
ЛДГ	■	■	■	■	■		
КФК	■	■	■	■	■		
ЩФ	■	■	■	■	■	■	■
КФ	■			■	■	■	■



0-10%



10-50%



50-75%



75-100%

3. Органеллоспецифические ферменты

Клеточная мембрана

Щелочная фосфатаза,
Аденилатциклаза,
K-Na-АТФаза

Гладкий ЭПР

Ферменты
микросомального
окисления

Цитоплазма

Ферменты гликолиза,
ПФШ

Митохондрии

Ферменты окислительного
фосфорилирования,
ЦТК, β -окисления
жирных кислот

Ядро

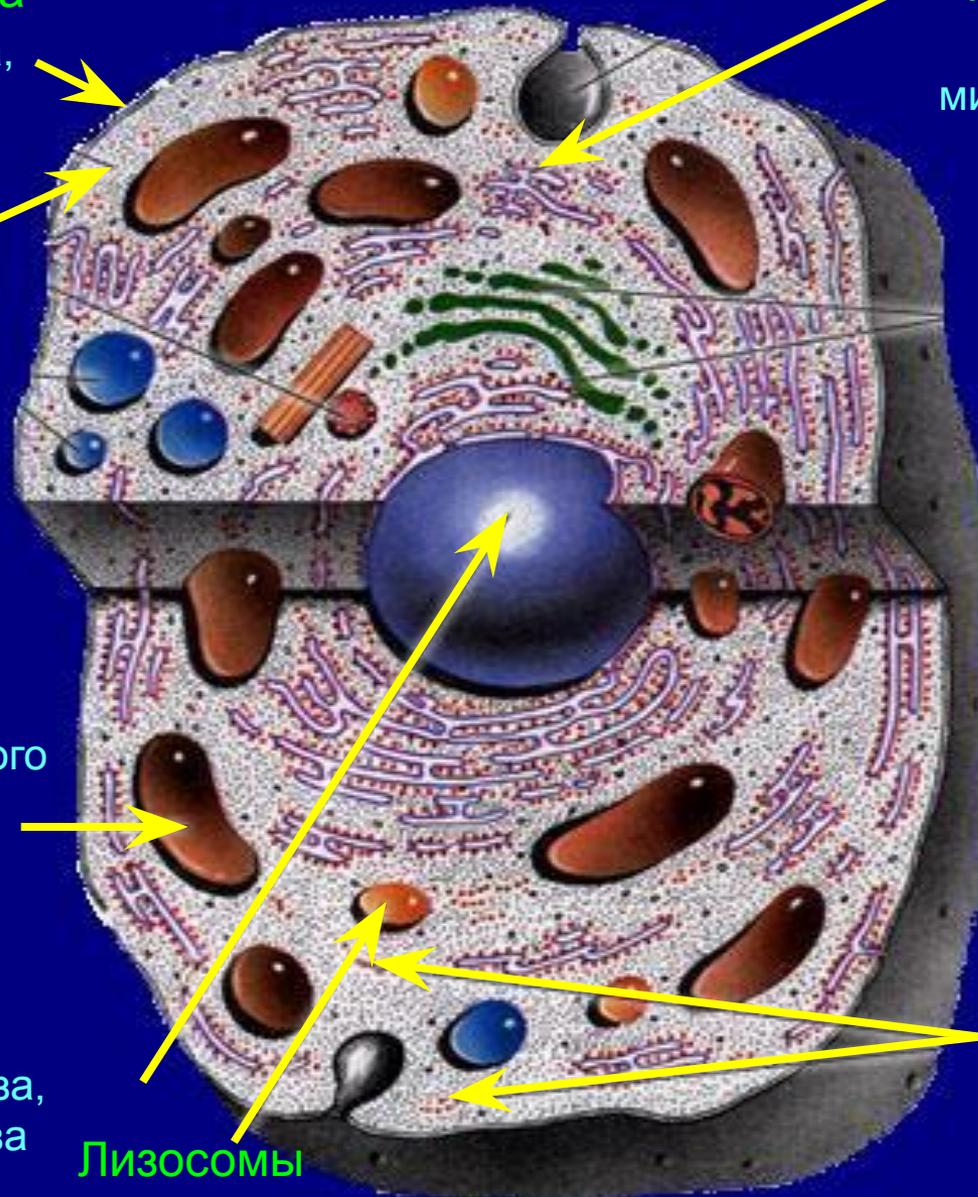
РНК-полимераза,
НАД-синтетаза

Лизосомы

Кислая фосфатаза

Рибосомы

Ферменты
биосинтеза
белка



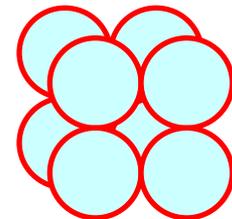
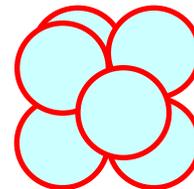
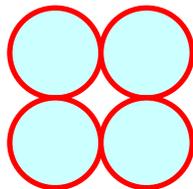
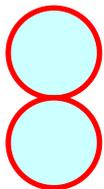
Изоферменты

Изоферменты – это множественные формы одного фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, и отличающиеся химическим составом

Изоферменты отличаются:

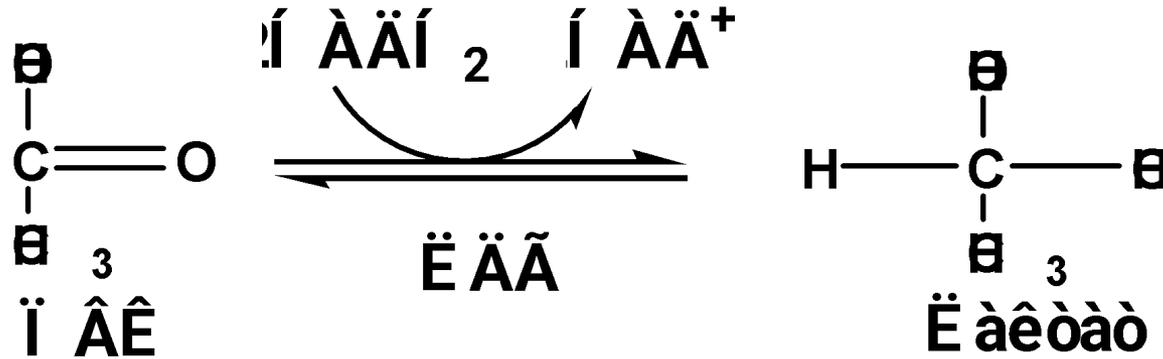
- сродством к субстрату (разные K_m),
- максимальной скорости катализируемой реакции,
- электрофоретической подвижности,
- разной чувствительности к ингибиторам и активаторам,
- оптимуму pH
- термостабильности

Изоферменты имеют четвертичную структуру, которая образована четным количеством субъединиц (2, 4, 6 и т.д.):



У белков с четвертичной структурой и разными субъединицами за счет меньшего количества генов создается большее разнообразие форм.

Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)

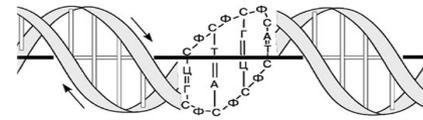
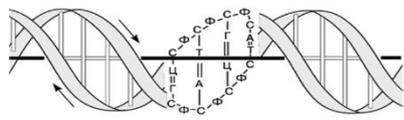


фермент гликолиза и глюконеогенеза

ЛДГ состоит из 4-х субъединиц 2 типов М (muscle) и Н (heart), которые в разных комбинациях образуют 5 изоформ

Н (heart) ● В составе преобладают дикарбоновые АК

М (muscle) ● В составе преобладают диаминомонокарбоновые АК



рН нейтральная

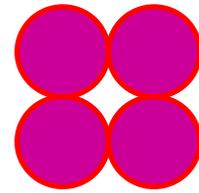
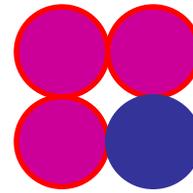
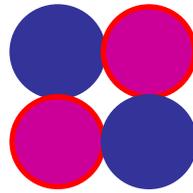
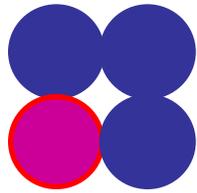
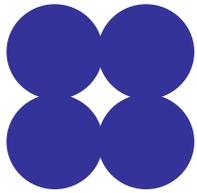


рН кислая



H (heart)

M (muscle)



ЛДГ₁

ЛДГ₂

ЛДГ₃

ЛДГ₄

ЛДГ₅

НННН

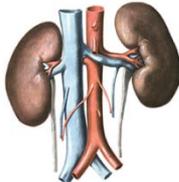
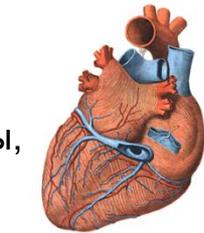
НННМ

ННММ

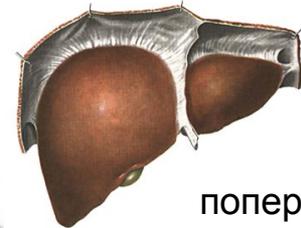
НМММ

ММММ

миокард,
эритроциты,
корковое
вещество
почек

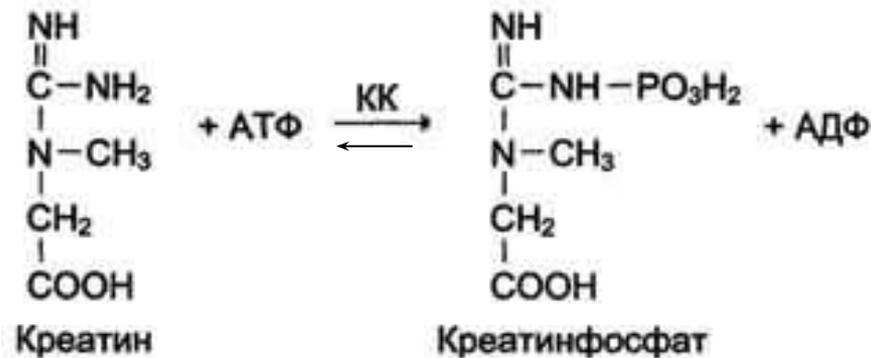


эпителий
лёгочных
альвеол



поперечно-
полосатая
скелетная
мышечная
ткань,
гепатоциты

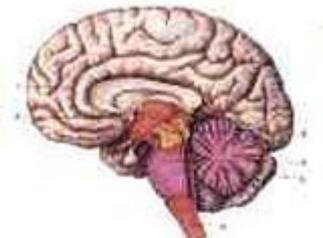
Креатинкиназа (креатинфосфокиназа)



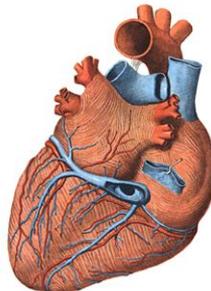
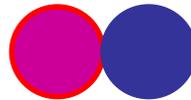
КФК играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и нервной тканей

КФК состоит из 2-х субъединиц 2 типов М (от англ, *muscle* - мышца) и В (от англ, *brain* - мозг), которые в разных комбинациях образуют 3 изоформы:

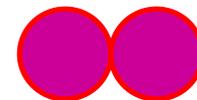
КФК ВВ



КФК МВ



КФК ММ



**Определение в крови активности органо-
органеллоспецифических ферментов и изоферментов
широко используется в клинической диагностике:**

Инфаркт миокарда

↑ АСТ, АЛТ, КФК МВ, ЛДГ_{1,2}

Панкреатит

↑ Панкреатическая амилаза,
γ-глутамилтранспептидаза,
липаза

Гепатит

↑ АЛТ, АСТ, ЛДГ_{4,5},
γ-глутамилтранспептидаза,
глутаматдегидрогеназа

Номенклатура и классификация ферментов

Номенклатура – названия индивидуальных соединений, их групп, классов, а также правила составления этих названий

Классификация – разделение чего-либо по выбранным признакам

Современная номенклатура ферментов – международная, переведена на разные языки



Тривиальная

Исторически сложившиеся названия:
(пепсин, трипсин)
рабочие названия:
субстрат + окончание аза (сахараза)
субстрат + его хим. превращение + аза
(пируваткарбоксилаза)



Систематическая

По названию можно точно идентифицировать фермент и его катализируемую реакцию. В каждом классе строится по определённой схеме

Принята в 1961г
Международным союзом
биохимиков

Классификация ферментов

- ✓ На основании 6 известных типов химических реакций ферменты, которые их катализируют, подразделяют на 6 классов.
- ✓ На основании субстратов, переносимых групп и т.д. в каждом классе выделяют несколько подклассов и поподклассов (от 5 до 23);
- ✓ Каждый фермент имеет свой шифр КФ 1.1.1.1. Первая цифра обозначает класс, вторая - подкласс, третья - подподкласс, четвертая - порядковый номер фермента в его подподклассе (в порядке открытия).

№	Тип реакции	Класс	Подкласс	Поподкласс
1	ОРВ	Оксидоредуктазы	23 подклассов Оксидазы Аэробные ДГ Анаэробные ДГ Оксигеназы Гидроксипероксидазы	
2	переноса функциональных групп	Трансферазы	10 подклассов Киназы Аминотрансферазы	Протеинкиназы Гексокиназы
3	Гидролитическое удаление группы от субстрата	Гидролазы	13 подклассов Фосфотазы	ФПФ
4	Негидролитическое удаление группы от субстрата	Лиазы	7 подклассов	
5	изомеризация	изомеразы	5 подклассов	
6	синтеза за счет энергии макроэргических соединений	лигазы	6 подклассов С-О-лигаза, С-S-лигаза, С-N-лигаза, С-С-лигаза	

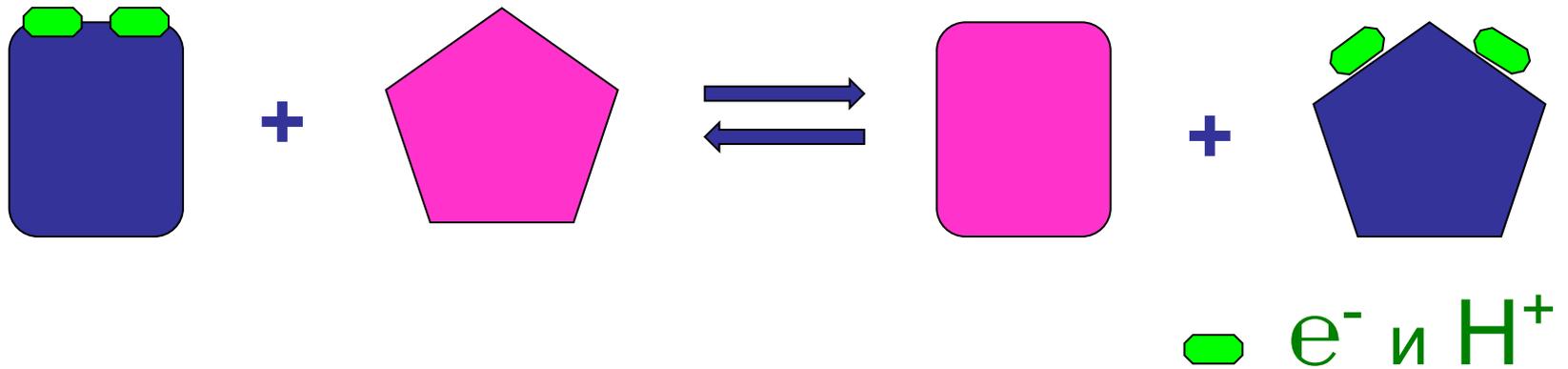
Номенклатура ферментов

- ✓ Название фермента состоит из 2 частей:
1 часть - название субстрата (субстратов),
2 часть - тип катализируемой реакции.
Окончание - АЗА;
- ✓ Дополнительная информация, если необходима, пишется в конце и заключается в скобки:
$$\text{L-малат} + \text{НАДФ}^+ \leftrightarrow \text{ПВК} + \text{CO}_2 + \text{НАДН}_2$$

L-малат: НАДФ⁺ - оксидоредуктаза
(декарбоксилирующая);

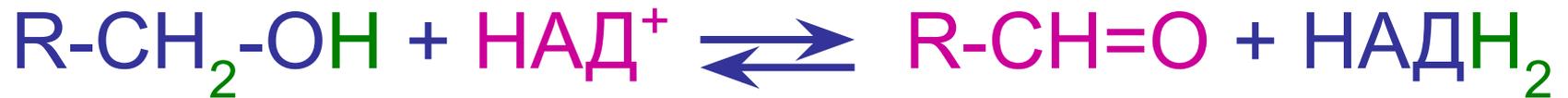
В правилах названия ферментов нет единого подхода – в каждом классе свои правила

1. Оксидоредуктазы



Название класса:

донор: акцептор (косубстрат) оксидоредуктаза



Систематическое название:

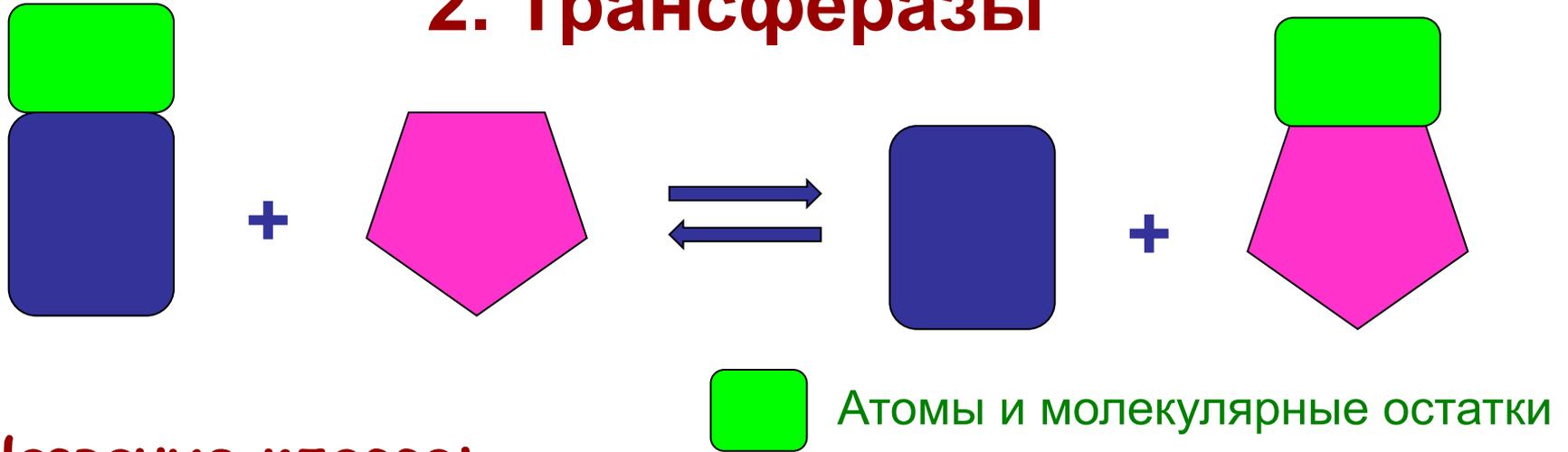
Алкоголь: НАД^+ оксидоредуктаза

Тривиальное название:

алкогольдегидрогеназа

Шифр: КФ 1.1.1.1

2. Трансферазы



Название класса:

откуда: куда в какое положение – что – трансфераза

донор: акцептор – транспортируемая группа – трансфераза



Систематическое название:

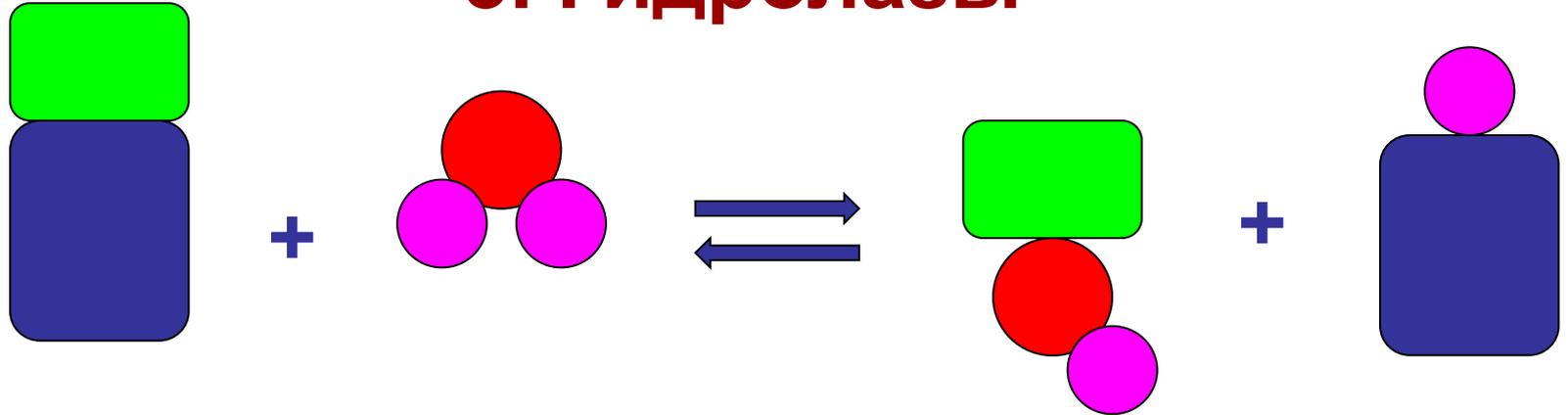
АТФ: D-гексоза-6-фосфотрансфераза

Тривиальное название:

гексокиназа

Шифр: КФ 2.7.1.1

3. Гидролазы



Название класса:

Субстрат–**что отщепляется**–гидролаза

Субстрат–гидролаза



Систематическое название:

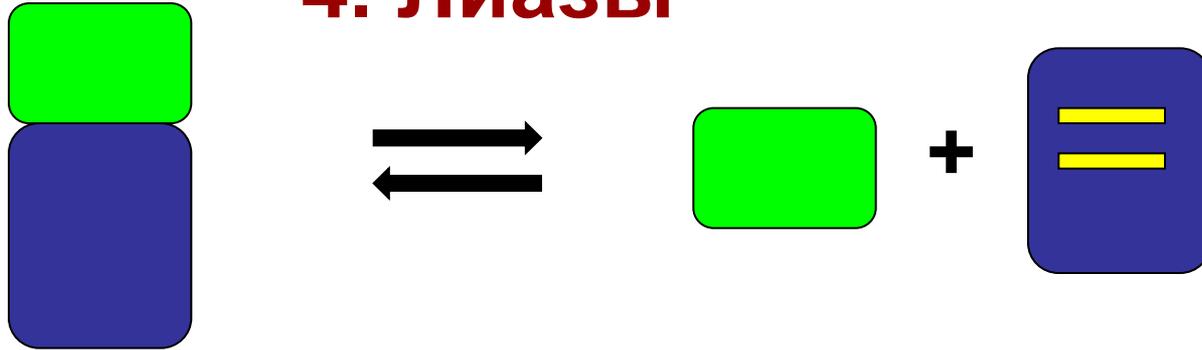
Ацетилхолин-**ацил**гидролаза

Тривиальное название:

Ацетилхолинэстераза

Шифр: КФ 3.1.1.7

4. Лиазы



Название класса:

субстрат: *что отщепляется*–лиаза



Систематическое название:

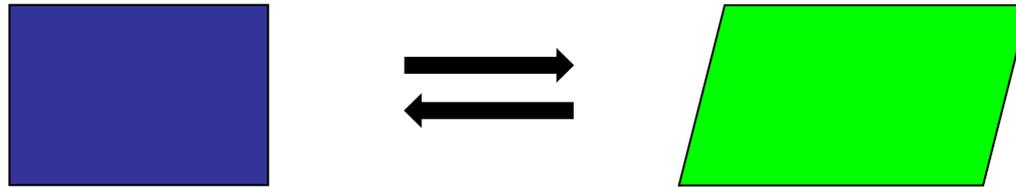
L-малат: гидро–лиаза

Тривиальное название:

фумараза

Шифр: КФ 4.2.1.2

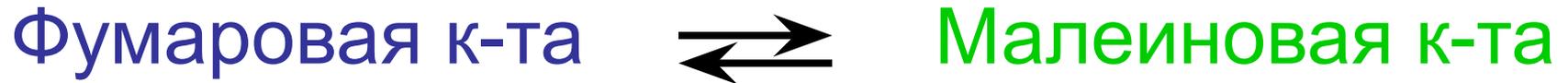
5. Изомеразы



Название класса:

Субстрат – вид изомеризации – изомераза

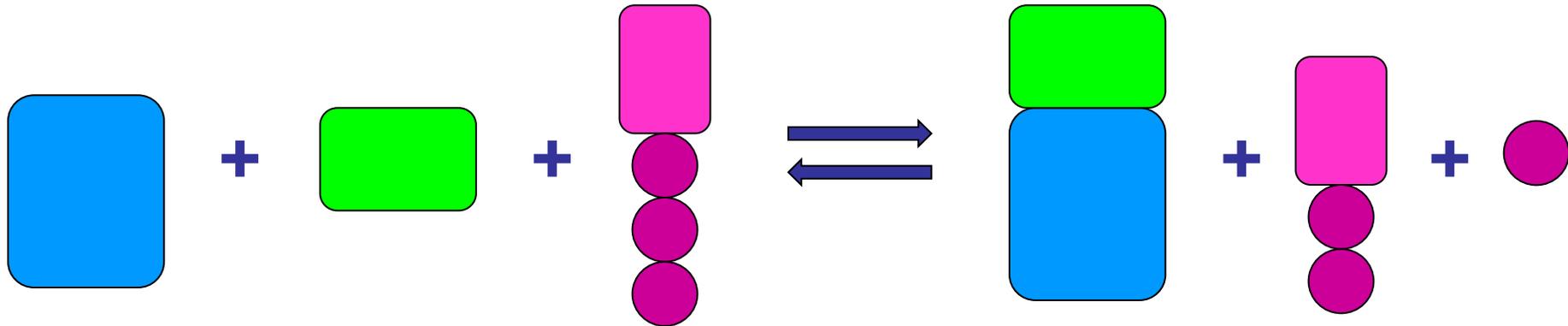
Субстрат – продукт – изомераза



Систематическое название:

Фумарат–цис, транс–изомераза

6. Лигаза (синтетаза)



Название класса:

субстрат: **субстрат** – лигаза (источник энергии)



Систематическое название:

L-глутамат: **аммиак** – лигаза (АТФ → АДФ + Фн)

Тривиальное название:

глутаминсинтетаза

Шифр: КФ 6.3.1.2

Спасибо за внимание!