



ДОНЕЦКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
ИМ. М. ГОРЬКОГО



Биохимия как наука.

Ферменты: структура, свойства, классификация.

Регуляция метаболических процессов

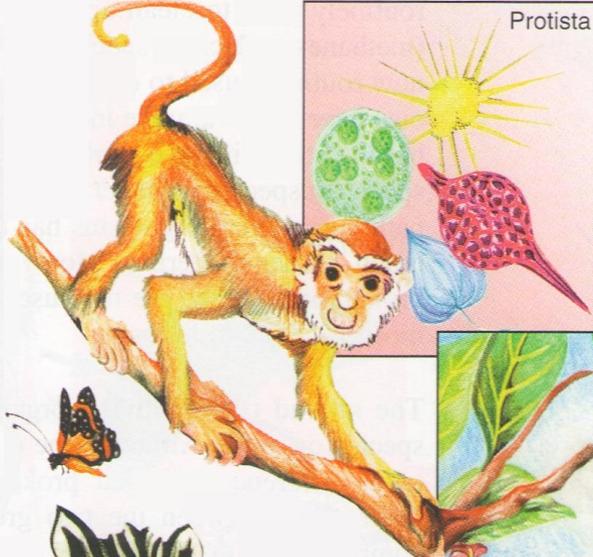


- Лектор:
- ст. преподаватель каф. биологической химии
- Миронова Ксения Александровна
- E-mail: kseniya.chem@gmail.com



▲ Charles Darwin (1809–1882) and daughter.

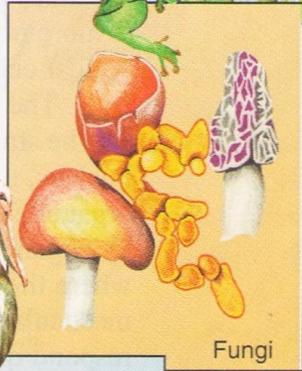
Animalia



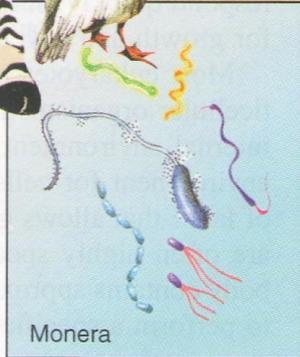
Protista



Plantae



Fungi



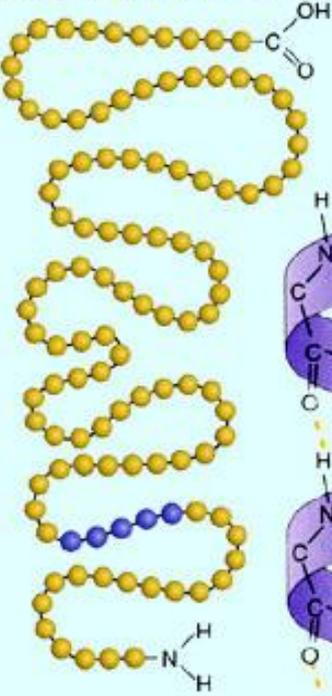
Monera

Биохимия – образно говоря, наука о жизни.

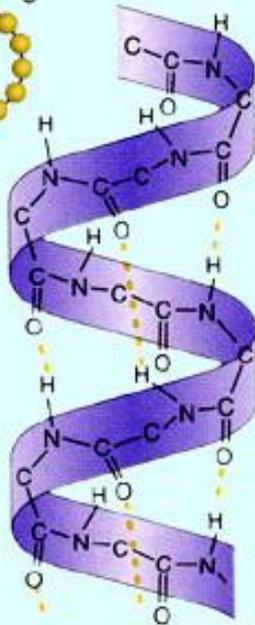
И очень важно, что основные химические вещества и важные метаболические процессы одинаковы и для бактерий и для человека. Другими словами, основные принципы биохимии одинаковы для всех живых организмов.

Структурная организация белков и её уровни

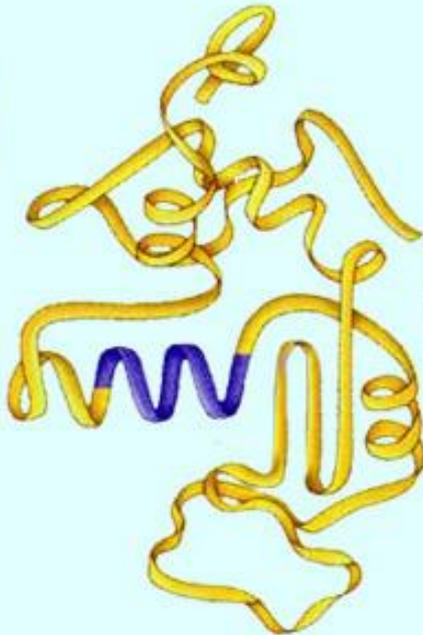
Первичная структура
(цепочка аминокислот)



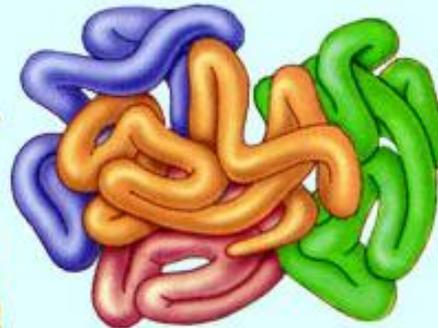
Вторичная структура
(α -спираль)



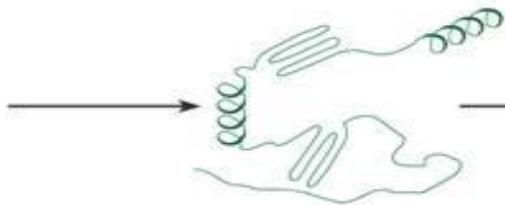
Третичная структура



Четвертичная структура
(клубок белков)



Первичная структура



Вторичная структура



Третичная структура



Четвертичная структура

ФЕРМЕНТЫ или ЭНЗИМЫ (E) - биокатализаторы
белковой природы, ускоряющие реакции в клетке.

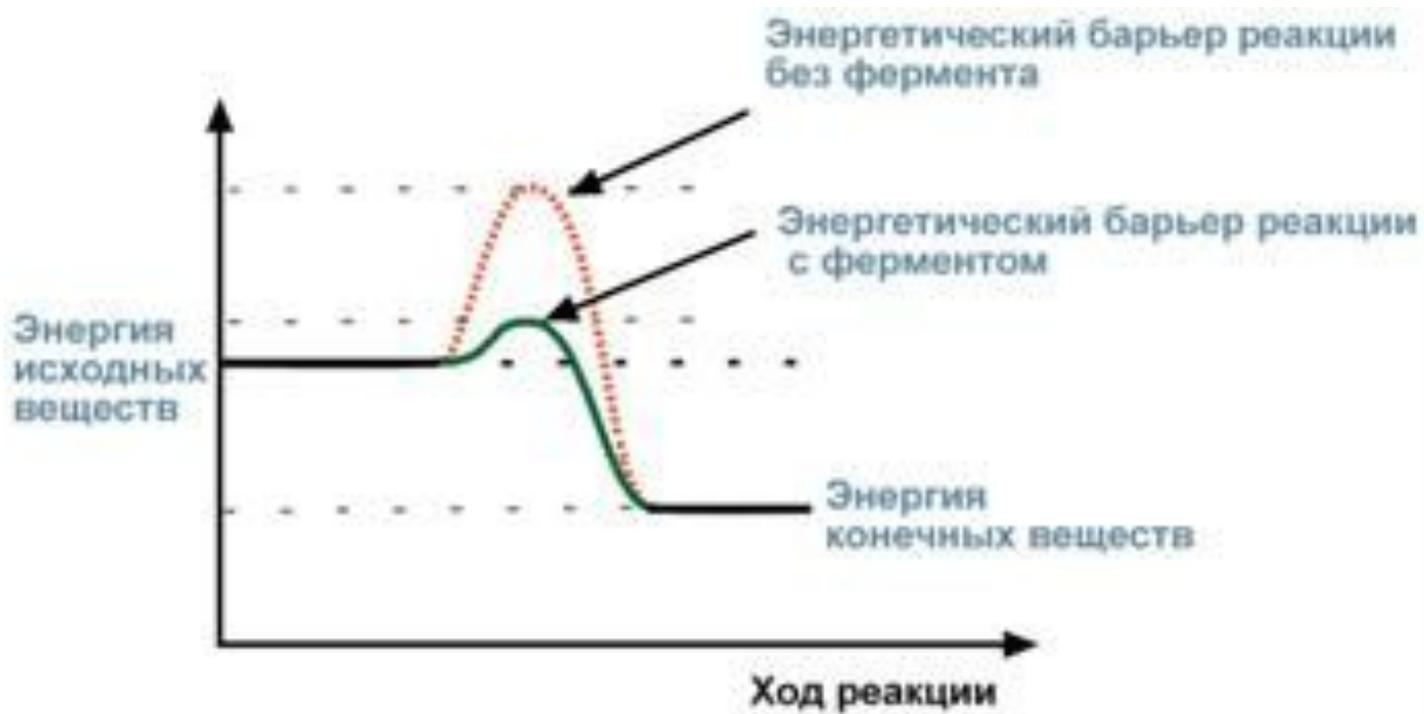
Лат. *Fermentum* – закваска, а энзим от греч. *En* - в и *zyme* – дрожжи

Ферменты (E) катализируют превращение веществ, кот.
наз. - субстраты – (S), в продукт (P).

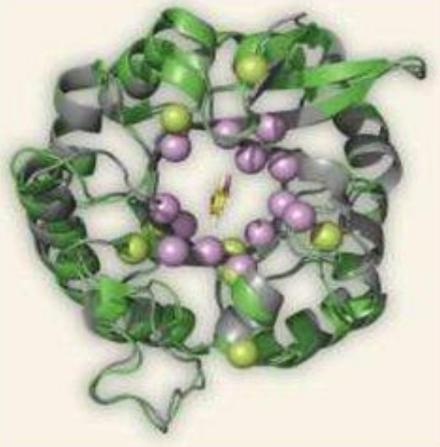


Свойства E как хим. катализаторов:

- $\uparrow V$ р-ции ;
- не изменяют состояние химического равновесия;
- в ходе реакции не расходуются.



Строение ферментов



ферменты

простые

трипсин

пепсин

РНКаза

Сложные
(холофермент)

Апофермент
(белковая
часть)

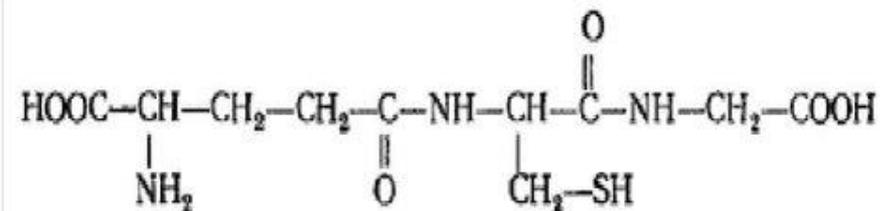
кофактор

Органические
вещества
(коферменты)

Ионы
металлов

Витамины, гем,
нуклеотиды, глутатион

Mg, Cu, Zn,
Fe, Mo

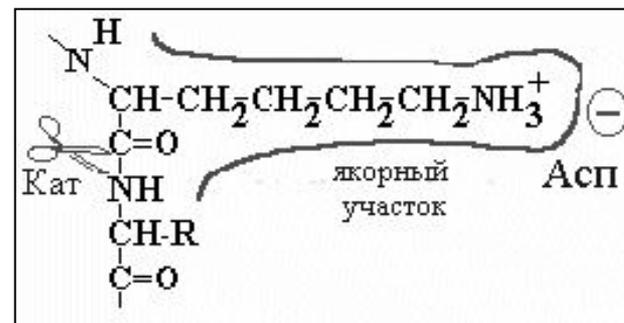
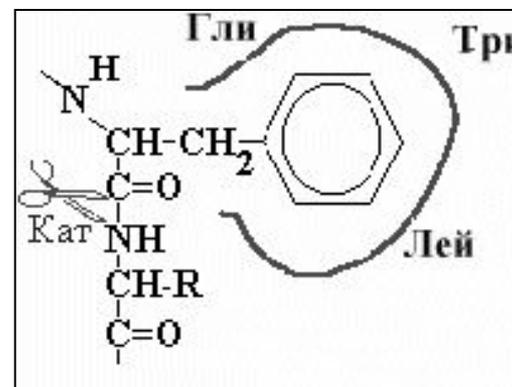
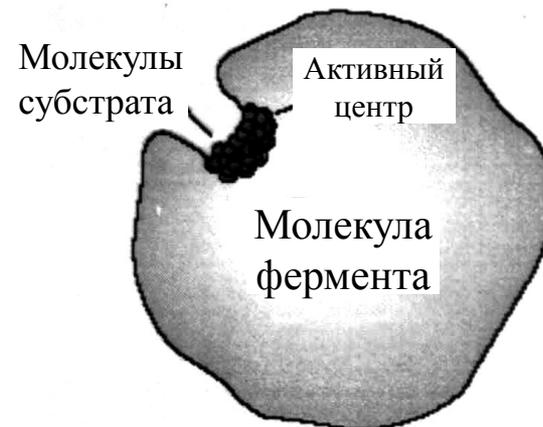


Строение ферментов (Е)

Активный центр (АЦ) фермента участок молекулы Е, непосредственно участвующий в катализе. АЦ формируется на уровне III структуры.

Совокупность А/К остатков в мол. Е, благодаря которым Е обеспечивает свое действие:

- взаимодействие с S;
- проведение каталитической р-ции ;
- удаление продуктов р-ции.



Свойства ферментов

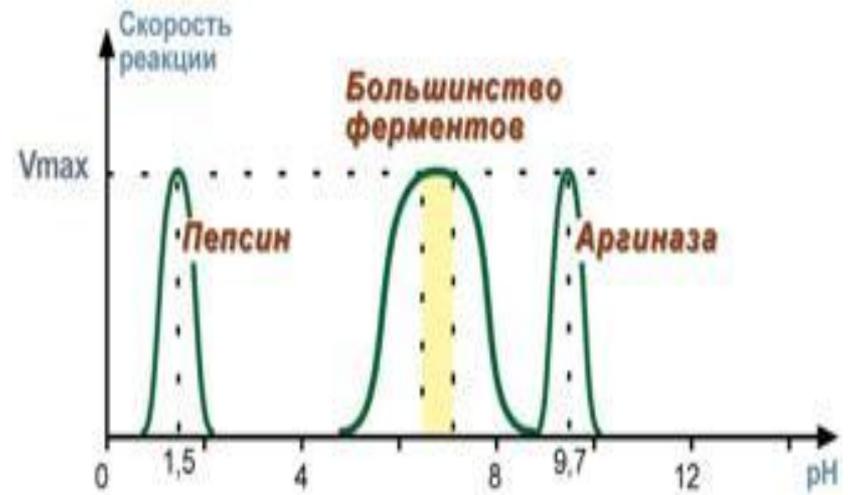
1. Термолабильность (V от t°)

↑ t° на 10° ↑ V р-ции в 2 -4 раза до 40°
°, далее денатурация

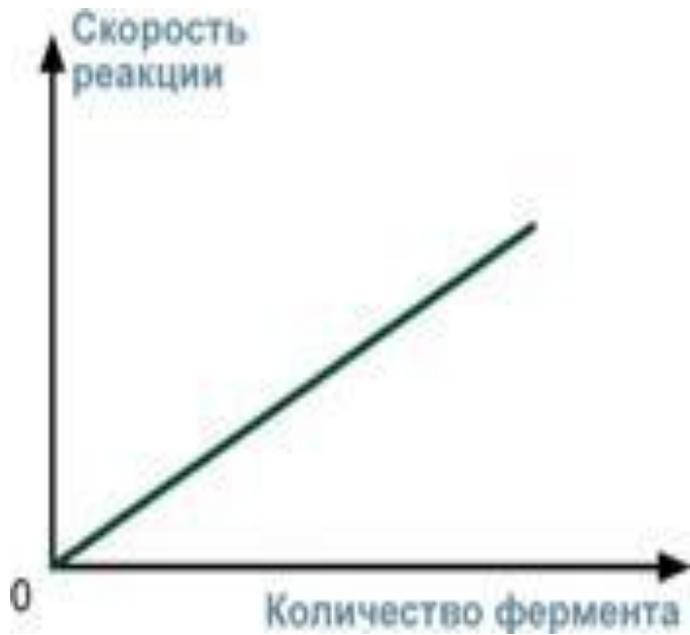


2. Зависимость V от pH среды

Для > ф -тов оптимум pH 6=8, т.к.
сдвиг pH вызывает
изменение степени ионизации COO⁻ и
NH₃⁺



3. Зависимость скорости реакции от концентрации фермента



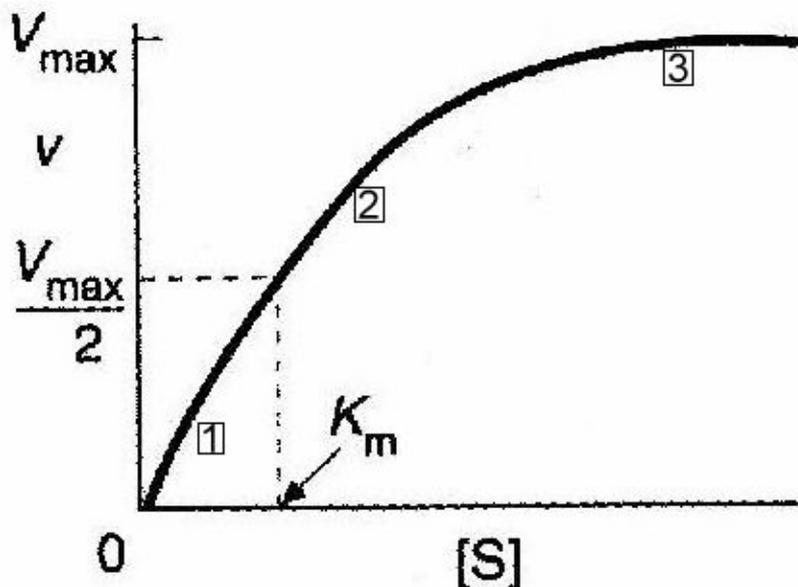
4. Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата



Кинетика ферментативных реакций

(Михаэлис, Ментен 1913 г.)

Зависимость V от $[S]$ – кинетика ферментативной реакции



(Михаэлис и Ментен, 1913 г.)

$$V = \frac{V_{\max}[S]}{K_m + [S]}$$

$K_m = [S]$, если скорость реакции равна половине от максимальной скорости. Чем выше значение K_m для ферментативной реакции, тем меньше активность фермента. При высоких значениях K_m , сродство фермента к субстрату низкое.

Классификация E

В 1961 г в Москве V Международный биохимический союз принял современную классификацию ферментов. В соответствии с этой классификацией все ферменты делятся: на **классы – по типу катализируемой реакции,** каждый класс подразделяется на **подклассы – по природе атакуемой химической группы,** подклассы делятся на **подподклассы – по характеру атакуемой связи или по природе акцептора.**

Выделяют 6 классов ферментов:

I класс – Оксидоредуктазы

II класс – Трансферазы

III класс – Гидролазы

IV класс – Лиазы

V класс – Изомеразы

VI класс – Лигазаы

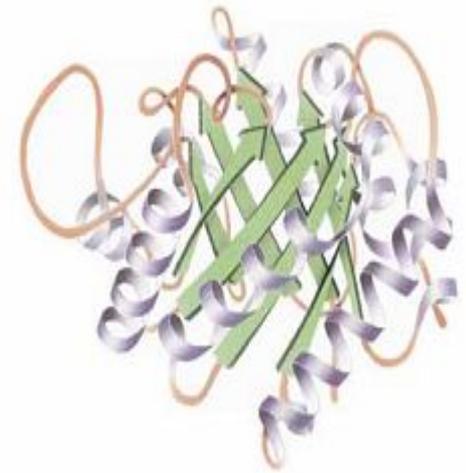
КЛАССИФИКАЦИЯ ФЕРМЕНТОВ

Классы ферментов	Катализируемая реакция	Примеры ферментов или их групп
Оксидоредуктазы	Перенос атомов водорода или электронов от одного вещества к другому.	Дегидрогеназа, оксидаза
Трансферазы	Перенос определенной группы атомов -метильной, ацильной, фосфатной или аминогруппы-одного вещества к другому	Трансаминаза, киназа
Гидролазы	Реакции гидролиза	Липаза, амилаза, пептидаза
Лиазы	Негидролитическое присоединение к субстрату или отщепление от него группы атомов. При этом могут разрываться связи C-C, C-N, C-O или C-S	Декарбоксилаза, фумараза, альдолаза
Изомеразы	Внутримолекулярная перестройка	Изомераза, мутаза
Лигаза	Соединение двух молекул в результате образования новых связей, сопряженное с распадом АТФ	Синтетаза

Название E

1. *Систематическое* название – согласно современной классификации. Часто такое название длинно и сложно для использования, поэтому как производное систематического названия у многих ферментов имеется одно или несколько **рабочих** названий.

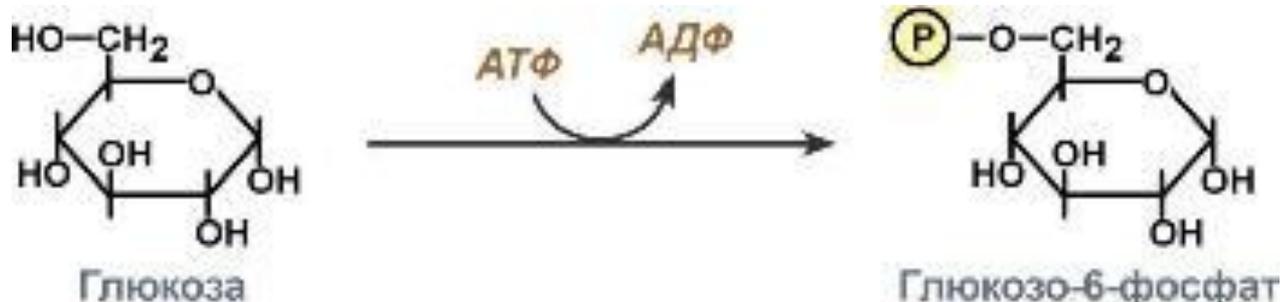
2. *Тривиальное* название – название, сложившееся исторически. Например, пепсин, трипсин. Для некоторых E (чаще для гидролаз) к названию субстрата добавляется окончание "-аза" – уреаза, амилаза, липаза. Тем не менее и у таких E имеется систематическое название.



Pyruvate kinase

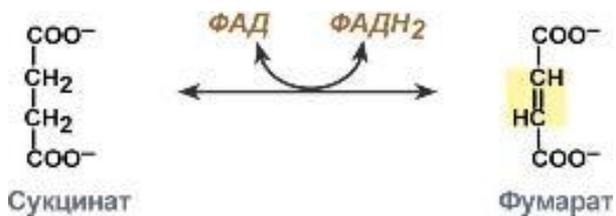
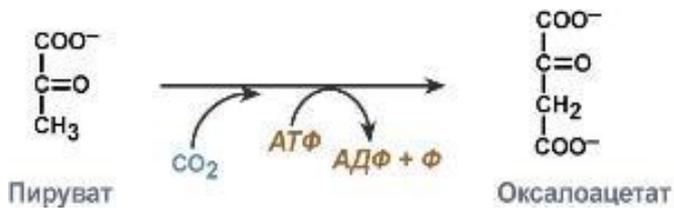
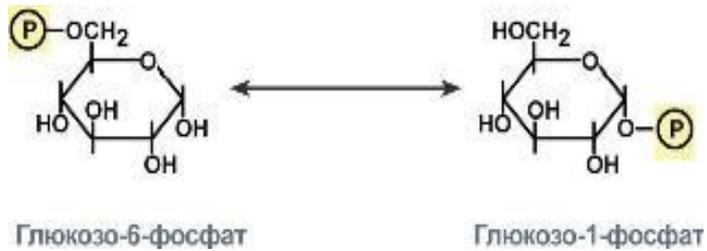
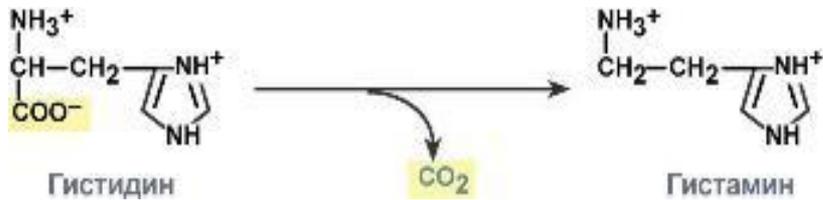
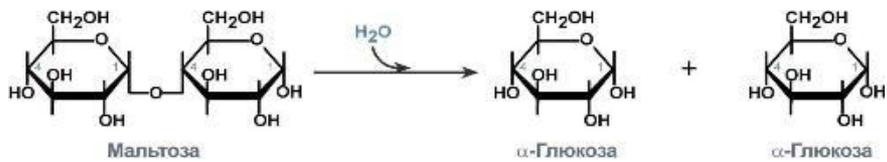
Например, **алкогольдегидрогеназа** имеет номер КФ 1.1.1.1. – это оксидоредуктаза, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с первым порядковым номером в своем подподклассе; **лактатдегидрогеназа** – КФ 1.1.1.27, действует на ОН-группу донора с НАД в качестве акцептора с порядковым номером 27 в своем подподклассе

Пример 1



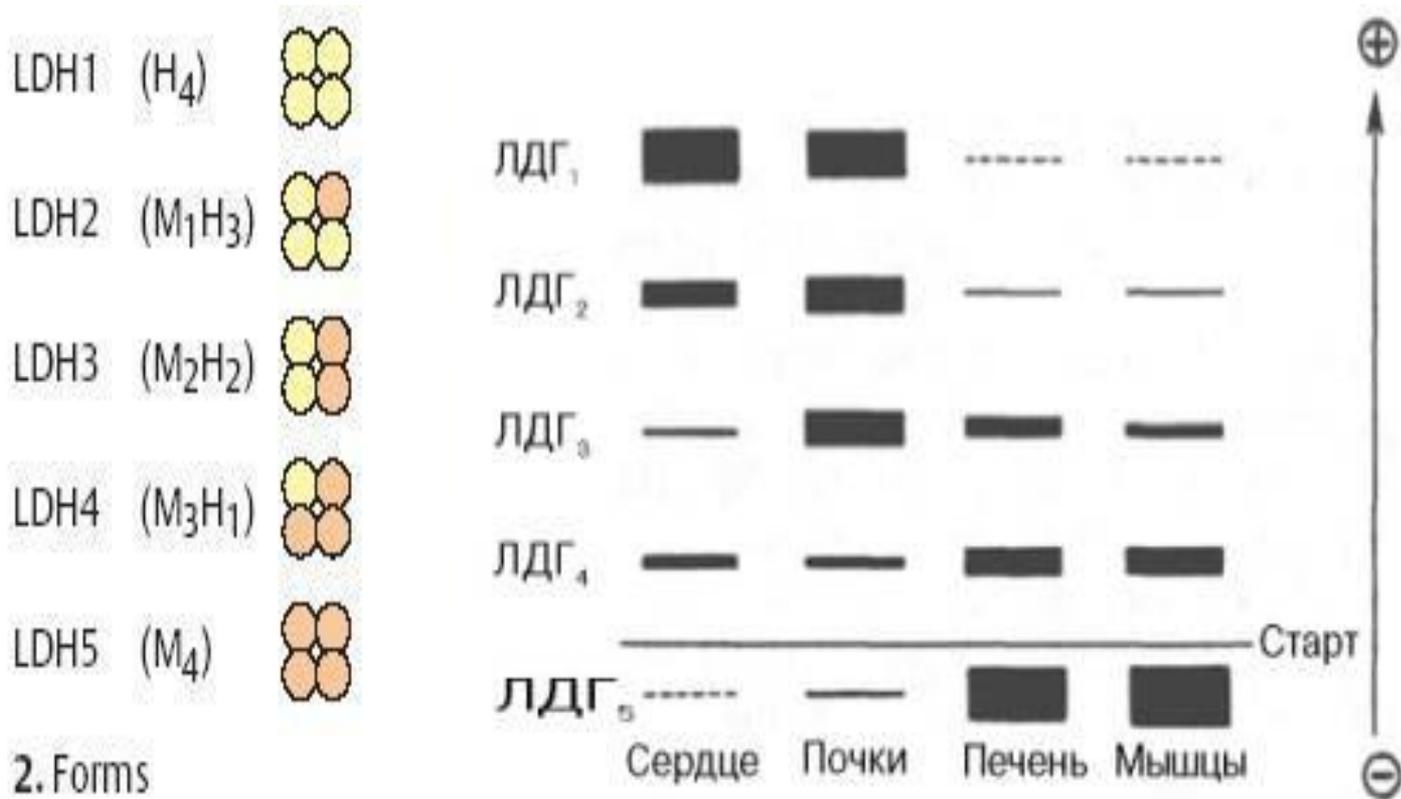
Характеристика фермента

Систематическое название	АТФ:D-гексоза-6-фосфотрансфераза
Рабочее название	Гексокиназа
Класс	2. Трансферазы
Подкласс	2.7. Переносящие фосфорсодержащие группы
Подподкласс	2.7.1. Со спиртовой группой в качестве акцептора
Классификационный номер	КФ 2.7.1.1.
Кофакторы	Магний



Изоферменты

Определение: группа белков, катализирующая одну реакцию, но отличающаяся по физико-химическим свойствам. Эти отличия обусловлены генетически детерминированной первичной структурой.



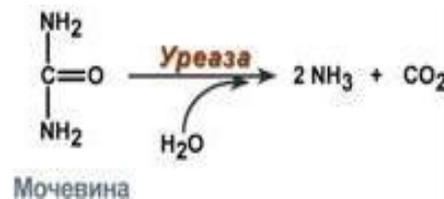
Ферменты проявляют специфичность

Специфичность, т.е. высокая избирательность действия ферментов, основана на **комплементарности** структуры субстрата и активного центра фермента.

1. **Стереоспецифичность** – катализ только одного из стереоизомеров, например:



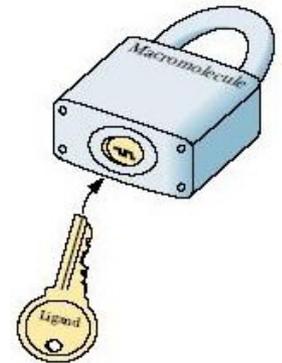
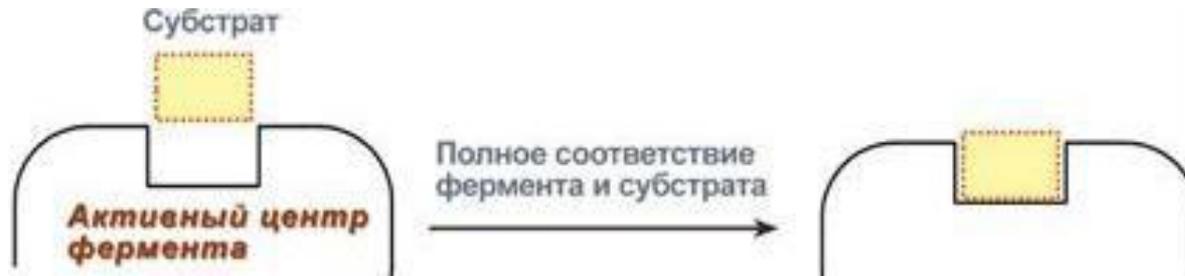
2. **Абсолютная специфичность** – фермент производит катализ только одного вещества. Например, расщепление мочевины **уреазой**.



3. **Групповая специфичность** – катализ субстратов с общими структурными особенностями, т.е. при наличии определенной связи или химической группы, например, наличие **ОН-группы**: **алкогольдегидрогеназа** окисляет до альдегидов одноатомные спирты (этанол, метанол, пропанол).

Механизмы специфичности

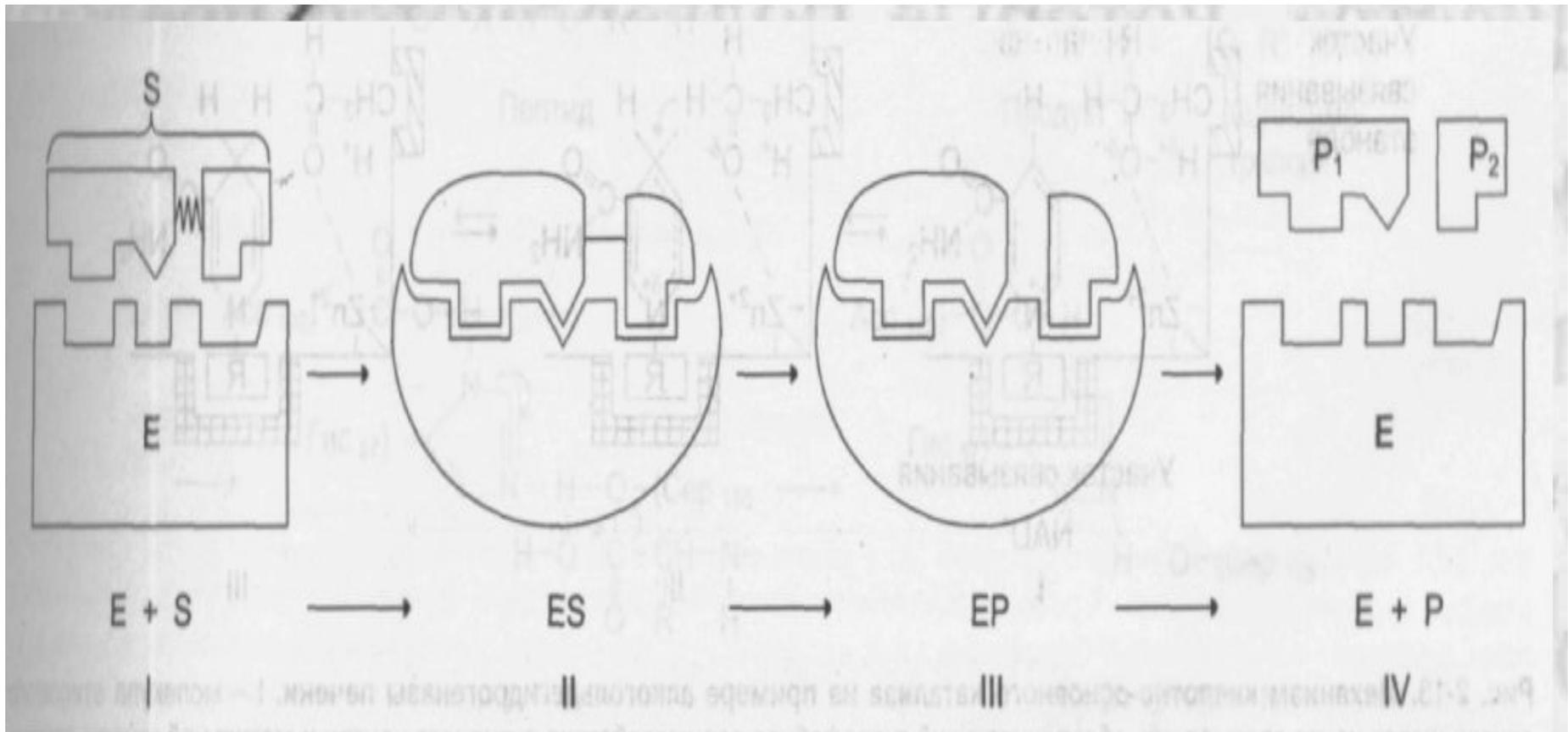
1. **Теория Фишера** (модель "жесткой матрицы", "ключ-замок") – активный центр фермента строго соответствует конфигурации субстрата и не изменяется при его присоединении. Эта модель хорошо объясняет абсолютную специфичность, но не групповую.



2. **Теория Кошланда** (модель "индуцированного соответствия", "рука-перчатка") – подразумевает гибкость активного центра. Присоединение субстрата к якорному участку фермента вызывает изменение конфигурации каталитического центра таким образом, чтобы его форма соответствовала форме субстрата.



Этапы ферментативного катализа



ферментов

1. Доступность субстрата или кофермента

Изменение количества хотя бы одного из субстратов прекращает или начинает реакцию.

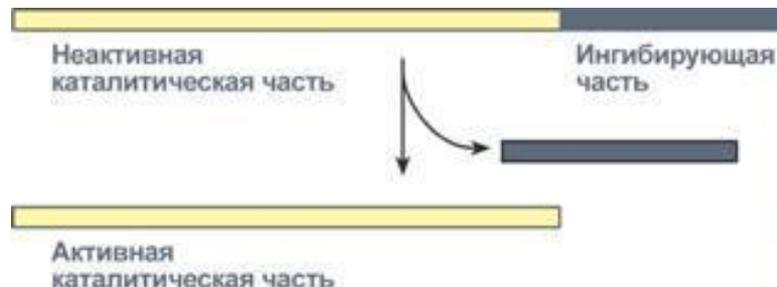
2. Компарментализация

Компарментализация – это сосредоточение ферментов и их субстратов в одном компартменте.

3. Изменение количества фермента (токсические субстраты этанол, барбитураты стимулируют в печени синтез "своего" изофермента цитохрома P₄₅₀, который окисляет и обезвреживает эти вещества).

4. Частичный протеолиз проферментов

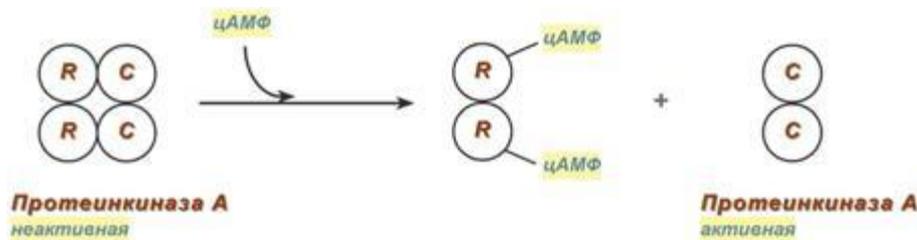
Подобный механизм защищает внутриклеточные структуры от повреждений.



● 5. Аллостерическая регуляция



● 6. Белок-белковое взаимодействие



● 7. Ковалентная модификация



Ингибирование ферментов

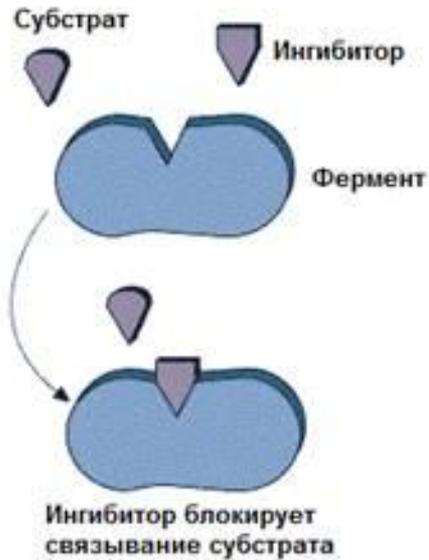
Обратимое
(нековалентное
связывание)

Необратимое
(ковалентное
связывание)

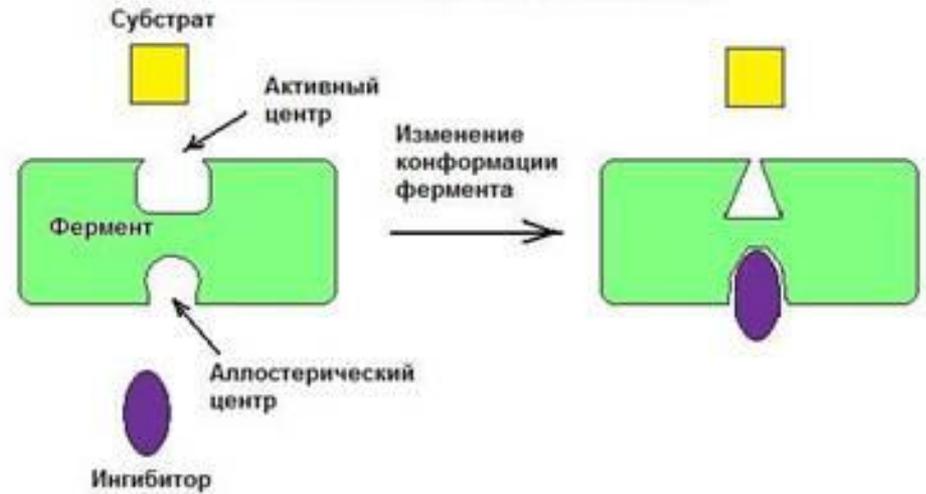
конкурентное неконкурентное



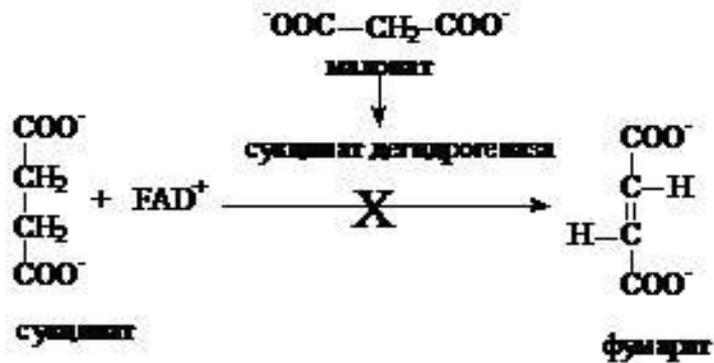
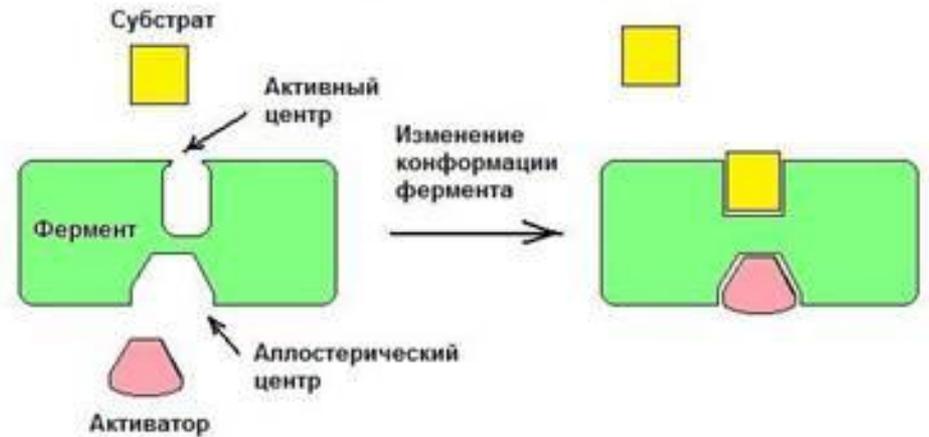
Конкуренентное ингибирование



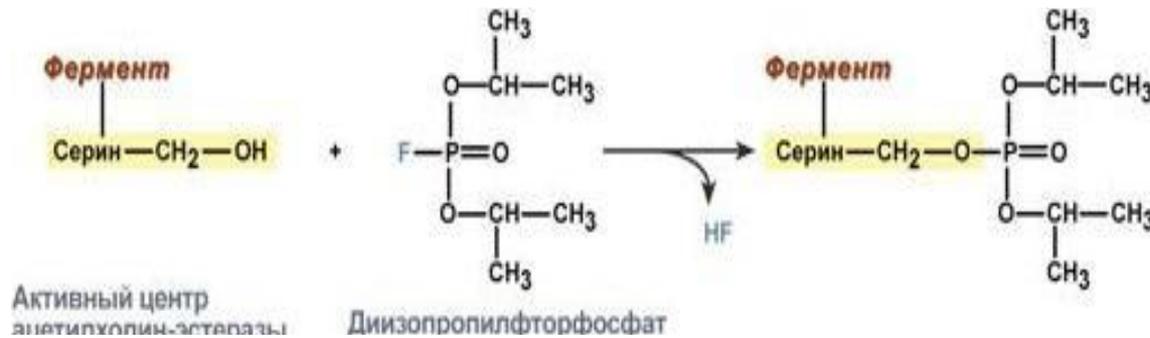
Аллостерическое ингибирование



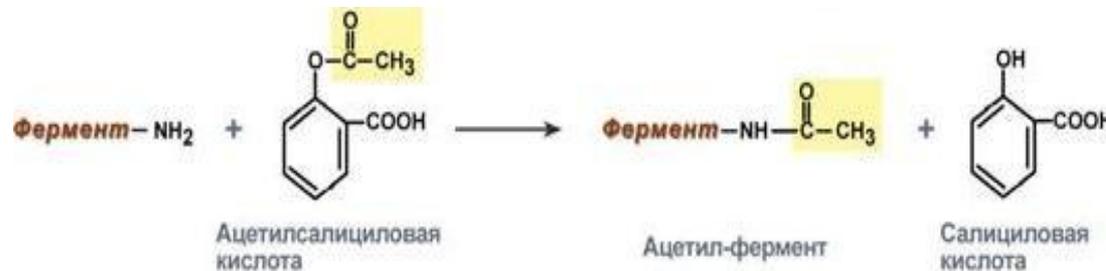
Аллостерическая активация



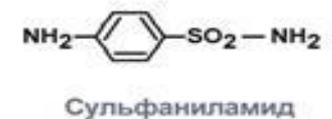
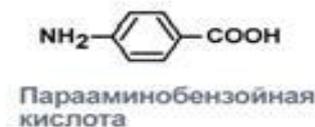
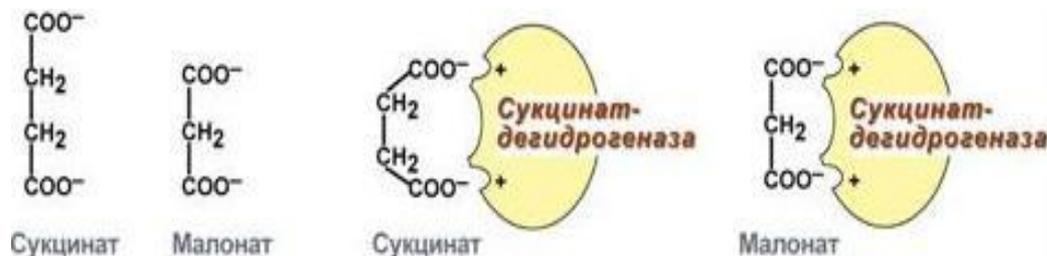
Механизм необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы



Механизм необратимого ингибирования циклооксигеназы



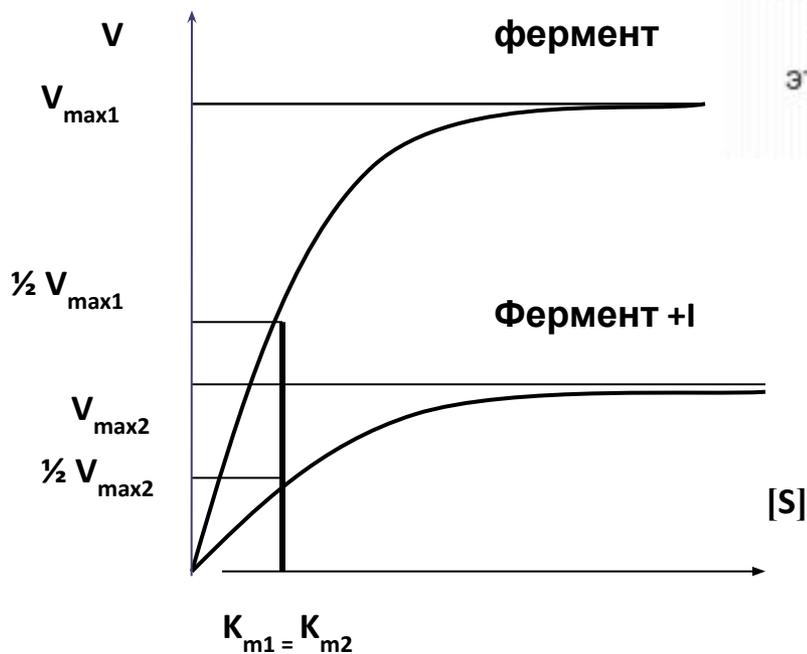
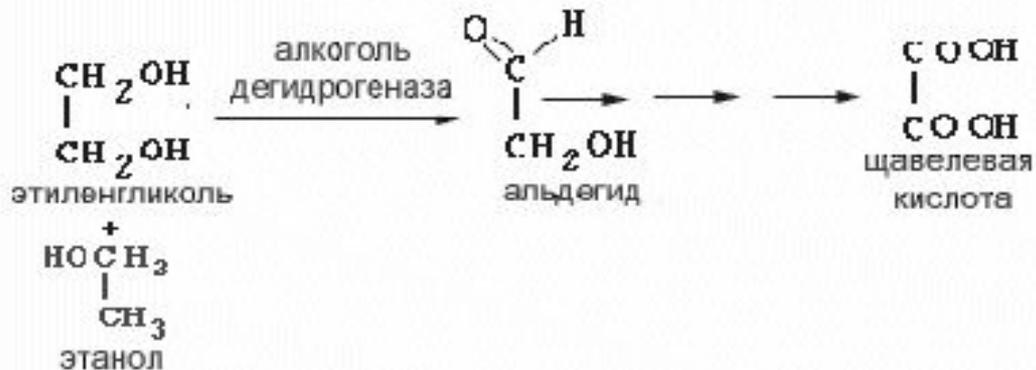
Конкурентное ингибирование сукцинатдегидрогеназы



Сходство строения сульфаниламидов и парааминобензойной кислоты, компонента витамина B₉

Кинетика ферментативных реакций в присутствии I

Образование щавелевой кислоты из этиленгликоля тормозится этанолом



Ферменты в медицине:

- **энзимодиагностика** заболеваний;
- **лечение: комплексы ферментов** желудочно-кишечного тракта (Фестал, Панзинорм форте, Мезим форте, Энзистал и т. п.) , фермент **гиалуронидаза** нужна организму для обратимого изменения проницаемости межклеточного вещества для рассасывания рубцов, тромбов , **Цитохром с** – фермент, участвующий в процессах тканевого дыхания. Его применяют при асфиксии новорожденных, астматических состояниях, сердечной недостаточности, различных видах гепатита и т.п. и др;
- **фармпрепараты регулируют активность E =>** изменяют метаболизм клетки;
- **в молекулярной генетике** (изучение генома, генные рекомбинации)

Использование ферментов в медицине происходит по четырем направлениям:

- энзимодиагностика,
- энзимотерапия,
- использование ферментов в медицинских технологиях и промышленности.
- применение ингибиторов ферментов

Энзимотерапия

Энзимотерапия – это использование ферментов в качестве лекарственных средств.

Самыми распространенными ферментативными препаратами являются **комплексы ферментов** желудочно-кишечного тракта (Фестал, Панзинорм форте, Мезим форте, Энзистал и т.п.), содержащие пепсин, трипсин, амилазу и т.п., и используемые для заместительной терапии при нарушениях переваривания веществ в желудочно-кишечном тракте.

Тканевой фермент **гиалуронидаза** нужна организму для обратимого изменения проницаемости межклеточного вещества, в основе которого находится [гиалуроновая кислота](#). Лекарственную форму гиалуронидазы – **лидазу** – вводят для размягчения рубцов, появления подвижности в суставах, рассасывания гематом.

[Цитохром с](#) – белок, участвующий в процессах тканевого дыхания. Его применяют при асфиксии новорожденных, астматических состояниях, сердечной недостаточности, различных видах гепатита и т.п.

Рибонуклеаза и **дезоксирибонуклеаза** входят в состав глазных капель для лечения вирусных конъюнктивитов. При нанесении на рану они разжижают гной, при ингаляциях уменьшают вязкость слизи, деполимеризуя нуклеиновые кислоты в мокроте.

Трипсин ингалируют при бронхолегочных заболеваниях для разжижения густой и вязкой мокроты.

Фицин используется в фармацевтической промышленности в качестве добавки к зубным пастам для удаления зубного налета.

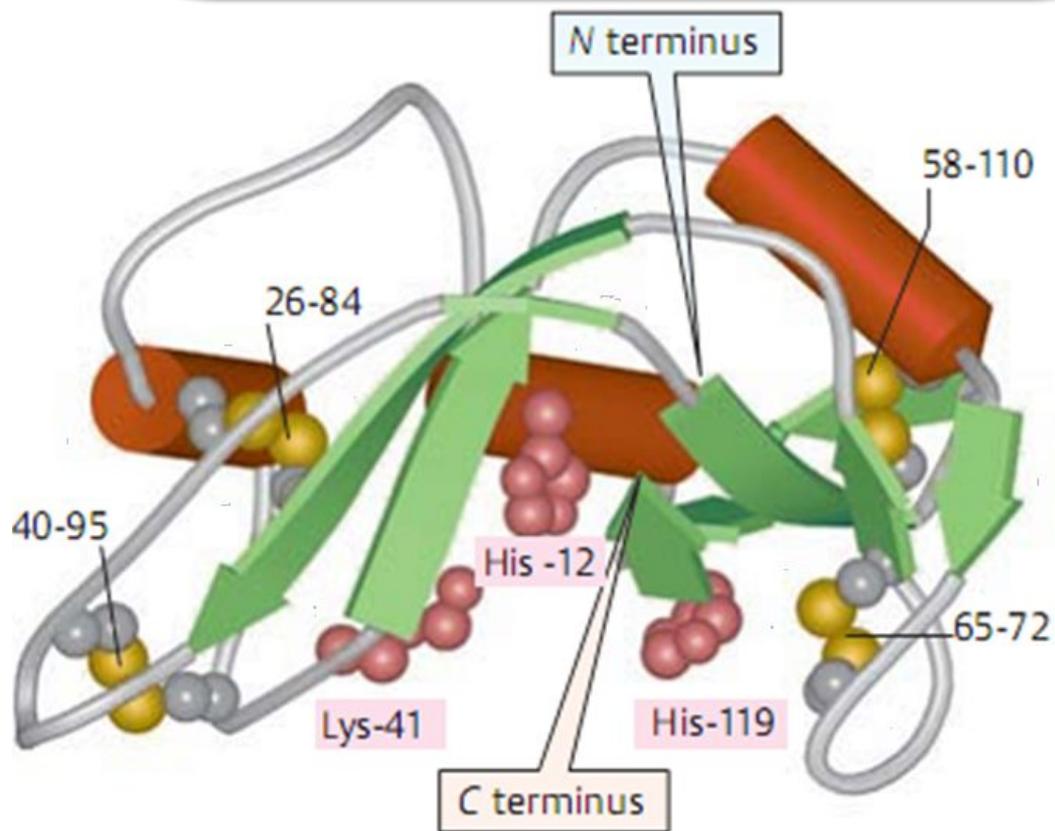
Коллагеназу применяют для ускорения отторжения некротизированных тканей, для очистки трофических язв. Весьма широко применяются в настоящее время **ингибиторы протеаз** (контрикал, гордокс) при панкреатитах – состояниях, когда происходит активирование пищеварительных ферментов в протоках и клетках поджелудочной железы.

Ингибиторы холинэстеразы (физостигмин, прозерин) приводят к накоплению нейромедиатора ацетилхолина в синапсах и показаны при миастении, двигательных и чувствительных нарушениях при невритах, радикулитах, психогенной импотенции.

Препараты, содержащие **ингибиторы моноаминоксидазы** (наком, мадопар), повышают выработку нейромедиаторов катехоламинов в ЦНС при лечении паркинсонизма. Подавление активности моноаминоксидазы (разрушающей катехоламины) сохраняет нормальную передачу сигналов в нервной системе.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл и т.п.) используются как

***СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ!***



Белок счастья