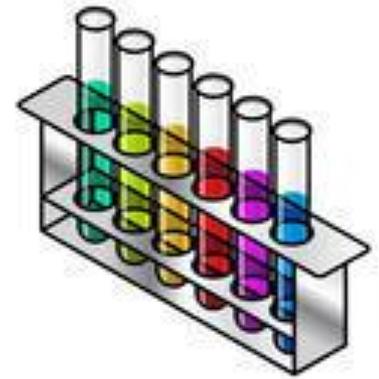
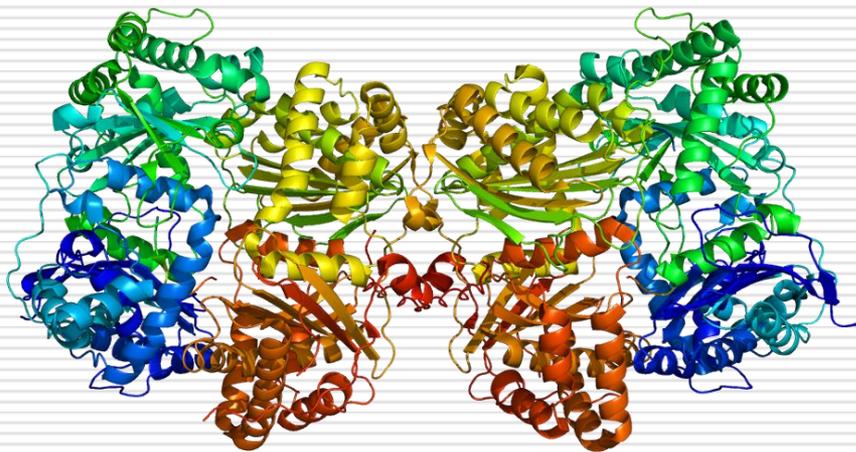


# ФЕРМЕНТЫ-1

---



**Зав. кафедрой биохимии  
профессор ЛЕЛЕВИЧ В.В.**





**Ферменты (энзимы) –**  
**специфические белки,**  
**входящие в состав всех клеток**  
**и тканей живых организмов и**  
**выполняющие роль**  
**биологических катализаторов**

**Термин «ЭНЗИМ» предложил**  
**Кюне (1878 г.), что дословно**  
**обозначает «в дрожжах»**

- 
- В последнее время представления о химической природе ферментов расширилось. Были обнаружены немногочисленные группы молекул РНК, обладающих каталитической активностью. Они получили название **РИБОЗИМЫ.**
-

- 
- Открытие каталитических молекул РНК привело к формированию теории о том, что **«мир РНК»** мог иметь большее значение для перехода от пребиотической химии к жизни.
  - Предком всех живых существ на нашей планете, который мог воспроизводить себя через поколения, могла быть **самореплицирующая РНК**, или же другой полимер с эквивалентными химическими характеристиками. Это предположение в настоящее время научно обосновывается.

# ИСТОРИЯ ЭНЗИМОЛОГИИ

- Биологический катализ впервые был обнаружен и описан в конце 1700-х годов при изучении переваривания мяса под действием желудочного сока.

Позднее в 19 веке, были проведены исследования, посвященные превращению крахмала в сахар под действием слюны и различных растительных экстрактов.



Эдуард Бюхнер, 1860-1917



Джеймс Самнер, 1887-1955

# ИСТОРИЯ ЭНЗИМОЛОГИИ

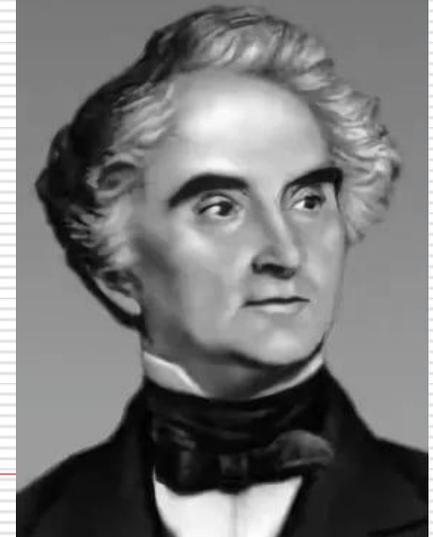
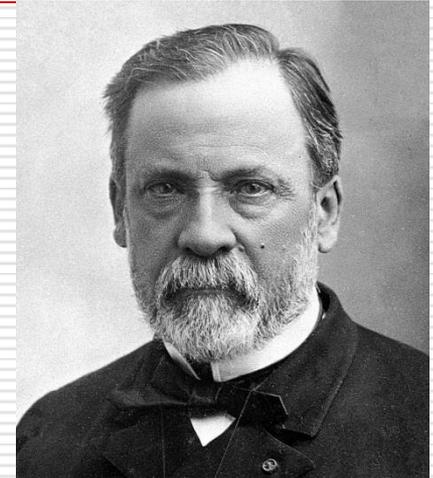
- ❑ **Кирхгоф (1814 г.)**
- ❑ **Пастер и Либих**
- ❑ **Бюхнер (1897 г.)**
- ❑ **Фишер (1894 г.)**
- ❑ **Михаэлис и  
Ментен (1913 г.)**
- ❑ **Самнер (1926 г.)**
- ❑ **Нортроп (1931г.)**

Леонор Михаэлис  
Мауде Леонора Ментен



# Знаменитая дискуссия между Л. Пастером и Ю. Либихом.

- Л. Пастер считал, что ферментативное действие неотделимо от жизнедеятельности организма и не может проявляться вне клеток ( 1850 г.)
- Ю. Либих считал, что ферментативное действие может проявляться вне клеток



# История энзимологии

---

- Первым ферментом, который был очищен до кристаллического состояния, - **УРЕАЗА** (Самнер, 1926).
  - В 1930 г. Нортроп выделил в кристаллическом виде **ПЕПСИН**
  - В 1931 г. Нортроп и Кунитц получили из панкреатического сока кристаллический **ТРИПСИН**
  - Мерифильд в 1969 г. в лаборатории синтезировал фермент **РИБОНУКЛЕАЗУ**.
-

# История энзимологии

---

- Обнаружив, что кристаллы **уреазы** полностью состоят из белка, **Самнер** высказал предположение, что все ферменты – белки (1926 г.).

Других данных в то время не существовало, поэтому это предположение вызвало сомнение.

- В 1930-е годы **Нортроп** и **Кунитц** выделили **пепсин**, **трипсин** и другие пищеварительные ферменты и показали, что они также являются белками.

После этого утверждение, что ферменты имеют биологическую природу было полностью признано.

---

# Три традиционных направления медицинской энзимологии

- **Энзимопатология**
- **Энзимодиагностика**
- **Энзимотерапия**



# Общие свойства ферментов и неорганических катализаторов

---

- ❑ Не расходуются в процессе реакции
  - ❑ Оказывают действие при малых концентрациях
  - ❑ Не оказывают влияния на величину константы равновесия реакции
  - ❑ Их действие подчиняется закону действующих масс
  - ❑ Не ускоряют термодинамически невозможные реакции
-

# Отличие ферментов от неорганических катализаторов

---

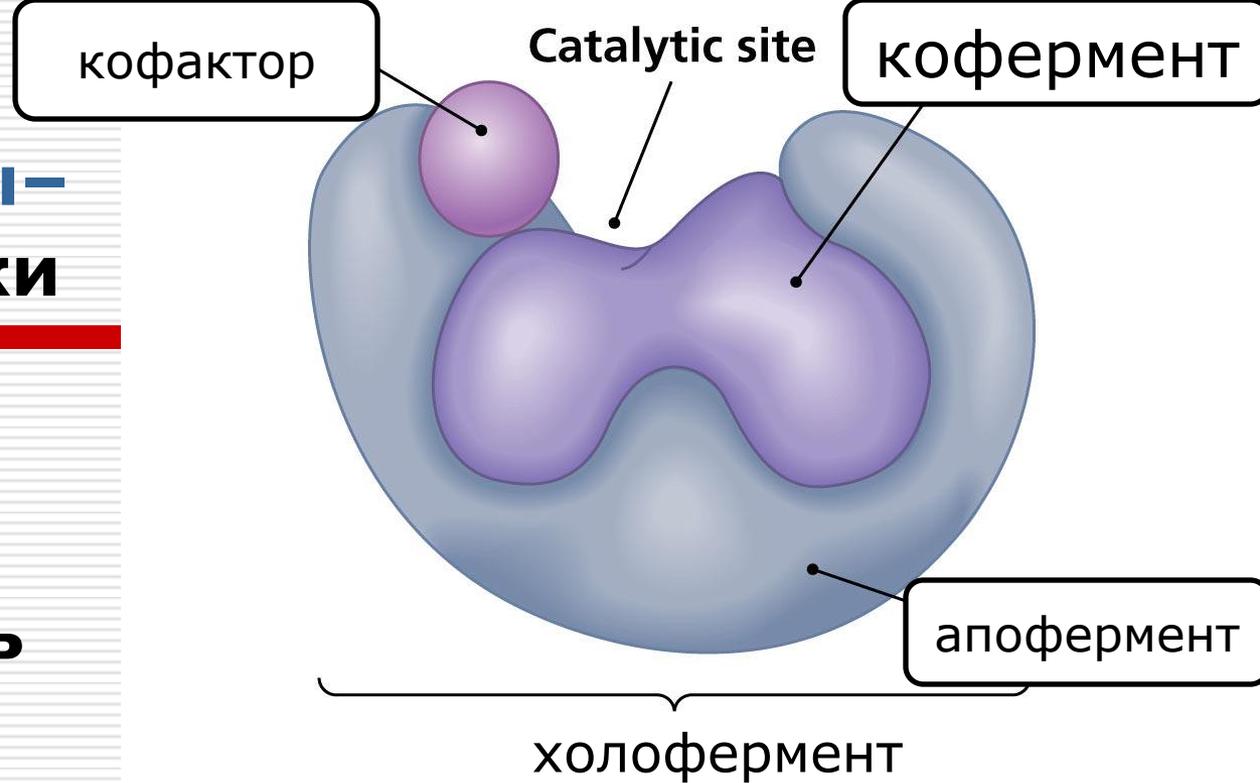
- 1. Термолабильность ферментов**
- 2. Зависимость активности ферментов от pH**
- 3. Специфичность действия ферментов**
- 4. Скорость ферментативных реакций подчиняется кинетическим закономерностям**
- 5. Активность ферментов зависит от действия регуляторов**
- 6. Ряд ферментов при формировании **III** и **IV** структуры подвергается постсинтетической модификации**
- 7. Размеры молекулы ферментов обычно намного превышают размеры их субстратов**

## Холоферменты – сложные белки

**Апофермент** –  
белковая часть  
холофермента

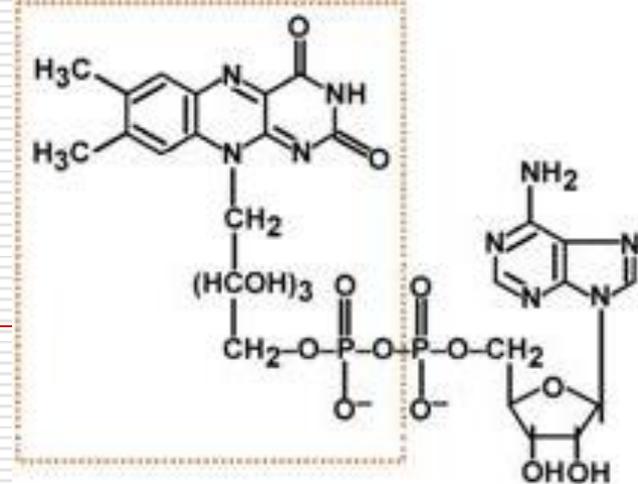
**Кофактор** – небелковая часть  
холофермента

**Простетическая группа** – прочно  
связана с апоферментом, часто  
ковалентными связями



Copyright © 2006 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

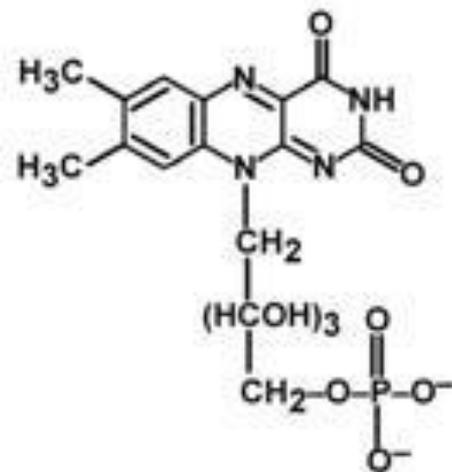
**Кофермент –  
небелковая часть,  
легко отделяемая  
от апофермента.**



**Флавинадениндинуклеотид  
окисленный (ФАД)**

**Часто коферментами служат  
производные витаминов**

**Ни кофактор, ни сам по себе  
апофермент каталитической  
активностью не обладает**



**Флавинмононуклеотид  
окисленный (ФМН)**

# Примеры коферментов

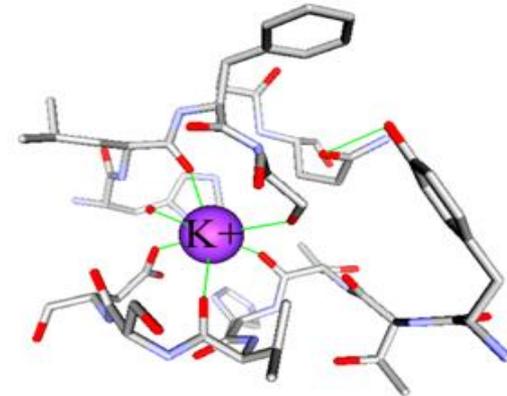
---

- производные витаминов
- гемы (входят в состав цитохромов, каталазы, пероксидазы, NO-синтазы)
- нуклеотиды (доноры и акцепторы остатков фосфорной кислоты)
- убихинон (КоQ)
- фосфоаденозилфосфосульфат
- S-аденозилметионин (SAM)
- глутатион



# Коферментные функции витаминов

<b>Витамин</b>	<b>Коферментная форма</b>	<b>Фермент</b>
<b>В1-тиамин</b>	<b>ТДФ</b>	<b>Транскетолаза, ПДК</b>
<b>В2-рибофлавин</b>	<b>ФМН, ФАД</b>	<b>Флавинзависимые дегидрогеназы</b>
<b>В3-пантотеновая к-та</b>	<b>КоА</b>	<b>Реакции ацилирования</b>
<b>В6-пиридоксин</b>	<b>Пиридоксаль-фосфат</b>	<b>Аминотрансферазы</b>
<b>РР-никотинамид</b>	<b>НАД, НАДФ</b>	<b>НАД(Ф)-зависимые дегидрогеназы</b>
<b>Фолиевая к-та</b>	<b>ТГФК</b>	<b>Перенос одноуглеродных групп</b>

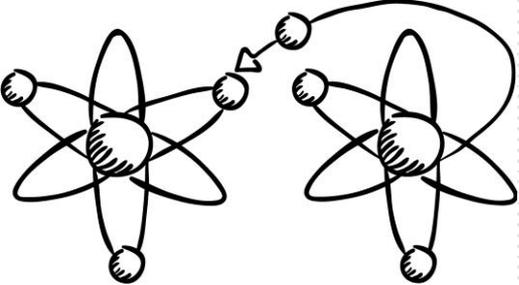


## Кофакторы – ионы металлов

Более **25 %** всех ферментов для проявления полной каталитической активности нуждаются в ионах металлов

## Роль металлов в ферментативном катализе:

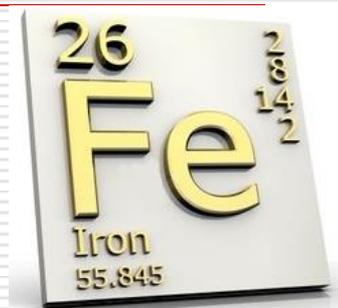
- Присоединение субстратов к активному центру фермента
- Стабилизация молекулы субстрата
- Стабилизация активного центра фермента
- Стабилизация структуры фермента
- Участие в электрофильном катализе
- Участие в окислительно-восстановительных реакциях



# МЕТАЛЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ФЕРМЕНТОВ

**Fe<sup>2+</sup> или Fe<sup>3+</sup>**

цитохромоксидаза  
каталаза  
пероксидаза



**Zn<sup>2+</sup>**

алкогольдегидрогеназа

**Mg<sup>2+</sup>**

гексокиназа  
глюкозо-6-фосфатаза

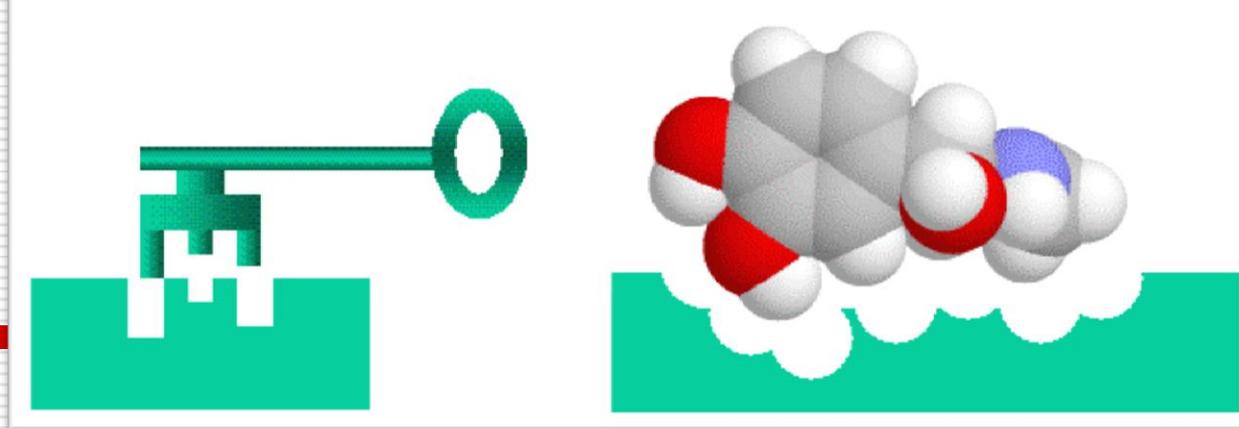
**Mn<sup>2+</sup>**

аргиназа

**Se**

глутатионпероксидаза





## Активный центр фермента –

**уникальная комбинация аминокислотных остатков, обеспечивающая непосредственное взаимодействие с молекулой субстрата и принимающая прямое участие в акте катализа. У сложных ферментов в состав активного центра входит также кофактор.**

**В активном центре условно различают:**

- каталитический участок**
- участок связывания**

# Активный центр фермента

Участок связывания

Каталитический участок

Обеспечивает  
субстратную специфичность  
(выбор субстрата)

Обеспечивает выбор пути  
химического превращения  
данного субстрата

- абсолютная субстратная специфичность
- групповая субстратная специфичность
- стереоспецифичность

Специфичность пути  
превращения

**Функциональная значимость отдельных участков активного центра фермента.**

# Свойства активных центров ферментов

---

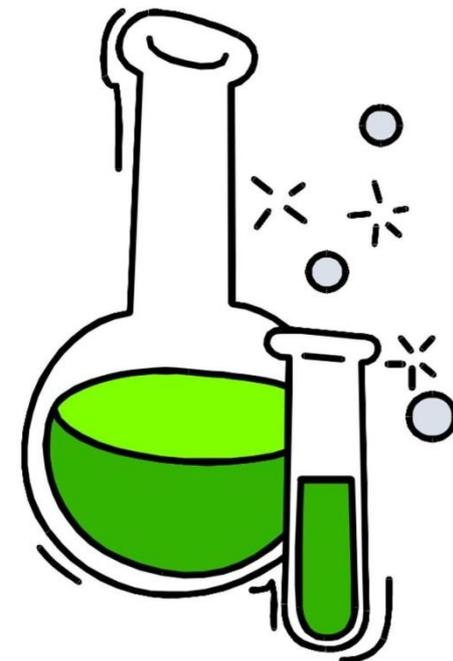
- 1.** На него приходится малая часть общего объема фермента
  - 2.** Имеет форму узкого углубления или щели в глобуле фермента
  - 3.** Это трехмерное образование, в формировании которого участвуют функциональные группы линейно удаленных АК остатков
  - 4.** Субстраты относительно слабо связываются с активным центром
  - 5.** Специфичность при связывании субстрата с активным центром
-

# Механизм действия ферментов

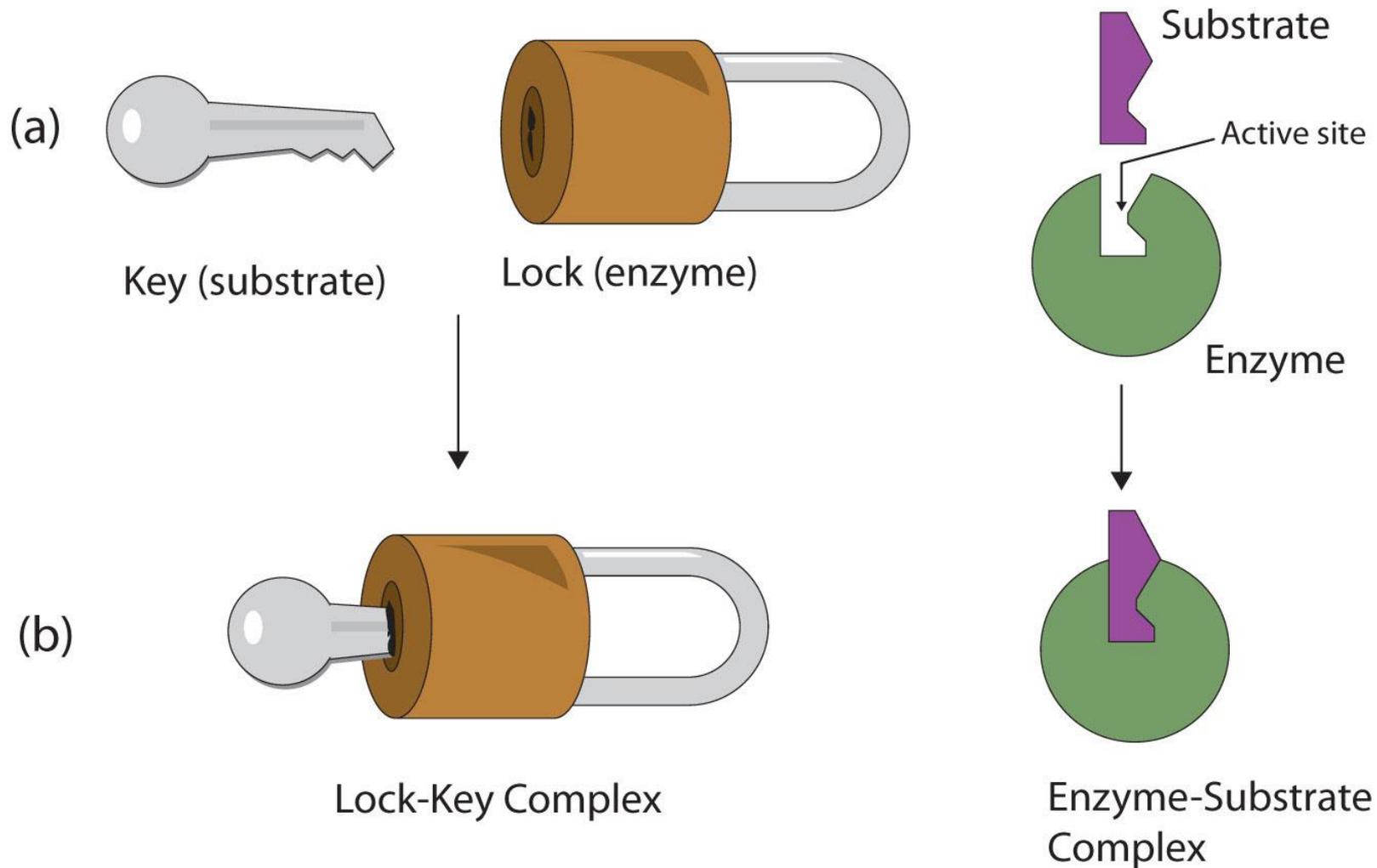
---



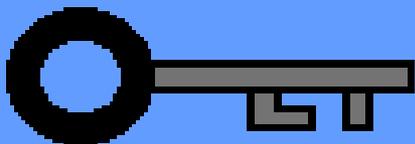
- ❑ **МОДЕЛЬ «КЛЮЧ-ЗАМОК» (Фишер)**  
1894 г
- ❑ **МОДЕЛЬ «ИНДУЦИРОВАННОГО СООТВЕТСТВИЯ» (Кошланд)**  
1958 г
- ❑ **СНИЖЕНИЕ ЭНЕРГИИ АКТИВАЦИИ**



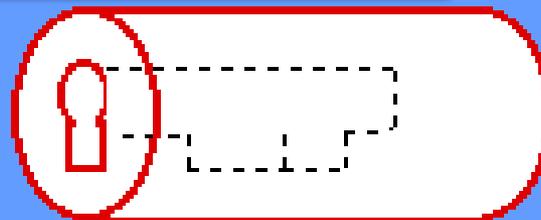
# МОДЕЛЬ «КЛЮЧ-ЗАМОК» (Фишер)



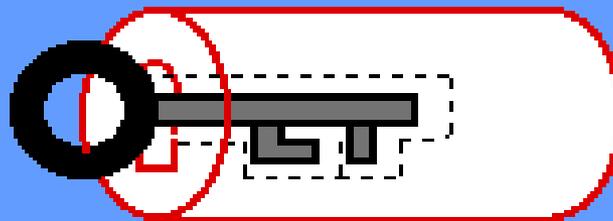
# Аналогия ключ-замок



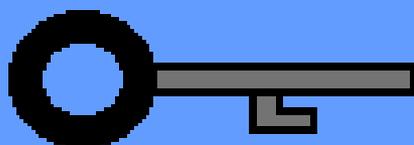
**Ключ - субстрат**



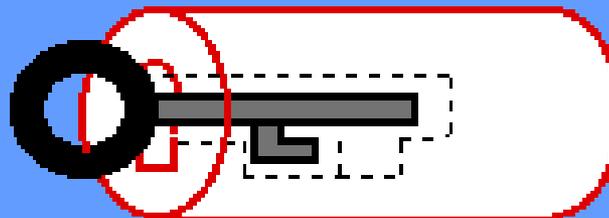
**Замок - фермент**



**Точное  
соответствие –  
реакция  
протекает**

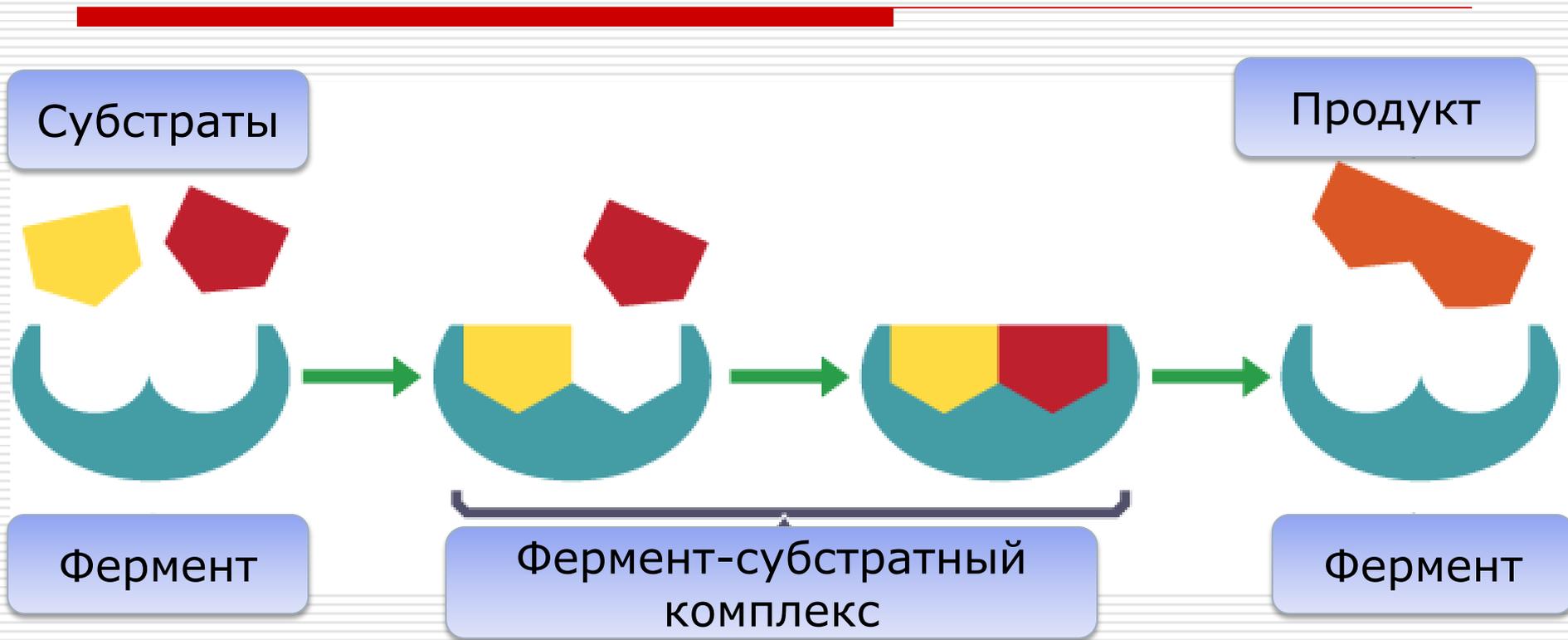


**Неподходящий  
субстрат**



**Реакция не  
протекает**

# МОДЕЛЬ «ИНДУЦИРОВАННОГО СООТВЕТСТВИЯ» (Кошланд)



# Этапы ферментативного катализа

---

**I – сближения и ориентации субстрата относительно активного центра фермента**



**II. Образование фермент-субстратного комплекса**



**III. Деформация субстрата и образование неустойчивого комплекса фермент-продукт**



**IV. Распад комплекса EP**



Свободная энергия



$E_a$  - энергия активации некатализируемой реакции

$E'_a$  - энергия активации катализируемой ферментами реакции

# Молекулярные механизмы ферментативного катализа

---

## □ Кислотно-основной катализ

- АК, входящие в состав активного центра, имеют функциональные группы, проявляющие свойства как кислот, так и оснований.
- К аминокислотам, участвующим в кислотно-основном катализе, в первую очередь относят: Цис, Тир, Сер, Лиз, Глу, Асп и Гис



# Молекулярные механизмы ферментативного катализа

---

## □ Ковалентный катализ

Основан на атаке нуклеофильных (отрицательно заряженных) или электрофильных (положительно заряженных) групп активного центра фермента молекулами субстрата с формированием ковалентной связи между субстратом и коферментом или функциональной группой аминокислотного остатка (как правило одной) активного центра фермента

---

---

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!**

---