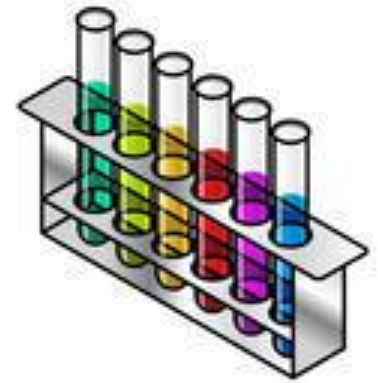
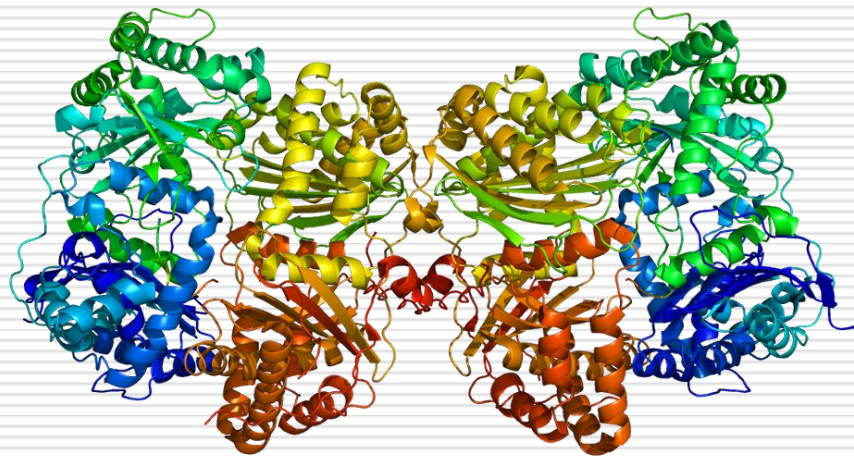


ФЕРМЕНТЫ-1



**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

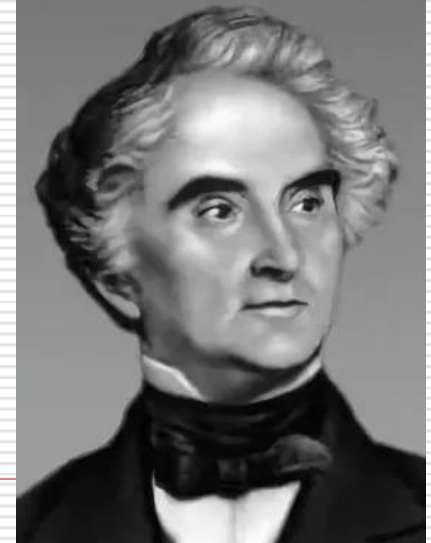
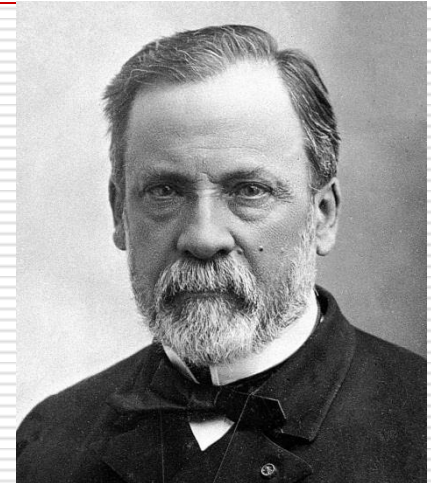
- ❑ **Кирхгоф (1814 г.)**
- ❑ **Пастер и Либих**
- ❑ **Бюхнер (1897 г.)**
- ❑ **Фишер (1894 г.)**
- ❑ **Михаэлис и
Ментен (1913 г.)**
- ❑ **Самнер (1926 г.)**
- ❑ **Нортроп (1931г.)**

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**

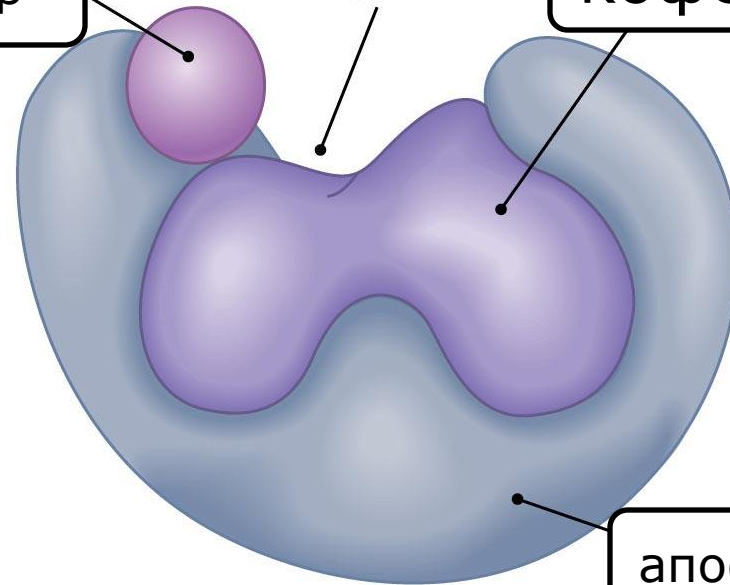
**Кофактор - небелковая часть
холофермента**

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

кофактор

Catalytic site

кофермент

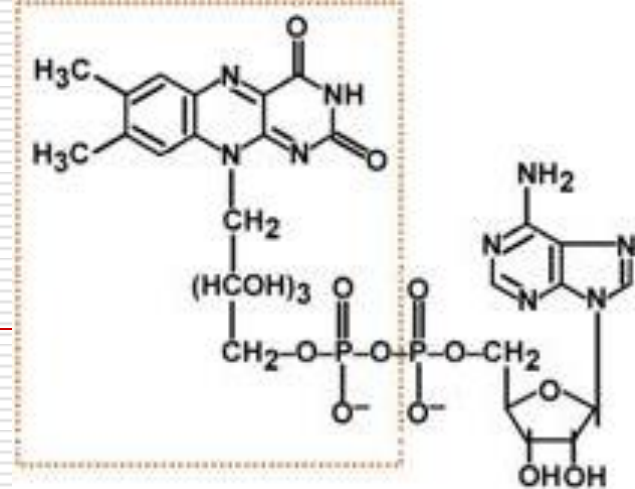


апофермент

холофермент

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

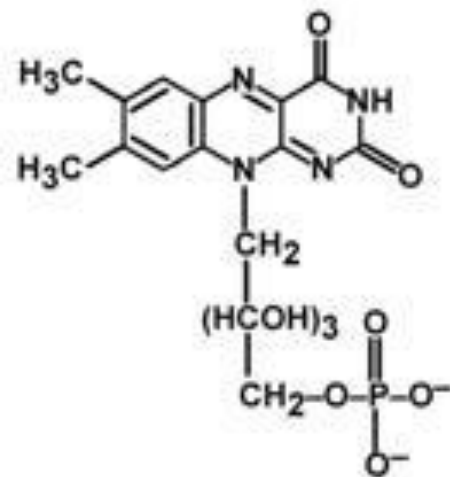
Кофермент –
небелковая часть,
легко отделяемая
от апофермента.



Флавинадениндуклеотид
окисленный (ФАД)

Часто коферментами служат
производные витаминов

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



Флавинмононуклеотид
окисленный (ФМН)

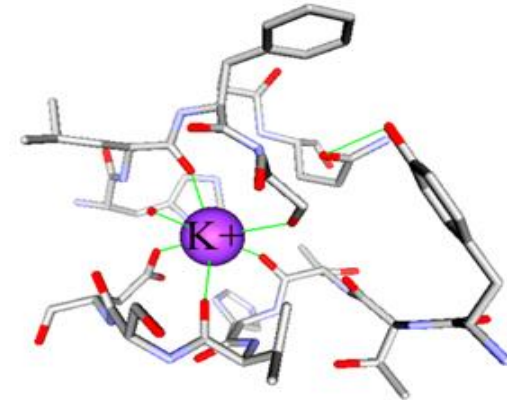
Примеры коферментов

- 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

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

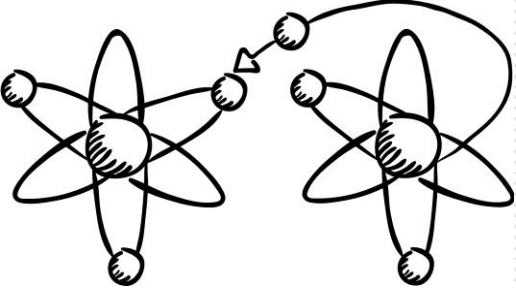


Кофакторы – ионы металлов

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

Роль металлов в ферментативном катализе:

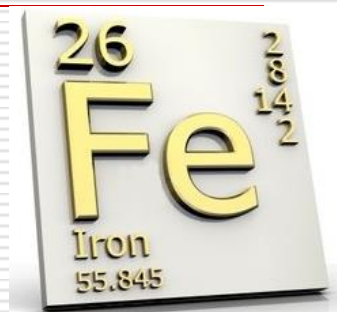
- Присоединение субстратов к активному центру фермента
- Стабилизация молекулы субстрата
- Стабилизация активного центра фермента
- Стабилизация структуры фермента
- Участие в электрофильном катализе
- Участие в окислительно-восстановительных реакциях



МЕТАЛЛЫ, ВХОДЯЩИЕ В СОСТАВ ФЕРМЕНТОВ

Fe²⁺ или Fe³⁺

цитохромоксидаза
каталаза
пероксидаза



Zn²⁺

алкогольдегидрогеназа

Mg²⁺

гексокиназа
глюкозо-6-фосфатаза

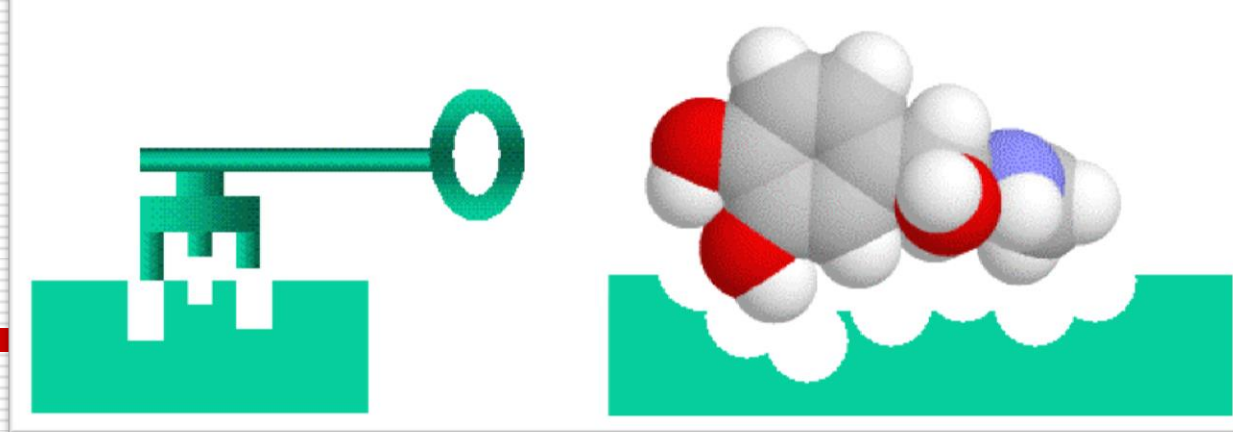
Mn²⁺

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.

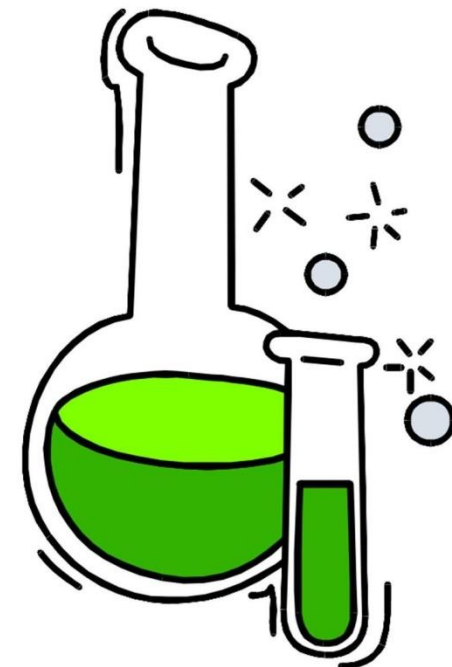
Свойства активных центров ферментов

- 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
-

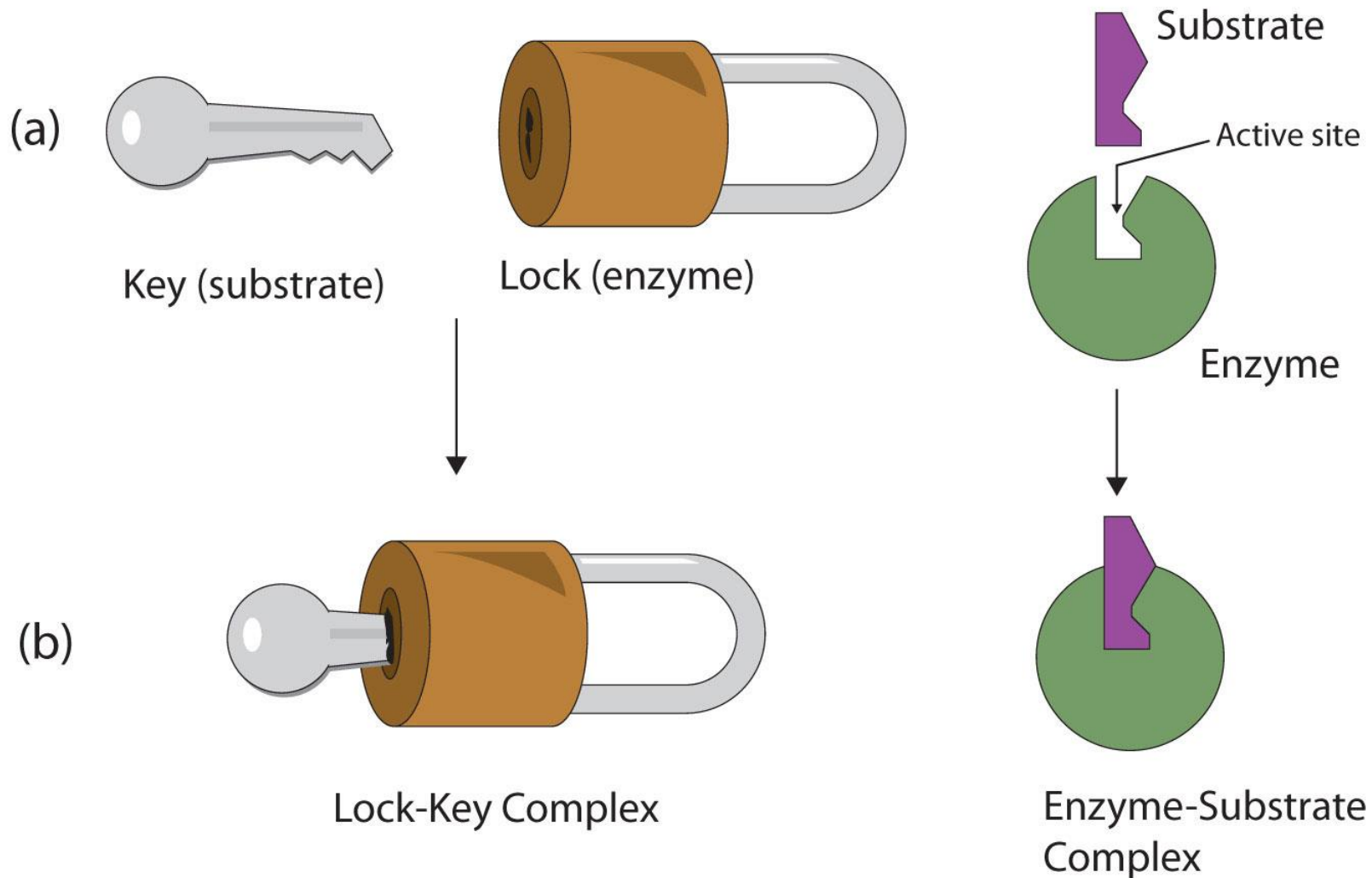
Механизм действия ферментов



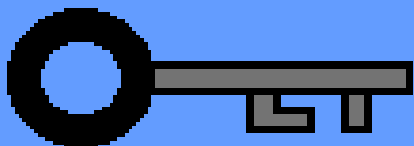
- ❑ **МОДЕЛЬ «КЛЮЧ-ЗАМОК» (Фишер)**
1894 г
- ❑ **МОДЕЛЬ «ИНДУЦИРОВАННОГО СООТВЕТСТВИЯ» (Кошланд)**
1958 г
- ❑ **СНИЖЕНИЕ ЭНЕРГИИ АКТИВАЦИИ**



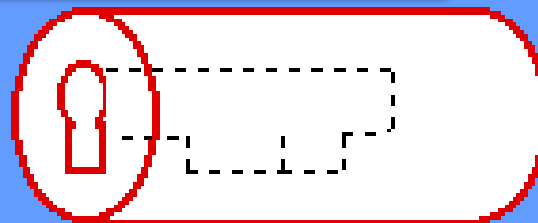
МОДЕЛЬ «КЛЮЧ-ЗАМОК» (Фишер)



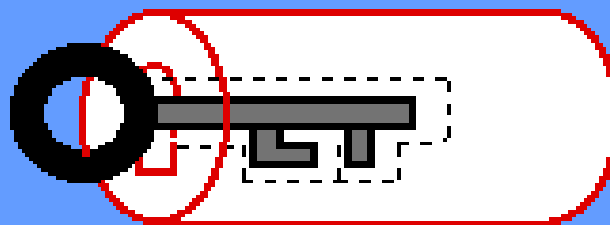
Аналогия ключ-замок



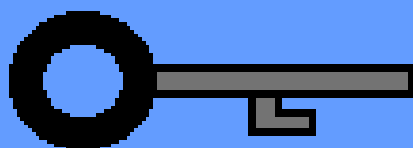
Ключ - субстрат



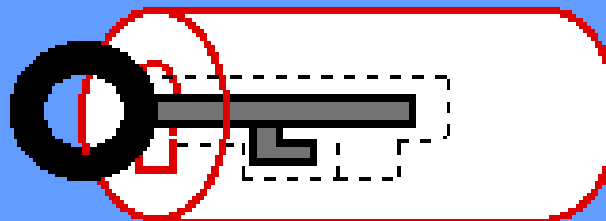
Замок - фермент



**Точное
соответствие –
реакция
протекает**

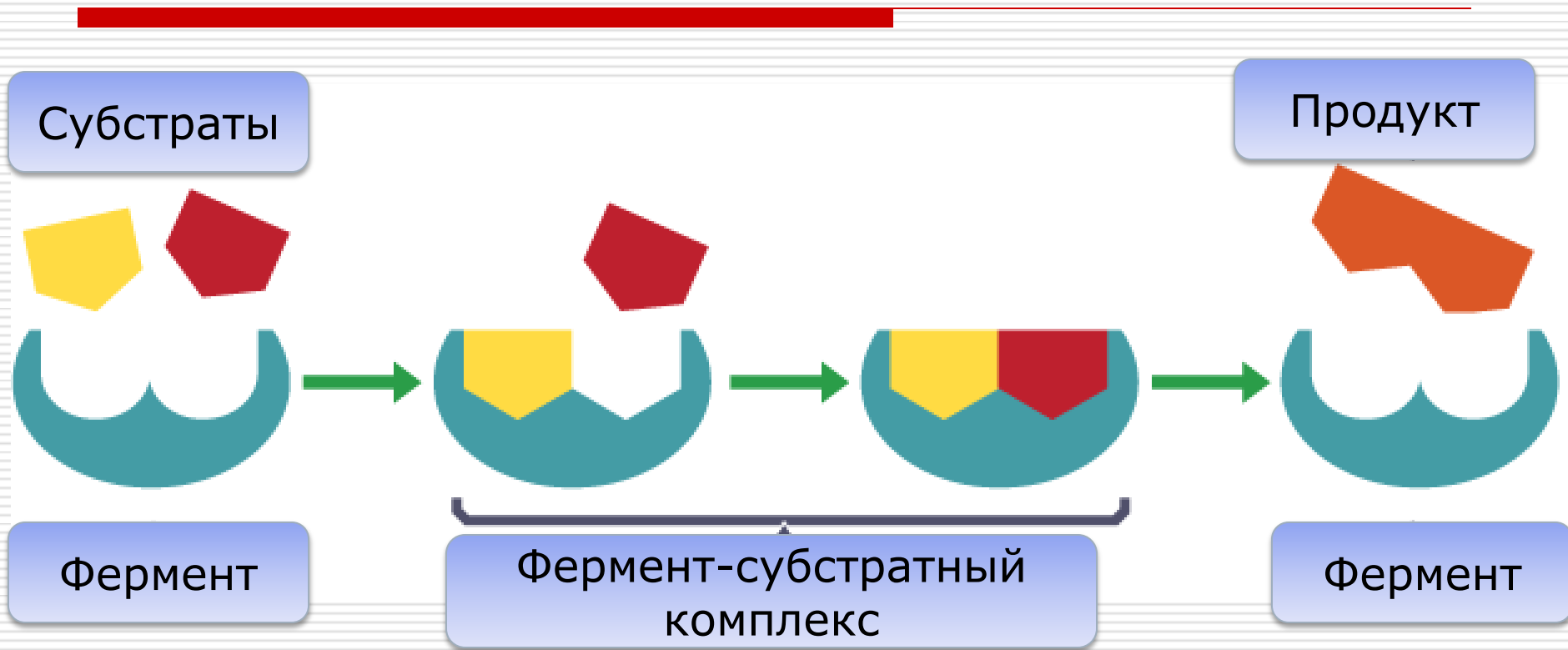


**Неподходящий
субстрат**



**Реакция не
протекает**

МОДЕЛЬ «ИНДУЦИРОВАННОГО СООТВЕТСТВИЯ» (Кошланд)



Этапы ферментативного катализа

I – сближения и ориентации субстрата относительно активного центра фермента



II. Образование фермент-субстратного комплекса



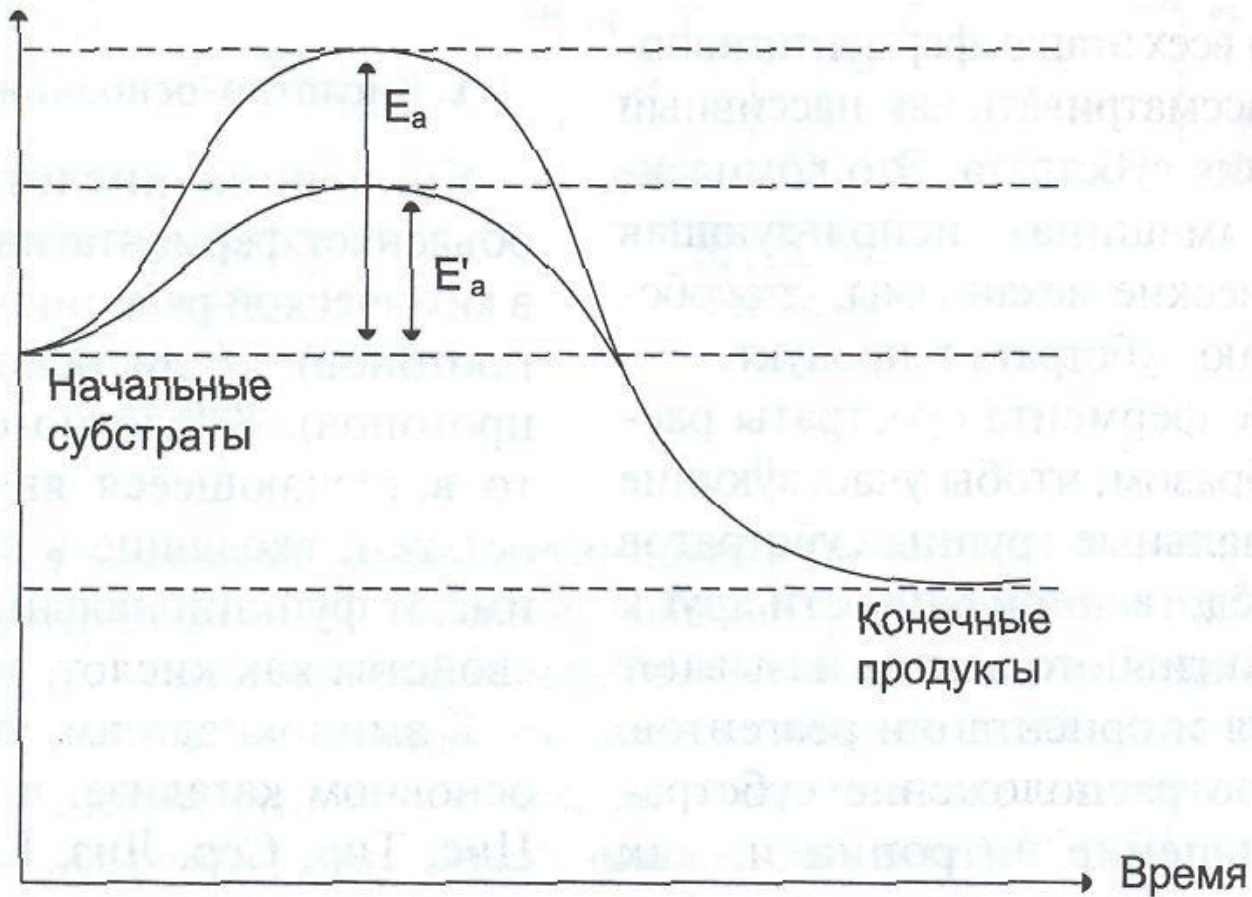
III. Деформация субстрата и образование нестабильного комплекса фермент-продукт



IV. Распад комплекса EP



Свободная энергия



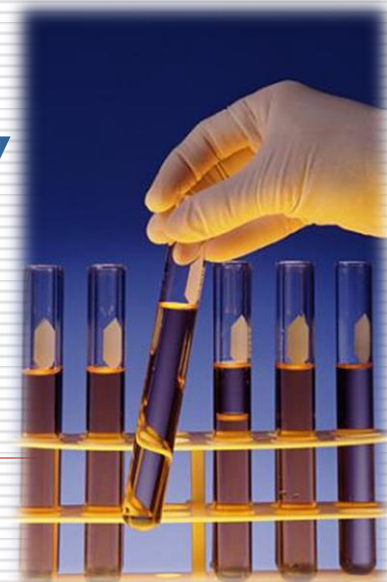
E_a - энергия активации некатализируемой реакции

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!
