

Ферменты: строение, основные свойства, регуляция активности ферментов в организме человека

Биохимия как
составная часть
медицинского
образования



Ферменты (энзимы) – каталитические белки

Первый фермент, выделенный в чистом виде - **уреаза** бобов, разлагающая мочевины до воды и углекислоты.

С 1935 г белковая природа ферментов общепризнана.

В 1946 г первые исследователи природы ферментов – **Самнер, Нортроп и Стенли** – получили Нобелевскую премию по химии

Характеристика ферментов

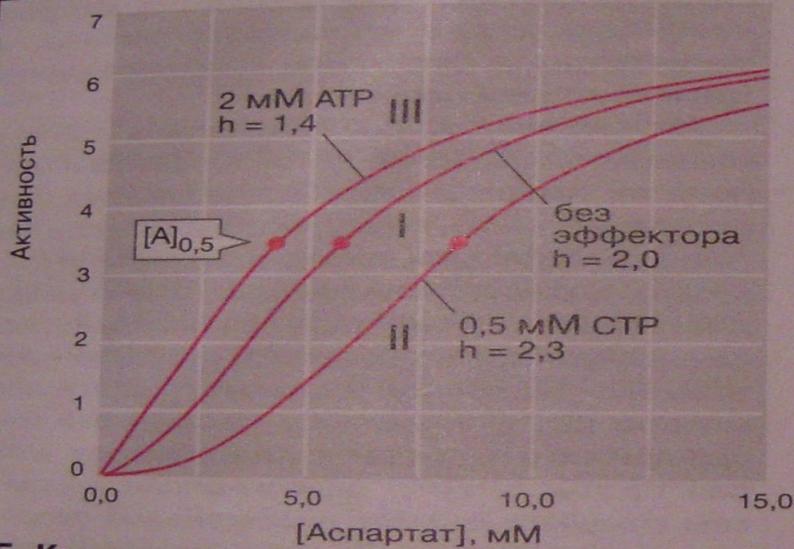
- Высокая специфичность: 1 фермент – 1 реакция и чаще всего 1 субстрат
- Мягкие (физиологические) условия катализа
- Очень высокая эффективность (высокий выход продукта)
- РЕГУЛИРУЕМАЯ АКТИВНОСТЬ!

Общие принципы строения ферментов

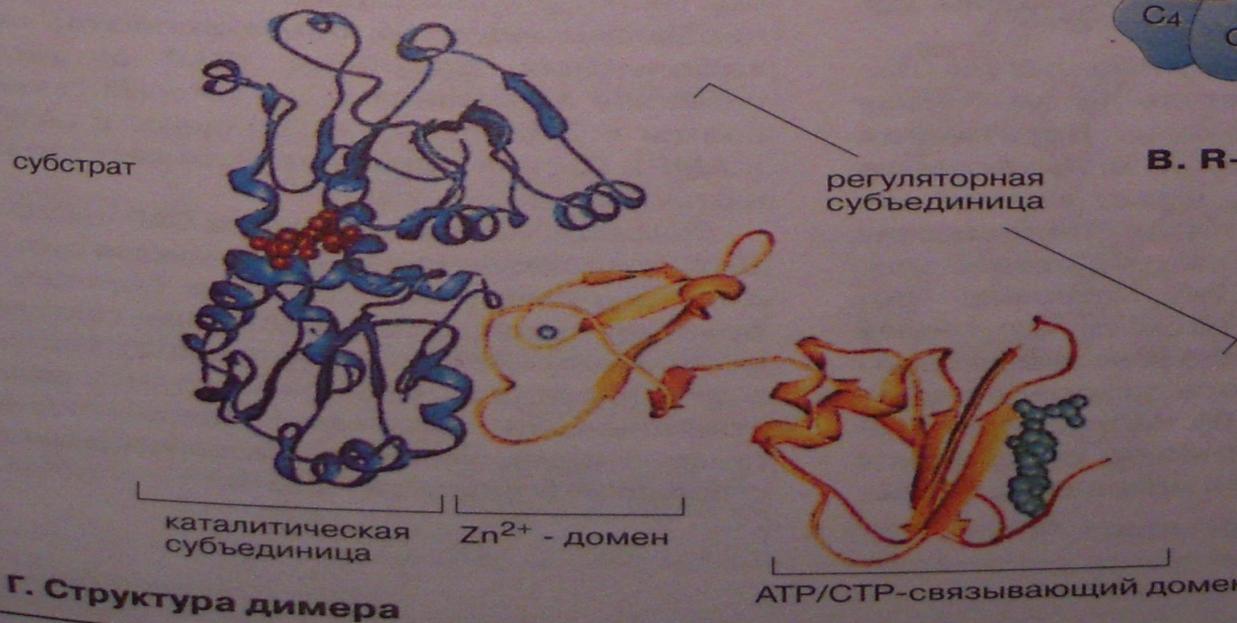
- Все ферменты – глобулярные белки
- Все ферменты имеют активный центр (АЦ), в котором происходит узнавание, связывание субстрата и превращение его в продукт реакции

Виды ферментов по строению

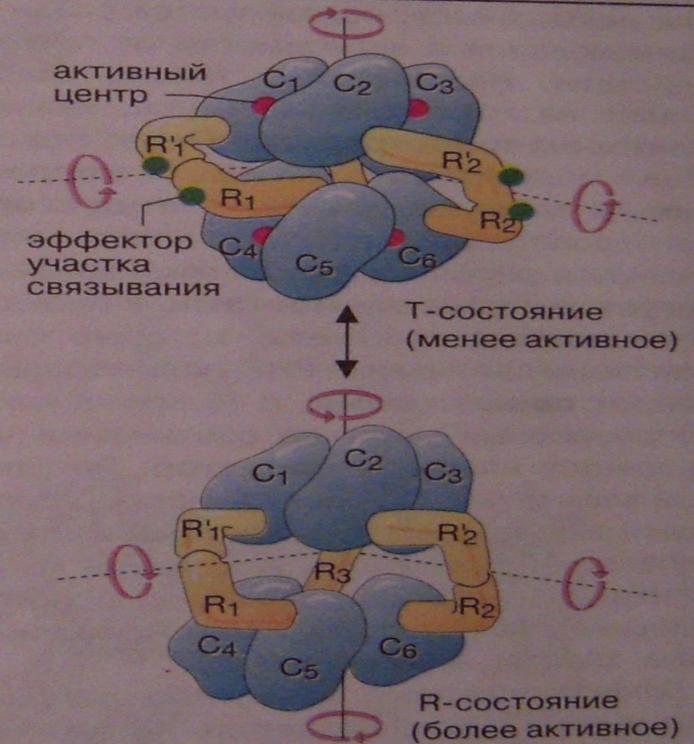
- **Изостерические ферменты** – имеют только активный центр
- **Аллостерические ферменты** кроме АЦ, имеют 1 или более регуляторных (аллостерических) центров, в которых связываются вещества – регуляторы
 - Аллостерические ферменты обычно являются **ОЛИГОМЕРАМИ**, т.е. состоят из 2 – 12 отдельных белковых субъединиц



Б. Кинетика



Г. Структура димера



В. R- и Т-состояния

Условия максимальной активности ферментов

- pH – оптимум
- Температурный оптимум
- Физиологическая осмолярность среды
- Доступность субстрата
- **Для некоторых ферментов необходимы также кофакторы или коферменты**

Кофакторы и коферменты

- Ионы металлов
- Могут связываться с АЦ фермента на время катализа (в присутствии субстрата)
- Органические соединения, производные витаминов
- В некоторых случаях связываются с АЦ на время катализа
- В ряде ферментов удерживаются в АЦ постоянно

Простетическая группа (ПГ)

- Это особая разновидность кофактора ферментов.
- ПГ ковалентно связывается с активным центром фермента.
- ПГ может содержать в своем составе как органические, так и неорганические элементы
- Ферменты, содержащие простетические группы, обычно «долгоживущие»: гемоглобин, цитохромы, миоглобин, флавопротеид тканевого дыхания, родопсин (зрительный пурпур)

Строение ферментов, использующих кофакторы (коферменты)

- **Апофермент** - белковая глобула, не связанная с кофактором или коферментом
- **Холофермент** – апофермент, связавшийся с коферментом или кофактором.
- Как правило, апофермент гораздо менее активен, чем холофермент

Регуляция активности ферментов

- 1. Контроль транскрипции гена (генов), кодирующих фермент с помощью факторов транскрипции или гормонов
 - Индукция фермента - активация транскрипции
 - Репрессия - инактивация транскрипции

Этот путь регуляции активности ферментов используют СТГ, кортизол, тироксин, инсулин и половые гормоны

Регуляция активности ферментов

- 2. Активация фермента путем **ограниченного протеолиза**: исходная глобула фермента неактивна, т.к. содержит дополнительную аминокислотную последовательность, мешающую работе АЦ.
- Удаление такой избыточной последовательности приводит к активации фермента

Регуляция активности ферментов

- 3. Модуляция лигандами, характерными для данного фермента
 - Концентрацией субстрата
 - Доступностью кофермента или кофактора
 - Накоплением продукта реакции

Если конечный продукт метаболического пути снижает активность ключевого фермента, то говорят о РЕТРОИНГИБИРОВАНИИ. Это одна из форм аллостерической регуляции (аллостеризма)

Регуляция активности ферментов

- 4. Аллостеризм как принцип регуляции активности ферментов
- Связывание в одном участке поверхности белка (вне активного центра) может вызвать конформационные изменения в другом участке. При этом изменяется взаимодействие АЦ с субстратом и, следовательно, скорость катализа.

- Аллостерическая регуляция лежит в основе изменения активности некоторых ферментов в присутствии АДФ, цАМФ, цитрата и др.
- Аллостерический регулятор (эффектор) связывается в РЦ фермента. Последующее конформационное изменение глобулы приводит к изменению формы АЦ и его доступности для субстрата.

Регуляция активности ферментов

- 5. Каскадные механизмы активации (инактивации) ключевого фермента

Эти механизмы характерны для реализации быстрой гормональной регуляции.

В каскадном механизме всегда задействовано явление аллостеризма.

Принцип каскадной регуляции

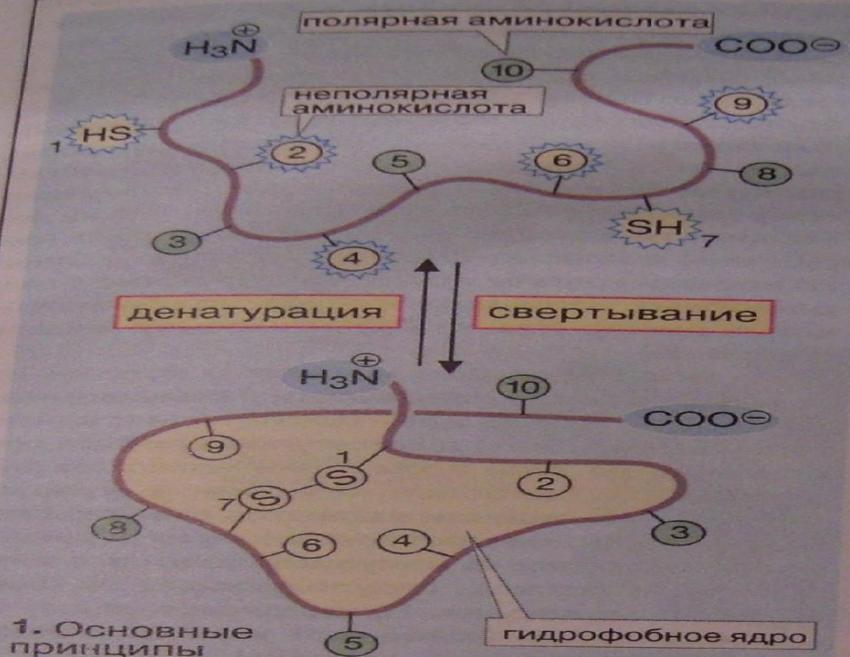
- А. Гормон связывается с рецептором на клеточной мембране, активируя синтез вторичного посредника.
- Б. Вторичный посредник повышает активность специального активирующего фермента.
- В. Активирующий фермент переводит ключевой фермент в активное состояние, чаще всего путем присоединения фосфатных групп к поверхностным аминокислотам фермента.

Принцип каскадной регуляции

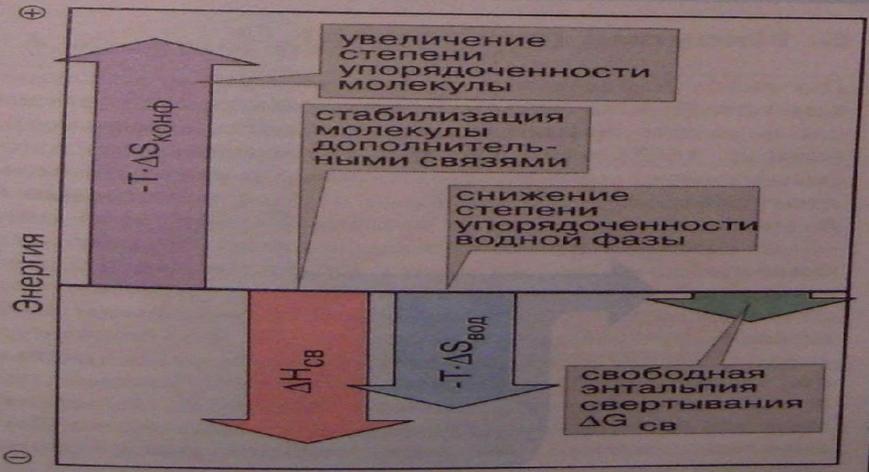
- Г. Вторичный посредник быстро уничтожается внутри клетки с помощью специального фермента, поэтому избыточного возрастания ферментативной активности не происходит
- Существует аналогичный инактивирующий каскад, быстро снижающий ферментативную активность

СЛЕДУЕТ ЗНАТЬ К ЗАНЯТИЮ:

- 1. Строение аллостерических и изостерических ферментов
- 2. Свойства ферментов
- 3. Способы быстрой и медленной регуляции ферментативной активности
- 4. Принцип каскадной регуляции с использованием вторичных посредников



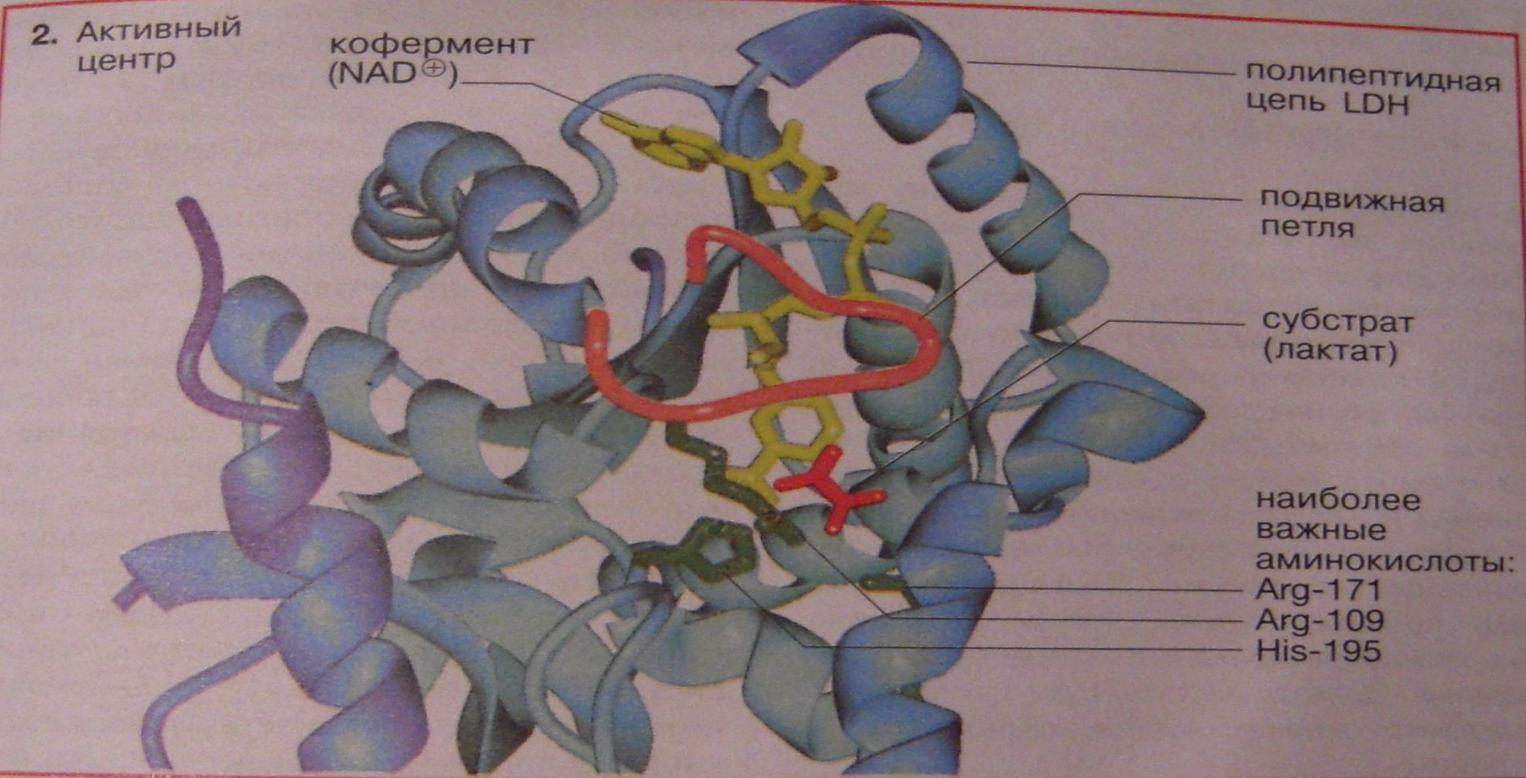
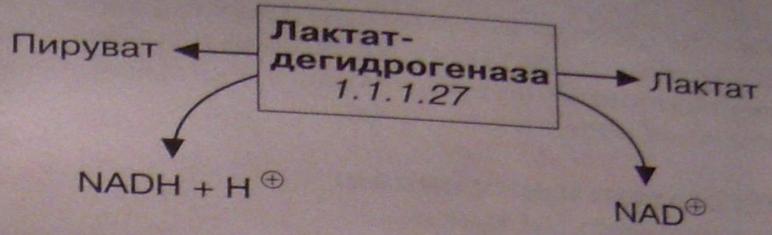
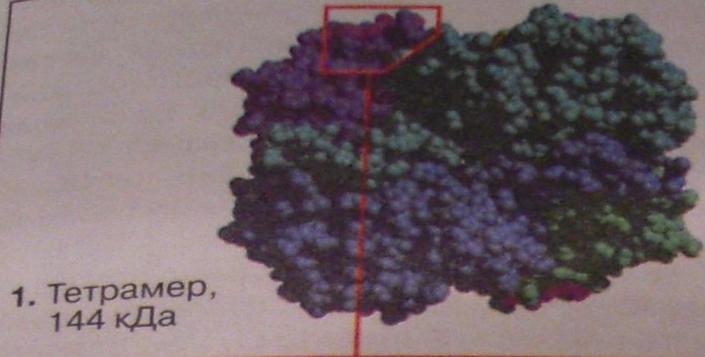
1. Основные принципы



$$\Delta G_{\text{св}} = \Delta H_{\text{св}} - T \cdot \Delta S_{\text{вод}} - T \cdot \Delta S_{\text{конф}}$$

2. Энергетика

А. Свертывание белков



А. Лактатдегидрогеназа: структура