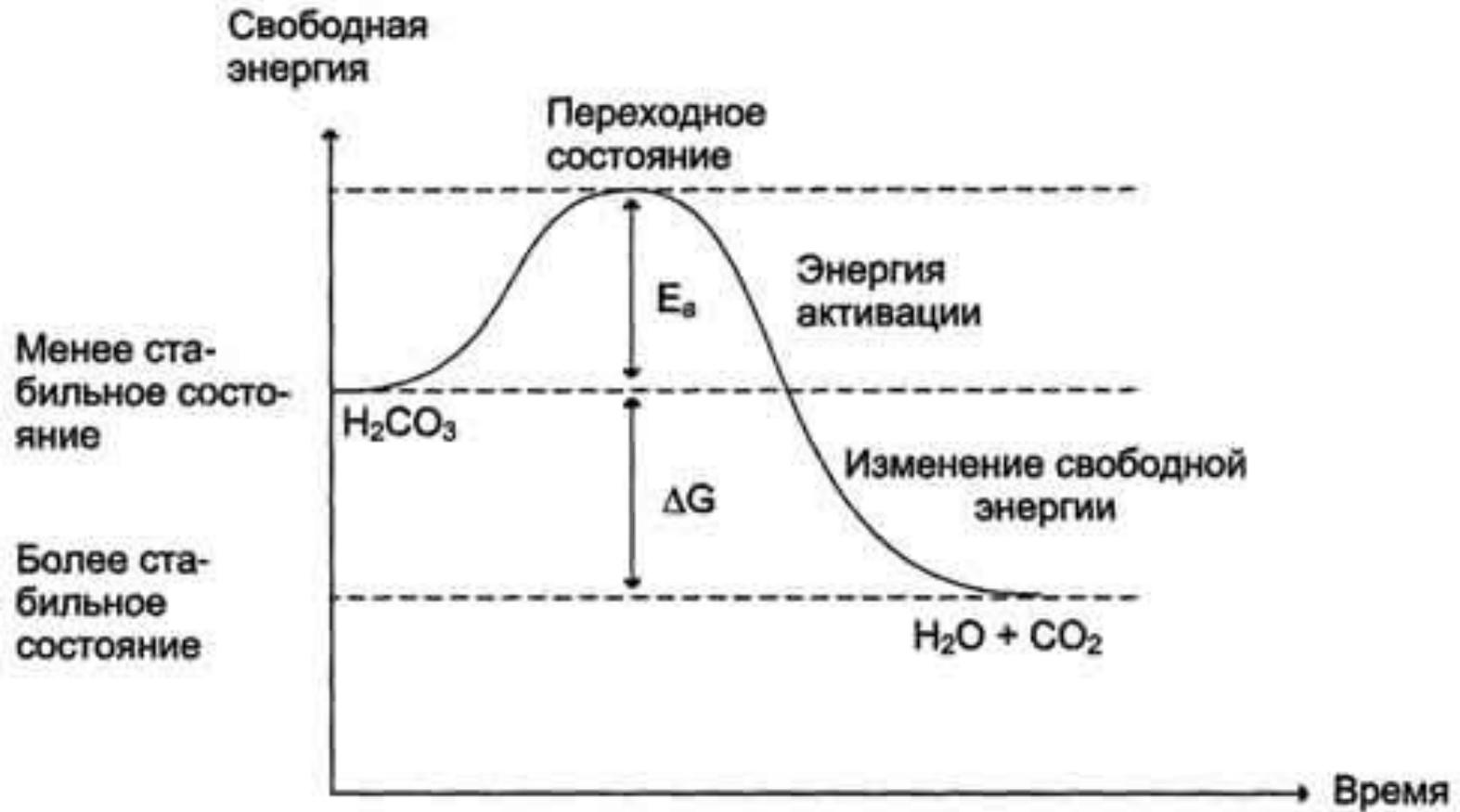


Механизм действия ферментов

Энергетические изменения при химических реакциях

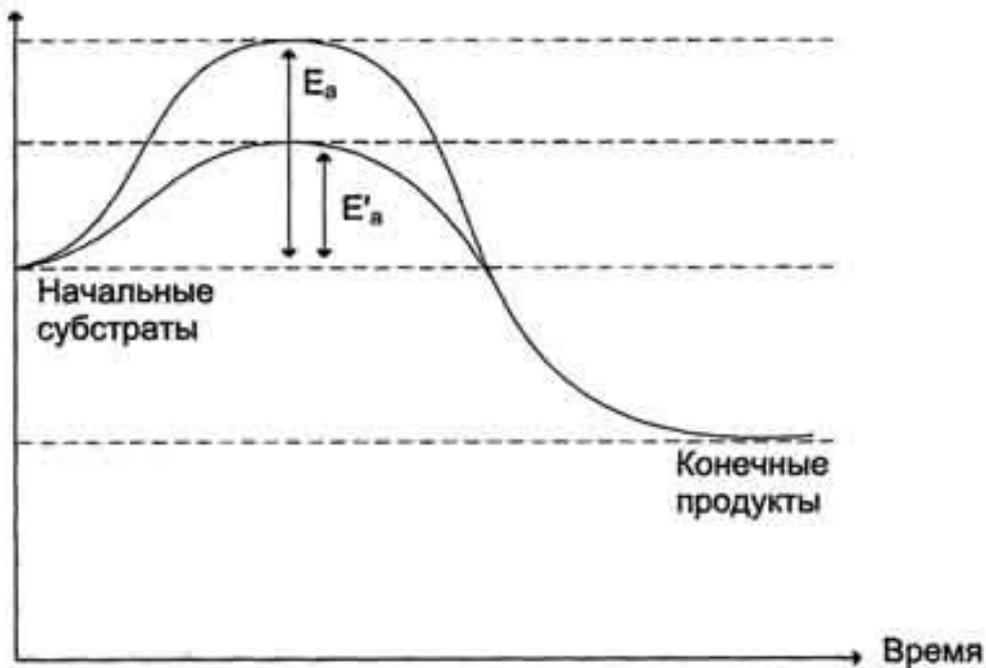


Скорость любой химической реакции определяется энергетическим барьером, который необходимо преодолеть реагирующим молекулам. По Аррениусу, химическая реакция с точки зрения энергетики процесса описывается уравнением:

$$N = N_0 e^{-E_{\text{акт}}/RT},$$

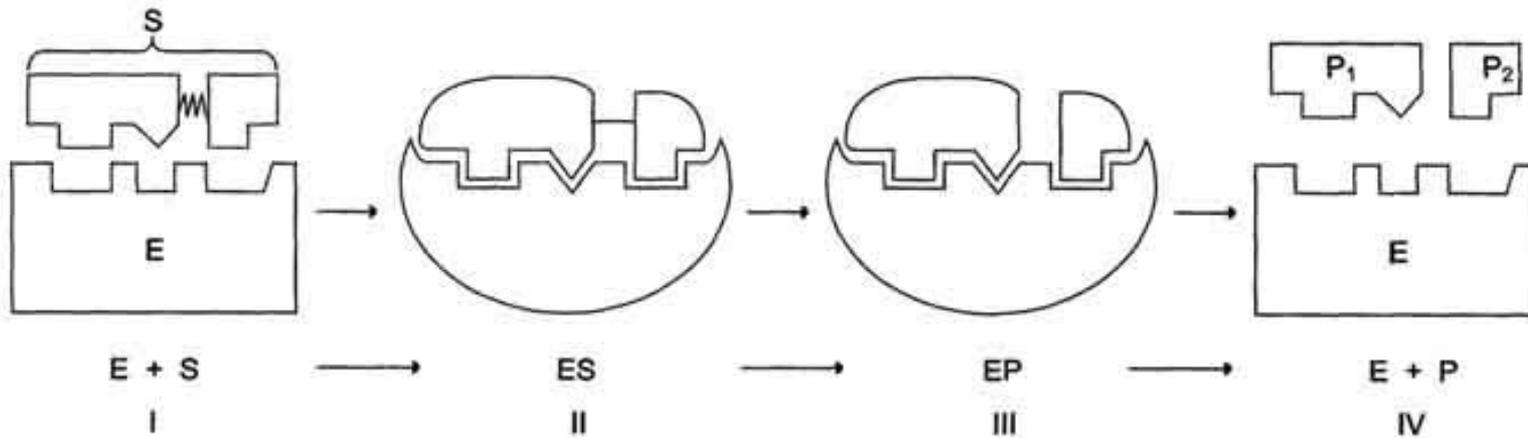
где N — число активированных молекул; N_0 — общее число реагирующих молекул, e — основание натуральных логарифмов; $E_{\text{акт}}$ — дополнительное количество энергии, необходимое молекулам веществ для преодоления энергетического барьера реакции и вступления в нее; R — газовая постоянная; T — абсолютная температура.

Свободная энергия



E_a - энергия активации некатализируемой реакции

E'_a - энергия активации катализируемой ферментами реакции



В образовании фермент-субстратных комплексов участвуют водородные связи, электростатические и гидрофобные взаимодействия, а в ряде случаев также ковалентные, координационные связи.

Информация о природе связей между субстратом и связывающим участком активного центра фермента может быть получена методами ЭПР и ЯМР, а также методами УФ- и ИК-спектроскопии.

Как катализируемая ферментом, так и не катализируемая им реакция независимо от ее пути имеет одинаковую величину стандартного изменения свободной энергии (ΔG). Действуя на скорость реакции, ферменты **не изменяют равновесия** между прямой и обратной реакциями, как и не влияют на величину свободной энергии реакции; они лишь ускоряют наступление равновесия химической реакции.

$$\Delta G = -R \cdot T \cdot \ln K,$$

где R – газовая постоянная; T – абсолютная температура в Кельвинах; $\ln K$ – натуральный логарифм константы равновесия; ΔG – стандартное изменение свободной энергии, Дж/моль.

В 1894 г. немецкий химик Эмиль Герман Фишер
«теория замка и ключа».

Между ферментом и субстратам существует соответствие молекулярных конфигураций, подобное сходству конфигураций замка и ключа.

Эта яркая и наглядная картинка хорошо объясняет специфичность действия ферментов: в самом деле, к замку подходит только определённый ключ. Что считать «замком», а что «ключом» — неважно. Субстрат, связанный с ферментом, называют промежуточным фермент-субстратным комплексом.

Схема, предложенная Фишером, живёт уже более ста лет и не стареет. Но, к сожалению, она объясняет не всё.

Почему комплекс субстрата с ферментом распадается, ведь тогда соответствие конфигураций неизбежно нарушается.

Чтобы истолковать это, были предложены разные уточнения модели Фишера.

В 1925 г. шведский биохимик Ханс Карл Август Симон фон Эйлер выдвинул теорию деформации субстрата, названную **«теорией дыбы»**.

Эйлер предположил, что соответствие конфигураций между ферментом и субстратом неполное: для того чтобы присоединиться к ферменту, субстрат должен «растянуться».

Другими словами, «ключ» не железный, а скорее резиновый — он способен подстраиваться под «замок». При растягивании молекулы субстрата связь ослабевает, и облегчается её разрыв. Этой схеме отвечают реакции, происходящие с разрывом связей (например, отщепление остатка фосфорной кислоты от аденозинтрифосфата).

Однако остаётся непонятным, как работают ферменты, не рвущие, а образующие новые связи, допустим при удвоении ДНК.

Для того чтобы связь возникла, субстраты прежде всего должны оказаться рядом, причём в заданном положении друг относительно друга. Здесь работает механизм «ключа и замка», вот только для одного «замка»-фермента одновременно требуется два «ключика»-субстрата.

Дальше происходит нечто прямо противоположное «теории дыбы». Связанные с ферментом, субстраты изменяют его пространственную структуру.

Под влиянием нового распределения зарядов и геометрических факторов гибкая белковая молекула фермента деформируется, ещё больше сближая реагенты, тем временем начинается каталитическая реакция. На самом деле абсолютно жестких молекул не бывает: свою форму меняют и фермент, и субстраты. При этом создается удобная для катализа конформация промежуточного фермент-субстратного комплекса, т.е. определенное взаимное расположение частей молекул, составляющих этот комплекс – **теория индуцированного соответствия**

Молекулярные механизмы ферментативного катализа

Механизмы ферментативного катализа определяются ролью функциональных групп активного центра фермента в химической реакции превращения субстрата в продукт.

Выделяют 2 основных механизма ферментативного катализа:

- кислотно-основной катализ
- ковалентный катализ.

1. Кислотно-основной катализ

Концепция кислотно-основного катализа объясняет ферментативную активность участием в химической реакции кислотных групп (доноры протонов) и/или основных групп (акцепторы протонов).

Кислотно-основной катализ - часто встречающееся явление.

Аминокислотные остатки, входящие в состав активного центра, имеют функциональные группы, проявляющие свойства как кислот, так и оснований.

К аминокислотам, участвующим в кислотнo-основнoм катализе, в первую очередь относят

- цистеин,
- тирозин,
- серин,
- лизин,
- глутаминовая кислота,
- аспарагиновая кислота,
- гистидин.

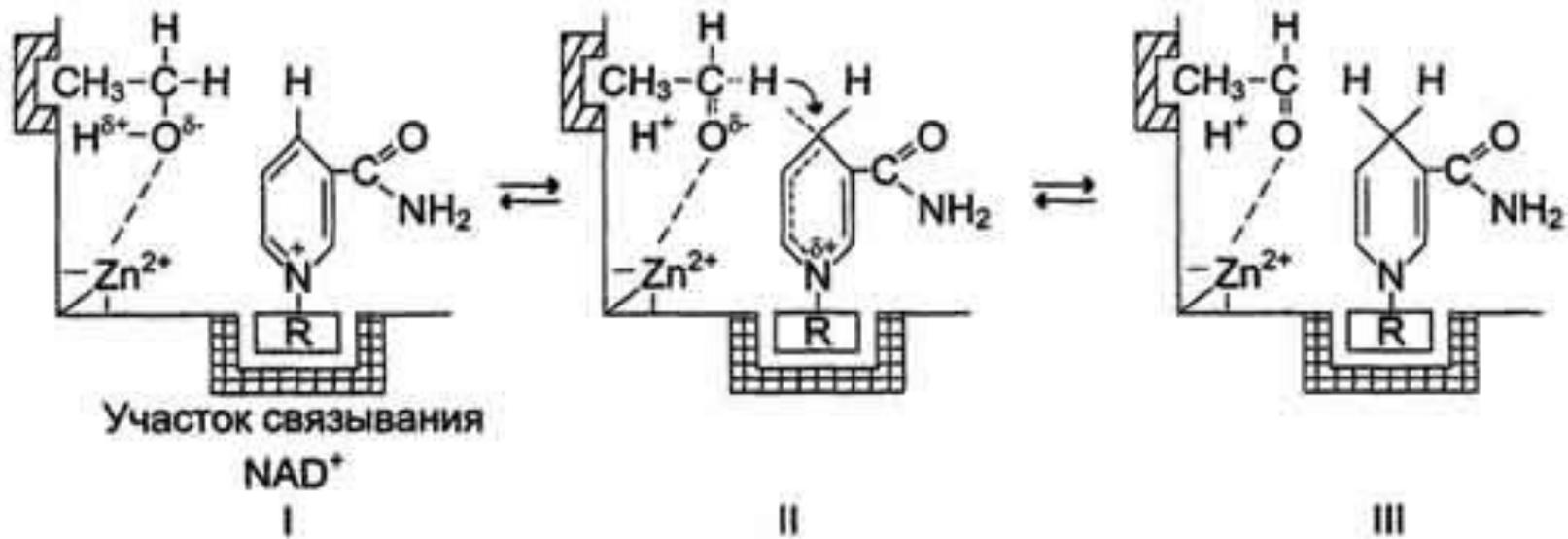
Радикалы этих аминокислот в протонированной форме - кислоты (доноры протона), в депротонированной - основания (акцепторы протона).

Благодаря этому свойству функциональных групп активного центра ферменты становятся уникальными биологическими катализаторами, в отличие от небиологических катализаторов, способных проявлять либо кислотные, либо основные свойства.

Примером кислотно-основного катализа, в котором кофакторами являются ионы Zn^{2+} , а в качестве кофермента используется молекула NAD^+ , можно привести фермент алкогольдегидрогеназу печени, катализирующую реакцию окисления спирта:



Участок связывания этанола



2. Ковалентный катализ

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.

Действие сериновых протеаз, таких как трипсин, химотрипсин и тромбин, - пример механизма ковалентного катализа, когда ковалентная связь образуется между субстратом и аминокислотным остатком серина активного центра фермента.

Термин "сериновые протеазы" связан с тем, что аминокислотный остаток серина входит в состав активного центра всех этих ферментов и участвует непосредственно в катализе.

Рассмотрим механизм ковалентного катализа на примере химотрипсина, осуществляющего гидролиз пептидных связей при переваривании белков в двенадцатиперстной кишке.

Субстратами химотрипсина служат пептиды, содержащие аминокислоты с ароматическими и циклическими гидрофобными радикалами (Фенилаланин, Тирозин, Триптофан), что указывает на участие гидрофобных сил в формировании фермент-субстратного комплекса.

Некатализируемая реакция



Катализируемая реакция



Суммарная реакция



