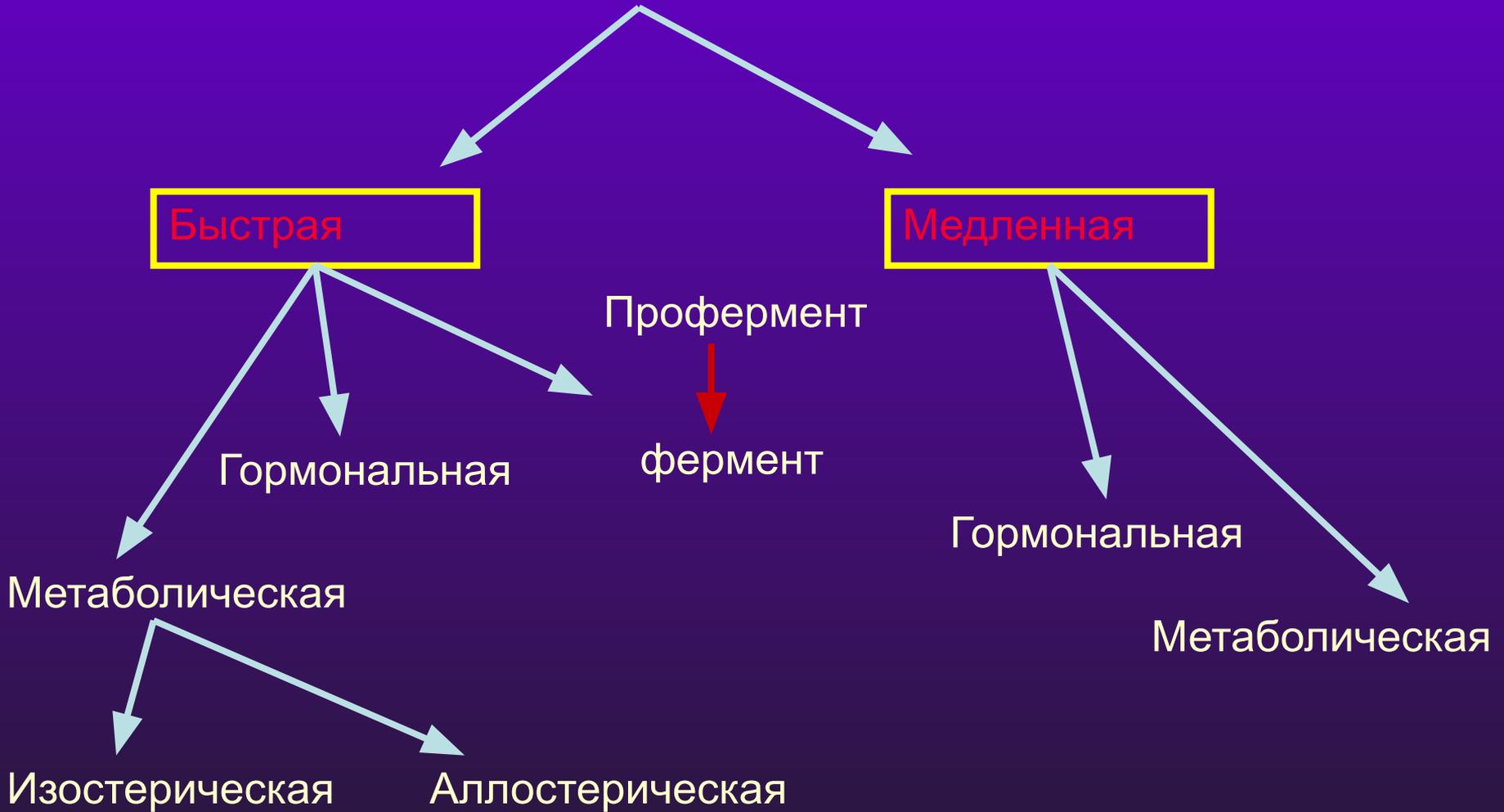


## **Лекция № 7**

- 1) Регуляция активности ферментов**
- 2) Уровни организации структуры ферментов**
- 3) Мультимолекулярные ферментные комплексы**
- 4) Множественные формы ферментов**
- 5) Введение в клиническую энзимологию**

# Регуляция активности ферментов



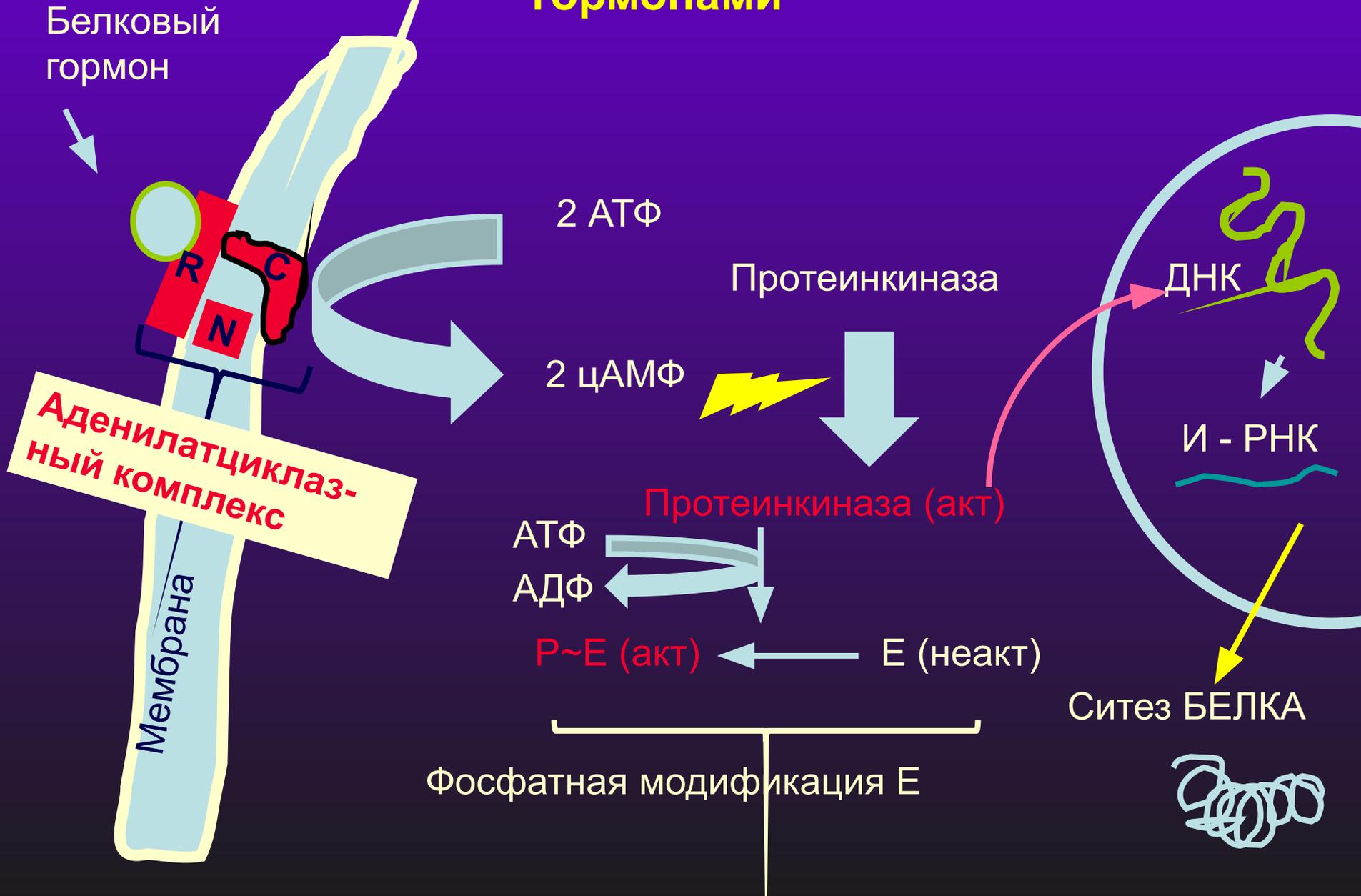
# Ключевые ферменты



## СИНТЕЗ ГЕМА



# Быстрая гормональная регуляция белковыми гормонами



# Активация профермента (частичный протеолиз)

1 Химотрипсиноген 245 неактивен

трипсин

активен

1 15 16 π - химотрипсин 245

арг иле

Активен X 2

1 15 16 δ - химотрипсин 148 149 245

арг иле

химотрипсин

сер(14) – арг(15)

тир(147) – асп(148)

S

S

S

S

S

S

1 13

16

α - Химотрипсин

146

149 245

лей

иле

тир

ала

А - цепь

В - цепь

С - цепь

# Медленная метаболическая регуляция

## Теория Жакоба и Моно

В биосинтезе белка у бактерий принимают участие по крайней мере 3 типа генов :

- структурные гены А и В
- ген – регулятор
- ген – оператор

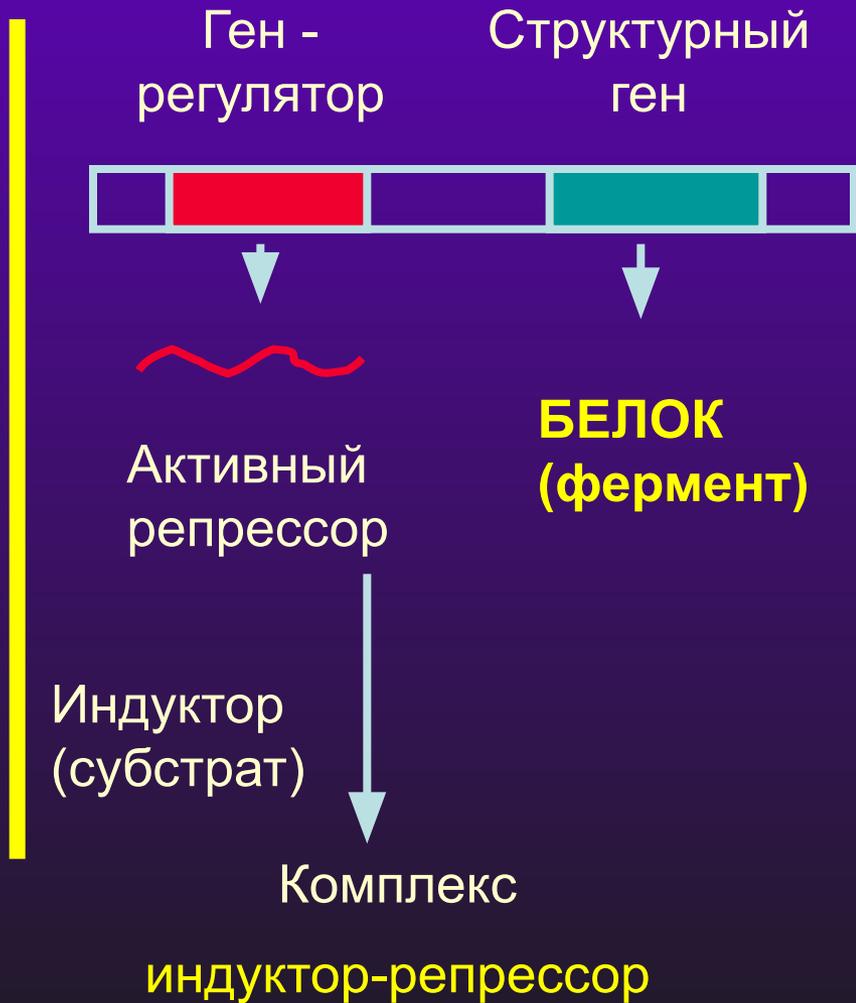
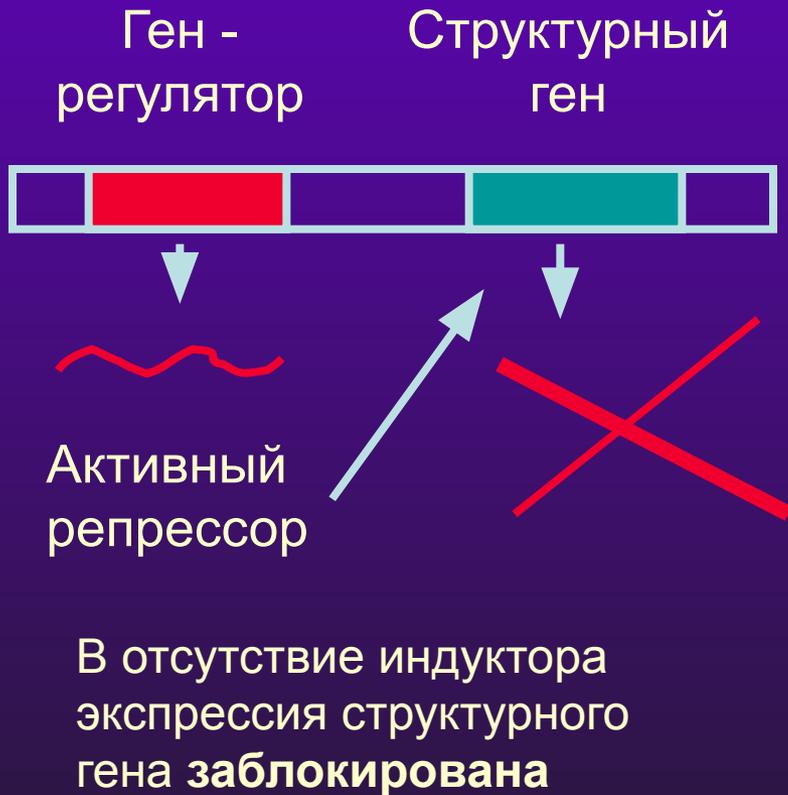
Различают 2 типа регуляции синтеза белка:

- 1) **ПУТЕМ ИНДУКЦИИ**, когда субстрат – индуктор ферментативной реакции ( он связывает ген – регулятор и блокирует синтез белка – репрессора)
- 2) **ПУТЕМ РЕПРЕССИИ**, когда продукт реакции – корепрессор синтеза фермента.

# Регуляция синтеза белка



# Теория индукции – репрессии активности генов. ( 1961 г. Жакоб и Моно)



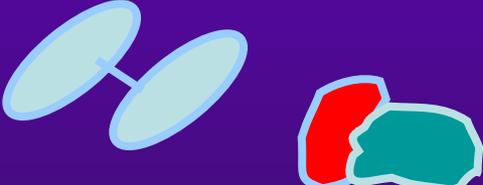
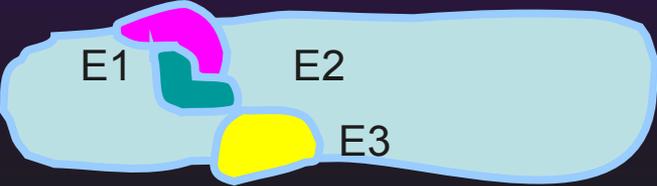
# Медленная гормональная регуляция Механизм действия стероидных и тиреоидных гормонов



# Медленная гормональная регуляция белковыми гормонами



## 2) Уровни структурной организации ферментов

Уровень организации	Схема	Название
Первичн., втор., трет. структуры		Мономерный фермент
Четвертичная структура		Олигомерный фермент Сложный ферм.
Надмолекулярная организация		Мультиферментный комплекс
		Мультиферментный конъюгат
		Ферментные ансамбли: -Адсорбционного типа
		-Интегрального типа

## Виды организации полиферментных систем

- 1) Функциональная организация ( гликолиз – связующим звеном между растворенными ферментами являются метаболиты)
- 2) Структурно – функциональная организация ( ПВК –ДГ комплекс, синтетаза ВЖК; фермент – ферментные взаимодействия -> структурные полиферментные надмолекулярные комплексы.
- 3) Смешанный тип организации ( комбинация 1 и 2 - цикл Кребса; часть ферментов объединена в структурный комплекс, а часть соединена функционально с помощью связующих метаболитов.

### 3) Мультиэнзимные комплексы

## Пируватдегидрогеназный комплекс



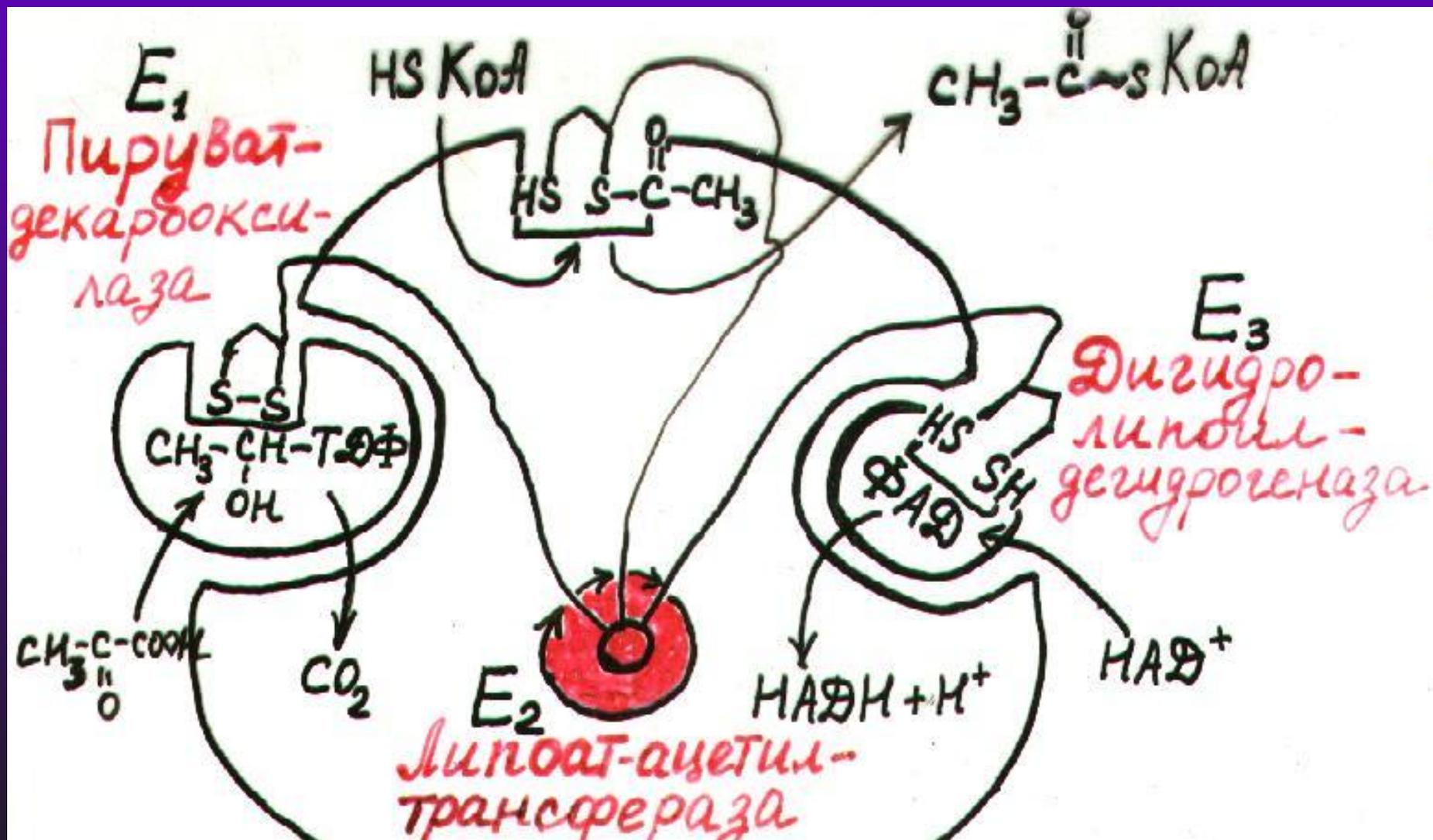
3 фермента и 5 коферментов:

E1 - Пируватдекарбоксилаза (12 димеров с мол.м = 192.000)

E2 - Липоацетилтрансфераза ( 12 димеров с мол.м. =70.000)

E3 - Дигидролипоилдегидрогеназа (6дм, мол.м. = 112.000)

## Механизм действия ПДГ - комплекса



#### **4) Множественные молекулярные формы ферментов -**

это семейство или группа ферментов, катализирующих одну и ту же реакцию, но отличающихся по целому ряду физико – химических свойств:

- По электрофоретической подвижности
- По адсорбционным свойствам
- По оптимуму pH
- По термостабильности
- По чувствительности к ингибиторам и сродству к субстрату
- По способности образовывать комплексы с аналогами коферментов

**ИЗОФЕРМЕНТЫ** - это молекулярные формы ферментов, возникающие вследствие генетических различий в первичной структуре ферментного белка.

# Множественные формы ферментов

Группы	Причины множественности	Примеры
Изоферменты	<b>ГЕНЕТИЧЕСКИЕ</b> 1) Генетически независимые белки 2) Гибриды двух и более субъединиц, имеющие независимое генетическое происхождение 3) Генетические варианты одного белка (перестановки АК в цепях, не влияющих на специфич. функцию фермента)	Малатдегидрогеназа
		Лактатдегидрогеназа
Остальные множествен. формы ферментов	<b>НЕГЕНЕТИЧЕСКИЕ</b> 1) Белки, сопряженные с др. группами 2) Белки, образовавшиеся из одной ПП цепи 3) Полимеры одной субъединицы 4) Конформационные формы (конформеры)	Фосфоорилаза А,В
		Семейство химотрипсинов
		Глутамат ДГ
		Все аллостерические модификации Е

# Изоферменты ЛДГ (Nieland, 1952)



Отн. молекулярная масса ЛДГ = 135 000

Мм = 38 500



ЛДГ1

ЛДГ2

ЛДГ3

ЛДГ4

ЛДГ5

сердце

другие органы

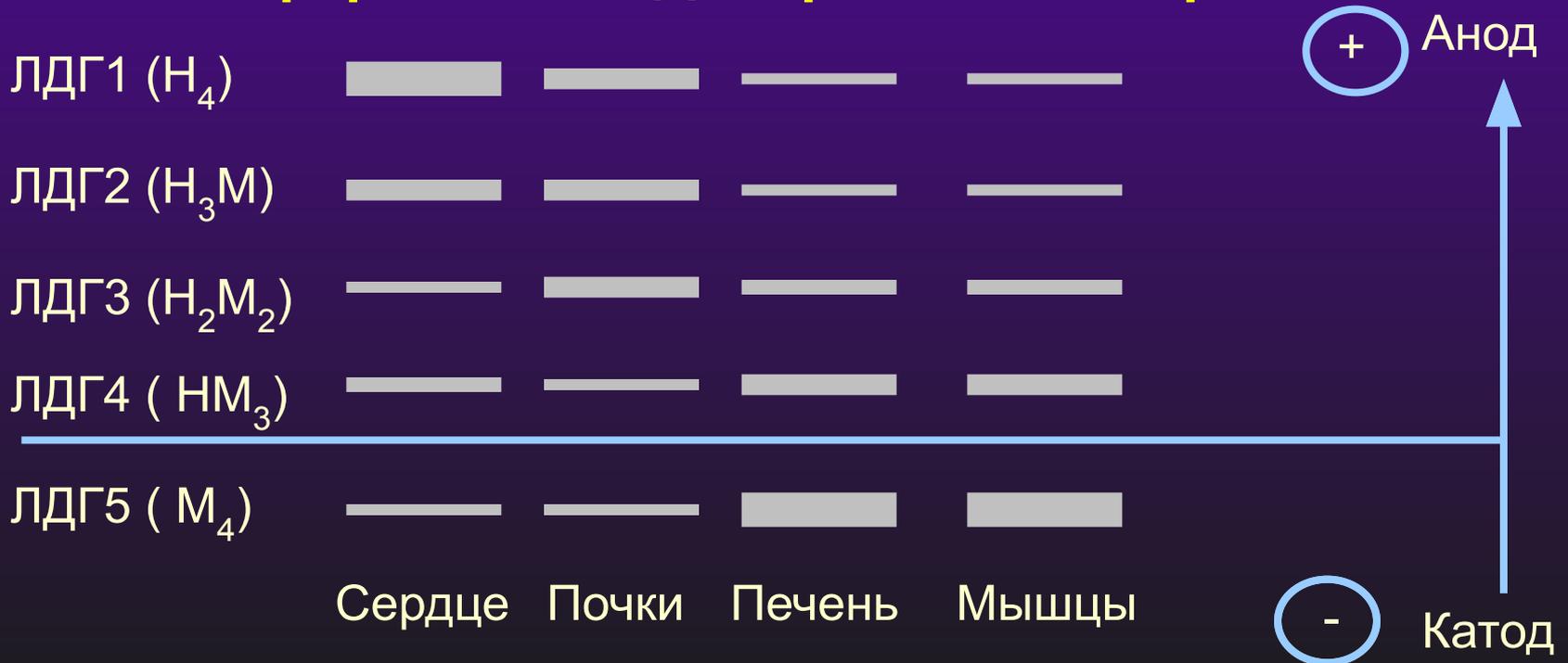
Скелетные мышцы  
и печень

H (heart - сердце) – преобладает в тканях с преимущественно аэробным обменом (сердце, мозг, почки)

M (muscle – мышца) – печень, мышца

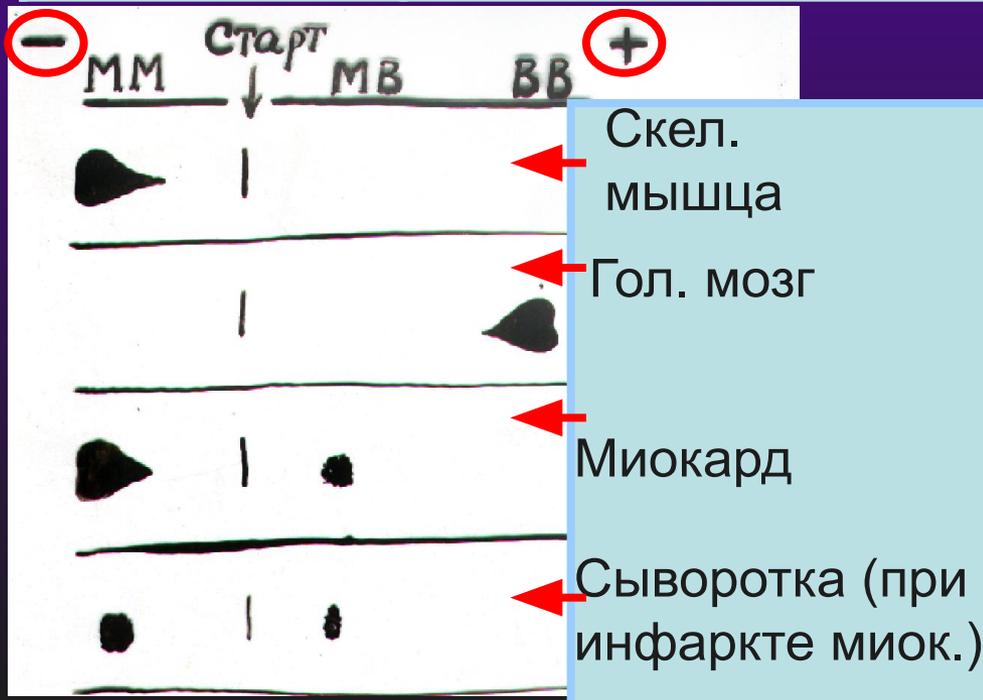


## Распределение и относительное содержание изоферментов ЛДГ в различных органах



# Количество изоформ у разных ферментов

ФЕРМЕНТ	Кол-во гетерополимеров	Кол-во изоферментов
ЛДГ	4 (2+2)	5
КФК	2(1+1)	3
АСТ	2(1)	2
ХЭ	2(1)	2
Щелочная фосфатаза	3(1)	3



Изоферментные спектры КФК

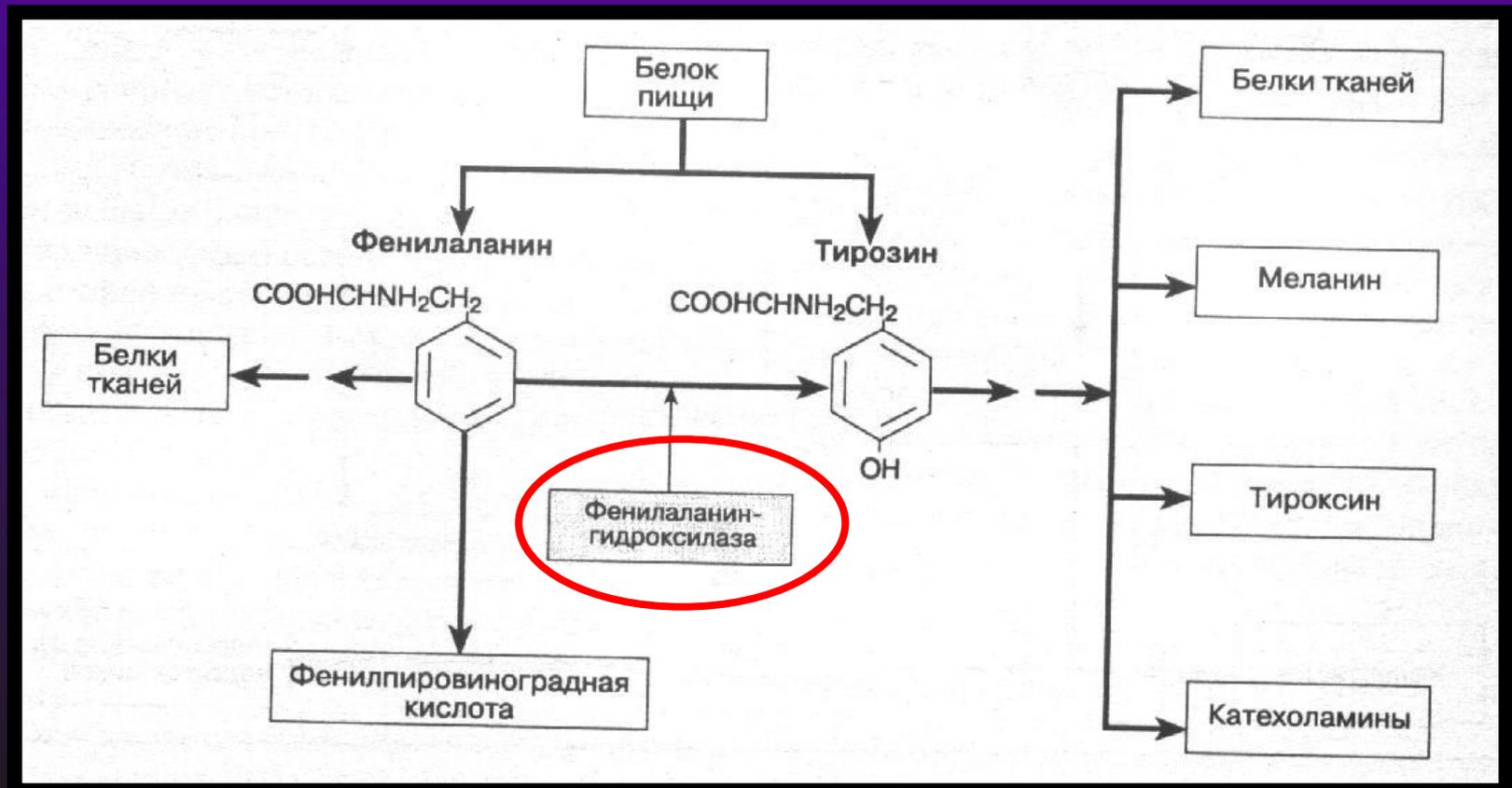
# Медицинская энзимология

3 основных направления:



**ЭНЗИМОПАТОЛОГИЯ** – изучает наследственные дефекты синтеза ферментов - **энзимопатии**

Пример:





## ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА

1) Старение и отмирание клеток

2) «Утечка» через поврежденные мембраны

3) Некроз ткани

4) Повышенный биосинтез

5) Изменение катаболической активности

Активность фермента в сыворотке крови

1) Внутрисосудистая инактивация

2) Поглощение клетками РЭС

3) Экскреция (моча, желчь)

# Распределение ферментов в органах

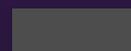
	печень	миок.	Ск. м	Почки	Er	Кость	Простата
<b>АСТ</b>	75-100%	75-100%	10-50%	10-50%	0-10%		
<b>АЛТ</b>	75-100%	10-50%	10-50%	0-10%	0-10%		
<b>ЛДГ</b>	75-100%	75-100%	75-100%	10-50%	10-50%		
<b>КФК</b>	0-10%	10-50%	75-100%	0-10%	0-10%		
<b>ЩФ</b>	10-50%	0-10%	0-10%	10-50%	0-10%	75-100%	10-50%
<b>КФ</b>	0-10%			0-10%	0-10%	0-10%	75-100%



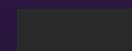
0-10%



10-50%



50-75%



75-100%

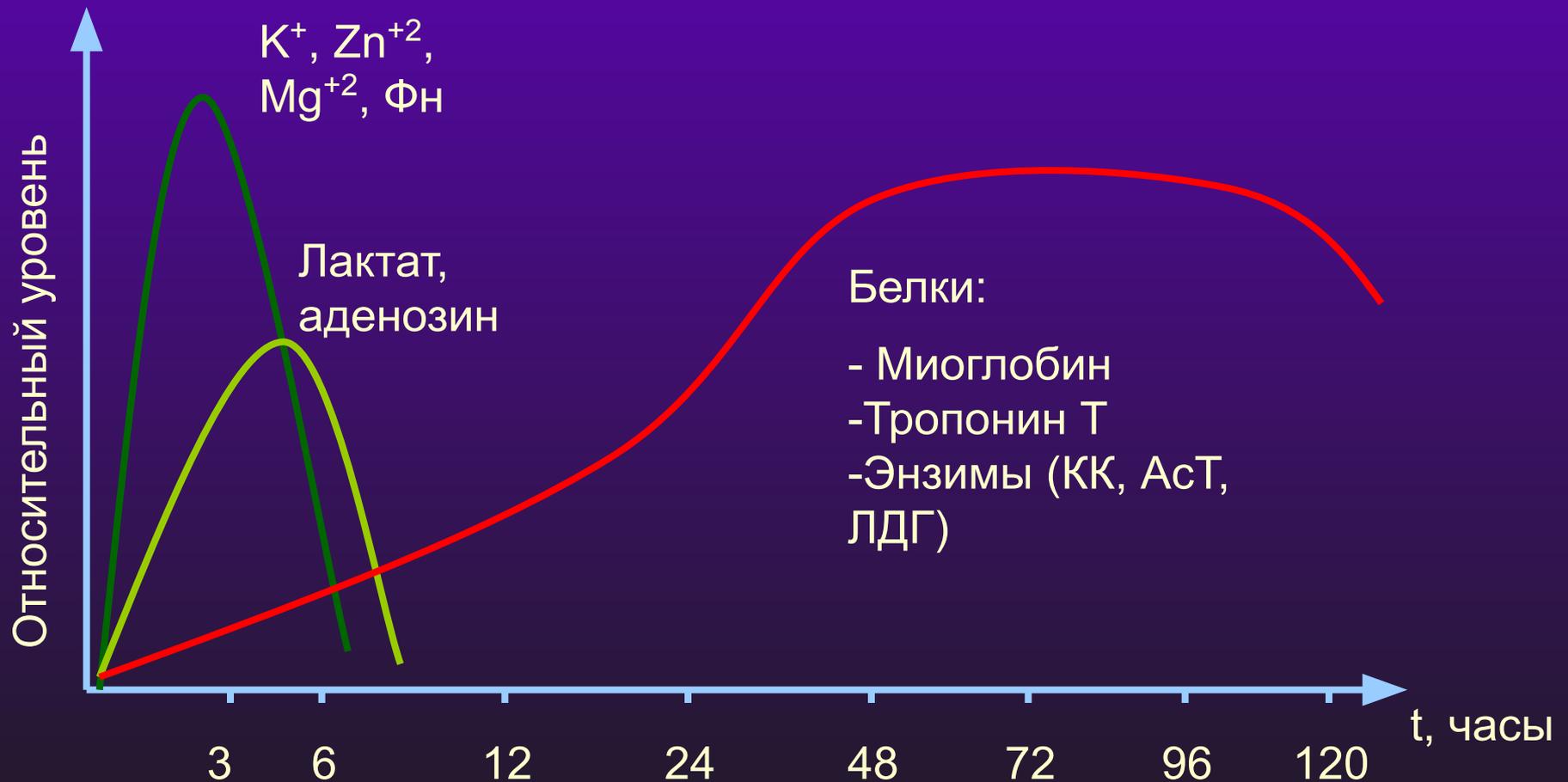
# Локализация ферментов в клетке

Цитозоль	МХ	Ядро	Микросом фракция	Плазматическ мембрана
<b>Ферменты гликолиза, Пентозного пути, активации аминок-т, синтеза ЖК, фосфорилаза, ФЭП - карбоксилаза</b>	<b>ПДГ комп. Ферм. ЦТК, окисления ЖК, биол. окисления, окислит. фосфорил, ГлДГ АсАТ</b>	<b>Ферм. репл. ДНК, ДНК – полимераза, РНК – полим., НАД - синтетаза</b>	<b>Ферм. синтеза фосфолип., ТГ, ХС , Рибосом. ферменты.</b>	<b>АТФ – аза, Аденилат – циклаза, ЩФ</b>
				<b>Лизосомы</b>
				<b>Кислые гидролазы, кислая РНКаза, катепсины, гиалуронидаза</b>

# Ферменты, наиболее часто используемые в энзимодиагностике

- 1) **КФК**: креатин + АТФ → креатин – ф + АДФ  
(заболевания сердца и скелетной мускулатуры)
- 2) **АСТ**: асп. к-та + кетоглутаровая к-та → оксалоацетат + глу к-та  
(Заболевания почек, печени, сердца)
- 3) **АЛТ**: аланил + кетоглутаровая к-та → ПВК + глу
- 4) **ЛДГ**: α –лактат + НАД → ПВК + НАД - Н<sub>2</sub>  
(заболевания миокарда, скел. муск, почек)
- 5) **КФ**: заболевания предстательной железы
- 6) **ЩФ**: поражения костей
- 7) **α – амилаза**: заболевания поджелудочной железы  
крахмал → декстрины
- 8) **СДГ**
- 9) **5` -НУК**

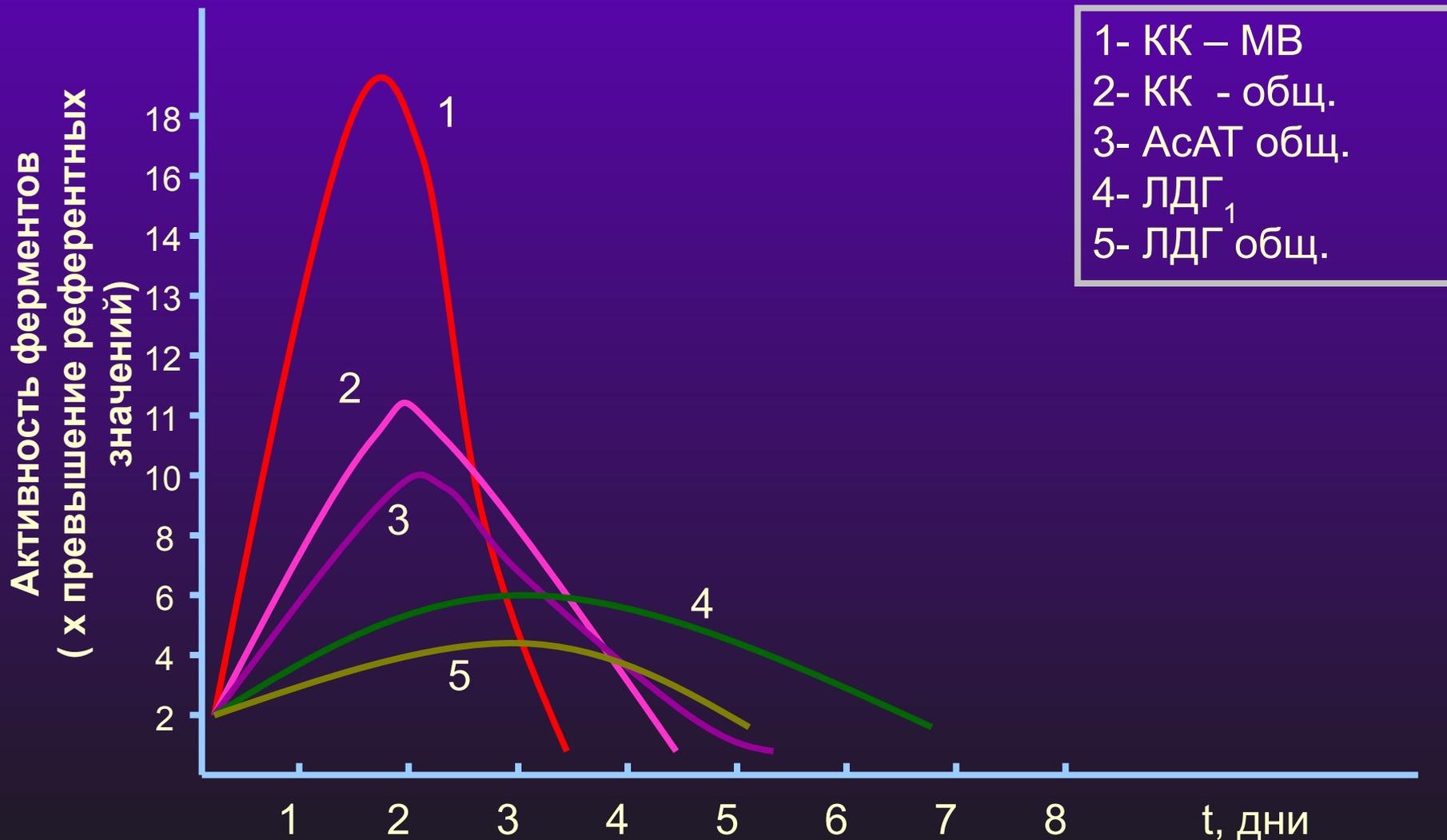
# Компоненты клетки в плазме при остром инфаркте миокарда



## Молекулярная масса и $t_{1/2}$ ферментов

Фермент	Молек. масса	$T_{1/2}$ (шрифт)
КФК (КК) смесь изоферментов при ОИМ		12
-КК – ММ	85 000	20
-КК – МВ	87 000	10
-КК – ВВ	88 400	3
АлАТ (АЛТ)	110 000	50
АсАТ: смесь изоферментов при ОИМ		12
-Цитоплазматический изофермент	120 000	14
-Митохондриальный изофермент	100 000	6
ЛДГ 1	135 000	107
ЛДГ5	135 000	10
ЩФ:		
-Кишечная	-	<1
-Костей	-	40
-Плаценты	120 000	170
-Простата – специфический АГ	34 000	76

# Кинетика выхода в кровь тканевых ферментов при остром инфаркте миокарда

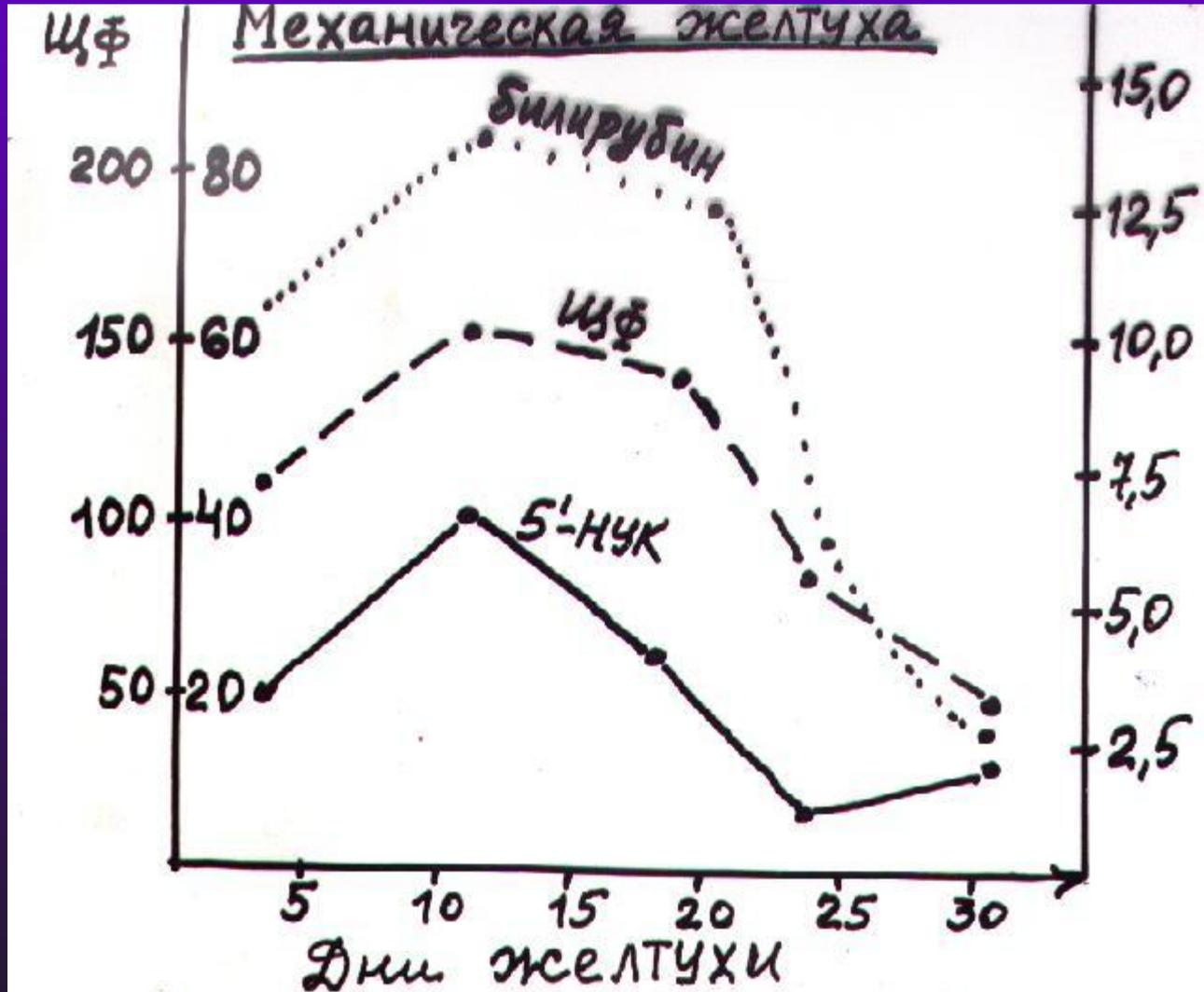


## Диагностическая ценность различных методов исследования при остром инфаркте миокарда

□ ЭКГ - 70 %

□ ЭКГ + АСТ + общая активность КФК и ЛДГ - 80%

□+ Изоферменты КФК и ЛДГ - 100%





**ЭНЗИМОТЕРАПИЯ** – занимается изучением возможности применения ферментных препаратов для лечения различных заболеваний.

*Спасибо за внимание*