

# **Ферменты: ингибиторы и типы ингибирования**

**Ингибиторы** – вещества,  
снижающие активность ферментов

# Классификация ингибиторов

Ингибиторы

**Специфические**  
способны к специфическому взаимодействию с функциональными центрами ферментов

**Неспецифические**  
различные неспецифические физические, физико-химические, химические воздействия, обычно вызывающие денатурацию белка-фермента (высокие температура или давление, некоторые виды облучения, действие сильных кислот или щелочей, солей тяжелых металлов и т.п.)

**Необратимые**  
прочно связываются с ферментом ковалентными связями и фермент теряет активность навсегда

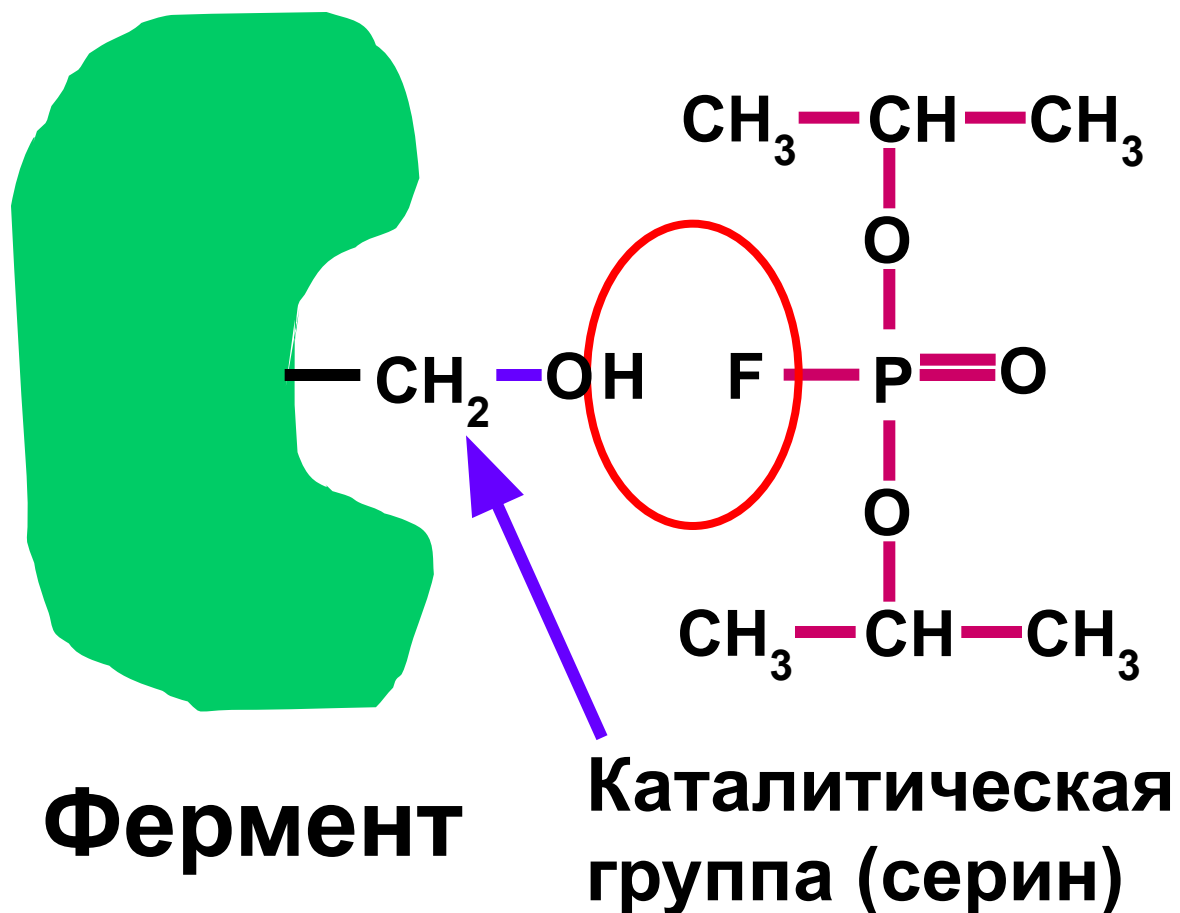
**Обратимые**  
связываются с ферментом слабыми типами связей и, при определенных условиях, могут от него отделяться

Конкурентные

Неконкурентные

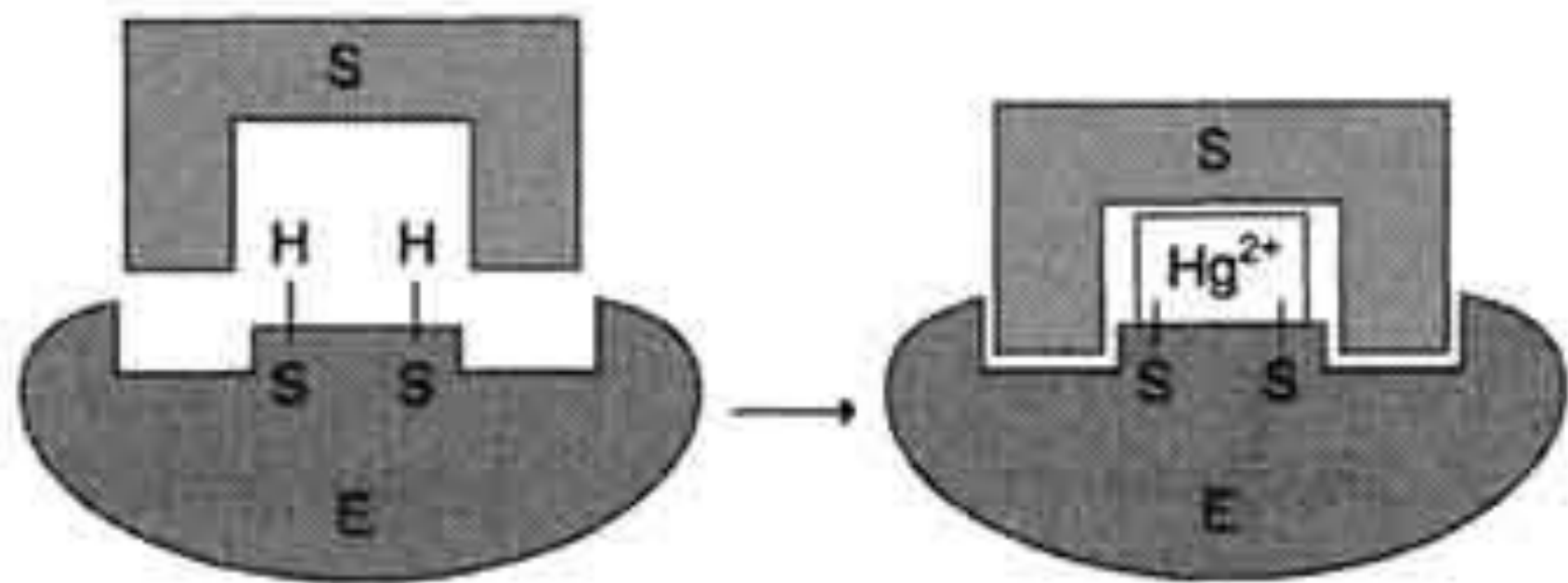
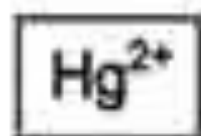
# Пример необратимого ингибирования

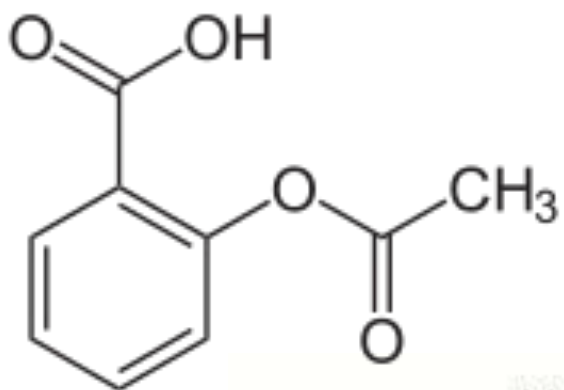
Инактивация химотрипсина и ацетилхолинэстеразы **диизопропилфторфосфатом**



**Диизопропил-фторфосфат**

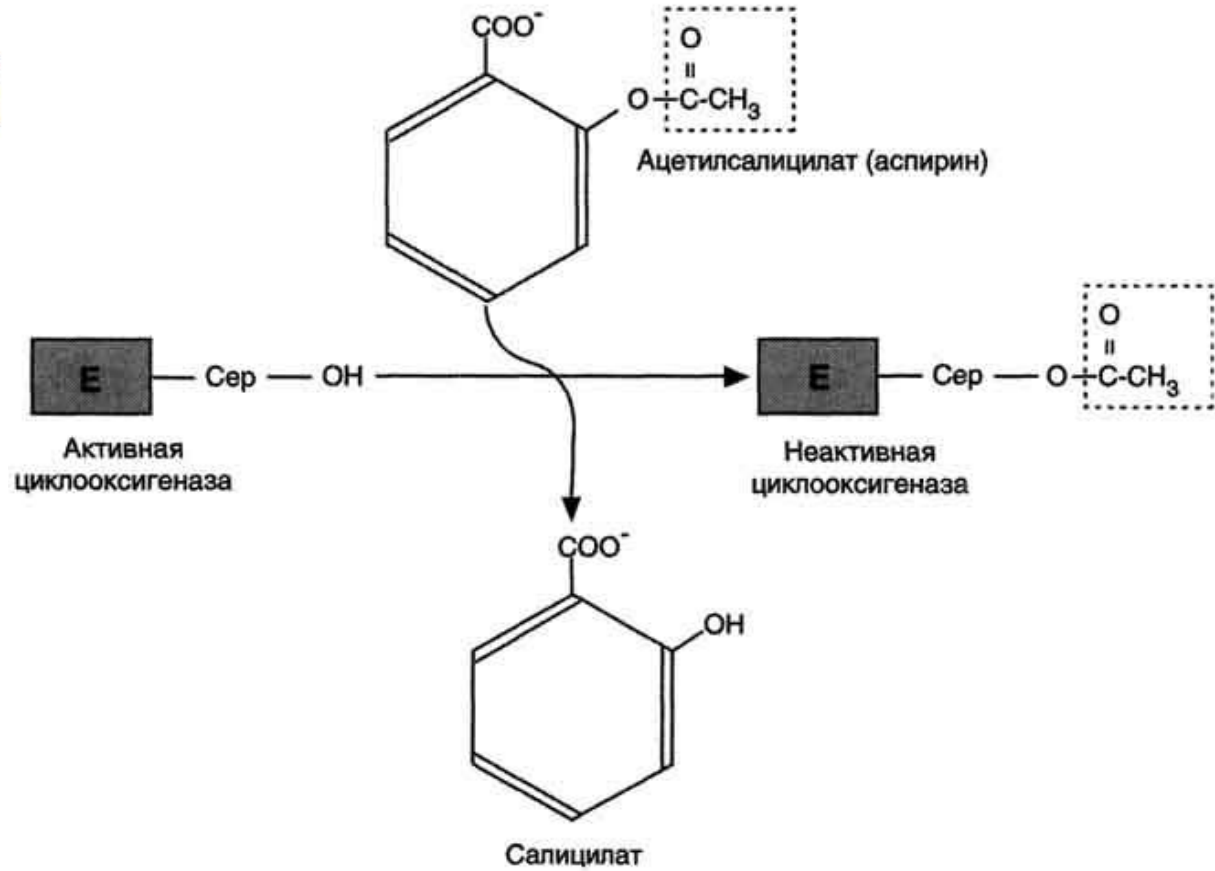
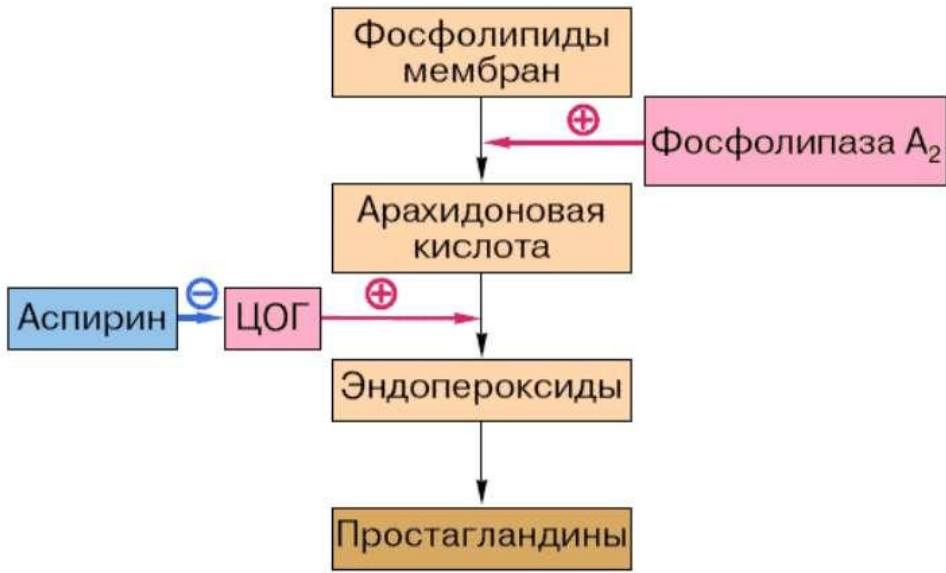
**Ингибитор  
связывается  
с ферментом  
ковалентно**



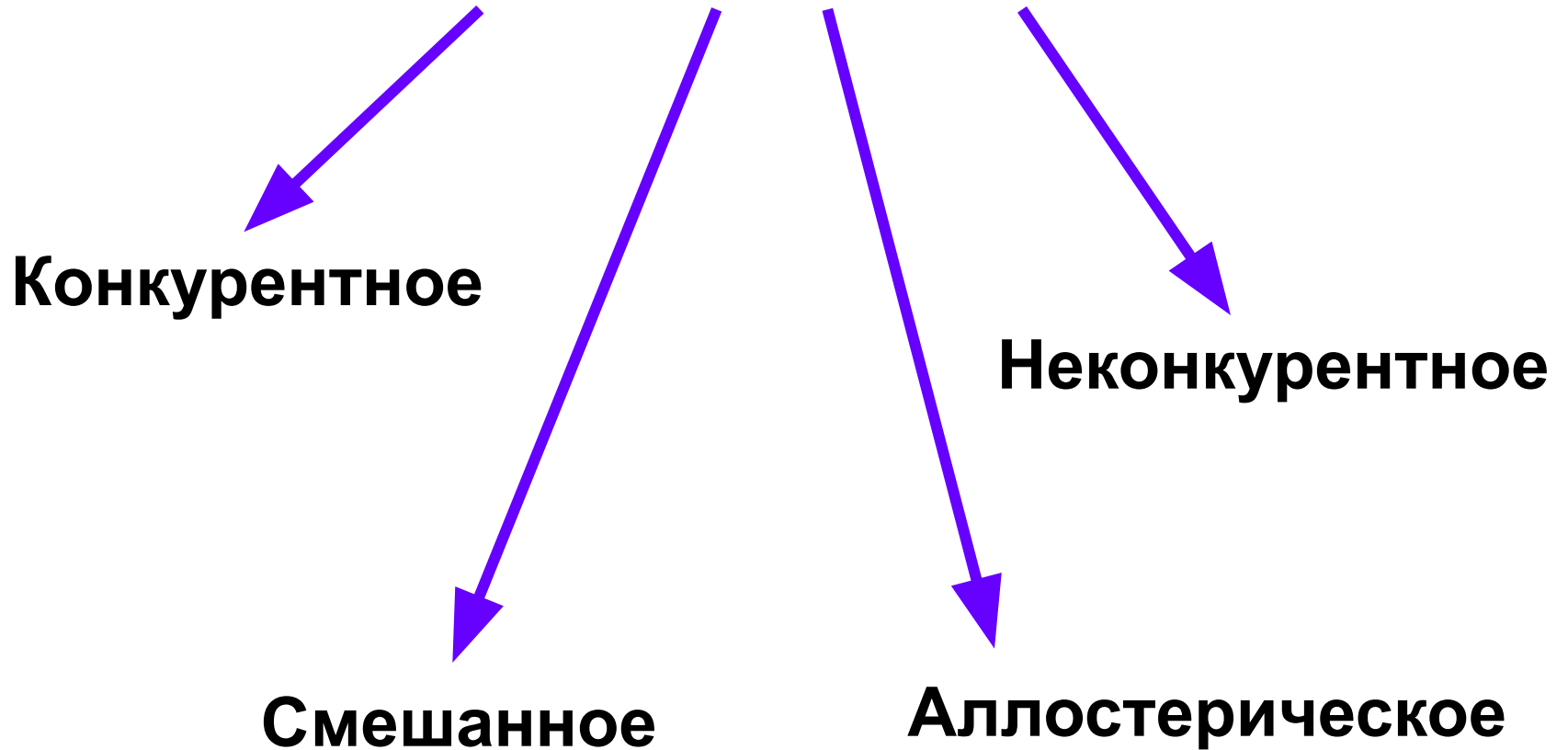


Механизм действия Ацетилсалициловой кислоты





# Обратимое ингибирование

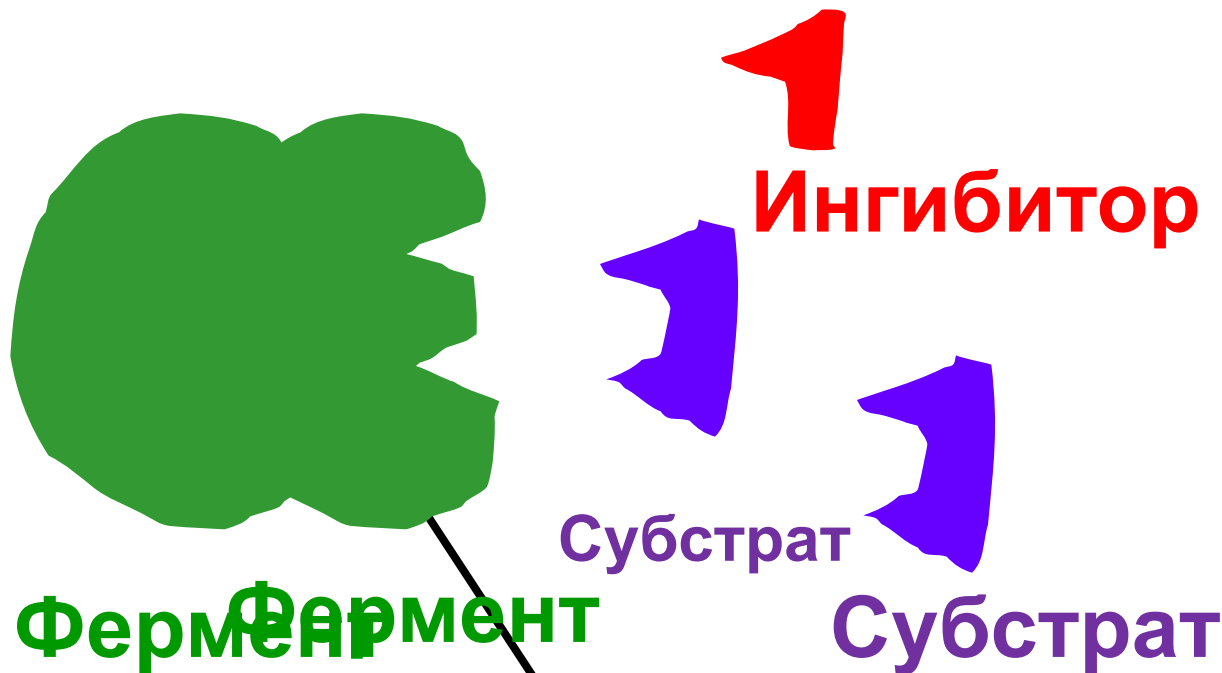




# Конкурентное ингибирование

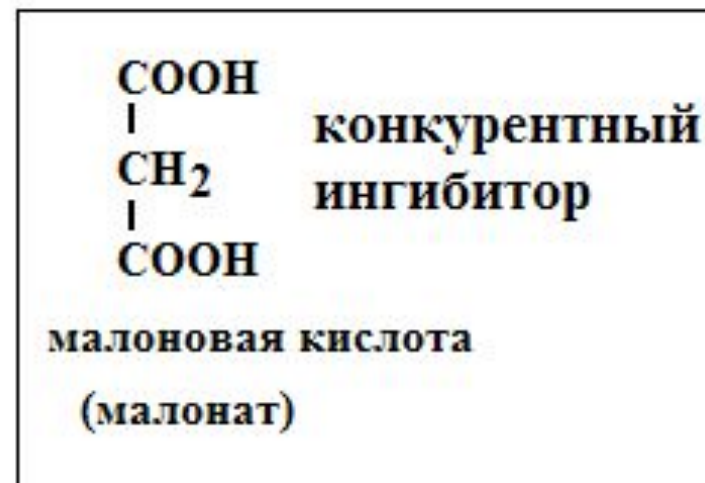
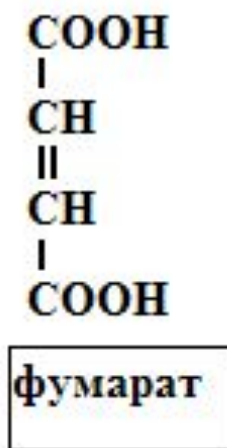
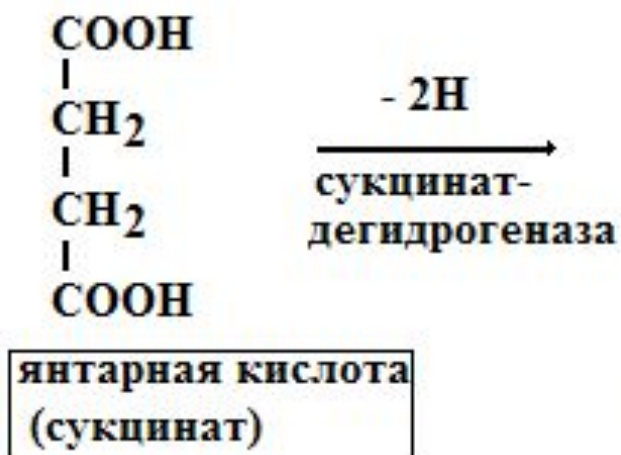
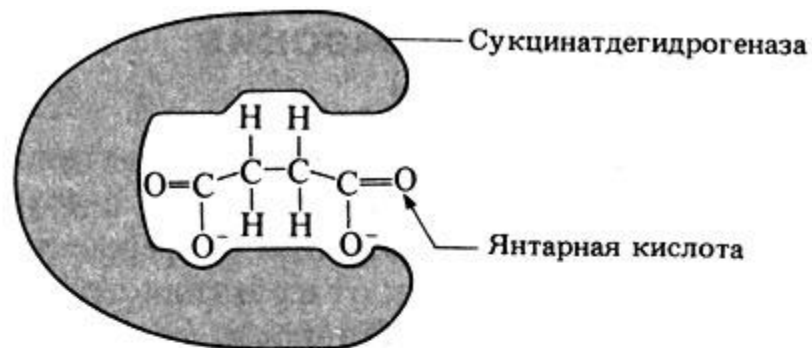
Без ингибитора

В присутствии ингибитора

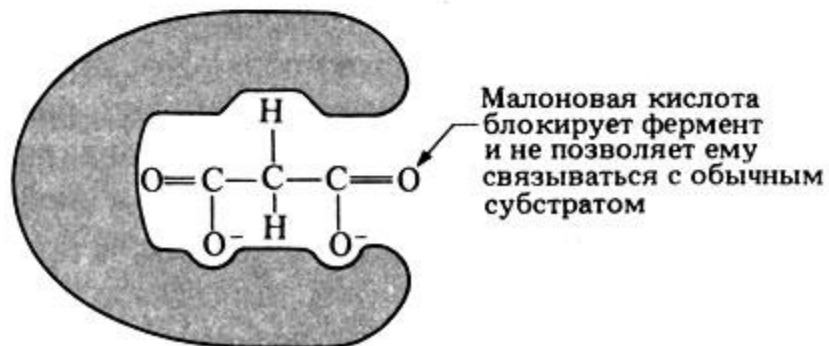


Фермент-субстратный

Ингибитор занимает активный центр и  
препятствует связыванию субстрата. Фермент-  
субстратный комплекс не образуется.



А



Б

- Конкурентными ингибиторами могут быть: промежуточные, конечные метаболиты, образующиеся в ходе метаболизма **(антиметаболиты)**.

Примеры:

А.(В метаболизме:)



*Из гликогена,  
глюконеогенеза*

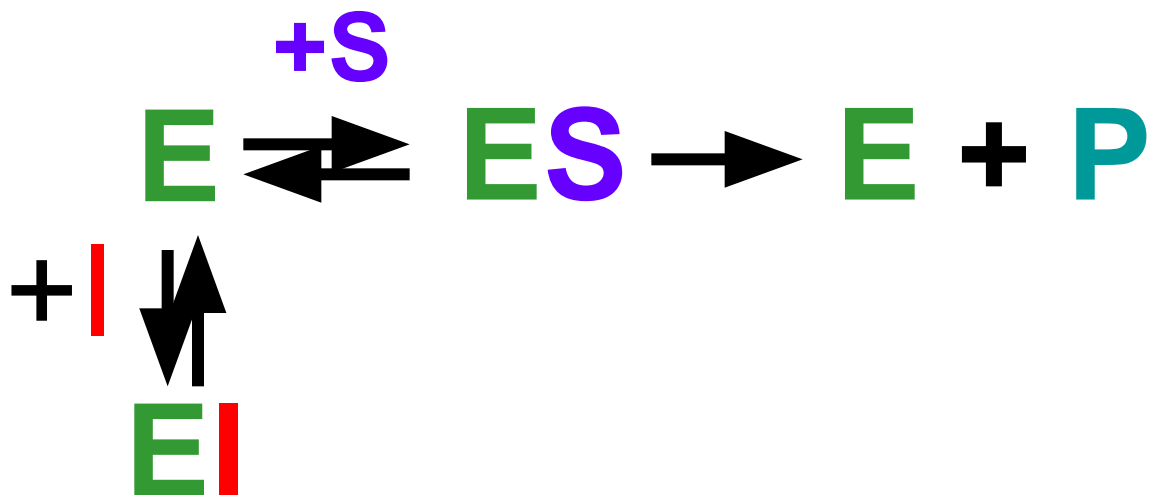
При достаточном уровне глюкозы реакция замедляется, т.к. глюкоза сходна по структуре с субстратом и конкурентно тормозит фосфатазу. *Регуляция уровня сахара.*

Б.(В медицине)

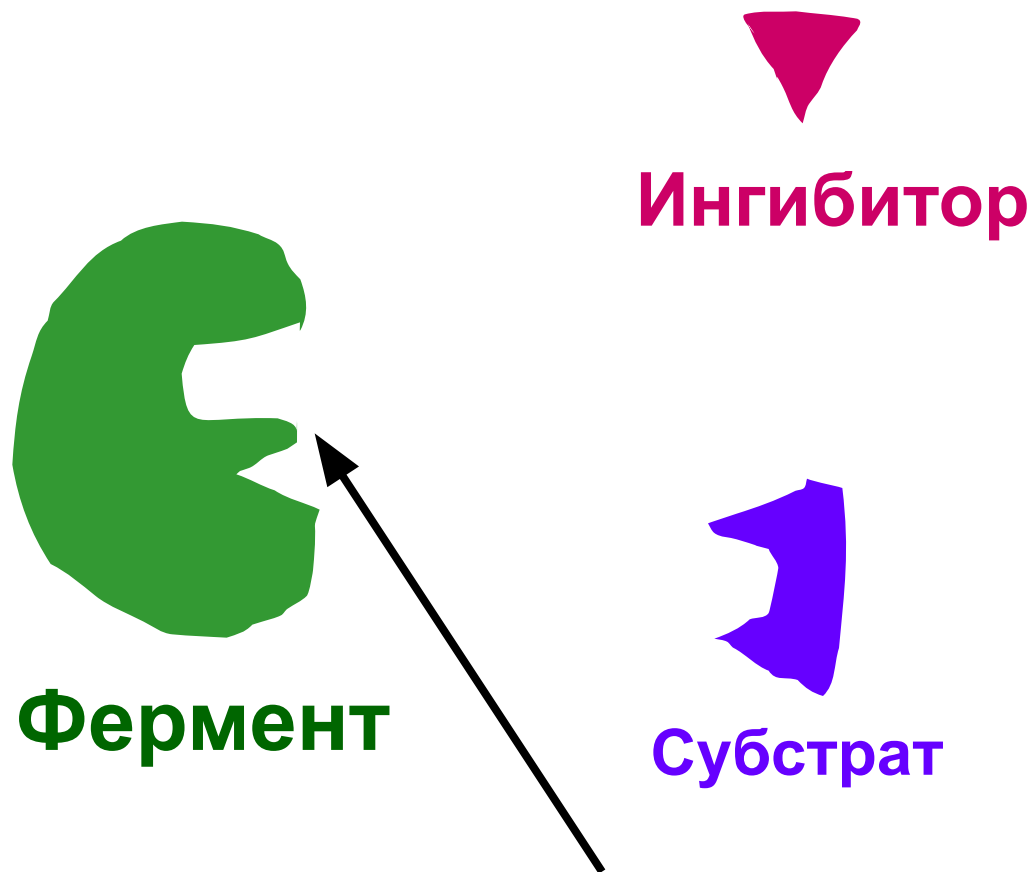


Этанол вытесняет мет. из актив.центра

# Конкурентное ингибирование

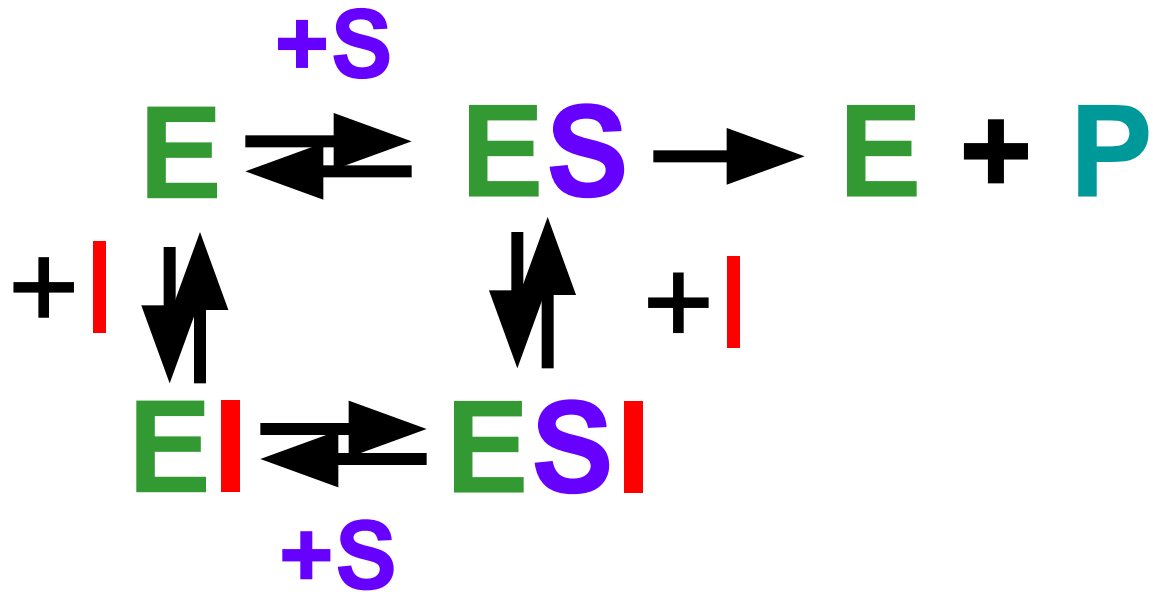


# Неконкурентное ингибирование



Фермент-субстратный комплекс образуется, но из-за **изменения конформации активного центра** снижается скорость реакции

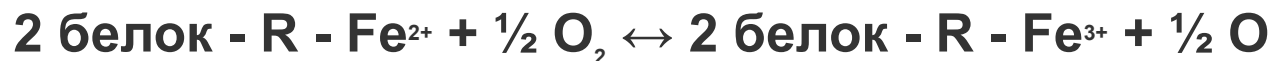
# Неконкурентное ингибирование



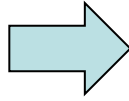
**НЕКОНКУРЕНТНОЕ ИНГИБИРОВАНИЕ** - это ситуация, когда ингибитор и субстрат не имеют структурного сходства и ингибитор не влияет на образование F-S-комплекса; образуется тройной ESI - комплекс. Такие ингибиторы влияют на каталитическое превращение субстрата. Они могут связываться как **непосредственно** с каталитическими группами **активного центра** фермента, так и **вне активного центра** фермента. Но в любом случае они влияют на конформацию активного центра.

В качестве неконкурентного ингибитора выступают **ЦИАНИДЫ**. Они прочно связываются с ионами железа **цитохромоксидазы**. Этот фермент является одним из компонентов дыхательной цепи. Блокирование дыхательной цепи приводит к мгновенной гибели организма. Действие можно снять только с помощью **РЕАКТИВАТОРОВ**.

Цитохром **c**-  
оксидаза (*цитохромоксидаза*)  
или цитохром **c**-кислород-  
оксидоредуктаза,

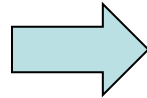


Конкурентное  
ингибирование  
(полное и  
частичное)



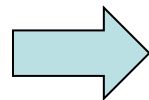
Меняется сродство  
фермента к субстрату.  
Меняется кажущаяся  $K_M$   
 $V_{MAX}$  не меняется

Неконкурентное  
ингибирование



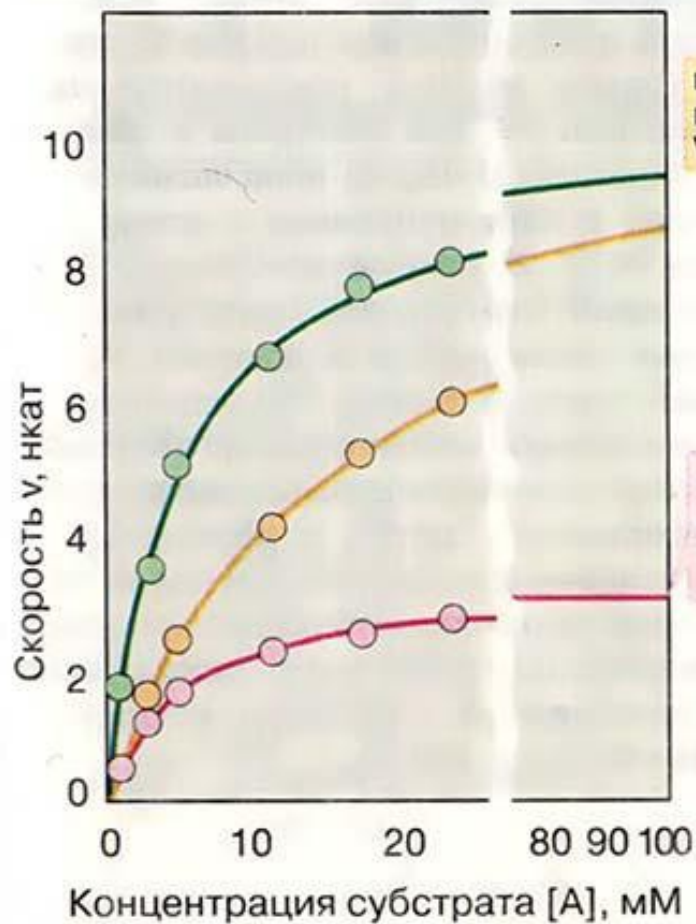
Сродство фермента к  
субстрату не меняется.  
Кажущаяся  $K_M$  не  
меняется.  
Уменьшается  $V_{MAX}$

Смешанное  
ингибирование



Меняется как  
кажущаяся  $K_M$ , так и  
 $V_{MAX}$

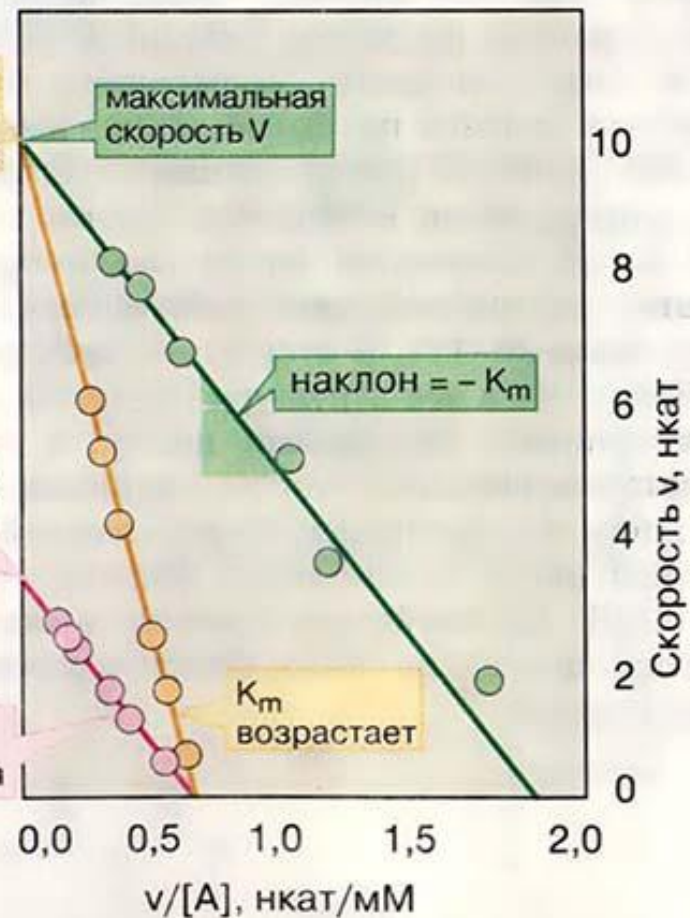




конкурентное ингибирование:  $V$  не изменяется

неконкурентное ингибирование:  $V$  уменьшается

$K_m$  не изменяется

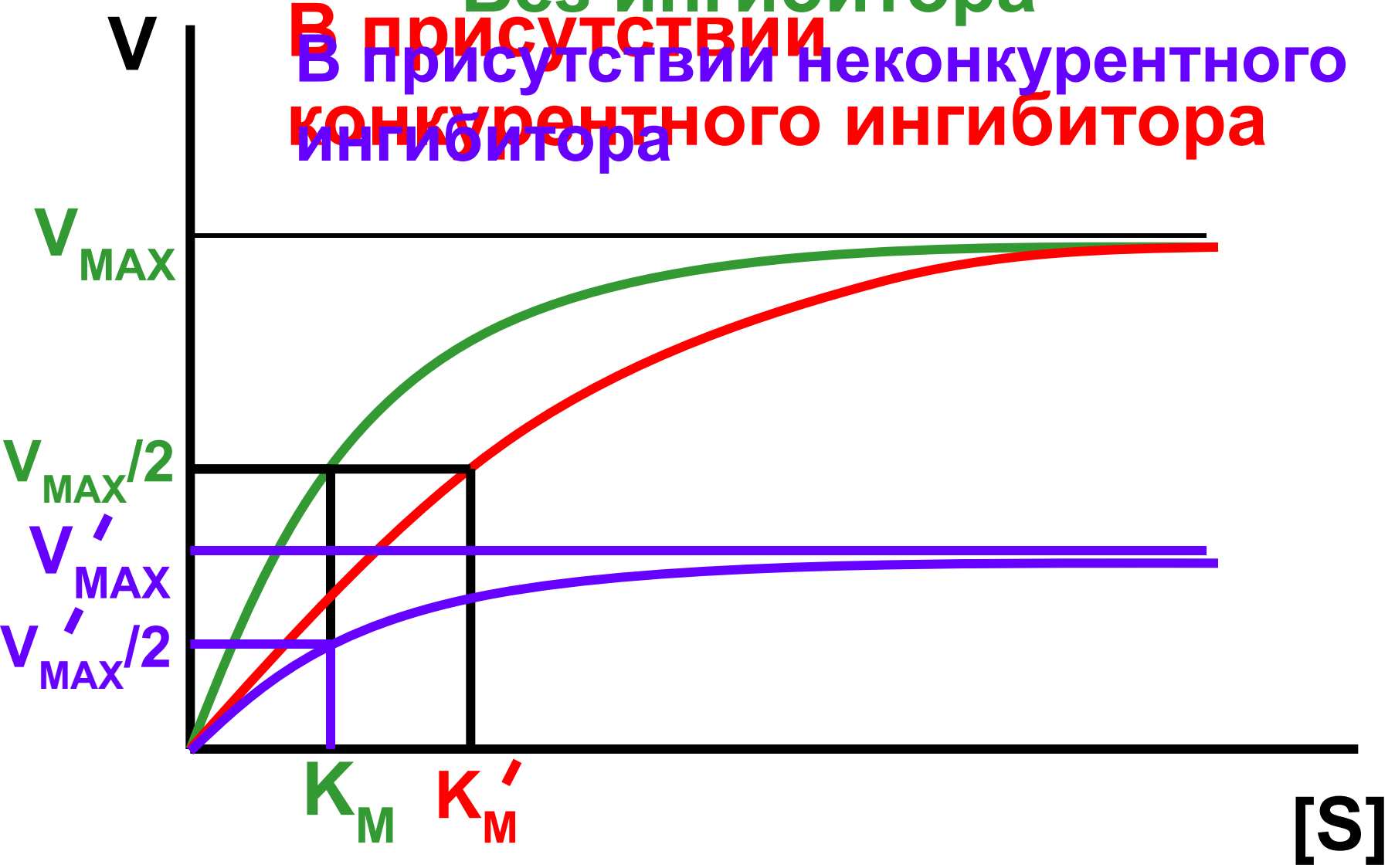


1. Гиперболический график

2. График Иди-Хофсти

**Б. Кинетика ингибирования**

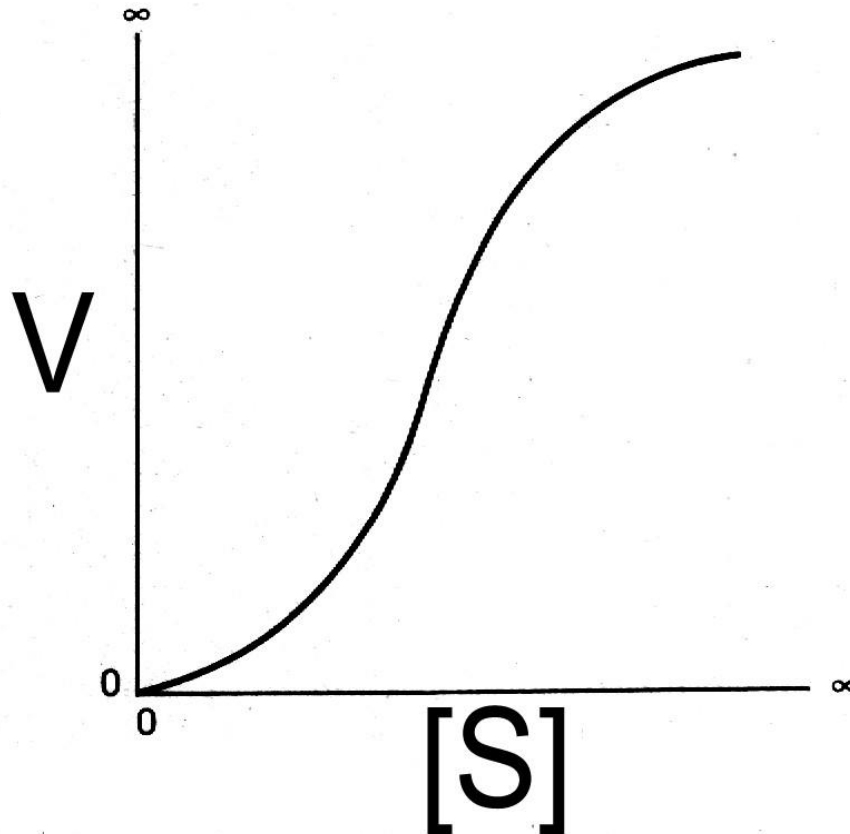
Без ингибитора  
В присутствии  
В присутствии неконкурентного  
конкурентного ингибитора



# Аллостерические ферменты

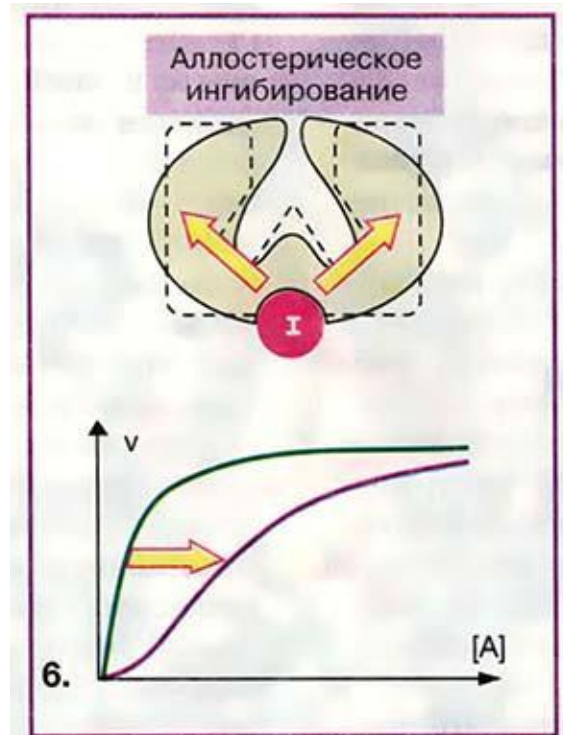
Не все ферменты подчиняются кинетике Михаэлиса-Ментен.

Большая группа аллостерических ферментов имеет **сигмоидную** зависимость скорости реакции от концентрации субстрата.

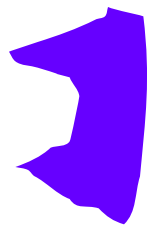


## Аллостерическая регуляция

В результате действия ингибитора **теряется способность субстрата** связываться с ферментом (чем данное явление и отличается от неконкурентного ингибирования). В случае аллостерического ингибирования **фермент-субстратный комплекс не образуется**. Действующие таким образом вещества называются **аллостерическими ингибиторами**.



# Без ингибитора



Субстрат

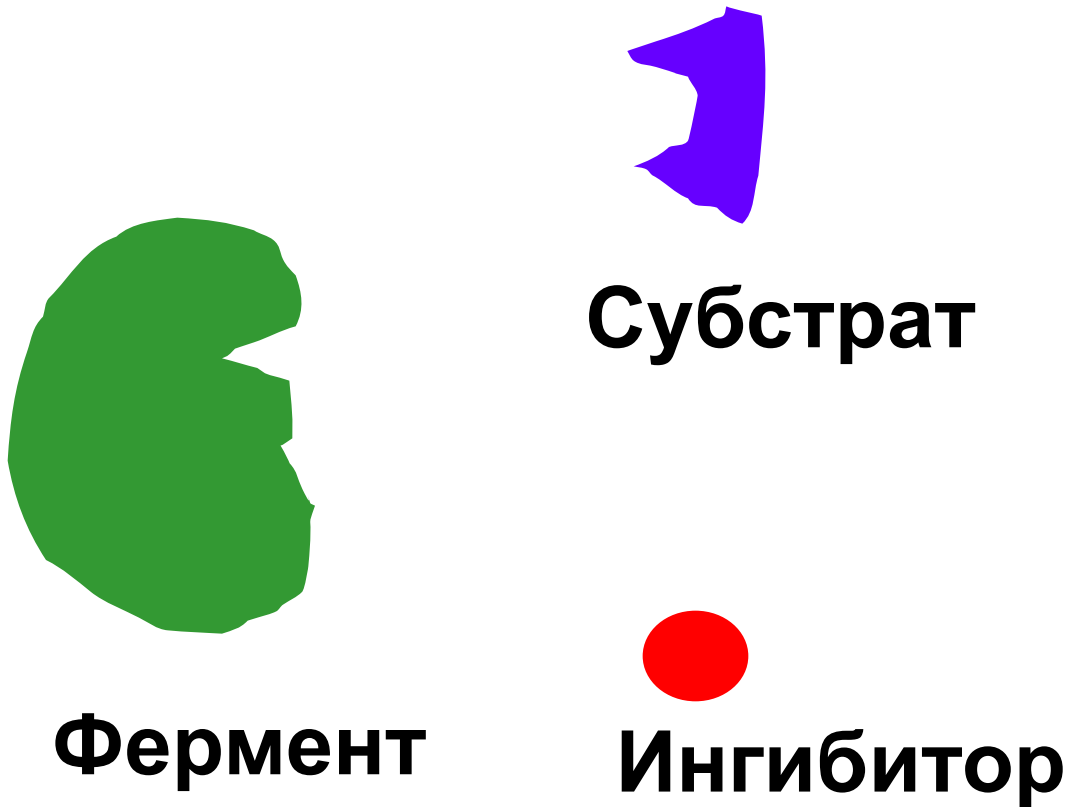
Фермент

Фермент-субстратный

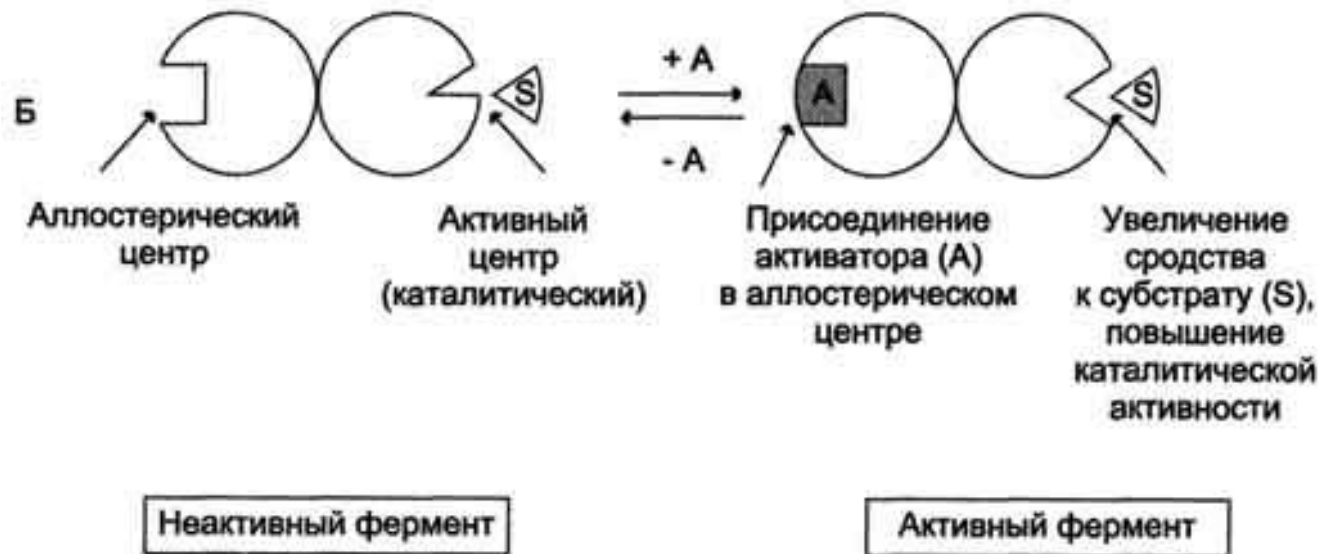
комплекс образуется

активный центр

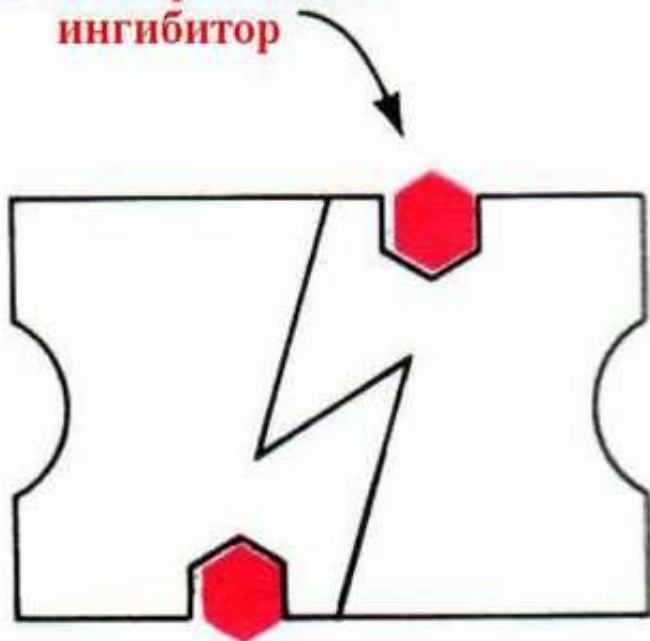
# В присутствии аллостерического ингибитора



Связывание ингибитора не с активным центром приводит изменение конформации **активного центра**, что **препятствует** связыванию им субстрата

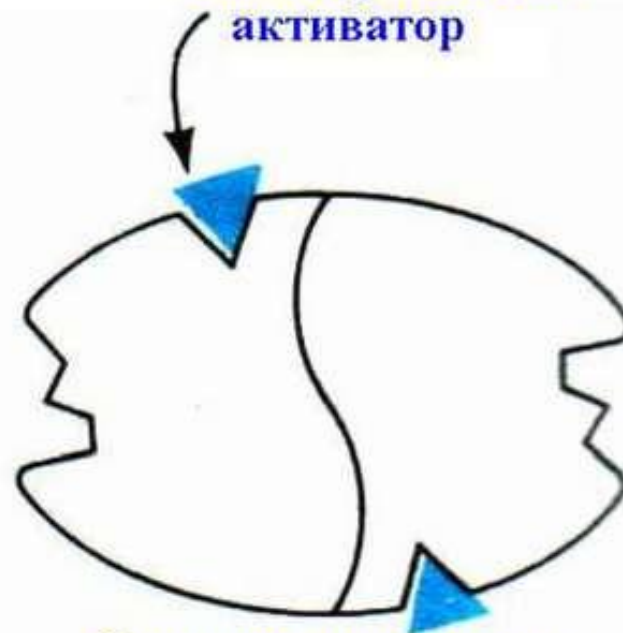


**Аллостерический ингибитор**



**Фермент в неактивном состоянии**

**Аллостерический активатор**

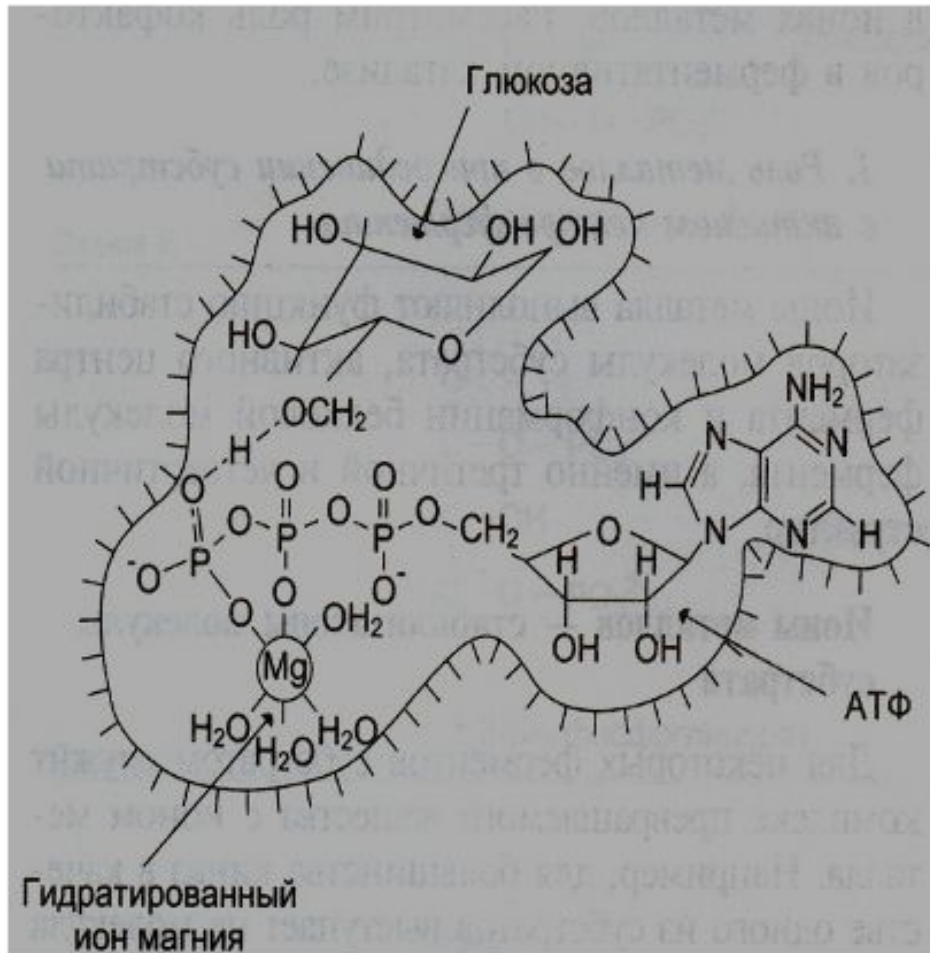


**Фермент в активном состоянии**



Таблица 4.4. Ферменты, активируемые металлами

Фермент	Металл	Фермент	Металл
Цитохромы	Fe	Амилаза	Ca
Каталаза	Fe	Липаза	Ca
Пероксидаза	Fe	Карбоангидраза	Zn
Триптофаноксидаза	Fe	Лактатдегидрогеназа	Zn
Гомогентизиказа	Fe	Уриказа	Zn
Аскорбатоксидаза	Cu	Карбоксипептидаза	Zn
Тирозиназа	Cu	Пируваткарбоксилаза	Mg
Фенолоксидаза	Cu	Фосфатазы	Mg
Ксантиноксидаза	Mo	Фосфоглюкокиназа	Mg
Нитратредуктаза	Mo	Аргиназа	Mn
Альдегидоксидаза	Mo	Фосфоглюкомутаза	Mn
Некоторые пептидазы	Co	Холинэстераза	Mn



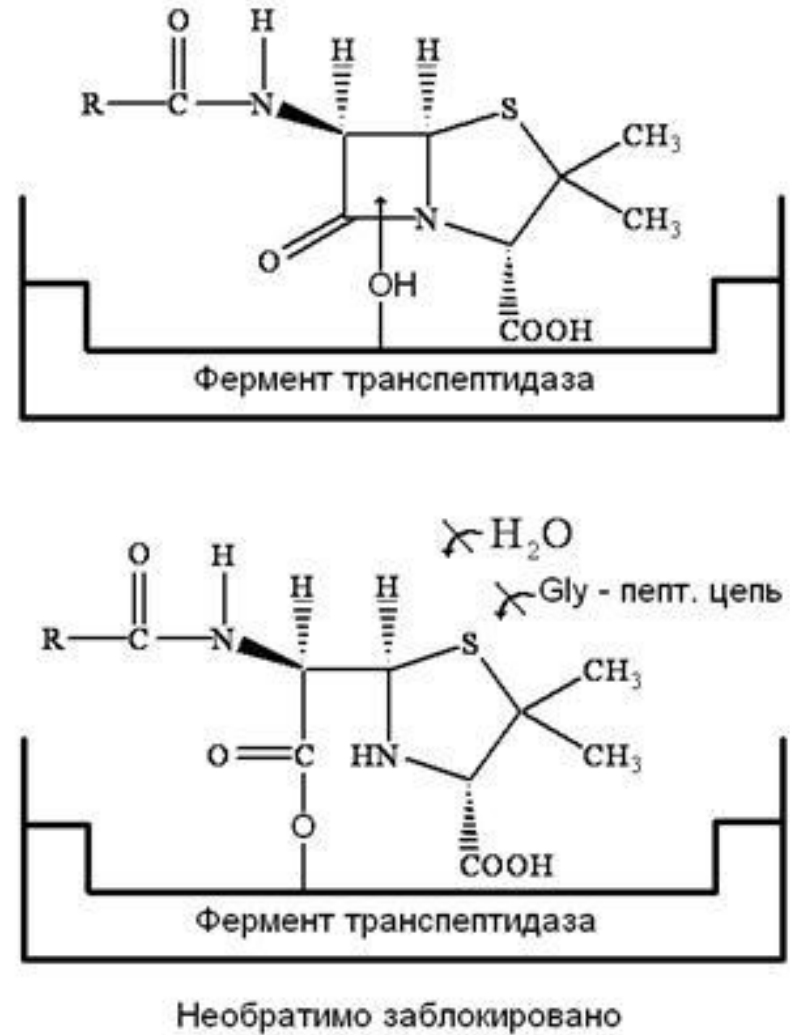
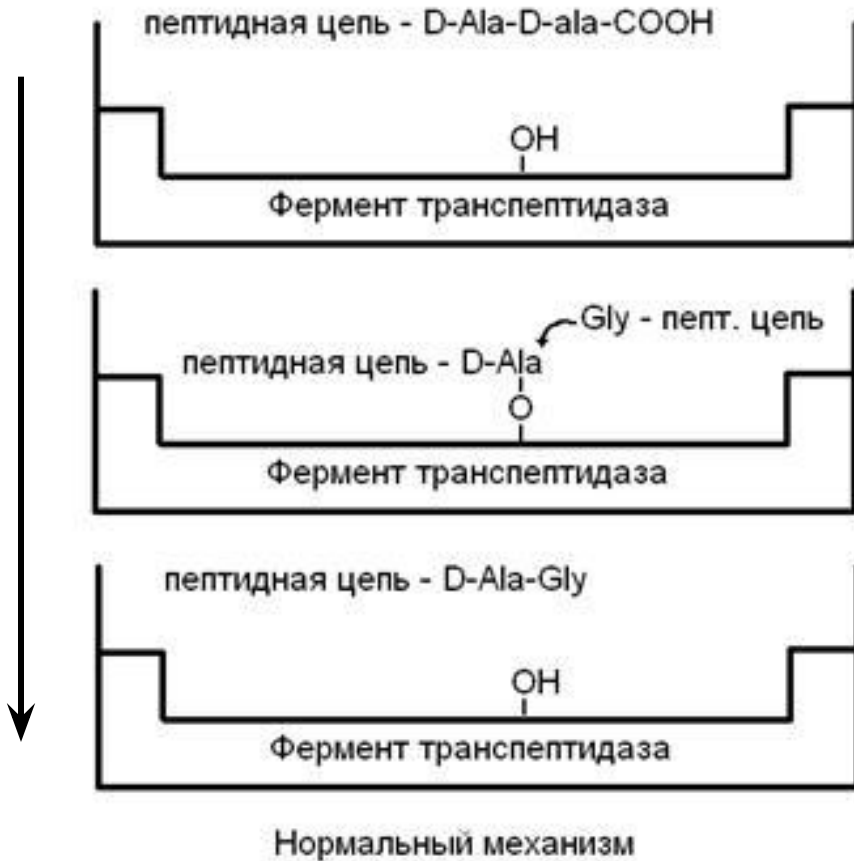
## Участие ионов магния в присоединении субстрата в активном центре гексокиназы.

В активном центре гексокиназы есть участки связывания для молекулы глюкозы и комплекса  $Mg^{2+}$ -АТФ. В результате ферментативной реакции происходит перенос концевого,  $\gamma$ -фосфатного остатка молекулы АТФ на глюкозу с образованием глюкозо-6-фосфата

## Суицидные ингибиторы

- Ингибитор связывается как субстрат и сначала инициирует нормальный каталитический механизм
  - Потом образуются химически реактивные соединения, которые инактивируют фермент ковалентную модификацию
- “Суицидный” потому что фермент сам принимает участие в своем инактивировании

Первоначально **суицидный ингибитор** связывается с ферментом **обратимо**, а затем образует ковалентное соединение с активным центром фермента, что приводит к **необратимому** ингибированию активности фермента. Известным примером такого ингибитора является антибиотик **пенициллин**



**Польза!!**

## Необратимое ингибирование путем ковалентной модификации

