



2004

Ингибирование

Неспецифическое
(денатурация)

Специфическое

Необратимое

Обратимое

Конкурентное

Неконкурентное

Бесконкурентное



Ингибиторы ферментов

необратимые:



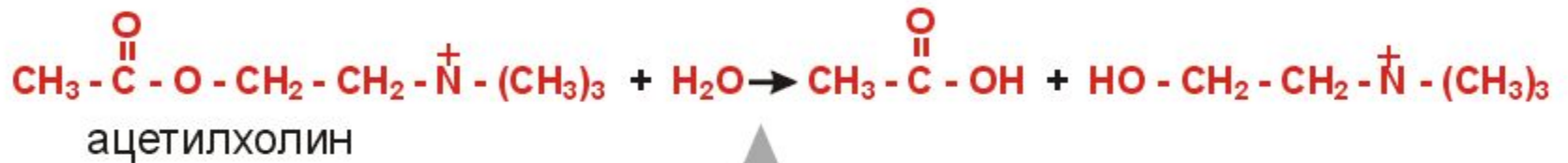
1. **Фторид Na** - *ингибитор фосфатаз*
2. **Азид Na (NaN₃), CO, KCN** - *ингибиторы Fe-содержащих окисл.-вост. ферментов*
3. **Диизопропилфторфосфат** - *ингибитор сериновых протеиназ и эстераз*

Константа ингибирования

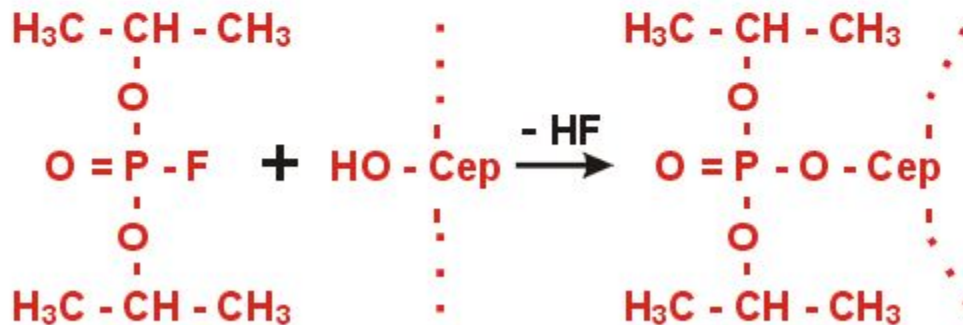
$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$



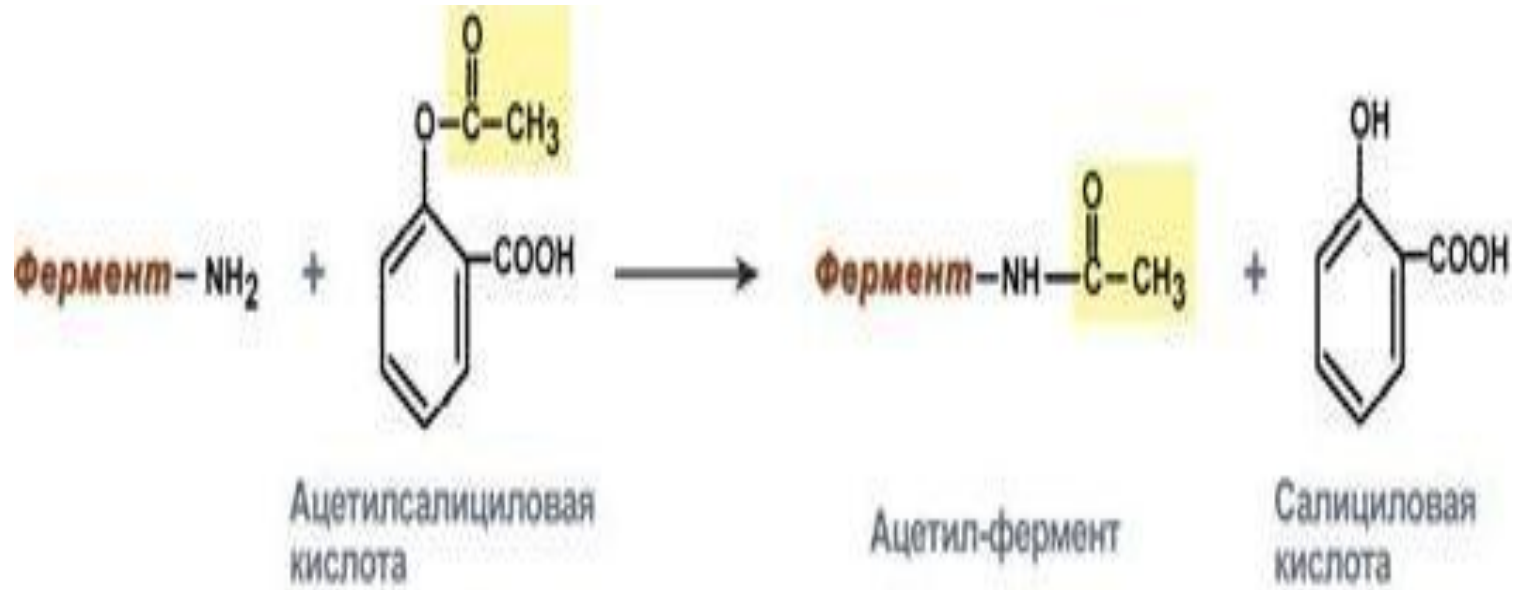
Ингибиторы ферментов необратимые



ацетилхолин
эстераза



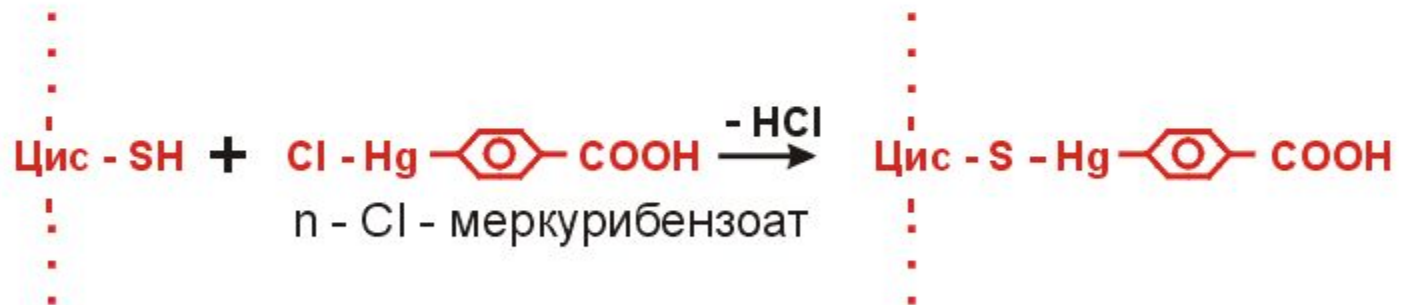
Ингибирование циклооксигеназы





Необратимые ингибиторы

1. Affinity Labels
2. Mechanism based ("суицидные" ингибиторы)
3. Transition state analogs





Ингибиторы ферментов

обратимые:



$$K_i = \frac{[E][I]}{[EI]}$$

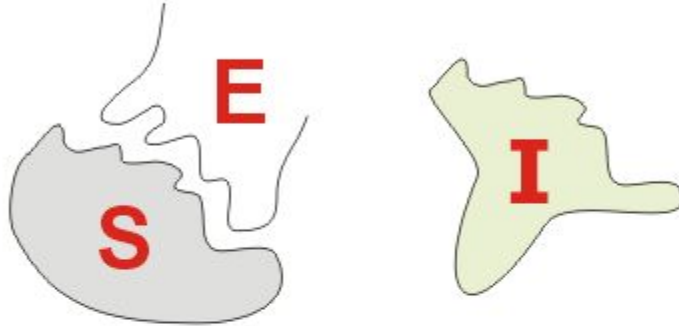
I_{50}



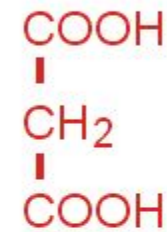
Ингибиторы ферментов

Конкурентные, неконкурентные, бесконкурентные

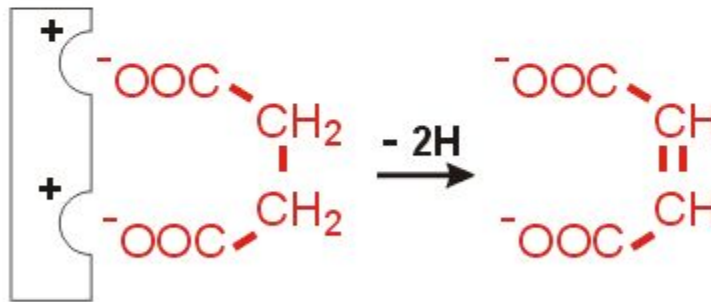
Конкурентные:



Конкурентный ингибитор:



малоновая к-та

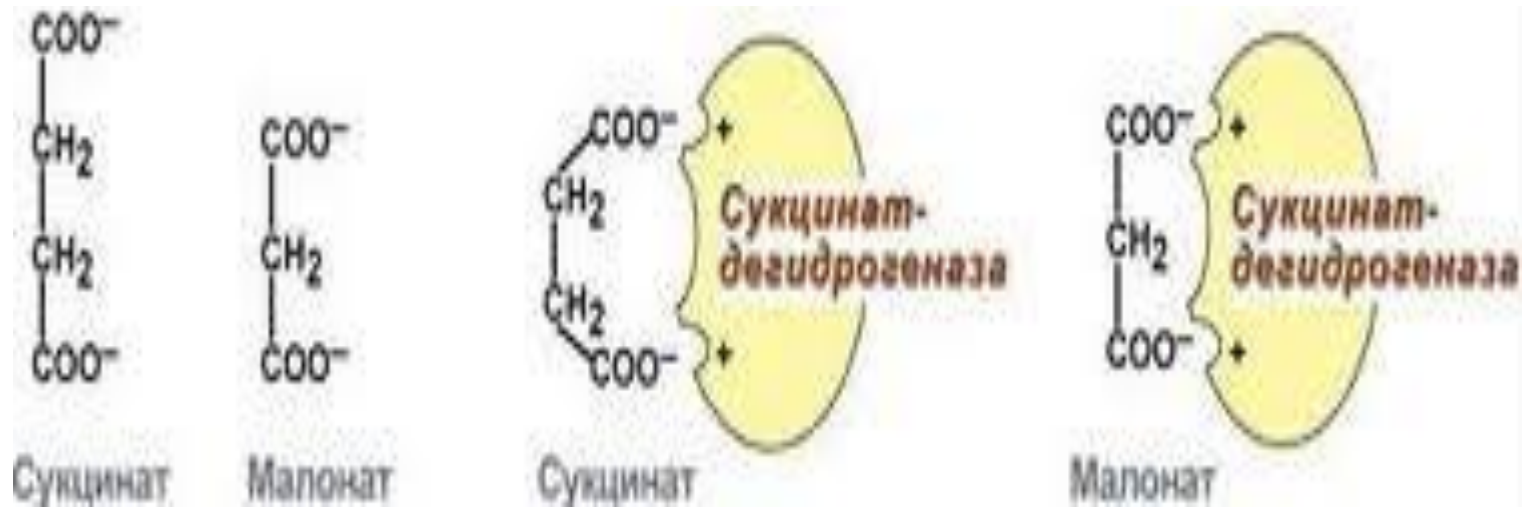


СДГ

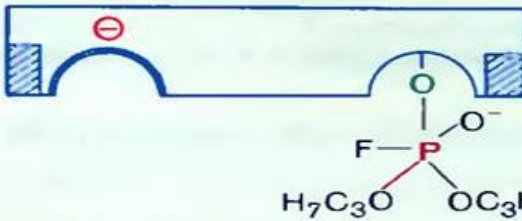
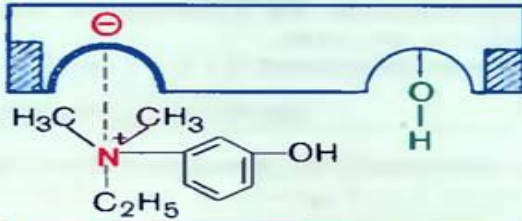
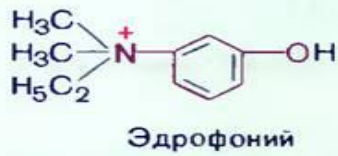
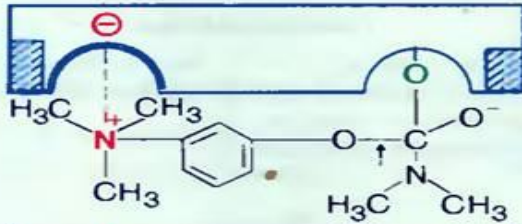
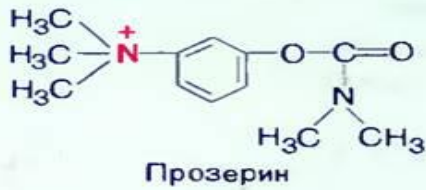
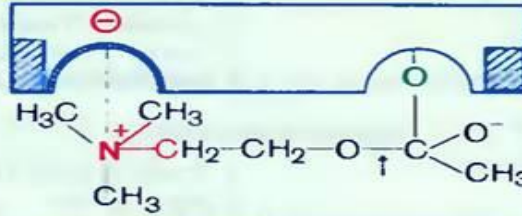
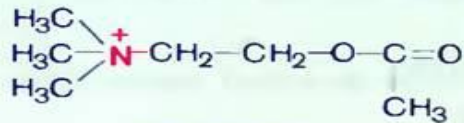
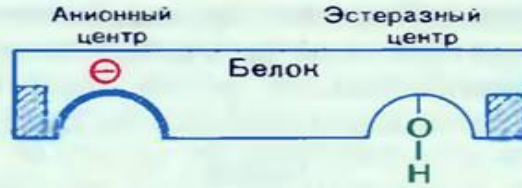
(сукцинат дегидрогеназа)

фумарат

Обратимое конкурентное ингибирование сукцинатдегидрогеназы



Условная структура
ацетилхолинэстеразы

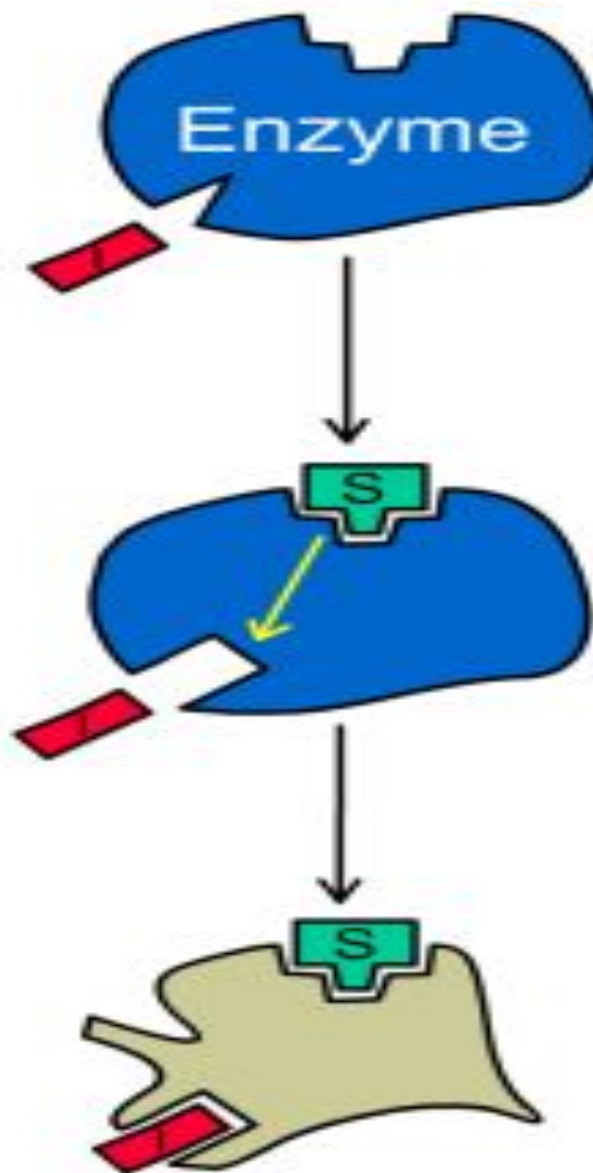


Гидрофобные участки
↑ места гидролиза соединений

Конкурентное ингибирование

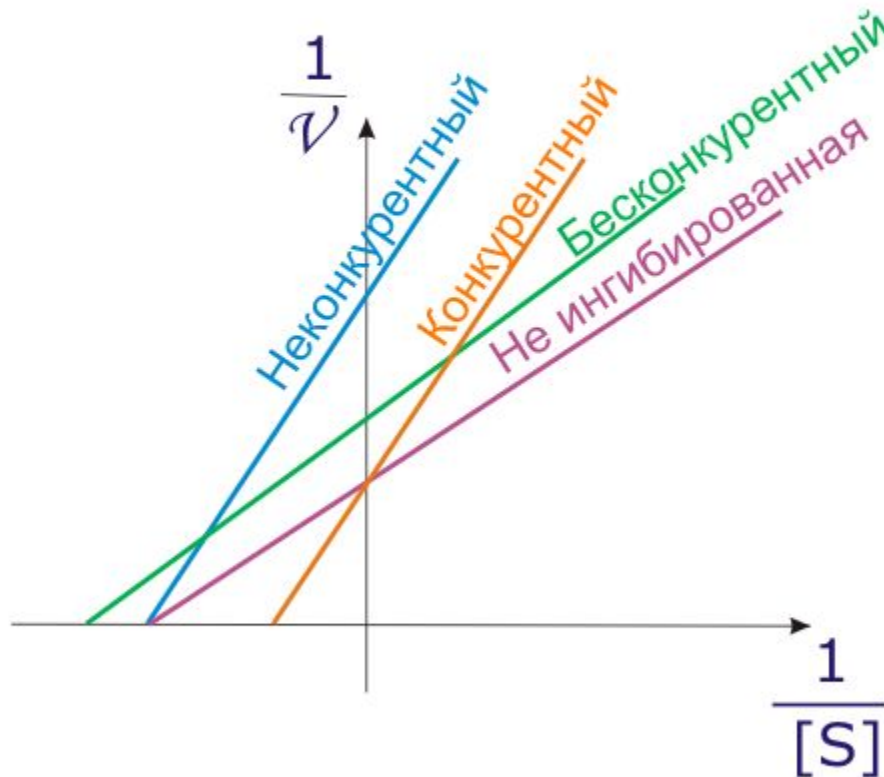


Бесконкурентное ингибирование





Графики Лайнуивера-Бэрка, показывающие действие конкурентных, неконкурентных и бесконкурентных ингибиторов на кинетические характеристики ферментативной реакции



■ не заингибированная ферментативная р-ция

■ конкурентное ингибирование

■ неконкурентное

■ бесконкурентное



Типы ингибирования и их характерные черты

типы ингибирования	взаимодействие фермент - ингибитор	влияние на			вид графика (Бриггса-Хольдейна)
		K_m	V_{max}	график Лайнуивера-Бэрка	
Конкурентное	$E + I \rightleftharpoons EI$	возрастает	нет	Наклон (slope) изменяется. Смещение вдоль оси constant (intercept, начальная ордината постоянная)	
Неконкурентное	$E + I \rightleftharpoons EI$ $ES + I \rightleftharpoons ESI$	нет	уменьш.	Наклон изменяется Intercept изменяется	
Бесконкурентное	$ES + I \rightleftharpoons ESI$	уменьш.	уменьш.	Наклон постоянен $\frac{V_{max}}{K_m}$ Intercept изменяется	

Обратимое конкурентное ингибирование ксантиноксидазы

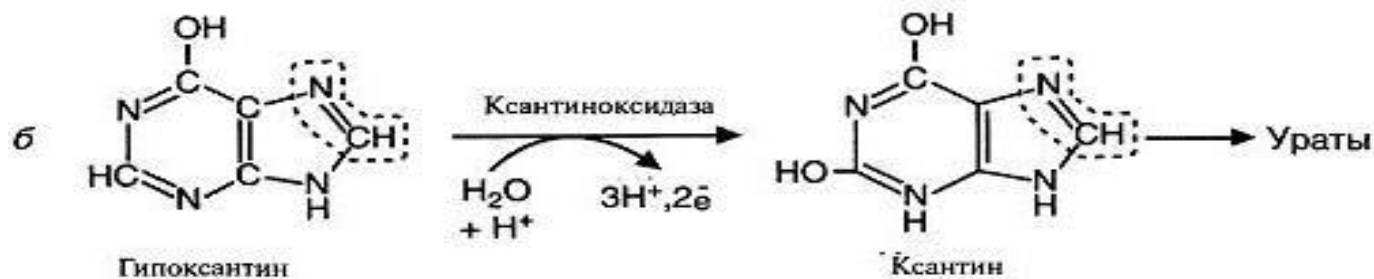
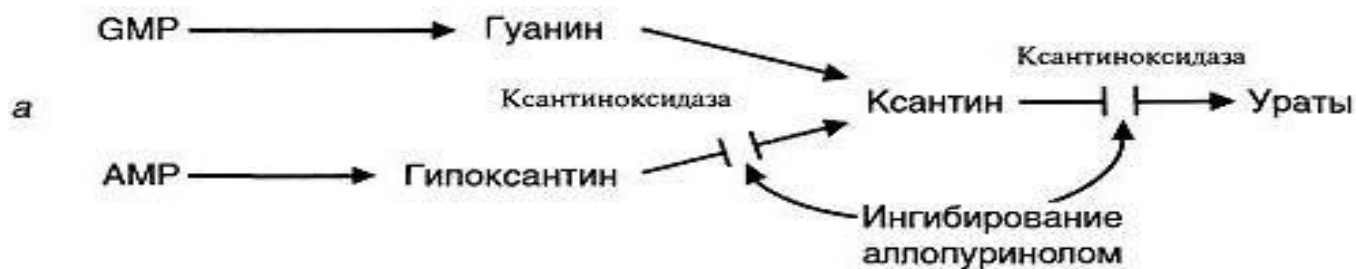
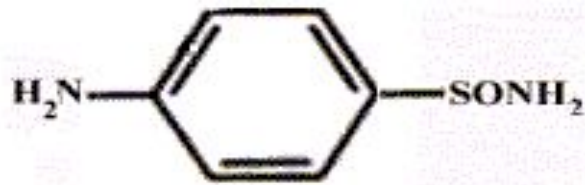


Рис. 2.20. Аллопуринол — конкурентный ингибитор ксантиноксидазы.

Использование сульфаниламидных препаратов



*Сульфаниламид -
конкурентный ингибитор*

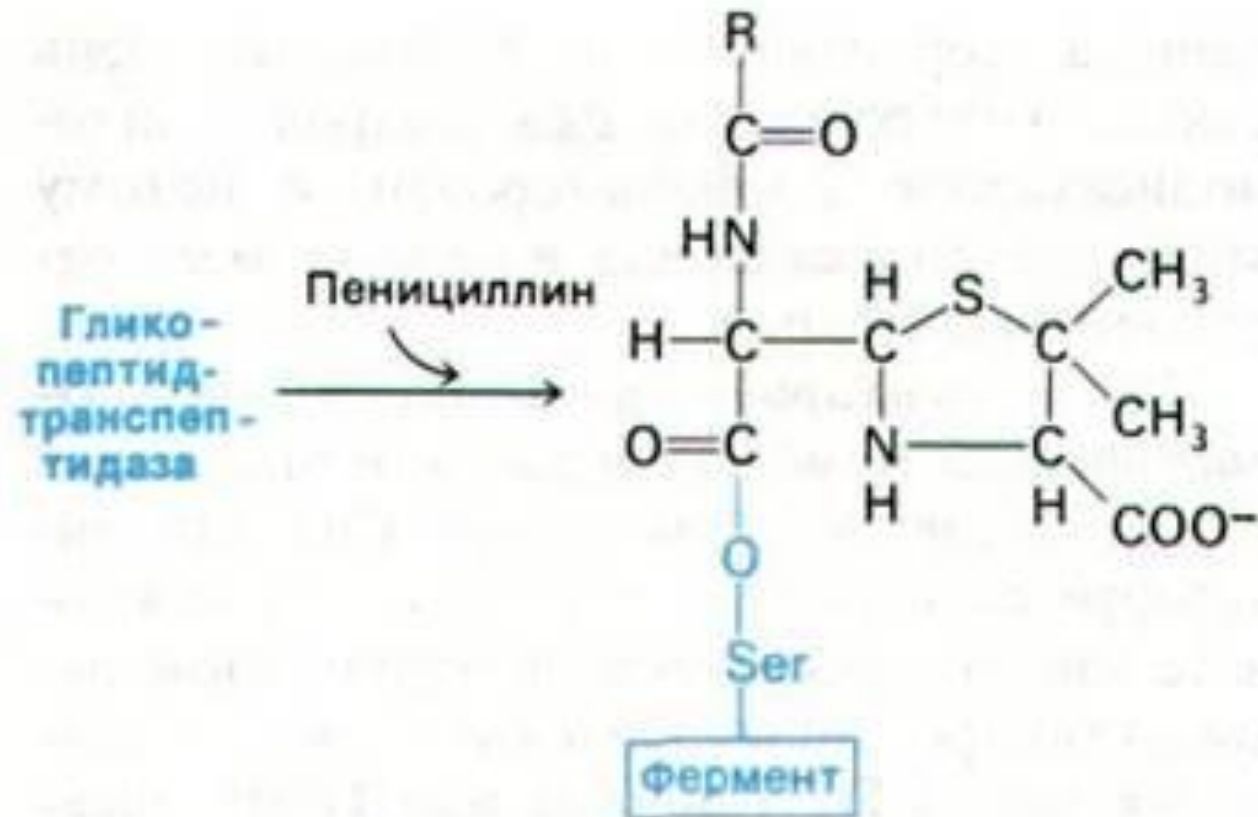
*Субстраты,
в том числе
п-аминобензойная
кислота*



*Фолиевая
кислота*

*H₄ - фолат
Кофермент*

Пенициллин- необратимый ингибитор транспептидазы



Пенициллиноил-ферментный комплекс
(лишенный ферментативной активности)

Примеры терапевтического применения ингибиторов ферментов

Ингибитор (лекарственный препарат)	Ингибируемый фермент	Эффект
▪ Аспирин	Циклооксигеназа	Антивоспалительный
▪ Аллопуринол	Ксантиноксидаза	Лечение подагры
▪ Каптоприл, моноприл	Моноаминоксидаза Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)	Антигипертензивный
▪ Диакарб	Карбоангидраза	Диуретический
▪ Но-шпа	Фософодиэстераза 4	Миотропный спазмолитический
▪ Контрикал	Трипсин, каллекреин	Лечение панкреатита
▪ Антикоагулянты непрямого действия, неодикумарин, фенилин	Карбоксилаза глутамата	Лечение тромбозов
▪ Фторурацил	Тимидилатсинтаза	Противоопухолевый



2004