

Обратимое

I связывается с **E**

нековалентными связями → **[IE]**

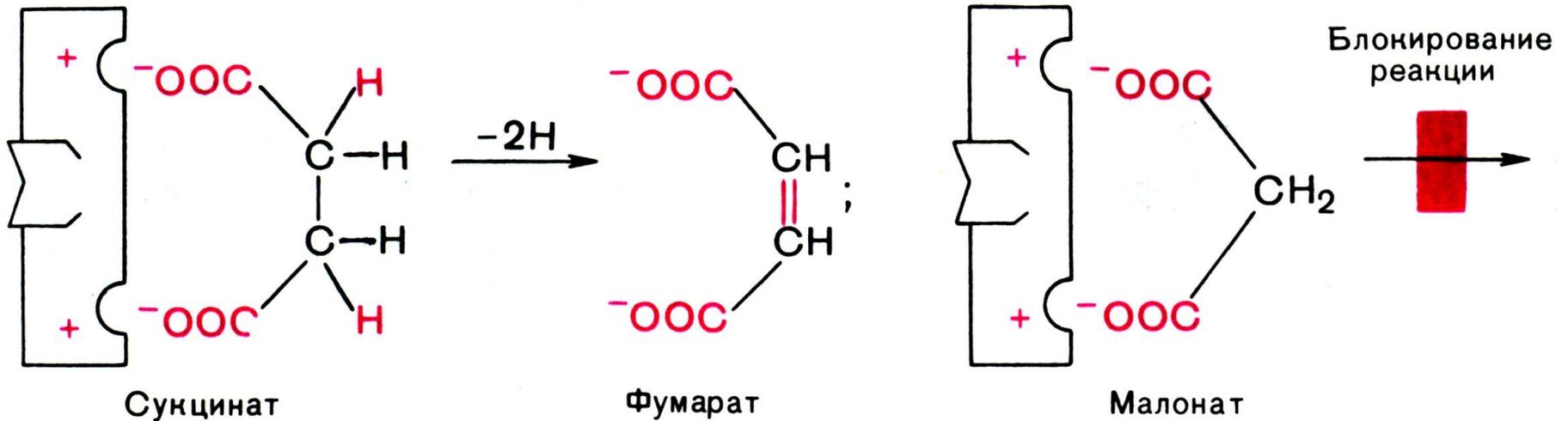
легко распадается, активность **E**

при этом восстанавливается

Конкурентное (изостерическое)

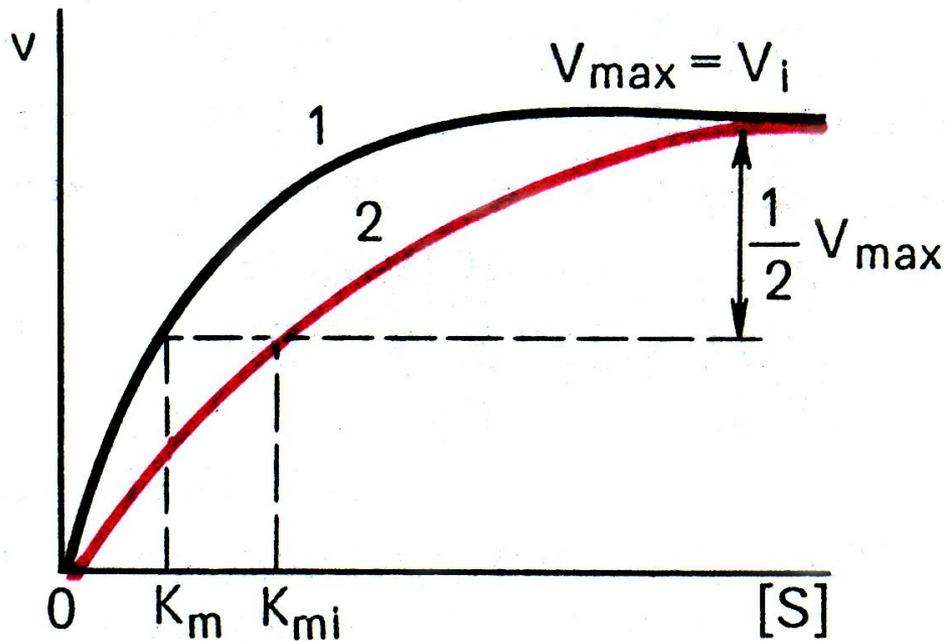
- **I** - структурный аналог **S**
- **I** связывается с активным центром **E** → между **I** и **S** возникает конкуренция за активный центр

Пример конкурентного ингибирования – торможение сукцинатдегидрогеназы малоновой кислотой

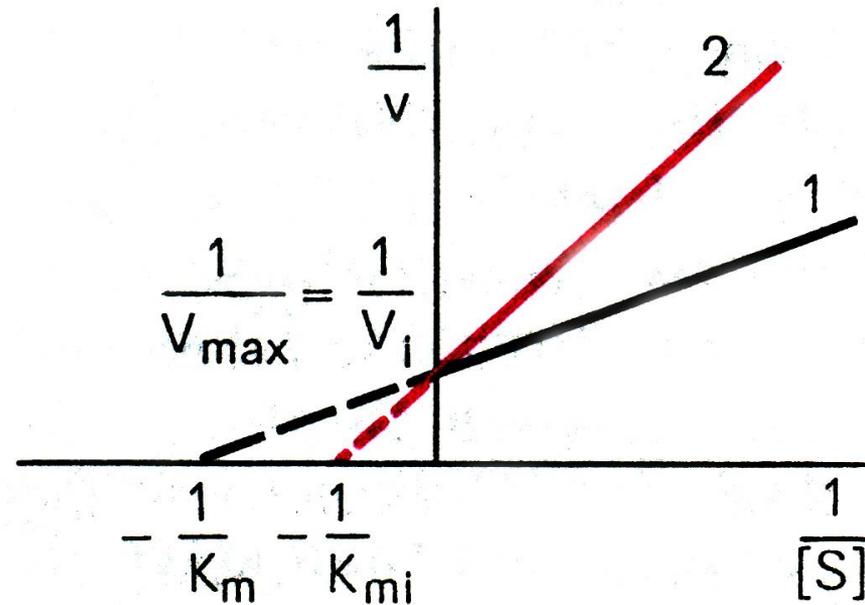


**Для устранения действия
конкурентного / необходимо
увеличить концентрацию S
или удалить /**

**Конкурентное ингибирование (1 – без I ,
2 – с I) графически выражается с
помощью кривой Михаэлиса (а)
и прямой Лайнуивера-Берка (б):**



а



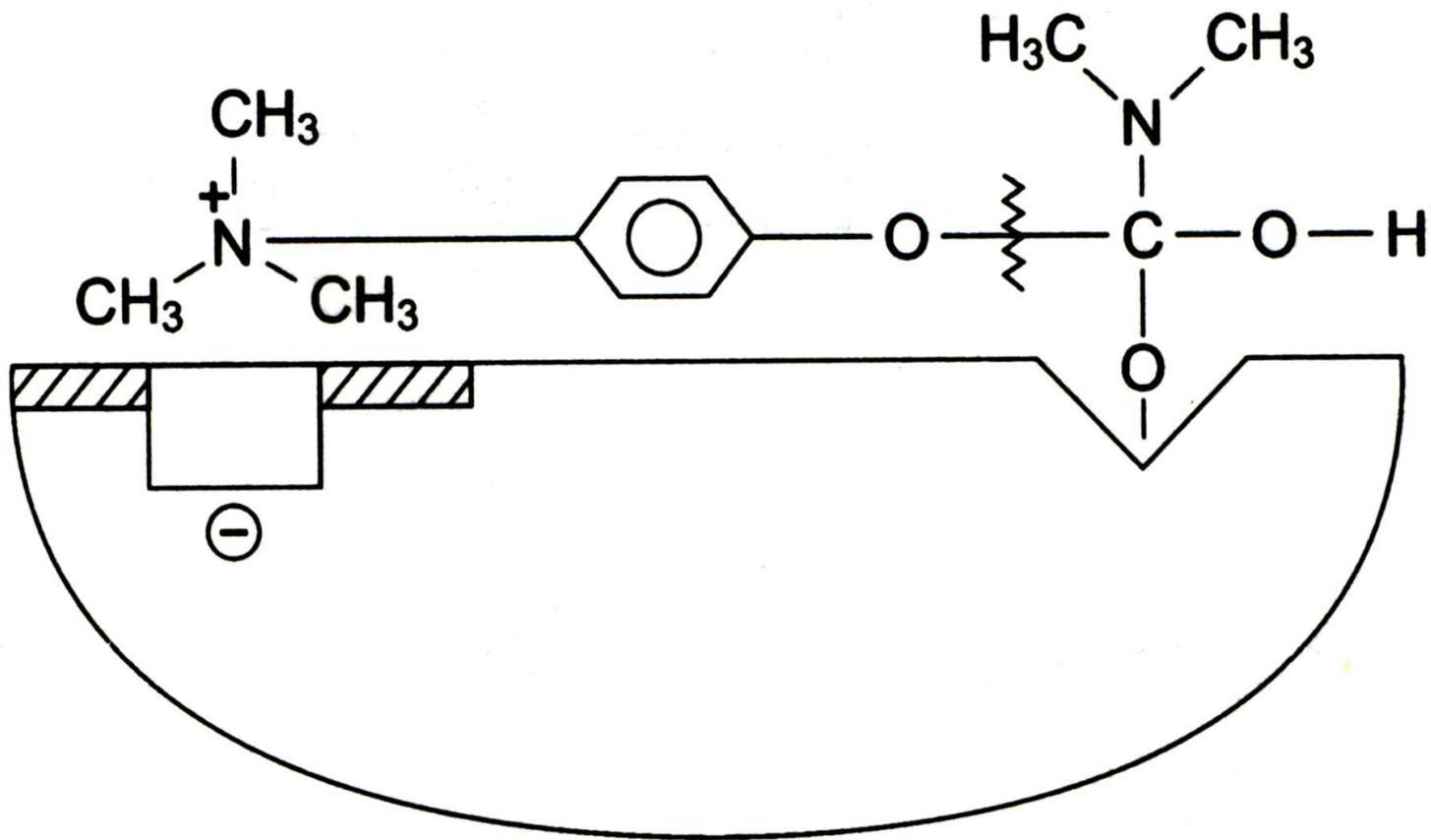
б

T.o.,

**в присутствии конкурентного /
V_{max} реакции не меняется, а
K_m увеличивается → сродство E к
S уменьшается.**

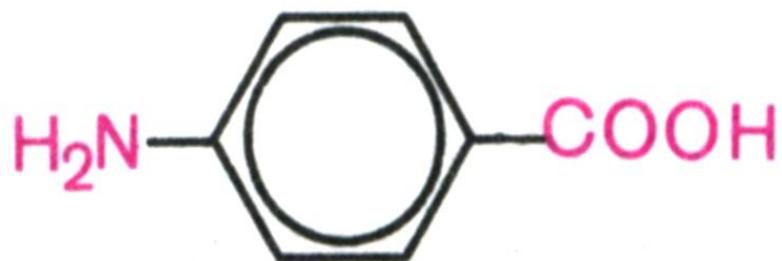
На принципе конкурентного ингибирования основано действие многих ЛВ, например, группа ацетилхолинэстеразных препаратов, являющихся конкурентными / АХЭ по отношению к S ацетилхолину:
прозерин, физостигмин, эндофоний, севин и др.

Присоединение конкурентного / прозерина в акт.ц. АХЭ

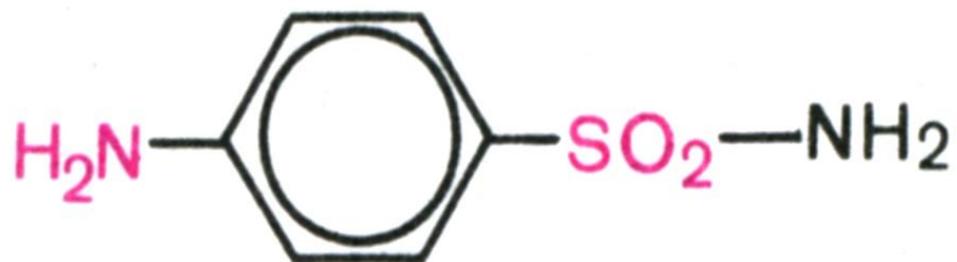


**Необратимо действуют
фосфоорганические препараты:
армин, нибуфин, хлорофос,
зарин, зоман, фосфорилируя
каталитический участок АХЭ**

Сульфаниламид – структурный аналог парааминобензойной кислоты



п -Аминобензой-
ная кислота



Сульфаниламид

Фолиевая кислота образуется в клетках бактерий, если они получают п-аминобензойную кислоту.

Сульфаниламиды ингибируют E, у которых при синтезе фолиевой кислоты используется п-аминобензойная кислота

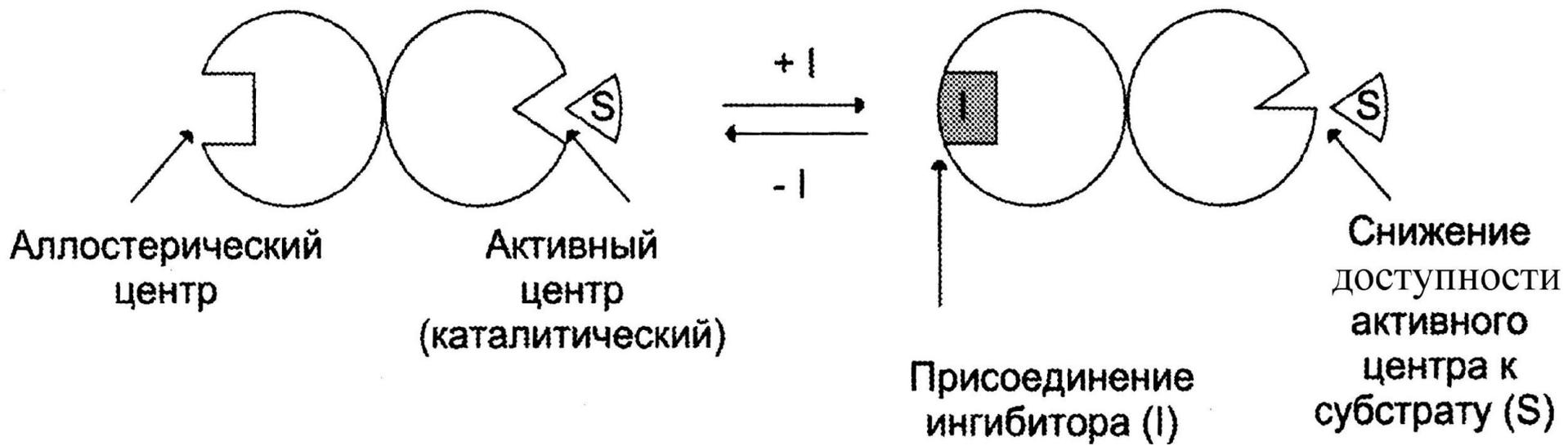
Эти E могут использовать в качестве S сульфаниламиды → синтезируется не фолиевая кислота, а ее аналог, не способный выполнять функции кофермента →

**→ в бактериальных клетках
возникает недостаток
фолиевой кислоты,
нарушаются все реакции, в
которых она участвует, и
размножение бактерий
становится невозможным**

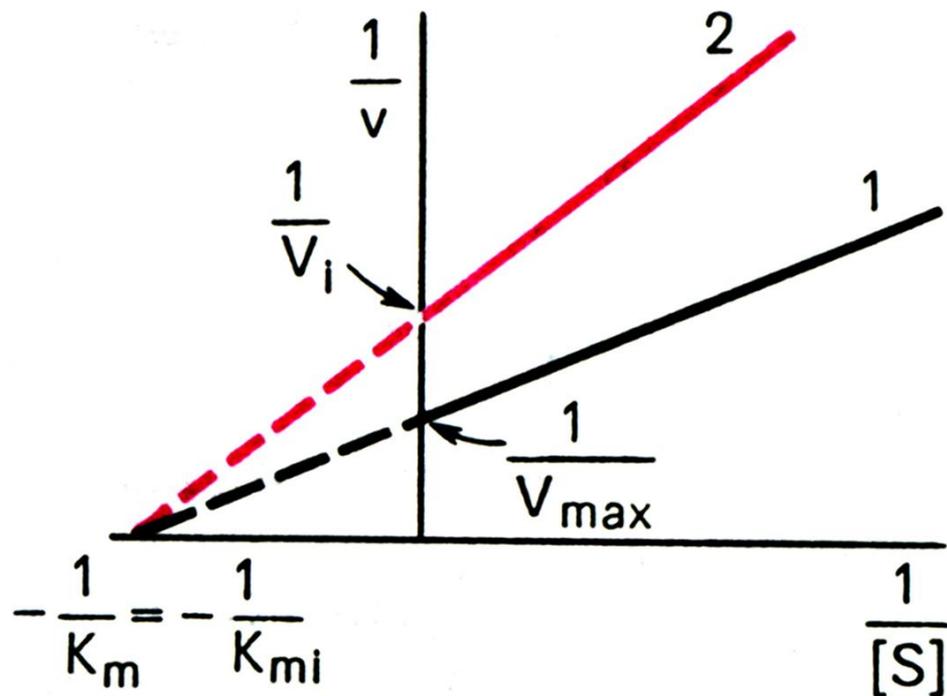
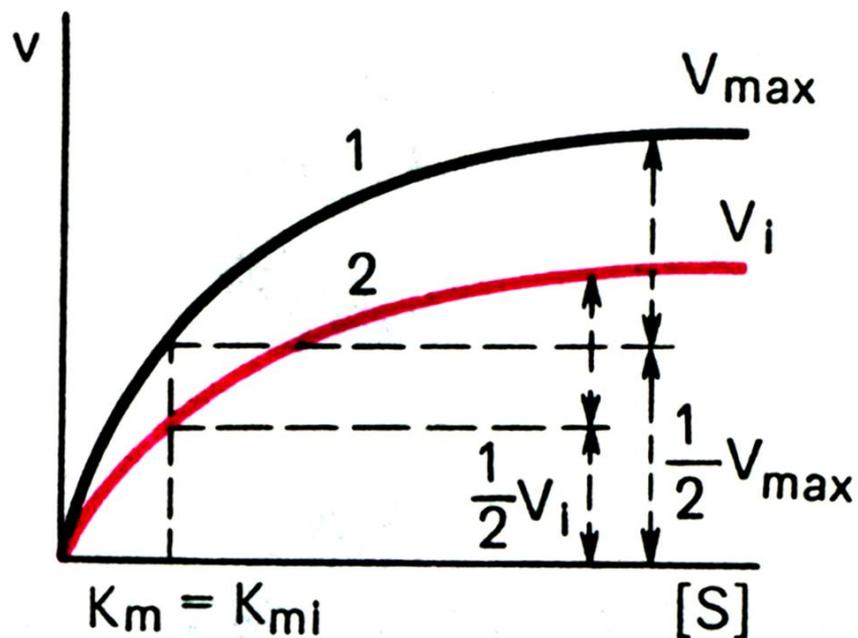
Неконкурентное (аллостерическое)

Это такое ингибирование, при котором I взаимодействует с E не в активном центре (A), а в аллостерическом (R).

Связывание I с R приводит к изменению конформации A и ↓ способности связываться с S.



Неконкурентное ингибирование (1 – без I , 2 – с I) графически выражается с помощью кривой Михаэлиса (а) и прямой Лайнуивера-Берка (б):

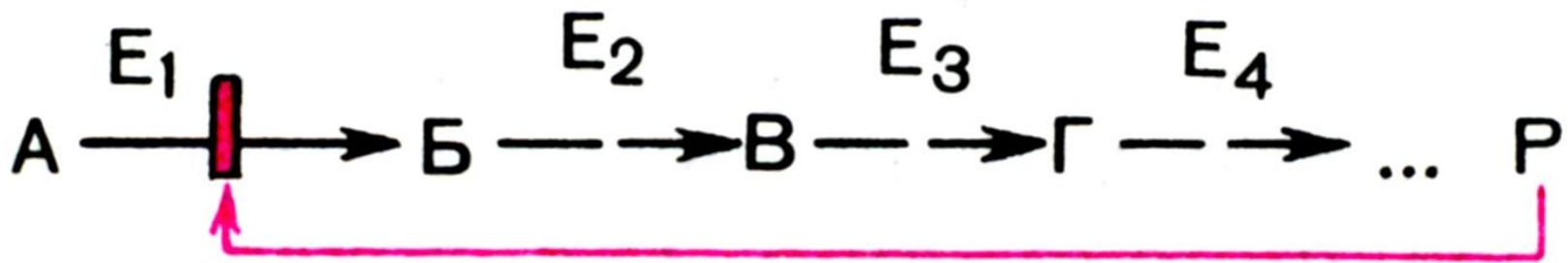


T.o.

**под действием неконкурентного /
 V_{max} уменьшается, а K_m не
изменяется → сродство E к S
остается без изменений**

В роли регуляторов V ферментативных реакций наиболее часто выступают: гормоны, медиаторы, ионы металлов, коферменты, различные метаболиты и т.д.

Ингибиторами аллостерических ферментов являются часто конечные продукты (P), а исходные (S) активаторами.



Активаторы ферментов

1. Ионы

K^+ , Na^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} ,
 Cl^- , SO_4^{2-} , PO_4^{3-} и др.

Механизм их действия:

- способствуют стабилизации А;
- участвуют в образовании мостика между Е и S.

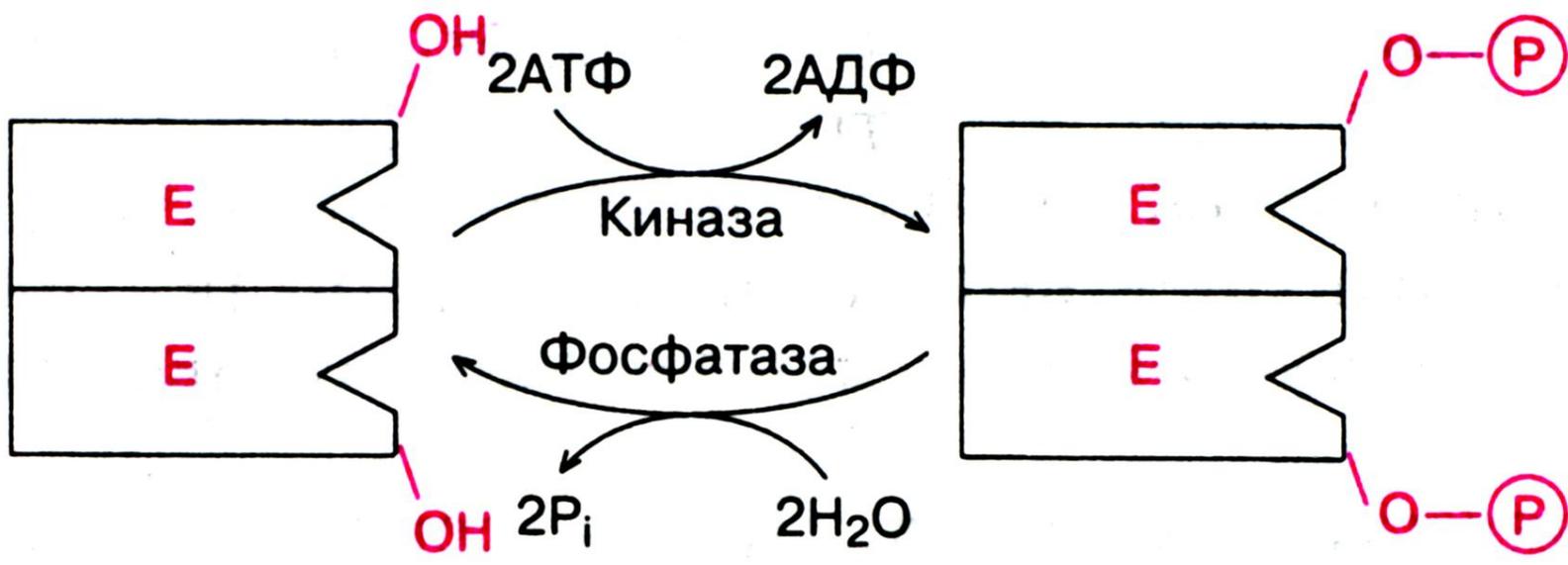
2. Специфические агенты (н-р, HCl) и другие ферменты

Регуляция сводится к превращению проферментов (неактивных предшественников E) в активные E под влиянием специфических агентов или других ферментов-протеиназ.

Н-р, пепсиноген превращается в пепсин в результате ограниченного протеолиза:

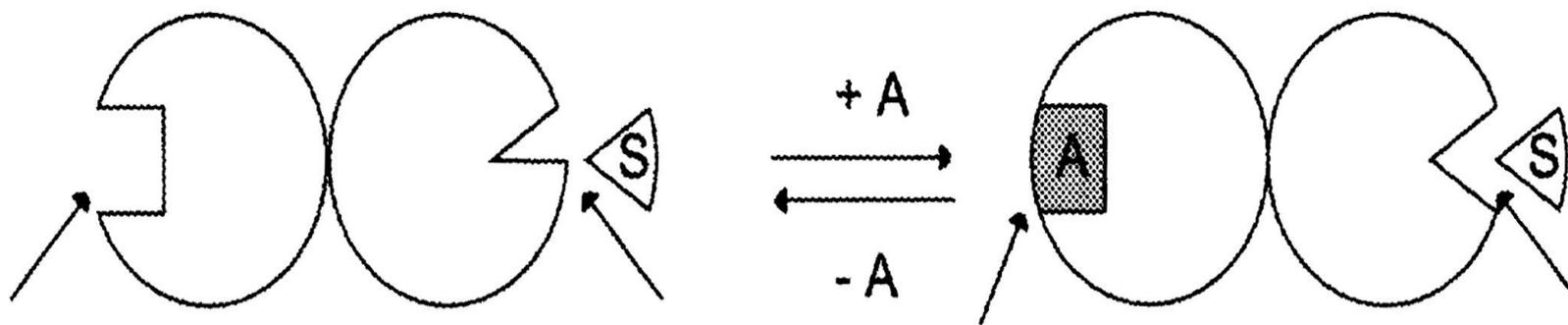
под действием HCl отщепляется пептид, который затрудняет доступ S к А профермента → E переходит в активную форму - пепсин, к-рый действуя на пепсиноген, делает то же самое, но с большей скоростью (аутокатализ).

- **Активность некоторых E может регулироваться с помощью химической модификации, н-р, путем фосфорилирования-дефосфорилирования:**



3. Аллостерические активаторы

Связываются с R , в результате чего конформация E изменяется т.о., что она оптимально соответствует структуре S



Аллостерический
центр

Активный
центр
(каталитический)

Присоединение
активатора (A)

Увеличение
средства
к субстрату (S)

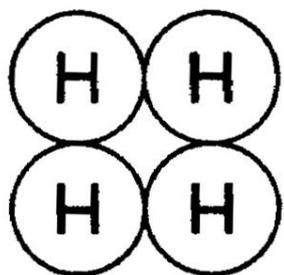
**4. Активаторы, способствующие
объединению неактивных
субъединиц E в активный
надмолекулярный комплекс,
имеющий четвертичную
структуру**

Изоферменты

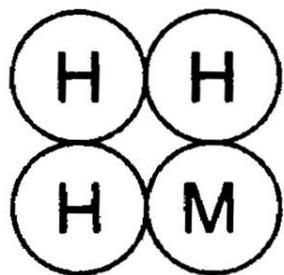
Это различные молекулярные формы одного и того же фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, отличающиеся вследствие генетических различий особенностями строения и физико-химическими свойствами (первичной структурой, электрофоретической подвижностью, K_m , локализацией в клетке).

Например, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) имеет четвертичную структуру, содержит 2 типа субъединиц М и Н (от heart - сердце). Путем комбинации этих двух субъединиц образуются 5 изоформ ЛДГ:

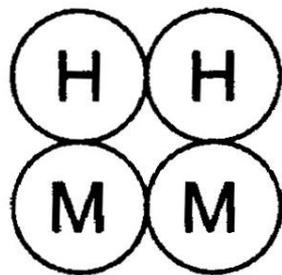
ЛДГ₁ – НННН (Н₄)
ЛДГ₂ – НННМ (Н₃М)
ЛДГ₃ – ННММ (Н₂М₂)
ЛДГ₄ – НМММ (НМ₃)
ЛДГ₅ – ММММ (М₄)



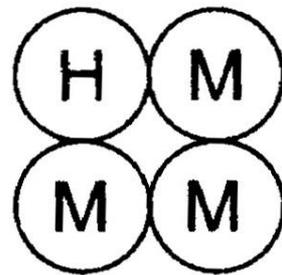
ЛДГ₁



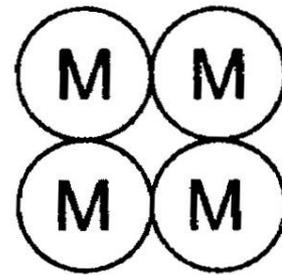
ЛДГ₂



ЛДГ₃

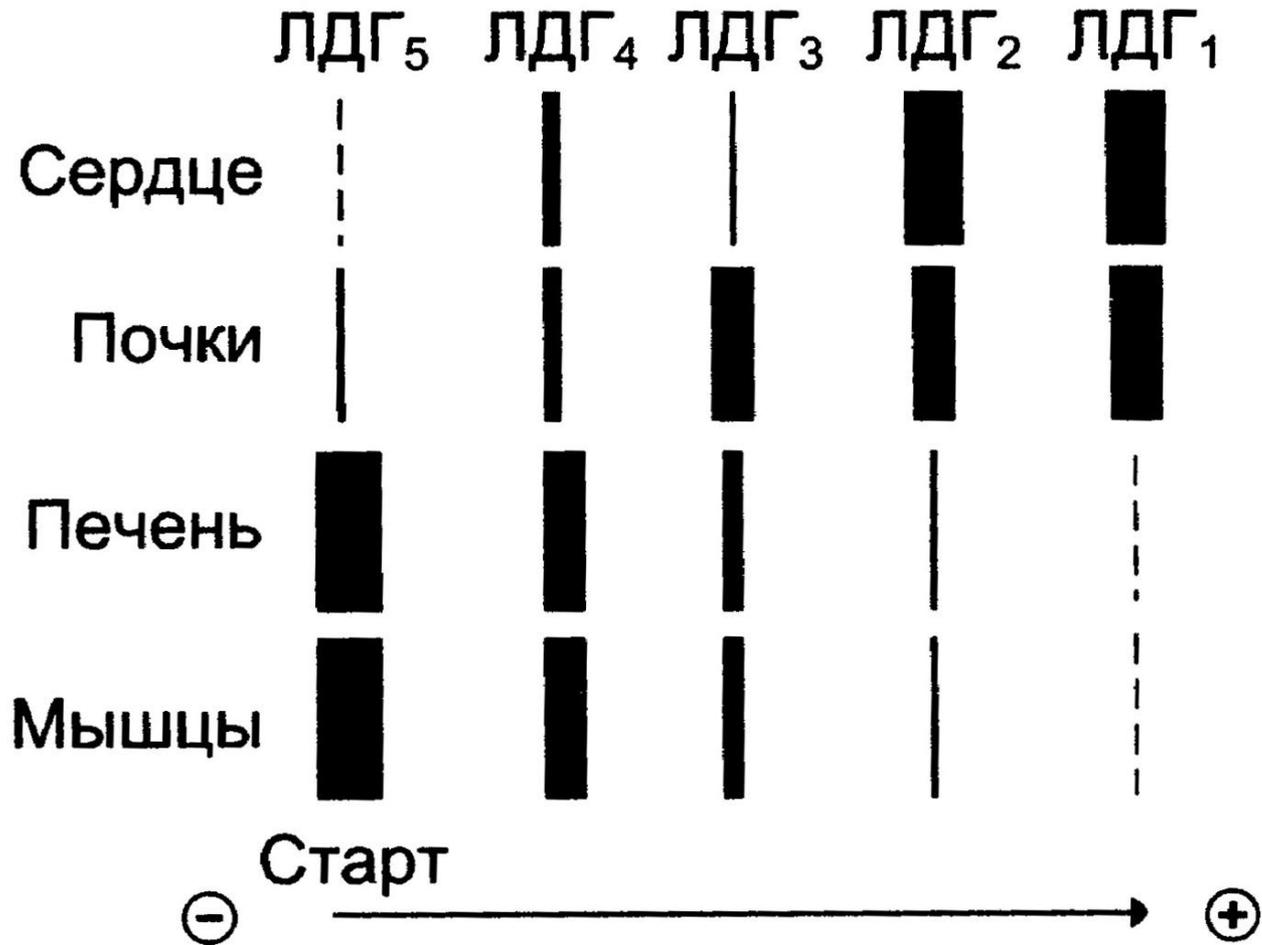


ЛДГ₄



ЛДГ₅

ЛДГ на электрофореграмме в различных органах



Мультиэнзимные комплексы (МЭК)

-

надмолекулярные ферментативные системы, состоящие из различных Е, катализирующих последовательные этапы одного метаболического пути. Отдельные компоненты этих комплексов связаны между собой и функционируют только совместно.

m.e.

**МЭК – это группа E,
катализирующая
последовательное
превращение S:**

A → B → C → D и т.д.

E_1 E_2 E_3

**Существует несколько видов
МЭК, в основе организации
которых лежит единство:**

1 – функциональное

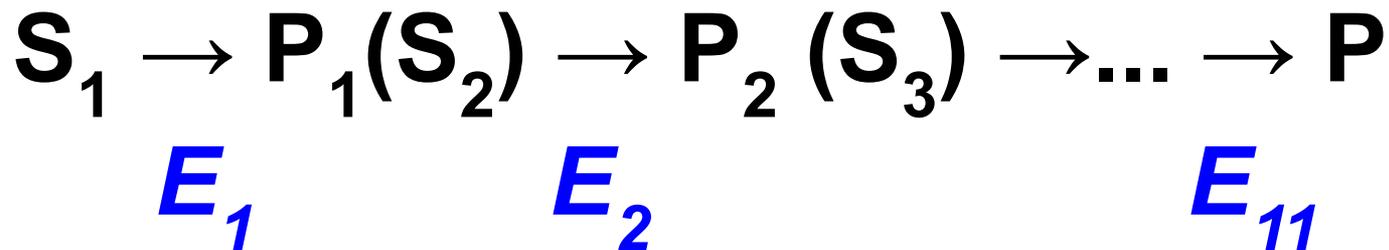
2 – структурно-функциональное

3 – смешанный тип

1

Отдельные E объединены в полиферментную систему.

Н-р, гликолиз:



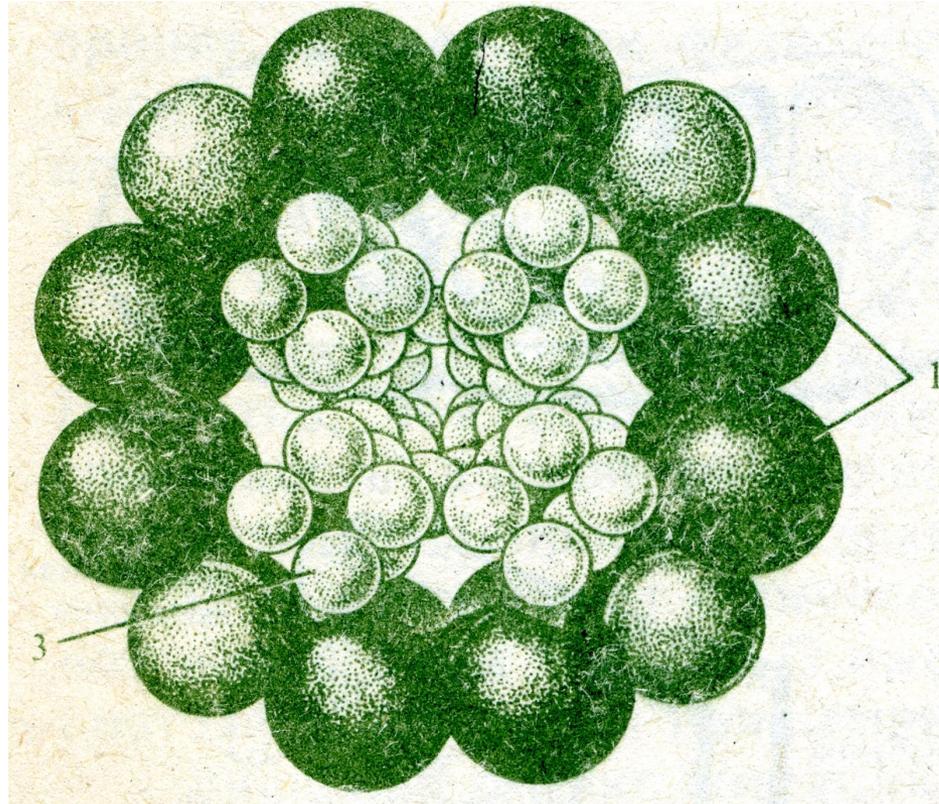
Каждая реакция катализируется отдельным E и каждый из P является S следующего E

2

Е образуют структурные системы с определенной функцией при помощи Е-Е взаимодействий.

Н-р, полиферментный комплекс – пируватдегидрогеназа, состоящий из 3-х Е и 5 коферментов, участвующих в окислении ПВК

Пируватдегидрогеназный комплекс



синтетаза высших жирных кислот,
состоящая из 7 структурно
связанных E, в целом
выполняющих общую функцию –
синтез жирных кислот.

3

Представляет комбинацию обоих типов организации. **Н-р,** **цикл Кребса**, в котором часть E объединена в α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс **(2)**, а другая часть соединена функционально **(1)**

Биологическое значение

Образуется «молекулярный конвейер», благодаря которому:

- значительно сокращается расстояние, на которое переносятся субстраты;**
- E работают более согласованно;**
- облегчается регуляция E;**
- значительно экономится энергия.**

Медицинская энзимология

- **Энзимопатология**
- **Энзимодиагностика**
- **Энзимотерапия**

- **Энзимопатология**

изучает наследственные или приобретенные дефекты ферментных систем – ***энзимопатии.***

Различают энзимопатии:

- ***1 – первичные (наследственные)***
- ***2 – вторичные (приобретенные), наблюдающиеся при всех болезнях***

Н-р, 1:

Фенилкетонурия – заболевание, при котором отсутствует **E** гидроксилаза, превращающая фенилаланин в тирозин. В результате накапливается фен и продукты его метаболизма, повреждающие нервную систему новорожденного ребенка → олигофрения (слабоумие)

- **Энзимодиагностика**

**заключается в постановке
диагноза заболевания на основе
определения активности Е в
биологических жидкостях**

Например:

**При инфаркте миокарда
увеличивается содержание
ферментов ЛДГ₁ и ЛДГ₂,
аспартатаминотрансферазы.**

**При вирусном гепатите
увеличивается содержание ЛДГ₄
и ЛДГ₅**

- **Энзимотерапия** – использование ферментов в качестве лекарственных средств. Имеет много ограничений вследствие высокой иммуногенности ферментов.

Имеет следующие направления:

- ***Заместительная терапия*** – использование ферментов в качестве лечебных препаратов в случае их недостаточности (пепсин, панкреатин)

- ***Использование в качестве дополнительных терапевтических средств***

(н-р, различные гидролитические ферменты для ускорения заживления ран – пепсин, трипсин, ДНК-азы, РНК-азы, гиалуронидазы)

Трудности в использовании ферментов:

- нестабильность**
- антигенные свойства**
- практически невозможность доставки к клеткам-мишеням**

- **Для увеличения стабильности Е их связывают с различными инертными носителями (целлюлоза, крахмал).**
- **Для снижения антигенных свойств используют микрокапсулы (н-р, липосомы), тени эритроцитов (эритроцитарные молекулы без содержимого)**

- **Для направленного действия E на мишень, на поверхности микрокапсулы прикрепляют векторную молекулу антитела, которое взаимодействует только со специфическим антигеном на поверхности клетки-мишени**

- **Ферменты широко используются для определения содержания различных веществ в биологических жидкостях**
Н-р, с помощью иммуноферментного анализа (ИФА)

ИФА

