

ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава РФ
Кафедра биохимии

Дисциплина: Биохимия

ЛЕКЦИЯ № 1

Введение в биохимию. Ферменты 1.

Лектор: Гаврилов И.В.
Факультет: лечебно-профилактический,
Курс: 2

Екатеринбург, 2015г

План лекции

- I. Биохимия – как наука. Предмет, цели и задачи биохимии.
- II. Метаболизм. Основные понятия. Виды метаболических реакций.
- III. Ферменты – природные катализаторы.
 1. Ферменты. Определение, химическая природа, физико-химические свойства, биологическое значение.
 2. Сравнение ферментов и неорганических катализаторов
 3. Строение ферментов

I.

БИОХИМИЯ

Биохимия – наука, изучающая вещества, входящие в состав живых организмов, их превращения, а также взаимосвязь этих превращений с деятельностью органов и тканей

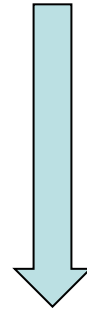
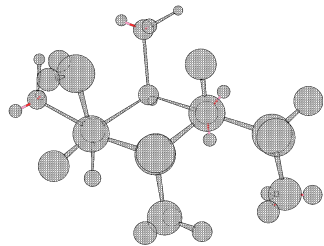
Биохимия – молодая наука, около ста лет назад она возникла на стыке физиологии и органической химии.

Термин **биохимия** ввел в 1903г молодой немецкий биохимик Карл Нейберг (1877-1956).

Биохимия как наука делится на:

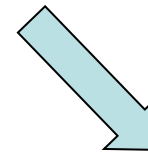
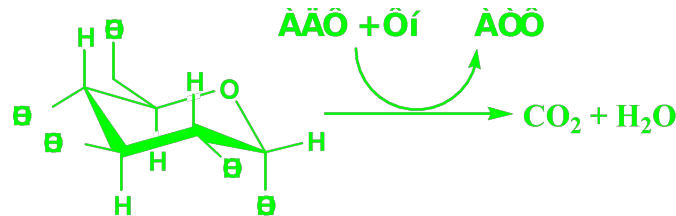
Статическую

анализирует структуру
и химический состав
организмов



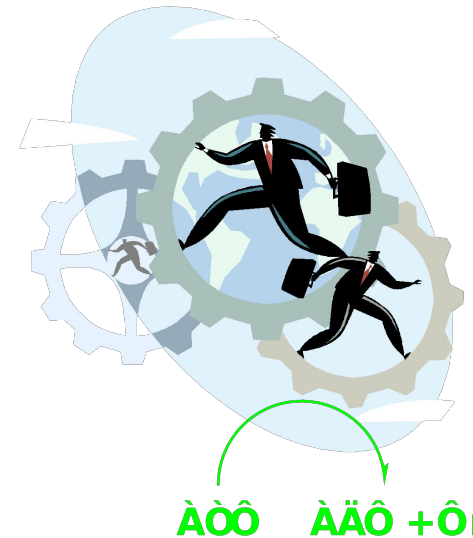
Динамическую

изучает обмен веществ
и энергии в организме



Функциональную

исследует взаимодействие
химических процессов
с биологическими и
физиологическими
функциями



По объектам исследования, биохимия делится на:

- ✓ биохимию человека и животных;
- ✓ биохимию растений;
- ✓ биохимию микроорганизмов;
- ✓ биохимию вирусов

Мы с вами будем заниматься медицинской биохимией,
одним из разделов биохимии человека и животных

Объектом медицинской биохимии является человек

Целью курса медицинской биохимии является изучение:

- ✓ молекулярных основ физиологических функций человека;
- ✓ молекулярных механизмов патогенеза болезней;
- ✓ биохимических основ предупреждения и лечения болезней;
- ✓ биохимических методов диагностики болезней и контроля эффективности лечения (клиническая биохимия)

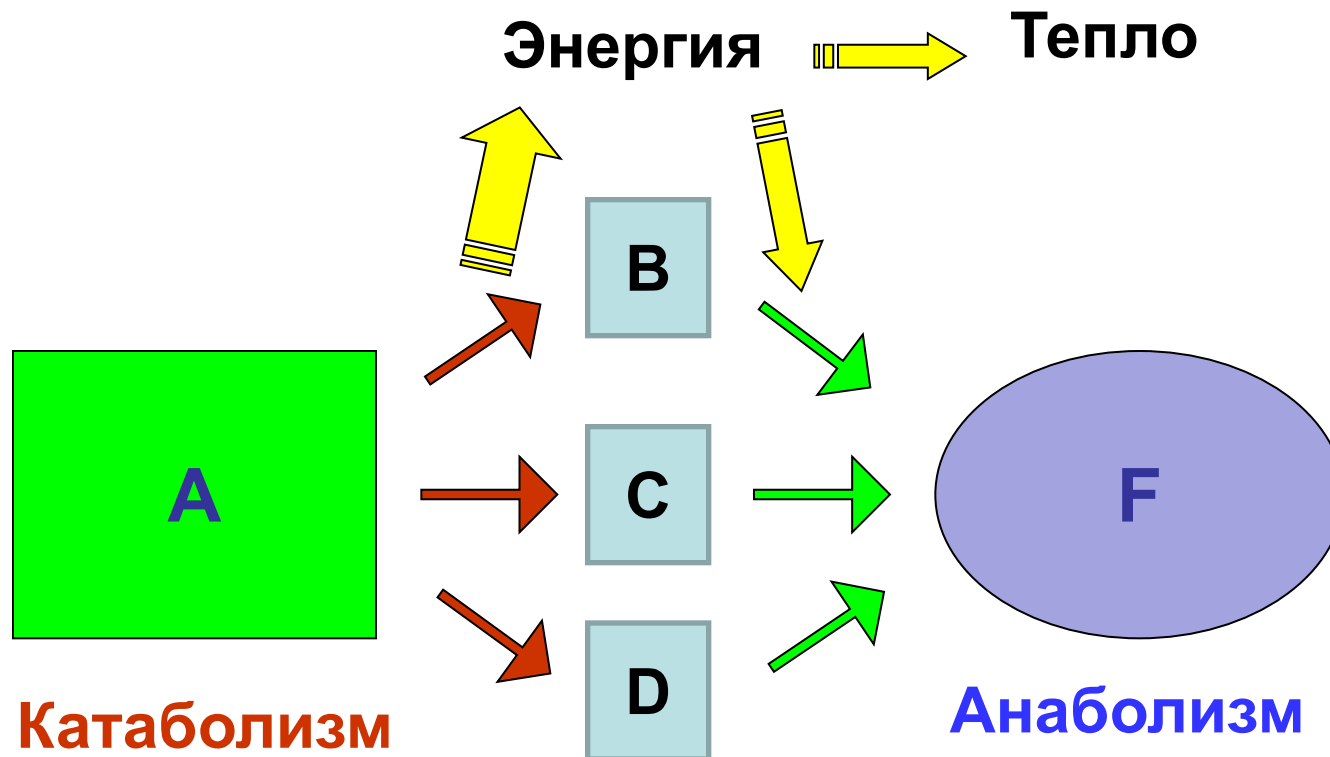
Задачи курса медицинской биохимии:

- ✓ изучить теоретический материал;
- ✓ получить практический навык биохимических исследований;
- ✓ научиться интерпретировать результаты биохимических исследований

II. Метаболизм

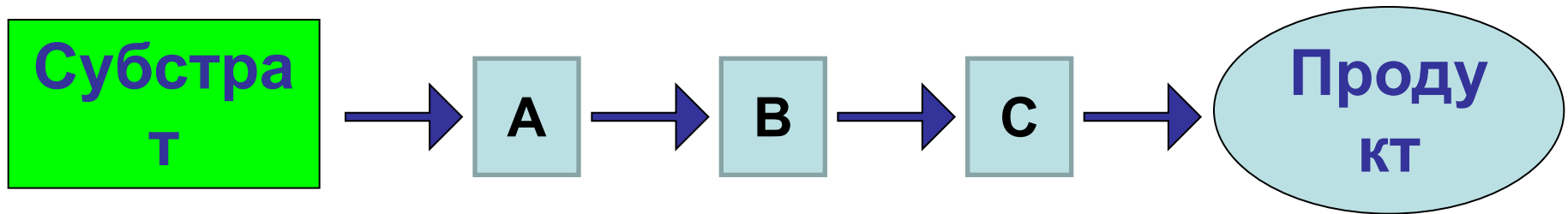
В основе жизнедеятельности любого организма лежат химические процессы.

Метаболизм (обмен веществ) – совокупность всех реакций, протекающих в живом организме



Органические соединения имеют сложную структуру и синтезируются только в ходе нескольких последовательных реакций

Последовательность реакций, в результате которых субстрат превращается в продукт называется **метаболический путь**



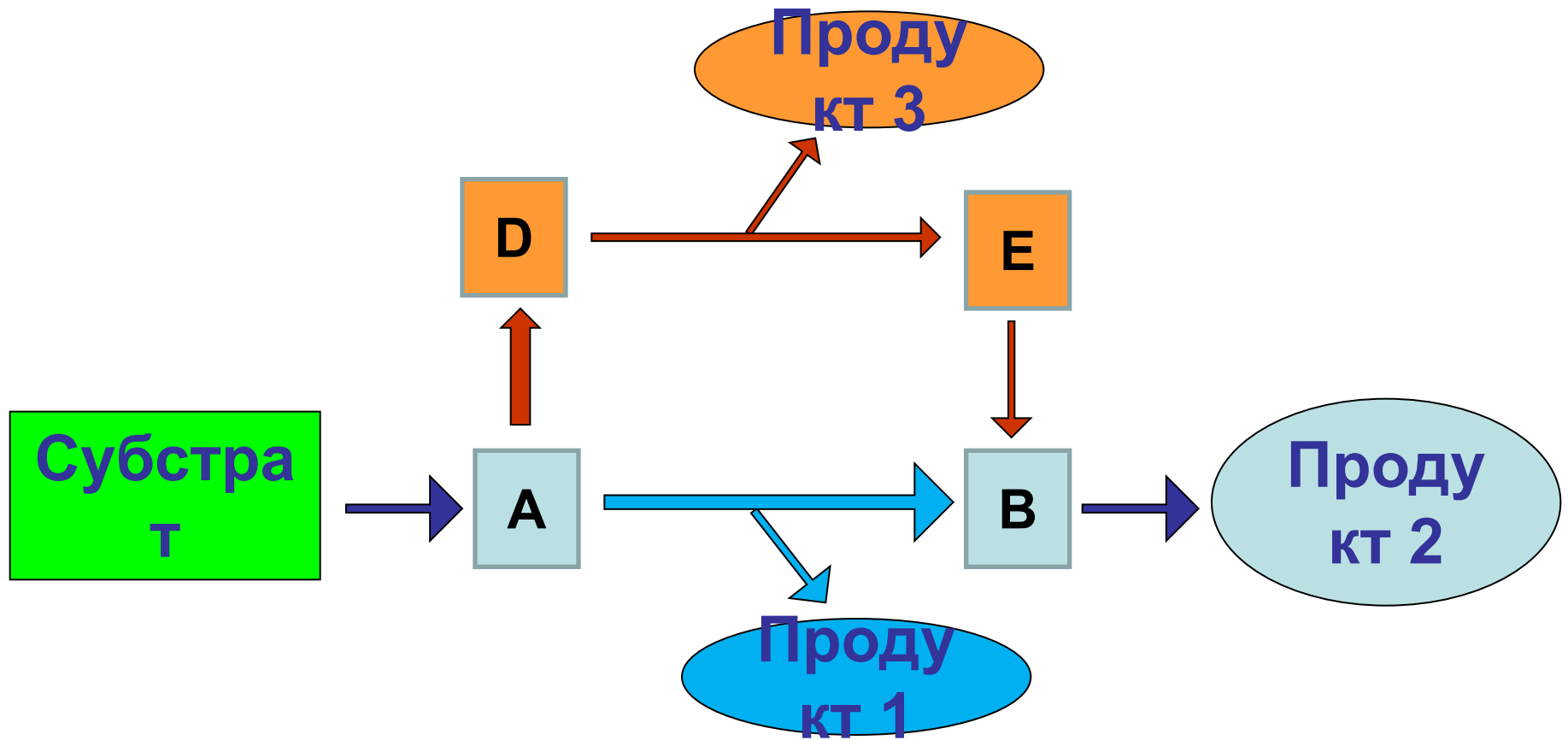
Пример метаболического пути: Гликолиз

Метаболиты – вещества, участвующие в метаболических процессах (субстраты, А, В, С, продукты)

Субстрат – вещество, которое вступает в химическую реакцию

Продукт – вещество, которое образуется в ходе химической реакции

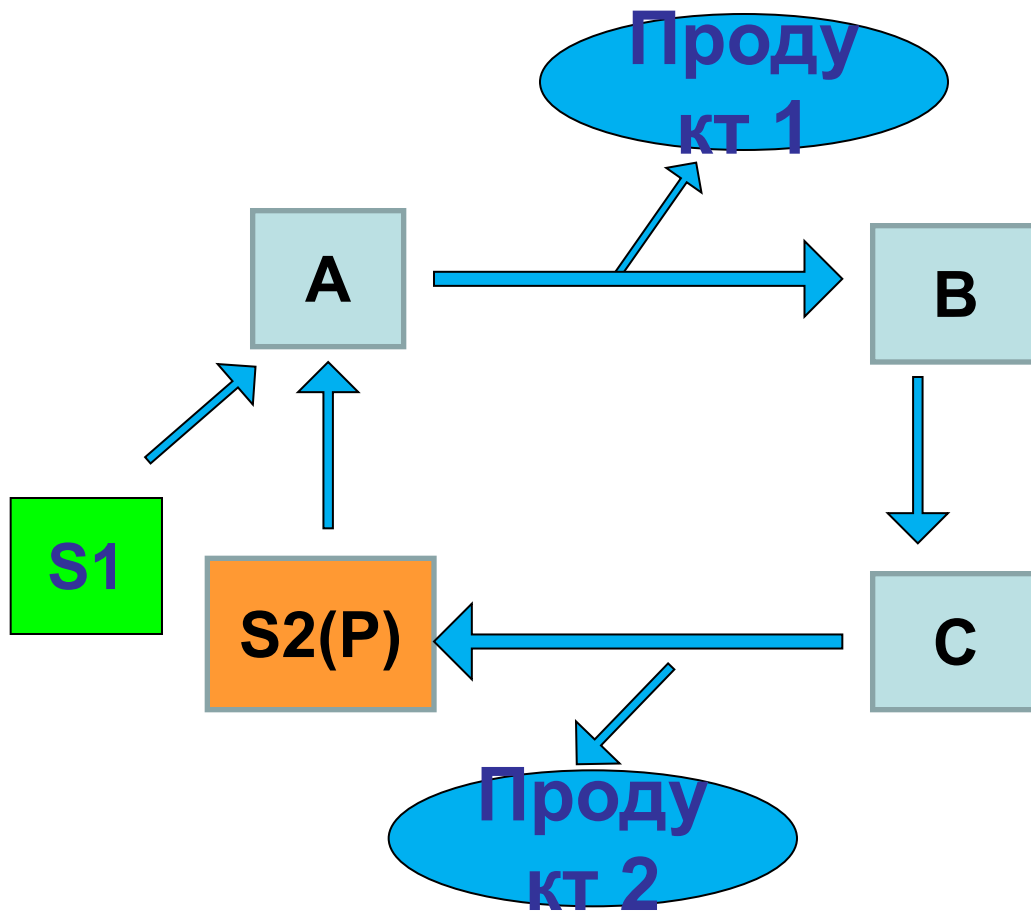
Последовательность реакций, идущие в обход основного метаболического пути называется **метаболическим шунтом**



Примеры метаболических шунтов:

1. пентозофосфатный шунт,
2. 2,3-дифосфоглицератный шунт

Последовательность реакций, в ходе которых образующийся продукт, является одновременно и субстратом данных реакций называется **метаболическим циклом**



Примеры метаболических циклов:

1. Цикл Кребса,
2. Орнитиновый цикл
3. Цикл β -окисления жирной кислот
4. Глюкозо-лактатный цикл,
5. Глюкозо-аланиновый цикл

III. Ферменты

Определение и химическая природа

Практически все реакции в живом организме протекают с участием природных биокатализаторов – ферментов (энзимов)

Ферменты – биологические катализаторы белковой природы

К 2013 году было описано более 5000 разных ферментов

Физико-химические свойства

Являясь веществами белкой природы, ферменты обладают всеми свойствами белков

Биологическая роль

Биологическая роль ферментов заключается в том, что они катализируют контролируемое протекание всех метаболических процессов в организме

Особенности действия ферментов

1. Ускоряют только термодинамически возможные реакции
2. Не изменяют состояние равновесия реакций, а только ускоряют его достижение
3. реакции ускоряют значительно, в 10^8 - 10^{14} раз
4. В реакциях не расходуются
5. Действуют в малых количествах
6. Чувствительны к активаторам и ингибиторам.
7. Активность ферментов регулируется специфическими и неспецифическими факторами
8. Ферменты действуют только в мягких условиях ($t = 36$ - 37°C , $\text{pH} \sim 7,4$, атмосферное давление)
9. Обладают широким диапазоном действия, катализируют большинство реакций в организме
10. Для ферментов характерна высокая специфичность

субстратная специфичность:

- абсолютная (1 фермент - 1 субстрат),
 - групповая (1 фермент – несколько похожих субстратов),
 - стереоспецифичность (ферменты работают с субстратами L или D).
- **каталитическая специфичность** (ферменты катализируют реакции одного из типов химических реакций)

Строение ферментов

Ферменты – глобулярные белки, содержащие активный центр

1. Активный центр – это часть молекулы фермента, которая специфически взаимодействует с субстратом и принимает непосредственное участие в катализе

Активный центр, как правило, находится в нише (кармане)

1. Активный центр



а). Субстратный участок
(контактная площадка)

Содержит, не менее трех точек для связывания субстрата, благодаря чему молекула субстрата присоединяется к активному центру единственно возможным способом, что обеспечивает **субстратную специфичность фермента**

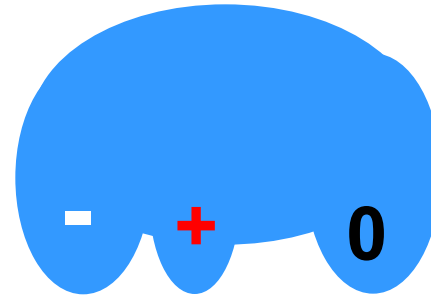


б). Каталитический центр

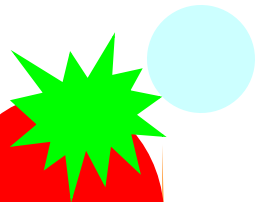
Особенность строения каталитического центра дает возможность ферменту катализировать реакцию с помощью определенного механизма катализа: кислотного-основного, электрофильного, нуклеофильного и т.д.

Т.о. каталитический центр обеспечивает выбор пути химического превращения и **каталитическую специфичность фермента**

Субстрат



Продукт



Фермент



Ферменты характеризуются наличием специфических центров катализа

2. Алостерический центр

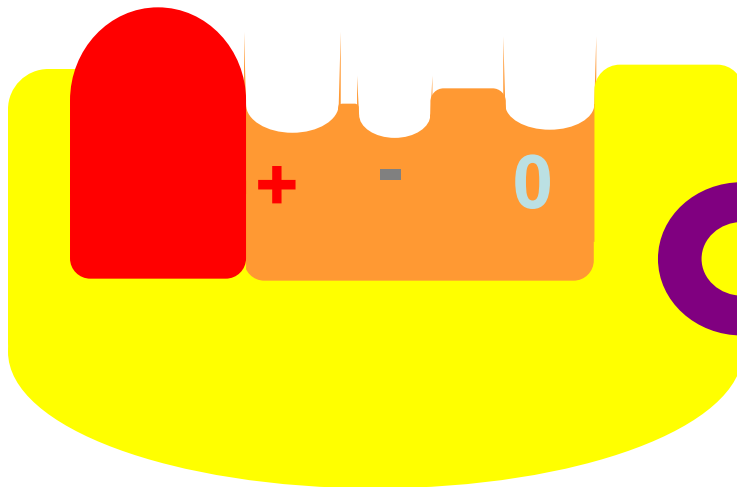
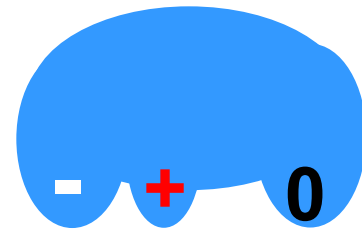
У группы регуляторных ферментов есть алостерические центры, которые находятся за пределами активного центра

К алостерическому центру могут присоединяться "+" модуляторы (активаторы), увеличивающие активность ферментов. Алостерический центр и контактная площадка устроены аналогично



2. Аллостерический центр

Также к аллостерическому центру могут присоединяться "-" модуляторы (ингибиторы), угнетающие активность ферментов.



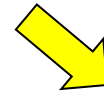
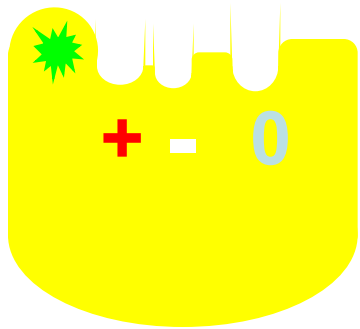
Ингибитор

По составу ферменты делятся на:



Простые

Состоят только
из аминокислот



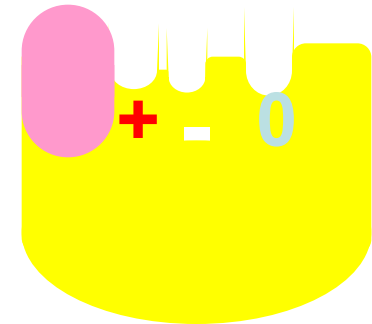
Сложные

Состоят из:

1. Аминокислот;
2. Металлов
3. Органических веществ небелковой природы

Простетическая группа

Апофермент



- Белковую часть (из аминокислот) сложного фермента называют **апоферментом**
- Небелковую часть сложного фермента называют **простетической группой**

Простетическая группа прочно связана с апоферментом. В сложном ферменте простетическая группа может быть представлена:

- **Металлами (кофакторы)**
- **органическими веществами небелковой природы (коферменты)**

Коферментами называют органические вещества небелковой природы, которые участвуют в катализе в составе каталитического участка активного центра.

Каталитически активную форму сложного белка называют **холоферментом**

Холофермент = Апофермент + Кофермент

В качестве коферментов функционируют:

- Гемы;
- Нуклеотиды;
- коэнзим Q;
- ФАФС;
- SAM;
- Глутатион;
- Производные водорастворимых витаминов:

| Витамины | Активация | Коферменты |
|------------------------------|-----------|--------------------------------------|
| PP (никотиновая кислота) | → | НАД ⁺ , НАДФ ⁺ |
| B ₁ (тиамин) | → | Тиаминпирофосфат |
| B ₂ (рибофлавин) | → | ФАД, ФМН |
| B ₆ (пиридоксаль) | → | Пиридоксальфосфат |
| B ₁₂ | → | Кобаламины |

Косубстрат - кофермент, который присоединен к белковой части слабыми нековалентными связями.

Косубстрат присоединяется к ферменту в момент реакции:
Это, например, НАД⁺, НАДФ⁺.



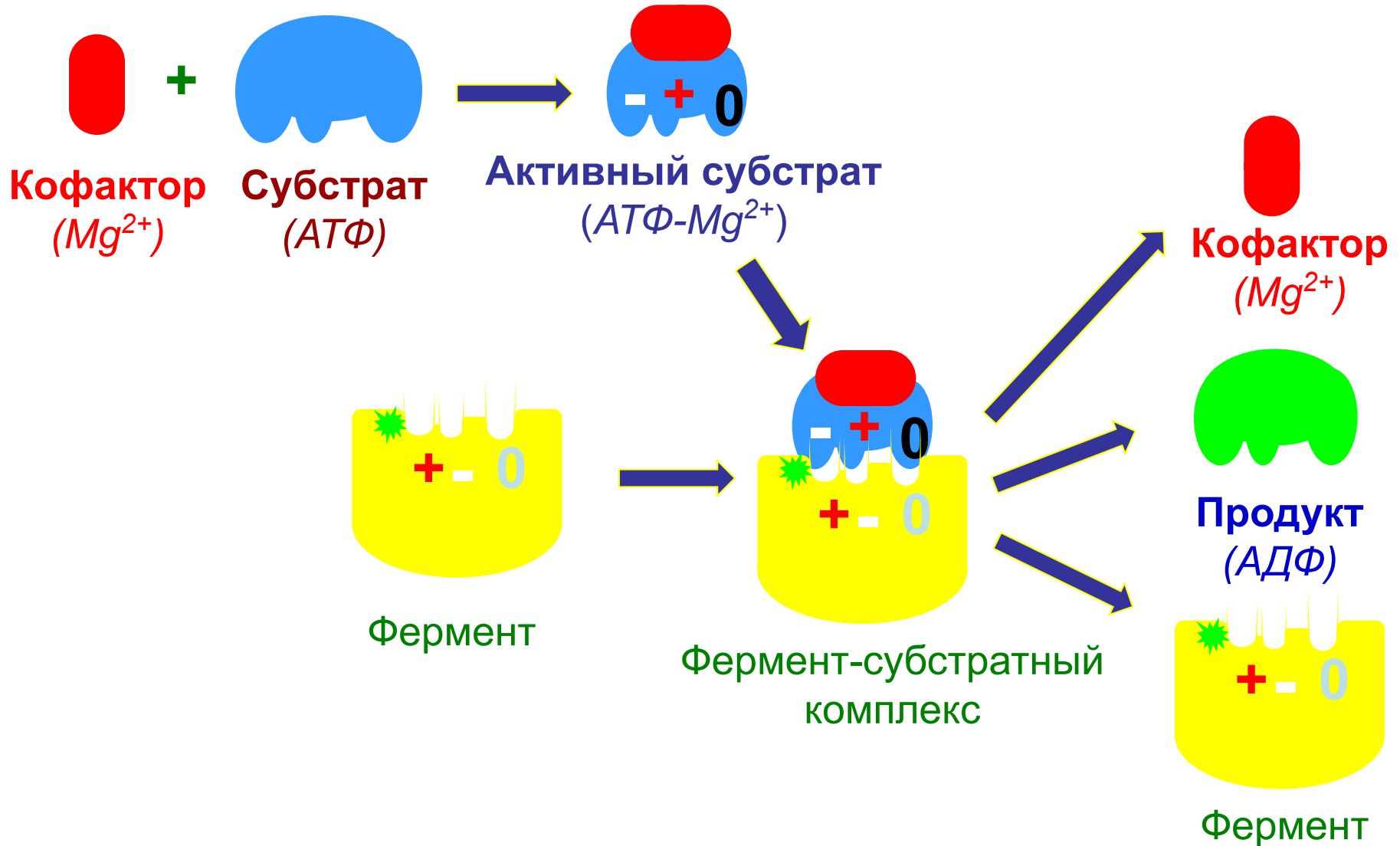
Кофакторы – это ионы металлов, необходимые для проявления каталитической активности многих ферментов

В качестве кофакторов выступают ионы калия, магния, кальция, цинка, меди, железа и т.д.

Роль кофакторов разнообразна, они:

- ✓ стабилизируют молекулы субстрата;
- ✓ стабилизируют активный центр фермента,
- ✓ стабилизируют третичную и четвертичную структуру фермента;
- ✓ обеспечивают связывание субстрата;
- ✓ обеспечивают катализ.

Например, АТФ присоединяется к киназам только вместе с Mg^{2+}



Локализация и компартиментализация ферментов в клетке и тканях

По локализации в организме ферменты делятся:



**Общие ферменты
(универсальные)**



**Органоспецифические
ферменты**

По локализации в клетке ферменты делятся:



**Органеллонеспецифические
ферменты**



**Органеллоспецифические
ферменты**

Креатинкиназы, аминотрансферазы и тд.

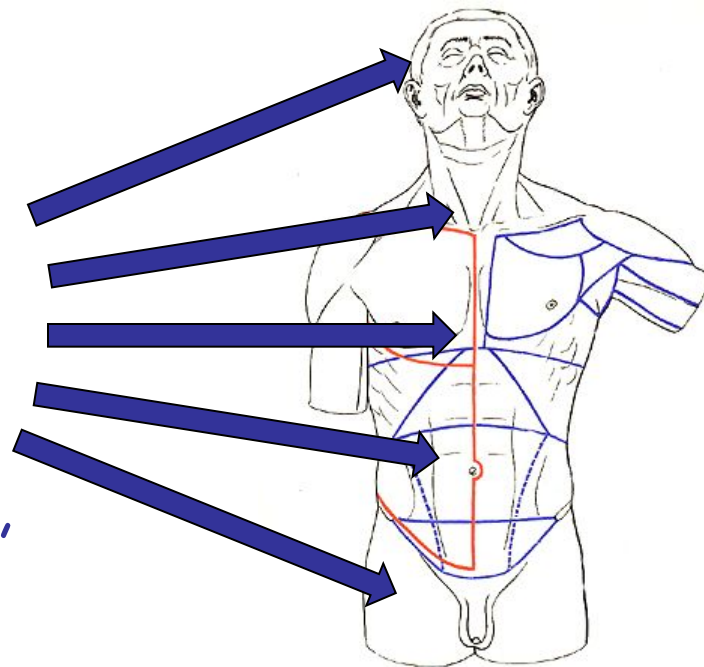
Ферменты гликолиза, рибосомы и т.д.

1. Общие ферменты (универсальные)

Обнаруживаются практически во всех клетках, обеспечивают основные процессы жизнедеятельности клетки:

- ✓ Синтез и использование АТФ;
- ✓ метаболизм белков, нуклеиновых кислот, липидов, углеводов и других органических веществ;
- ✓ создание электрохимического потенциала;
- ✓ движение и т.д.

Ферменты:
гликолиза,
цикла Кребса,
окислительного
фосфорилирования,
ПФШ и т.д.

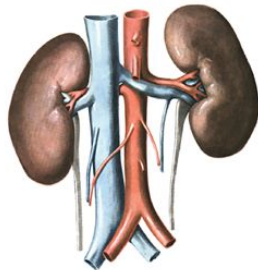


2. Органоспецифические ферменты

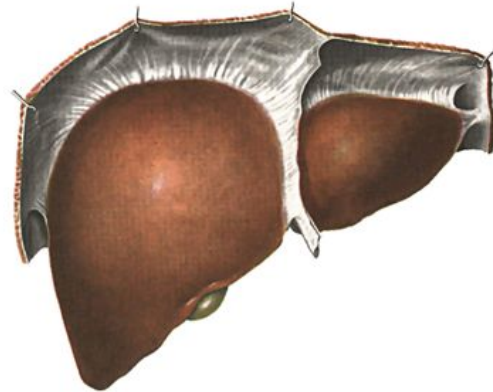
свойственны только определенному органу или ткани
(или группе органов и тканей)



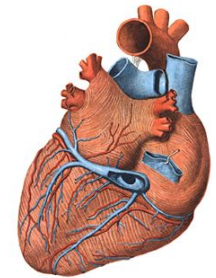
Костная ткань
Щелочная
фосфатаза



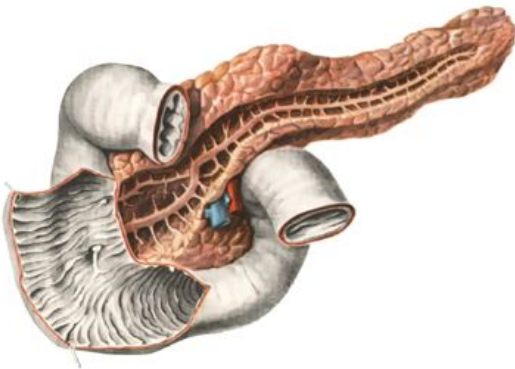
Почки
Трансаминаза,
щелочная
фосфатаза



Печень
Аргиназа, АЛТ, АСТ, ЛДГ_{4,5},
щелочная фосфатаза,
γ-глутамилтранспептидаза,
глутаматдегидрогеназа
холинэстераза



Миокард
АСТ, АЛТ,
КФК МВ,
ЛДГ_{1,2}



Поджелудочная железа
α-амилаза, липаза,
γ-глутамилтранспептидаза



Простата
Кислая
фосфатаза

Распределение ферментов в органах

| | печень | миок. | Скел. муск | Почки | Er | Кость | Простата |
|-----|--------|-------|------------|-------|----|-------|----------|
| АСТ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| АЛТ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| ЛДГ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| КФК | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | | |
| ЩФ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |
| КФ | ■ | | | ■ | ■ | ■ | ■ |



0-10%



10-50%



50-75%



75-100%

3. Органеллоспецифические ферменты

Клеточная мембрана

Щелочная фосфатаза,
Аденилатциклаза,
K-Na-АТФаза

Гладкий ЭПР

Ферменты
микросомального
окисления

Цитоплазма

Ферменты гликолиза,
ПФШ

Митохондрии

Ферменты окислительного
фосфорилирования,
ЦТК, β -окисления
жирных кислот

Ядро

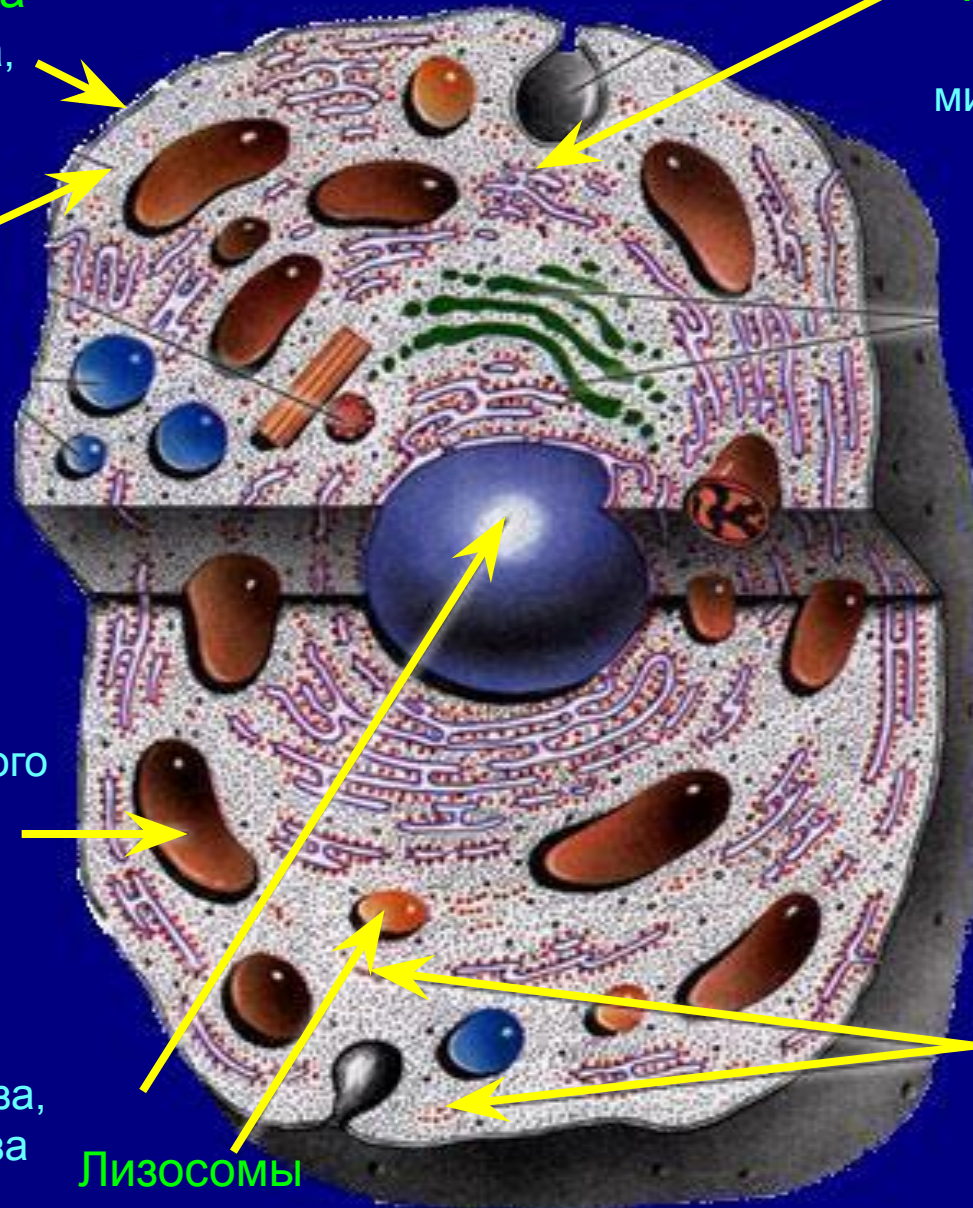
РНК-полимераза,
НАД-синтетаза

Лизосомы

Кислая фосфатаза

Рибосомы

Ферменты
биосинтеза
белка



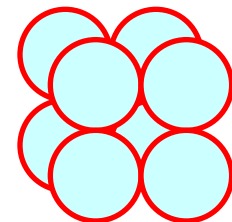
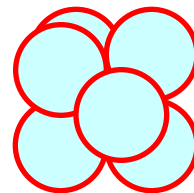
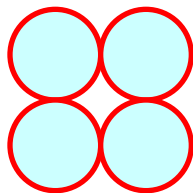
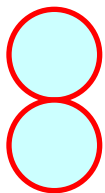
Изоферменты

Изоферменты – это множественные формы одного фермента, катализирующие одну и ту же реакцию, но отличающиеся первичной структурой

Изоферменты отличаются:

- сродством к субстрату (разные K_m),
- максимальной скорости катализируемой реакции,
- электрофоретической подвижности,
- разной чувствительности к ингибиторам и активаторам,
- оптимуму pH
- термостабильности

Изоферменты имеют четвертичную структуру, которая образована четным количеством субъединиц (2, 4, 6 и т.д.):



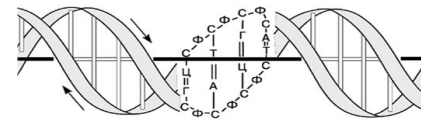
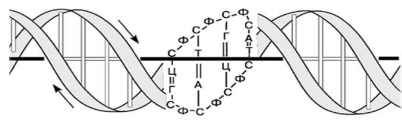
Лактатдегидрогеназа (ЛДГ)



ЛДГ состоит из 4-х субъединиц 2 типов М (muscle) и Н (heart), которые в разных комбинациях образуют 5 изоформ

Н (heart) ● В составе преобладают дикарбоновые АК

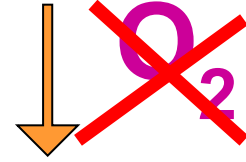
М (muscle) ● В составе преобладают диаминомонокарбоновые АК



рН нейтральная

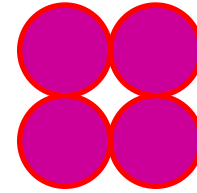
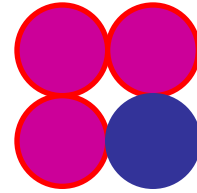
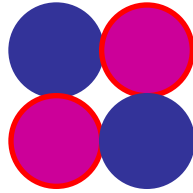
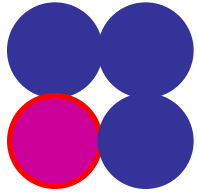
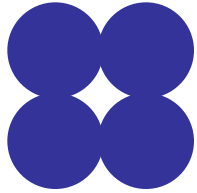


рН кислая



H (heart)

M (muscle)



ЛДГ₁

ЛДГ₂

ЛДГ₃

ЛДГ₄

ЛДГ₅

НННН

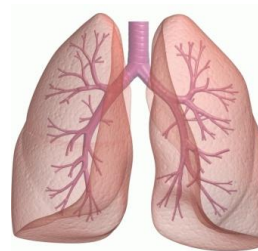
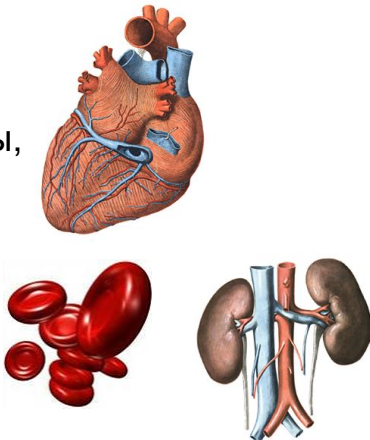
НННМ

ННММ

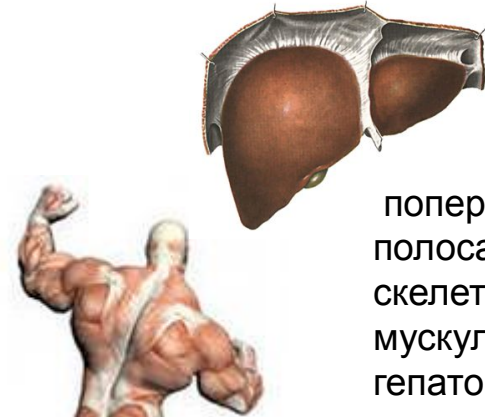
НМММ

ММММ

миокард,
эритроциты,
корковое
вещество
почек

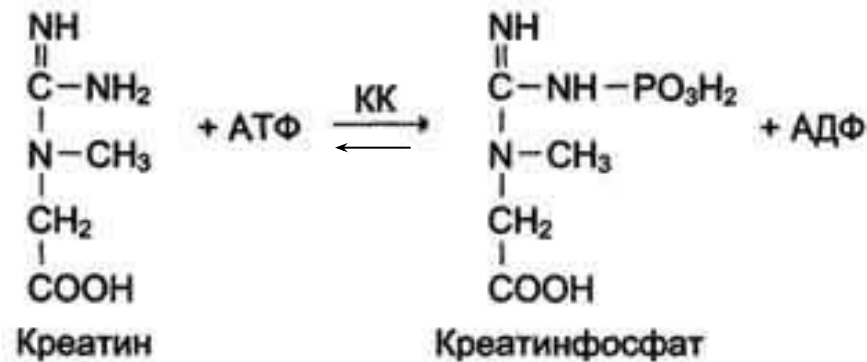


эпителий
лёгочных
альвеол



поперечно-
полосатая
скелетная
мускулатура,
гепатоциты

Креатинкиназа (креатинфосфокиназа)



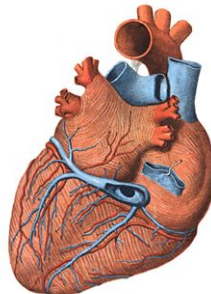
КФК играет важную роль в энергетическом обмене мышечной и нервной тканей

КФК состоит из 2-х субъединиц 2 типов М (от англ, *muscle* - мышца) и В (от англ, *brain* - мозг), которые в разных комбинациях образуют 3 изоформы:

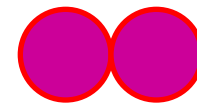
КФК ВВ



КФК МВ



КФК ММ



Определение в крови активности органо- органеллоспецифических ферментов и изоферментов широко используется в клинической диагностике:

Инфаркт миокарда

↑ АСТ, АЛТ, КФК МВ, ЛДГ_{1,2}

Панкреатит

↑ Панкреатическая амилаза,
γ-глутамилтранспептидаза,
липаза

Гепатит

↑ АЛТ, АСТ, ЛДГ_{4,5},
γ-глутамилтранспептидаза,
глутаматдегидрогеназа

Номенклатура и классификация ферментов

Номенклатура – названия индивидуальных соединений, их групп, классов, а также правила составления этих названий

Классификация – разделение чего-либо по выбранным признакам

Современная номенклатура ферментов – международная, переведена на разные языки



Тривиальная

Исторически сложившиеся названия:
(пепсин, трипсин)
рабочие названия:
субстрат + окончание аза (сахараза)
субстрат + его хим. превращение + аза
(пируваткарбоксилаза)



Систематическая

По названию можно точно идентифицировать фермент и его катализируемую реакцию. В каждом классе строится по определённой схеме

Принята в 1961г
Международным союзом
биохимиков

Классификация ферментов

- ✓ Классификация ферментов основана на типе катализируемой химической реакции (всего 6);
- ✓ На основании 6 типов химических реакций ферменты, которые их катализируют, подразделяют на 6 классов, в каждом из которых несколько подклассов и поподклассов (4-13);
- ✓ Каждый фермент имеет свой шифр КФ 1.1.1.1. Первая цифра обозначает класс, вторая - подкласс, третья - подподкласс, четвертая - порядковый номер фермента в его подподклассе (в порядке открытия).

| № | Тип реакции | Класс | Подкласс | Поподкласс |
|---|--|-----------------|---|------------------------------|
| 1 | ОРВ | Оксидоредуктазы | Оксидазы Аэробные ДГ Анаэробные ДГ Оксигеназы Гидроксипероксидазы | |
| 2 | переноса функциональных групп | Трансферазы | киназы | Протеинкиназы Гексокиназы |
| 3 | Гидролитическое удаление группы от субстрата | Гидролазы | Фосфотазы | ФПФ |
| 4 | Негидролитическое удаление группы от субстрата | Лиазы | | |
| 5 | изомеризация | изомеразы | | |
| 6 | синтеза за счет энергии макроэргических соединений | лигазы | С-О-лигаза, С-S-лигаза, С-N-лигаза, С-С-лигаза | |

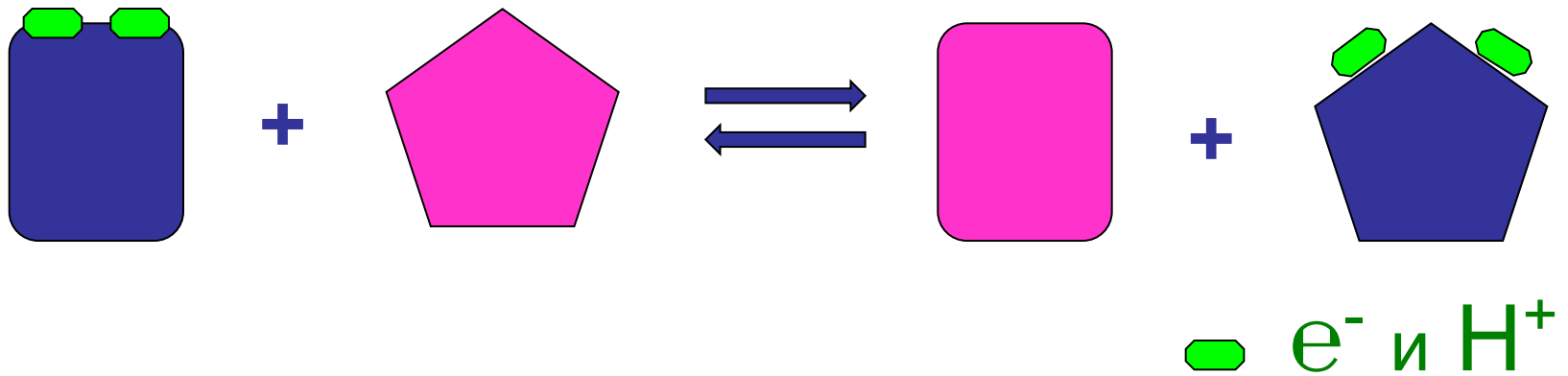
Номенклатура ферментов

- ✓ Название фермента состоит из 2 частей:
1 часть - название субстрата (субстратов),
2 часть - тип катализируемой реакции.
Окончание - АЗА;
- ✓ Дополнительная информация, если необходима, пишется в конце и заключается в скобки:
$$\text{L-малат} + \text{НАДФ}^+ \leftrightarrow \text{ПВК} + \text{CO}_2 + \text{НАДН}_2$$

L-малат: НАДФ⁺ - оксидоредуктаза
(декарбоксилирующая);

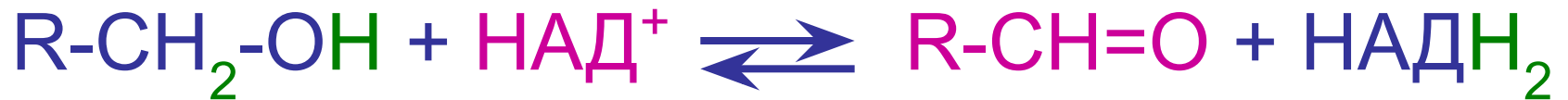
В правилах названия ферментов нет единого подхода – в каждом классе свои правила

1. Оксидоредуктазы



Название класса:

донор: акцептор (косубстрат) оксидоредуктаза



Систематическое название:

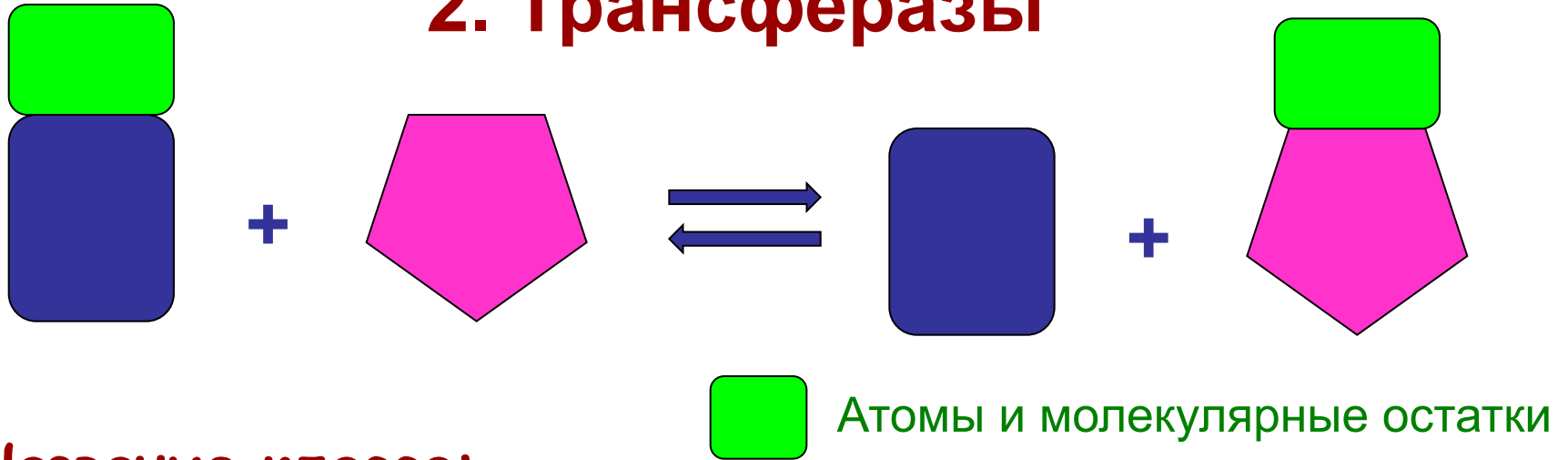
Алкоголь: НАД^+ оксидоредуктаза

Тривиальное название:

алкогольдегидрогеназа

Шифр: КФ 1.1.1.1

2. Трансферазы



Название класса:

откуда: куда в какое положение – что – трансфераза

донор: акцептор – транспортируемая группа – трансфераза



Систематическое название:

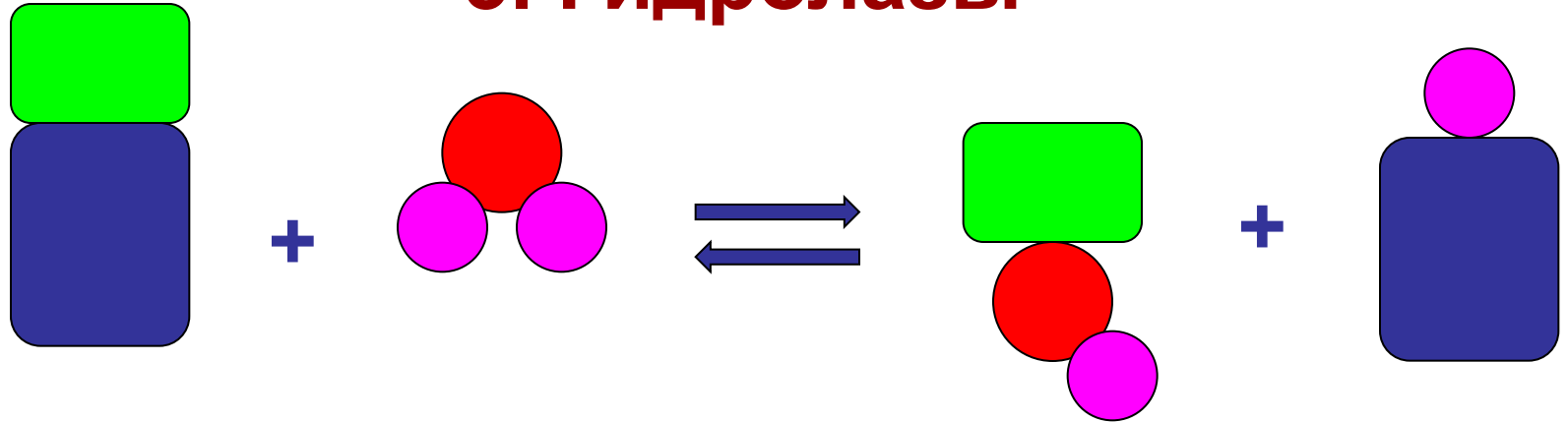
АТФ: D-гексоза-6-фосфотрансфераза

Тривиальное название:

гексокиназа

Шифр: КФ 2.7.1.1

3. Гидролазы



Название класса:

Субстрат–**что отщепляется**–гидролаза

Субстрат–гидролаза



Систематическое название:

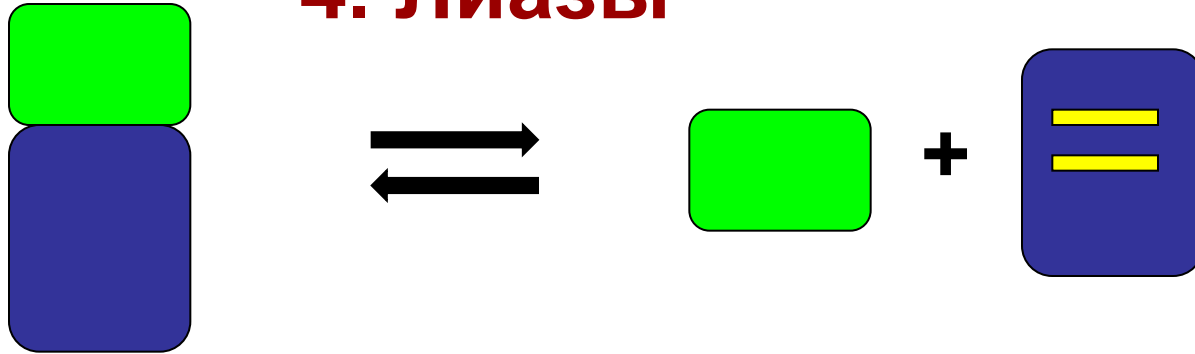
Ацетилхолин-**ацил**гидролаза

Тривиальное название:

Ацетилхолинэстераза

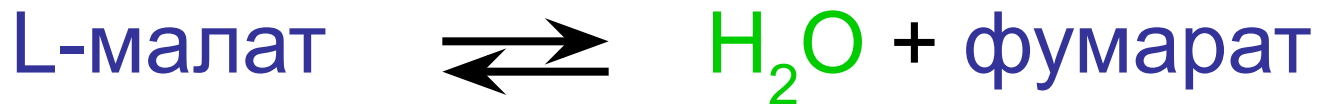
Шифр: КФ 3.1.1.7

4. Лиазы



Название класса:

субстрат: *что отщепляется*–лиаза



Систематическое название:

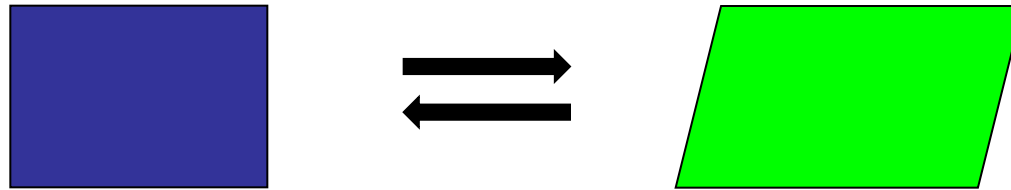
L-малат: гидро–лиаза

Тривиальное название:

фумараза

Шифр: КФ 4.2.1.2

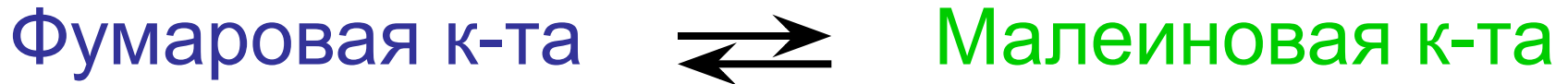
5. Изомеразы



Название класса:

Субстрат – вид изомеризации – изомераза

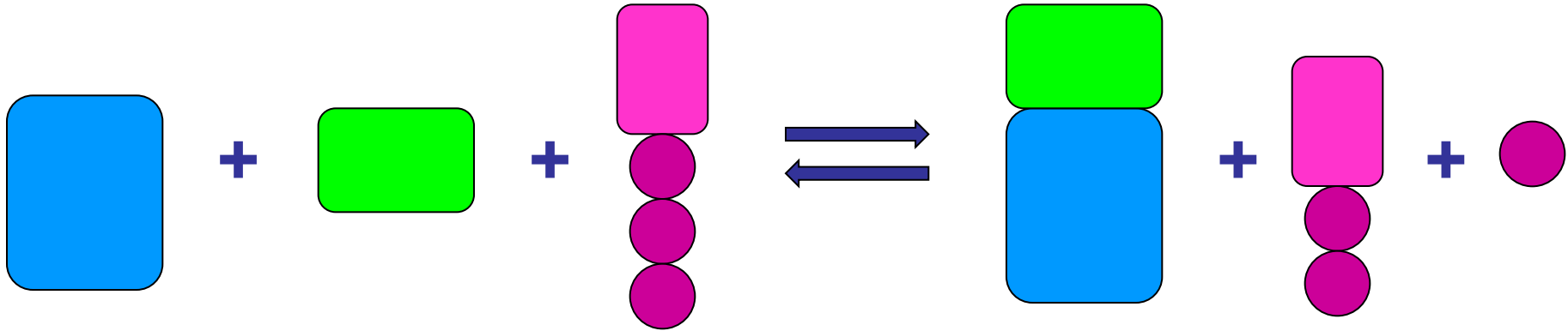
Субстрат – продукт – изомераза



Систематическое название:

Фумарат–цис, транс–изомераза

6. Лигаза (синтетаза)



Название класса:

субстрат: **субстрат** – лигаза (источник энергии)



Систематическое название:

L-глутамат: **аммиак** – лигаза (АТФ → АДФ + Фн)

Тривиальное название:

глутаминсинтетаза

Шифр: КФ 6.3.1.2

Спасибо за внимание!