

# Вводная лекция

СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ (ОЧНО-ЗАОЧНОЕ ОТДЕЛЕНИЕ) НА ТРЕТИЙ  
СЕМЕСТР 2013/2014уч.г.

Кафедра биологической химии (биохимии)  
6 сентября 2013

[900igr.net](http://900igr.net)

# СОДЕРЖАНИЕ ЛЕКЦИИ

- Предмет и задачи биохимии.
  - Строение и свойства белков.
  - Функциональное многообразие белков.
  - Классификация белков по биологическим функциям.
  - Строение ферментов.
  - Классификация ферментов, отличие ферментов от биологических катализаторов.
  - Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры, pH среды, концентрации фермента и субстрата.
  - Активаторы и ингибиторы ферментативных реакций.
- Применение ферментов в медицине.

# Предмет и задачи биохимии

Биологическая химия - это наука о молекулярных основах жизни, которая изучает химический состав и химические процессы, лежащие в основе жизнедеятельности организма.

Биологическая химия изучает:

- 1) химическую природу веществ, входящих в состав живых организмов
- 2) их превращения
- 3) связь этих превращений с деятельностью клеток, тканей, органов и организма в целом.

Задачи биохимии:

- 1) объяснить, как функционируют живые системы с точки зрения молекулярных процессов в состоянии «здоровья»;
- 2) объяснить молекулярные процессы, лежащие в основе заболеваний и их эффективного лечения.

Биохимия изучает химию живой природы в широком диапазоне: от человека и позвоночных до бактерий, а также молекулярные основы взаимодействия живых объектов с физическими (например, излучения), химическими (например, ксенобиотики) или биологическими (например, вирусы) факторами окружающей среды. *В зависимости от объекта исследований*

# Предмет и задачи биохимии

Задачи биохимии: 1) объяснить, как функционируют живые системы с точки зрения молекулярных процессов в состоянии «здоровья»;  
2) объяснить молекулярные процессы, лежащие в основе заболеваний и их эффективного лечения.

Биохимия изучает химию живой природы в широком диапазоне: от человека и позвоночных до бактерий, а также молекулярные основы взаимодействия живых объектов с физическими (например, излучения), химическими (например, ксенобиотики) или биологическими (например, вирусы) факторами окружающей среды. Основные разделы и направления в биохимии

# Предмет и задачи биохимии

Выделяют разделы биохимии по направлениям исследований: техническая биохимия (молекулярные основы хлебопечения, сыроварения, виноделия и пр.); медицинская биохимия (биохимические процессы в организме человека в норме и при патологии), эволюционная биохимия (эволюция обмена веществ в рамках эволюции живых организмов); квантовая биохимия (квантово-физические характеристики метаболитов и их превращений в живом организме); энзимология.(структура, свойства и механизм действия ферментов) и др.

# Предмет и задачи биохимии

В *медицинской биохимии* выделяют три основных раздела:

- 1) **статическая биохимия** — изучает химическую природу организма
- 2) **динамическая биохимия** — изучает превращения химических веществ в организме (метаболизм);
- 3) **функциональная биохимия** — изучает роль превращений химических веществ в проявлении функций клеток, тканей, органов, организма.

В *медицинской биохимии* выделяют несколько направлений (частная биохимия):

- 1) биохимию систем органов (нервной, гепатобилпарной, сердечно-сосудистой, эндокринной и др.);
- 2) биохимию основных процессов (движения, пищеварения, размножения и др.)
- 3) прикладную биохимию (клиническая биохимия, биохимическая лабораторная диагностика и др.).

# Строение и свойства белков

Белки являются основными биополимерами клеток, за счет которых осуществляются практически все функции организма.

Белки являются линейными неразветвленными полимерами построенными из аминокислот. Информация о структуре белка закодирована в ДНК. Все живые организмы используют 20 идентичных аминокислот и, за некоторым исключением, имеют одинаковый генетический код.

# Строение и свойства белков

*Структурные функции.* Основными структурными белками являются *коллаген, эластин* (формируют костный матрикс, сосудистую систему и другие органы) и *α-кератин* (присутствует в эпидермальной ткани).

*Динамические функции.* Эти функции реализуют разнообразные белки: ферменты, гормоны, факторы свертывания крови, иммуноглобулины, мембранные рецепторы, резервные белки, сократительные белки, дыхательные белки и др.



# Функциональное многообразие белков

Различают несколько принципов классификации белков:

- 1) по функции,
- 2) по химической структуре и растворимости
- 3) по биологической (пищевой) ценности

Функция	Характеристика
Ферменты или катализаторы, активаторы и ингибиторы ферментов	Для белков-ферментов характерна высокая степень структурирования молекулы, благодаря чему возможен катализ химической реакции в области активного центра и регуляция активности фермента через взаимодействие эффекторов с аллостерическим центром. Известны белки-активаторы (апопротеин ) и ингибиторы ( ингибиторы трипсина из поджелудочной железы, соевых бобов; ингибиторы протеиназ из яда гадюки, ингибитор химотрипсина из картофеля).
Гормоны	Как правило, белки (м. м. 20-30 кДа), которые содержат небольшие фрагменты определяющие гормональную активность; относятся к группе непроникающих в клетку гормонов, на поверхности клеток взаимодействуют с рецепторами, гормональный эффект реализуется через внутриклеточные посредники (гормоны гипоталамуса, гипофиза, поджелудочной железы, паращитовидных желез)
Регуляторные белки	Гистоны стабилизируют структуру ДНК и регулируют функционирование генома (проявление матричной активности ДНК при ослаблении связей с гистонами); гетерогенная группа негистоновых белков (м. м. 5-200 кДа) участвует в формировании нуклеосом и взаимодействии с хроматином гормон - рецепторных комплексов, в регуляции процессов репликации, транскрипции и трансляции; белки теплового шока (стрессовые белки); G-белки, регулирующие синтез циклических нуклеотидов; онкобелки и антионкобелки, определяющие малигнизацию клетки.

Защитные белки	Антитела (иммуноглобулины) вырабатываются в ответ на введение антигенов; белки системы свертывания крови; белки системы комплемента; ферменты обезвреживания ксенобиотиков; интерфероны, интерлейкины, лизоцим; белки-антифризы рыб; антивирусные белки растений; антибактериальные белки
Токсические	<p>Высокомолекулярные белковые токсины микроорганизмов и растений представлены тремя типами белков. Мультимерные дифтерийный и холерный токсины, токсин шигеллы построены из одной субъединицы типа А (20, 28 и 32 кДа, соответственно) и пяти субъединиц типа В (25, 12 и 7,7 кДа, соответственно); субъединицы В связываются с клеточной поверхностью, а субъединица А проникает внутрь клетки, где блокирует синтез белков на рибосомах.</p> <p>Аналогично действуют растительные токсины — рицин, абрин, модецин, лектин. Энтеротоксин стафилококка или гемолизин кишечной палочки, встраиваясь в плазматическую мембрану, образуют в ней поры, через которые теряются важные компоненты цитоплазмы клеток. Токсины ядов змей представлены малыми белками — 6,7-7 кДа (примерно 60 аминокислотных остатков).</p> <p>Токсические пептиды ядов скорпиона, пчелы и осы состоят в среднем из 45 аминокислотных остатков. Эти токсины связываются с холинергическими белками и оказывают нейротоксическое действие.</p>

Транспортные белки	Альбумины и глобулины — переносчики различных веществ в плазме крови. Порины — образуют поры для переноса веществ через клеточные мембраны. Транслоказы — обеспечивают обмен компонентами различных компартментов клеток.
Структурные белки	Структурные белки мембран являются их структурными компонентами, склонны к агрегации и специфическим взаимодействиям (процессы самосборки), содержат в своем составе до 20 % гидрофобных аминокислотных остатков и до 40 % приходится на долю $\alpha$ -спиральных участков. Эти белки легко взаимодействуют с фосфолипидами мембран. Структурные функции выполняют также белки межклеточного матрикса (коллаген, ретикулин, кератин), кристаллины, белки ядерного матрикса, белки цитоплазматического скелета.
Сократительные белки	Участвуют в механическом сокращении для осуществления движения(обладают, как правило, аденозинтрифосфатазной активностью):актин и миозин мышц, белки центральных и периферических фибрилл жгутиков и ресничек простейших, жгутиков сперматозоидов, тубулин аппарата движения хромосом в процессе митоза, миксомиозин — нитевидный белок из плазмодия гриба физариума и др.

# Функциональное многообразие белков

## Рецепторные белки

Во внутренней среде организма служат для взаимодействия с молекулами-биорегуляторами (сигнальными молекулами). Локализуются в мембранных структурах клеток, а также могут быть в растворенном состоянии. Клетка, содержащая рецептор, является клеткой-мишенью для управляющего химического сигнала, а также для взаимодействия с липопротеинами или вирусами. Для восприятия сигналов внешней среды известны фоторецепторные белки (опсин), для оценки вкуса сладкочувствительный белок, для восприятия запаха обонятельный белок, для восприятия звука холинорецепторные белки; в жизнедеятельности живых организмов важное место занимает рецепция ферромоннов, аттрактантов, репеллентов, стрессогенных веществ ран.

# Строение ферментов

*Ферменты* — биологические катализаторы белковой природы (от греч. enzyme — в дрожжах или от лат. fermentatio — брожение).

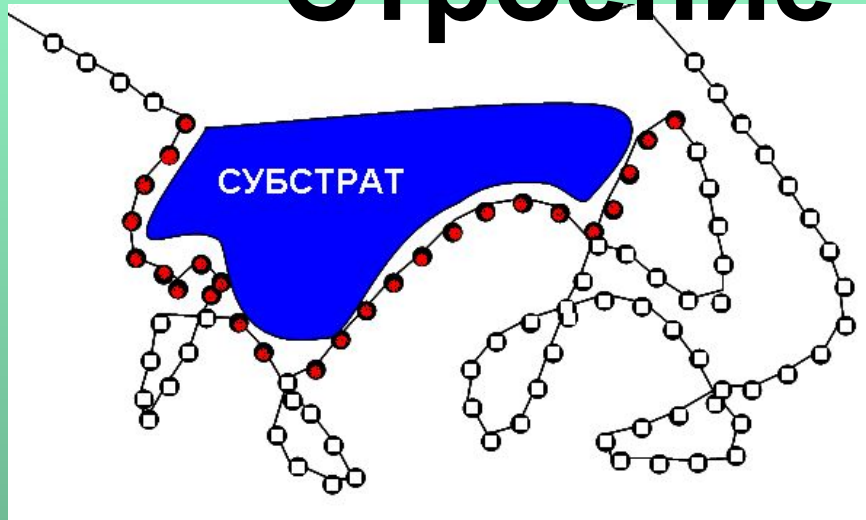
Вещества, вступающие в ферментативную реакцию, называются *субстратами*. В результате ферментативных превращений получают *продукты реакции*.

В трехмерной структуре фермента выделяют несколько участков, несущих определенную функцию. В молекуле фермента выделяют *активный центр*, т. е. участок, с которым связывается субстрат и где протекает каталитическая реакция

Кроме активного центра у ряда ферментов имеется *регуляторный, или аллостерический* (от греч. allos — иной, чужой) центр, который в молекуле фермента, как правило, пространственно отделен от активного центра. К аллостерическому центру присоединяются вещества — *эфффекторы*, которые делятся на *активаторы и ингибиторы*.

Присоединение эфффектора к аллостерическому центру приводит к изменению третичной и/или четвертичной структуры молекулы фермента и соответственно конфигурации активного центра, вызывая снижение или повышение ферментативной активности. Ферменты, имеющие аллостерический центр, называются *аллостерическими*.

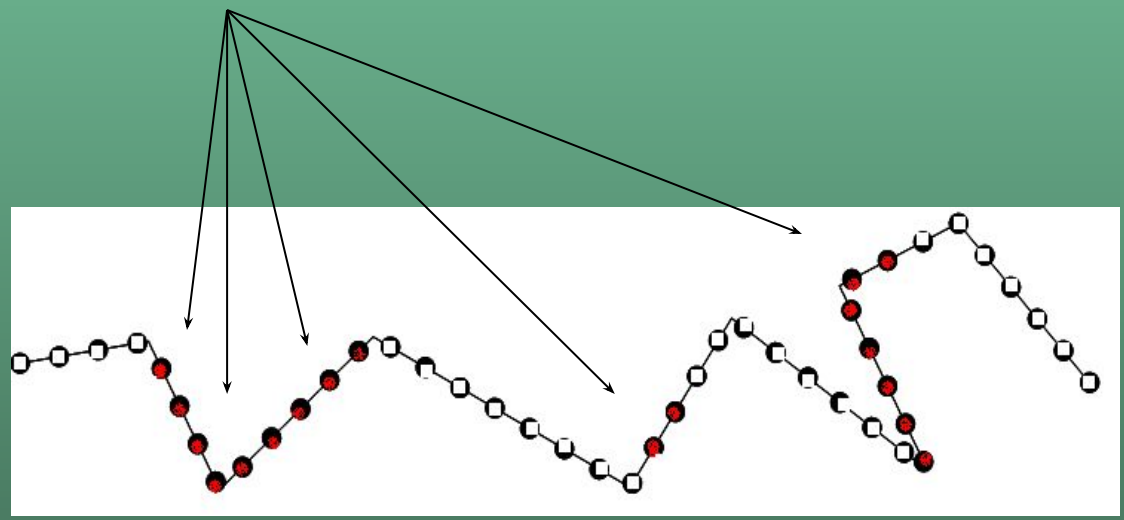
# Строение ферментов



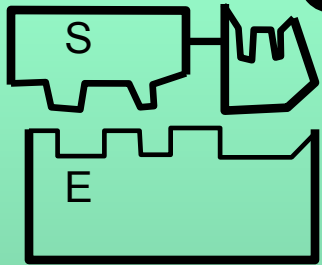
Строение активного центра фермента



Аминокислоты, образующие активный центр

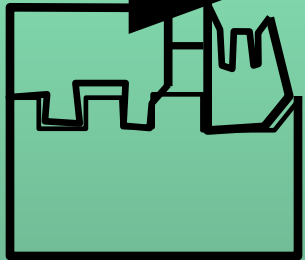


# Строение ферментов



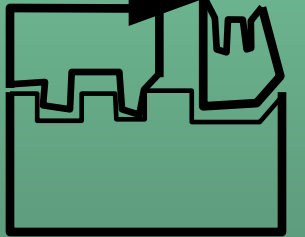
1

Сближение и ориентация субстрата относительно активного центра



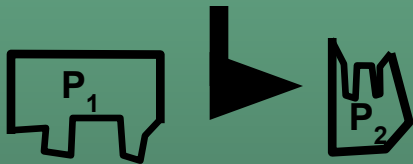
2

Образование фермент – субстратного комплекса



3

Образование нестабильного комплекса фермент - продукт



4

Распад комплекса с высвобождением продуктов реакции





# Классификация ферментов, отличие ферментов от биологических катализаторов

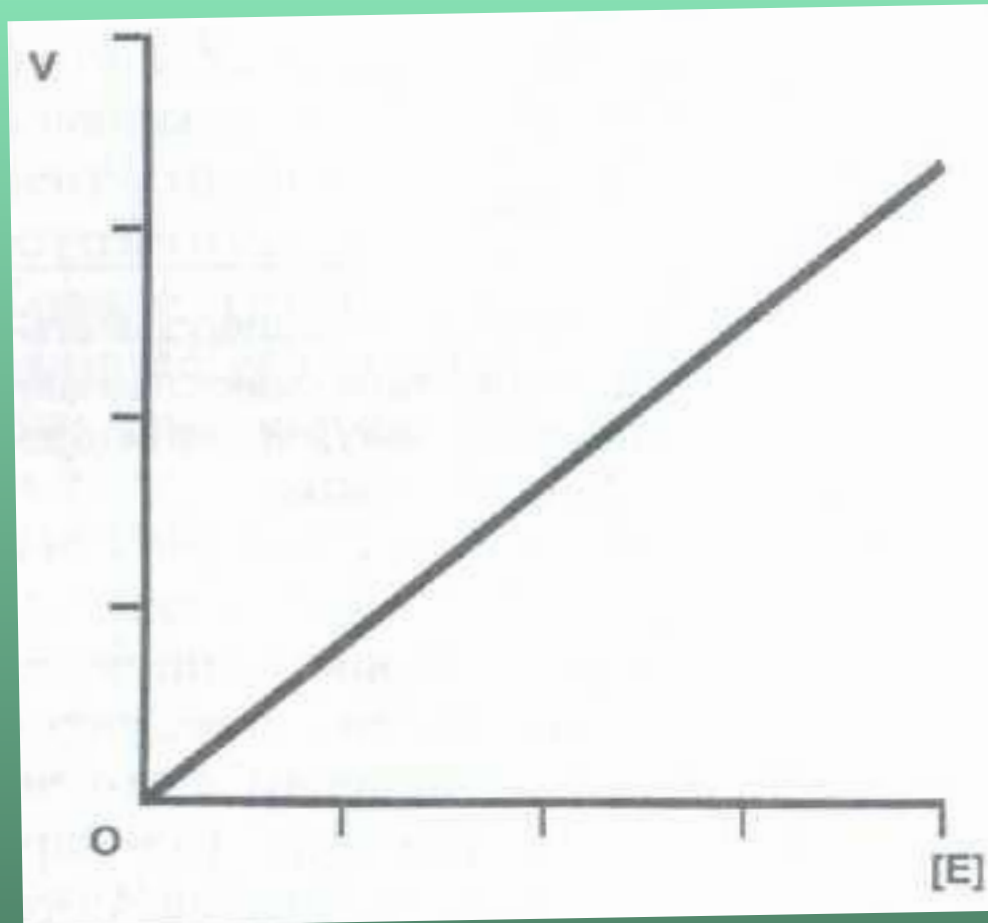
Ферменты называются добавлением суффикса — *аза* к названию субстрата, на который данный фермент действует. Например, уреаза катализирует гидролиз мочевины; ферменты, гидролизующие крахмал (амилон), были названы амилазами; гидролизующие жиры (липос) — липазами; ферменты, гидролизующие белки (протеины) — протеиназам и.

**Используются названия для групп ферментов**, катализирующих сходные по механизму реакции. Их название строится по принципу — «субстрат-тип реакции». Например, ферменты, которые переносят остаток фосфорной кислоты от АТФ на другую молекулу, называются киназами (глюкокиназа катализирует перенос фосфорильного остатка от АТФ на глюкозу).

**Тривиальные названия** не показывают механизма действия, но они широко используются. Например, пепсин, трипсин и др.

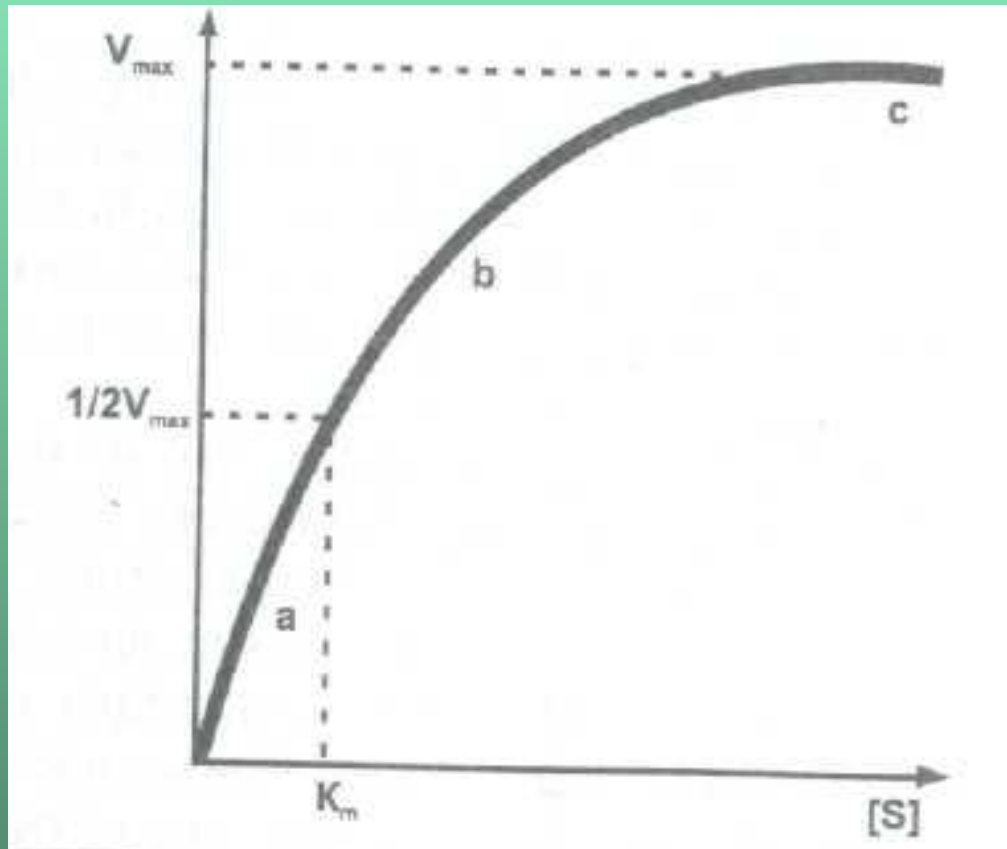
**Международный Совет Биохимиков** (IUB) предложил систематическое название и классификацию ферментов по типу и механизму катализируемой реакции.

Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры, рН среды, концентрации фермента и субстрата.



**Зависимость скорости реакции от концентрации фермента.**

Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры, рН среды, концентрации фермента и субстрата.



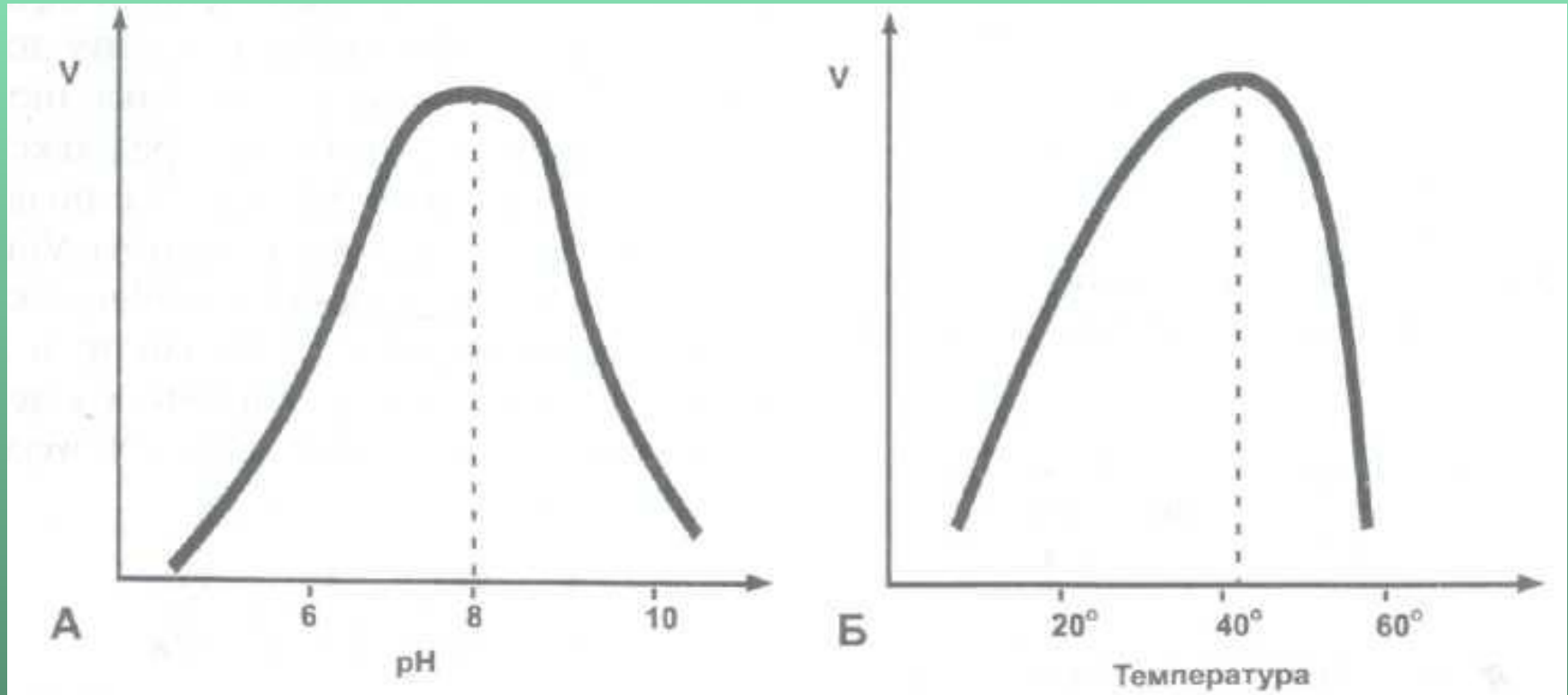
Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата

# Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры, рН среды, концентрации фермента и субстрата.

**Величина  $K_m$**  равна концентрации субстрата  $[S]$ , при которой половина мест связывания в активном центре фермента заполнена субстратом. Или,  $K_m$  численно равна концентрации субстрата  $[S]$ , при которой скорость реакции равна половине максимальной. Для ряда ферментов установлено, что величина  $K_m$  близка к концентрации субстрата *in vivo*.

**Величина  $K_m$  соответствует** константе диссоциации фермент-субстратного комплекса (ES), если  $k_1 < k_2$ . В этих условиях  $K_m$  характеризует прочность ES комплекса (аффинность, сродство субстрата к ферменту): высокое значение  $K_m$  свидетельствует о слабом связывании субстрата с активным центром фермента, низкое значение  $K_m$  указывает на сильное связывание (высокое сродство субстрата к ферменту)

Зависимость скорости ферментативной реакции от температуры, рН среды, концентрации фермента и субстрата.



Зависимость скорости реакции от рН (А) и температуры (Б).

# Применение ферментов в медицине.

**Энзимодиагностика** — исследование ферментов в биологических средах организма с диагностической целью.

Нормальные уровни активности ферментов в сыворотке крови отражают соотношение между биосинтезом и высвобождением ферментов (при обычном обновлении клеток), а также их клиренсом из кровотока. Повышение скорости обновления ферментов, повреждения клеток или индуцирование синтеза обычно приводят к повышению активности ферментов в сыворотке крови. В сыворотке крови выделяют три группы ферментов: *клеточные, секреторные и экскреторные*.

# Применение ферментов в медицине.

**Клеточные ферменты** в зависимости от локализации в тканях делят на несколько групп:

**Неспецифические ферменты**, которые катализируют общие для всех тканей реакции обменов белков, углеводов, липидов и находятся в большинстве органов и тканей. При повреждении мембран клеток и гистогематических барьеров эти ферменты появляются в крови или повышается их количество. Определение повышенного количества этих ферментов в крови не позволяет локализовать патологический процесс.

**Органоспецифические**, или индикаторные, ферменты, специфичные только для определенного типа тканей. Как правило, эти ферменты катализируют реакции, обеспечивающие специфические функции органа. В клетках других органов этих ферментов нет или находят следы. Выход органоспецифических ферментов в кровь сигнализирует о поражении определенного органа.

**Изоферменты** — группа или семейство ферментов с четвертичной структурой, которые катализируют одну и ту же реакцию, но отличаются по строению (т. е. первичной структуре) субъединиц и физико-химическим свойствам. Например, фермент лактатдегидрогеназа.

**Ферменты, локализованные в органеллах клеток** (окислительно-восстановительные в митохондриях; кислые гидролазы в лизосомах и др.), выходя в кровь, сигнализируют о глубоком поражении клетки.

# Применение ферментов в медицине.

*Секреторные ферменты* (псевдохолинэстераза) поступают непосредственно в кровь и выполняют в ней специфические функции. Эти ферменты синтезируются в печени и постоянно высвобождаются в кровь.

Их активность в сыворотке крови выше, чем в клетках или тканях. При нарушении функции печени их активность в сыворотке крови становится ниже нормы.



# Применение ферментов в медицине.

**Экскреторные ферменты** образуются органами пищеварительной системы (поджелудочной железой, слизистой оболочкой кишечника, печенью, эндотелием желчных путей). К ним относятся  $\alpha$ -амилаза, щелочная фосфатаза. В норме их активность в сыворотке крови низкая и постоянная. Однако при патологии, когда блокирован любой из обычных путей экскреции, активность этих ферментов в сыворотке крови значительно увеличивается.

# Применение ферментов в медицине.

## **Наследственные энзимопатии**

Ряд пороков обмена веществ является результатом наследственного дефицита определенных ферментов. В этом случае диагноз ставится, главным образом, на основе исследования показателей обмена этих ферментативных реакций (биохимический диагноз).

# Применение ферментов в медицине.

**Энзимотерапия** — использование ферментов и метаболитов в качестве лечебных средств:

заместительная терапия ферментами используется при болезнях желудочно-кишечного тракта (пепсин, трипсин, химотрипсин, амилаза, липаза)

для очистки ран и воздействия на избыточно разрастающуюся соединительную ткань применяют гиалуронидазу, трипсин, химотрипсин;

нашли применение регуляторы (активаторы и ингибиторы) ферментов. Например, ингибиторы моноаминоксидазы используют при нервных и психических заболеваниях; тканевые ингибиторы протеиназ эффективны при лечении панкреатита, эмфиземы легких, инфаркте миокарда.

# Применение ферментов в медицине.

## **Ферменты как аналитические реагенты.**

Широко применяются в практике лабораторных исследований при определении субстратов, нуклеотидов и пр. В настоящее время выпускается ряд наборов для определения глюкозы, этанола, молочной кислоты, АТФ и пр.

**Принцип:** в исследуемом материале содержится неизвестное количество субстрата. Чтобы определить его количество, вводят фермент, катализирующий превращение только этого субстрата, создают оптимальные условия реакции (рН,  $t$  и др.) и регистрируют скорость реакции (по образованию продукта или изменению кофермента). Затем определяют концентрацию искомого субстрата по скорости реакции, используя калибровочный график.