

Ферменты

Материалы к занятию по 2-му модулю

Доцент кафедры биохимии,
к. б. н. Лобаева Т.А.

ЭНЗИМОЛОГИЯ

Основу всех жизненных процессов составляют тысячи химических реакций, катализируемых **ферментами (энзимами)**.

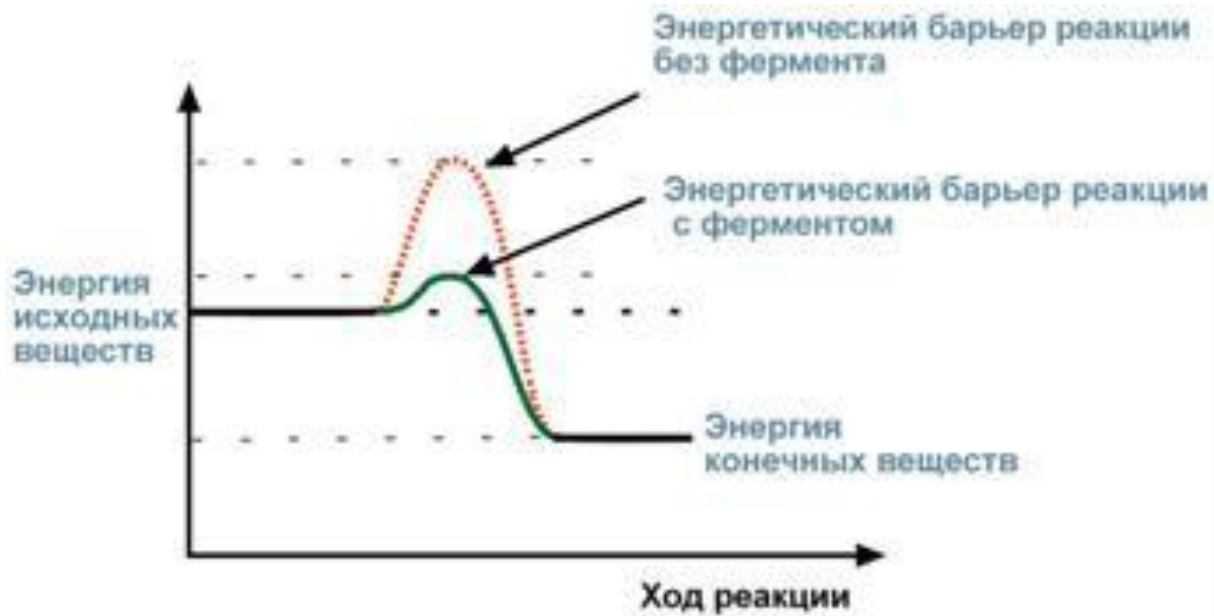
Нарушения в работе ферментов ведут к возникновению тяжелых заболеваний – фенилкетонурия, гликогенозы, галактоземия, тирозинемия

Суть действия ферментов

По своей функции ферменты являются **биологическими катализаторами**. Сущность действия ферментов, так же как неорганических катализаторов, заключается:

- *в активации молекул реагирующих веществ,*
- *в разбиении реакции на несколько стадий, энергетический барьер каждой из которых ниже такового общей реакции.*

Величина энергии активации с ферментом и без него



Сходство и отличия ферментов и неорганических катализаторов

Сходство

- 1. Катализируют только энергетически возможные реакции.
- 2. Не изменяют направления реакции.
- 3. Ускоряют наступление равновесия реакции, но не сдвигают его.
- 4. Не расходуются в процессе реакции.

Отличия

- 1. Скорость ферментативной реакции намного выше.
- 2. Высокая специфичность.
- 3. Мягкие условия работы (внутриклеточные).
- 4. Возможность регулирования скорости реакции.
- 5. Скорость ферментативной реакции пропорциональна количеству фермента.

Этапы катализа

В ферментативной реакции можно выделить следующие этапы:

1. Присоединение субстрата (S) к ферменту (E) с образованием **фермент-субстратного комплекса** ($E-S$).
2. Преобразование фермент-субстратного комплекса в один или несколько **переходных комплексов** ($E-X$) за одну или несколько стадий.
3. Превращение переходного комплекса в **комплекс фермент-продукт** ($E-P$).
4. Отделение конечных продуктов от фермента.



Механизмы катализа

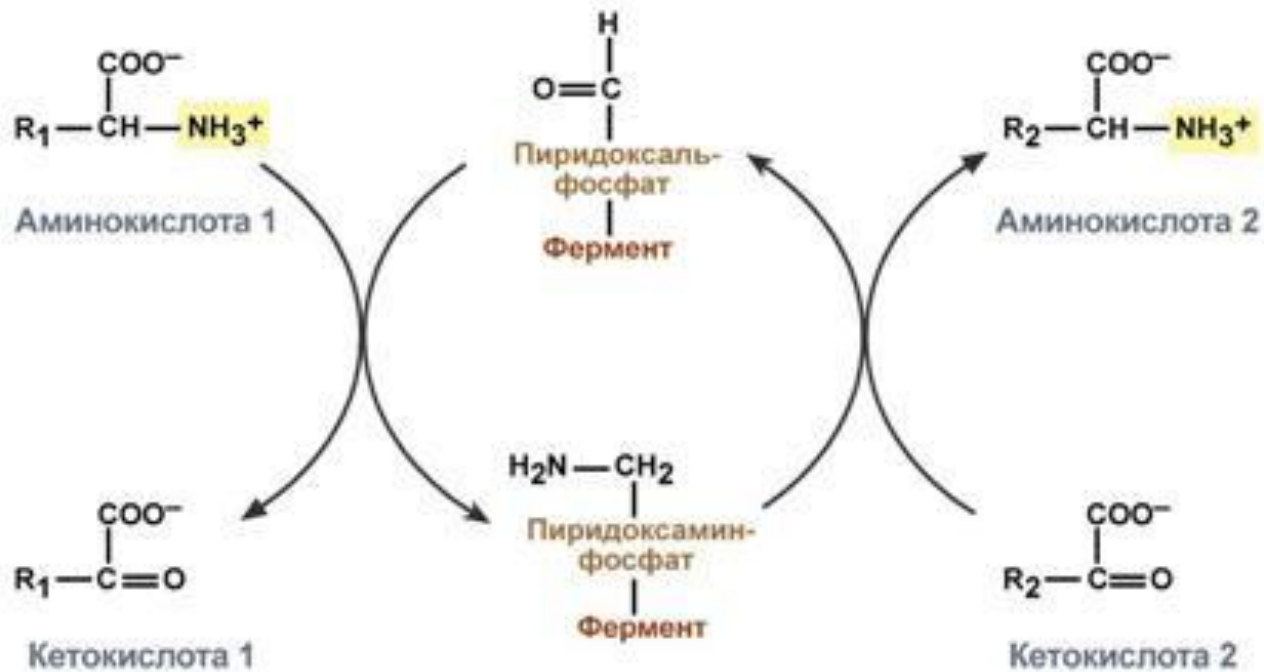
- 1. Кислотно-основной катализ** — в активном центре фермента находятся группы специфичных аминокислотных остатков, которые являются хорошими **донорами протонов** (COOH ; $-\text{NH}_3^+$ $-\text{SH}$) или **акцепторами протонов** ($-\text{COO}^-$; $-\text{NH}_2$; $-\text{S}-$). Такие группы представляют собой мощные катализаторы многих органических реакций.
- 2. Ковалентный катализ** — ферменты реагируют со своими субстратами, образуя при помощи ковалентных связей очень **нестабильные фермент-субстратные комплексы**, из которых в ходе внутримолекулярных перестроек образуются продукты реакции.

Amino acid residues	General acid form (proton donor)	General base form (proton acceptor)
Glu, Asp	$\text{R}-\text{COOH}$	$\text{R}-\text{COO}^-$
Lys, Arg	$\text{R}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{N}^+}}$	$\text{R}-\ddot{\text{N}}\text{H}_2$
Cys	$\text{R}-\text{SH}$	$\text{R}-\text{S}^-$
His	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HN} \quad \text{N}^+\text{H} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{H} \end{array} $	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}=\text{CH} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{HN} \quad \text{N}: \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C}=\text{H} \end{array} $
Ser	$\text{R}-\text{OH}$	$\text{R}-\text{O}^-$
Tyr	$ \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OH} $	$ \text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}^- $

Типы ферментативных реакций

1. Тип "пинг-понг" – фермент сначала взаимодействует с субстратом А, отбирая у него какие-либо химические группы и превращая в соответствующий продукт. Затем к ферменту присоединяется субстрат В, получающий эти химические группы. Примером являются реакции переноса аминокислотных групп от аминокислот на кетокислоты – трансаминирование

Схема реакции трансаминирования



2. Тип последовательных реакций — к ферменту последовательно присоединяются субстраты А и В, образуя "тройной комплекс", после чего осуществляется катализ. Продукты реакции также последовательно отщепляются от фермента.

3. Тип случайных взаимодействий – субстраты А и В присоединяются к ферменту в любом порядке, неупорядоченно, и после катализа так же отщепляются.

Ферменты как белки

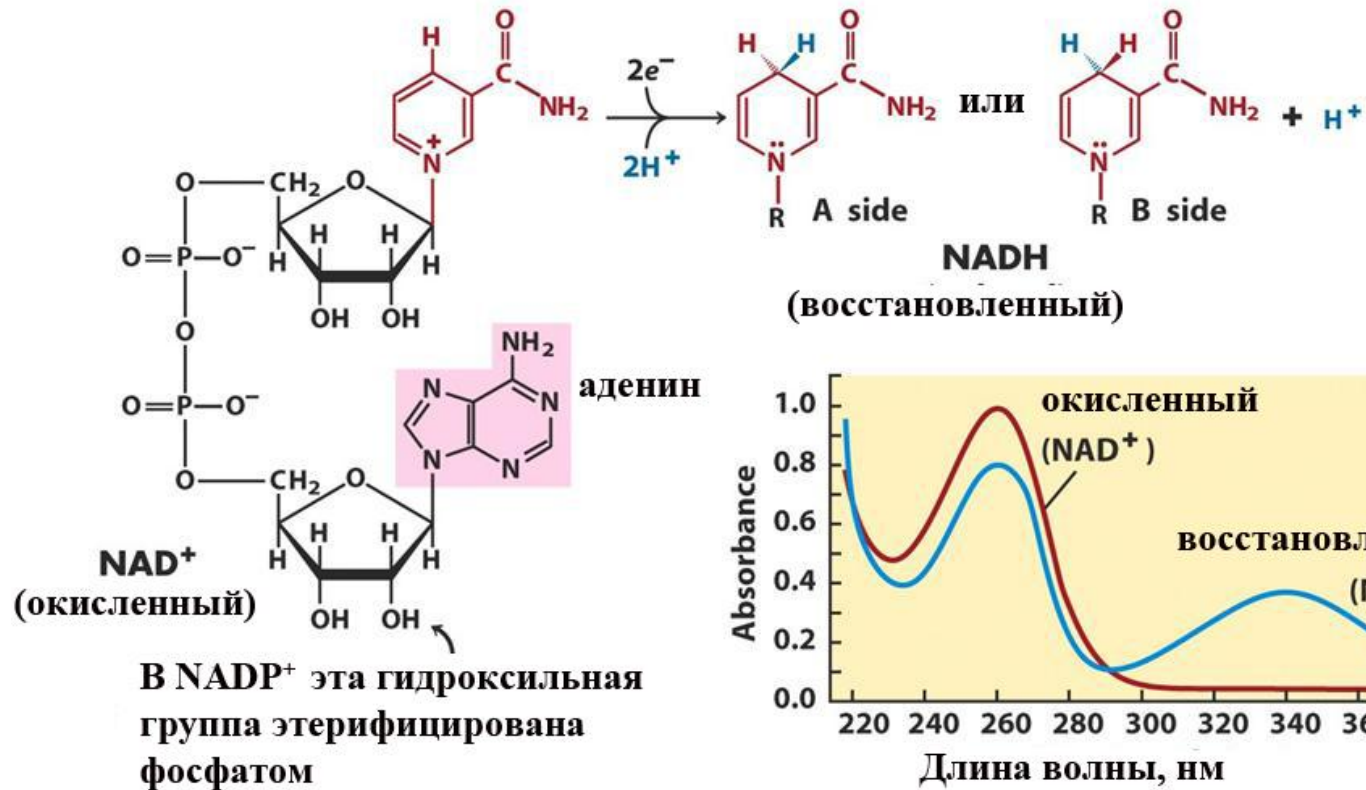
Все ферменты являются белками и обладают всеми свойствами белков. Поэтому подобно белкам ферменты делятся на простые и сложные.

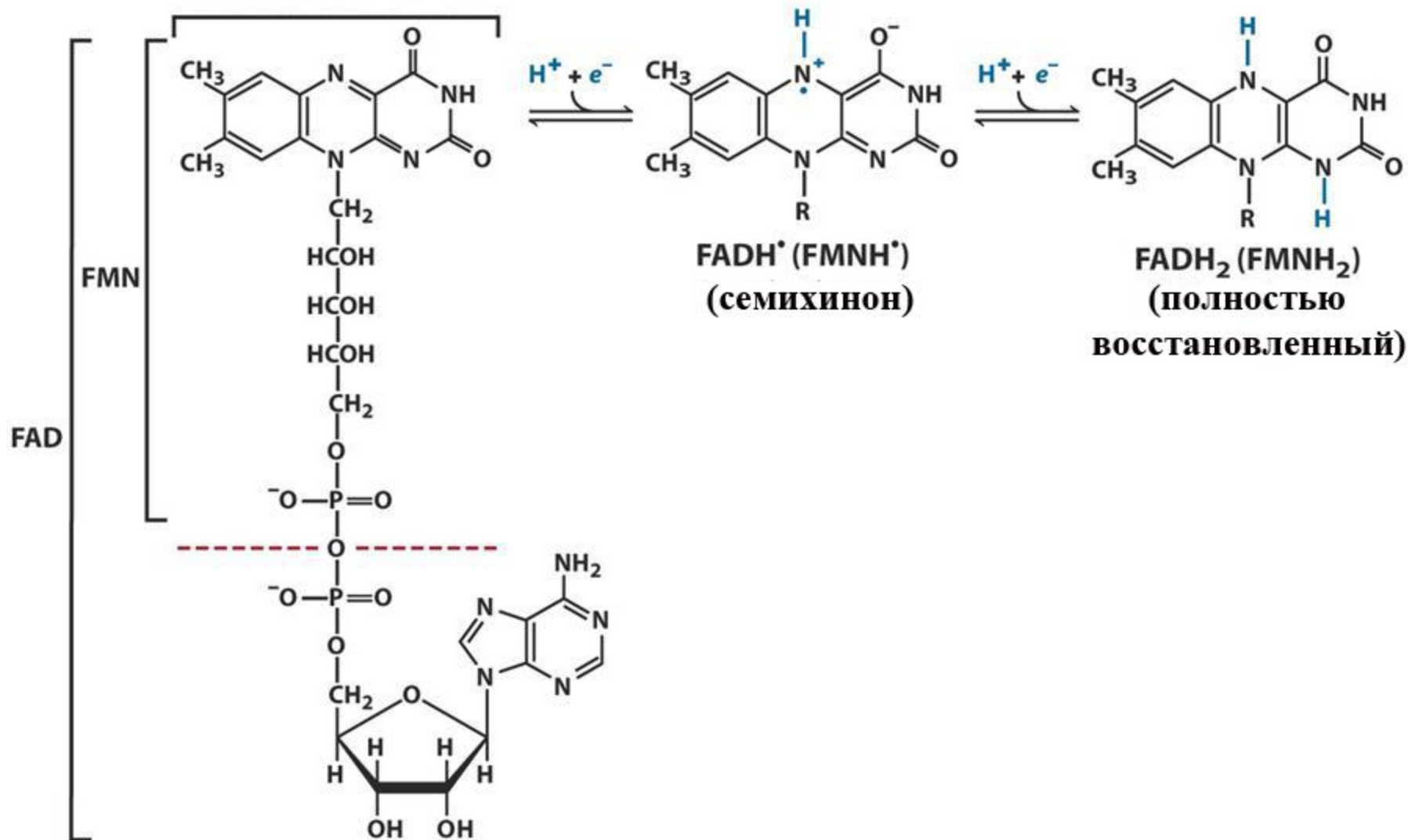
Простые ферменты состоят только из аминокислот – например, пепсин, трипсин, лизоцим.

Сложные ферменты (холоферменты) имеют в своем составе белковую часть, состоящую из аминокислот – **апофермент**, и небелковую часть – **кофактор**. Кофактор, в свою очередь, может называться **коферментом** или **протетической группой**. Примером могут быть сукцинатдегидрогеназа (содержит ФАД) (в цикле трикарбоновых кислот), аминотрансферазы (содержат пиридоксальфосфат), пероксидаза (содержит гем). Для осуществления катализа необходим полноценный комплекс апобелка и кофактора, по отдельности катализ они осуществить не могут.

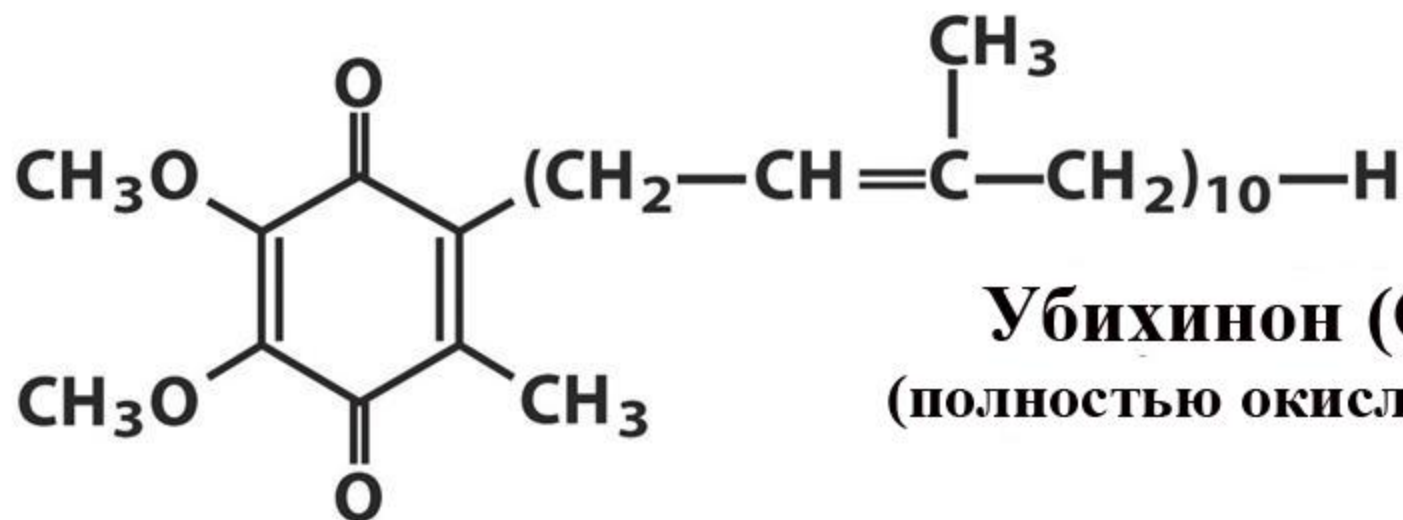
Как многие белки, ферменты могут быть **мономерами**, т.е. состоят из одной субъединицы, и **полимерами**, состоящими из нескольких субъединиц.

Важнейшие коферменты

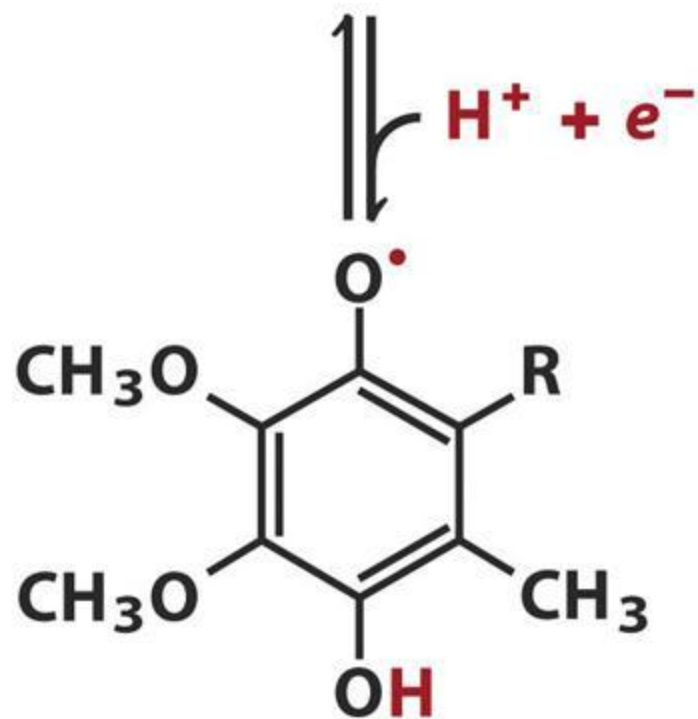




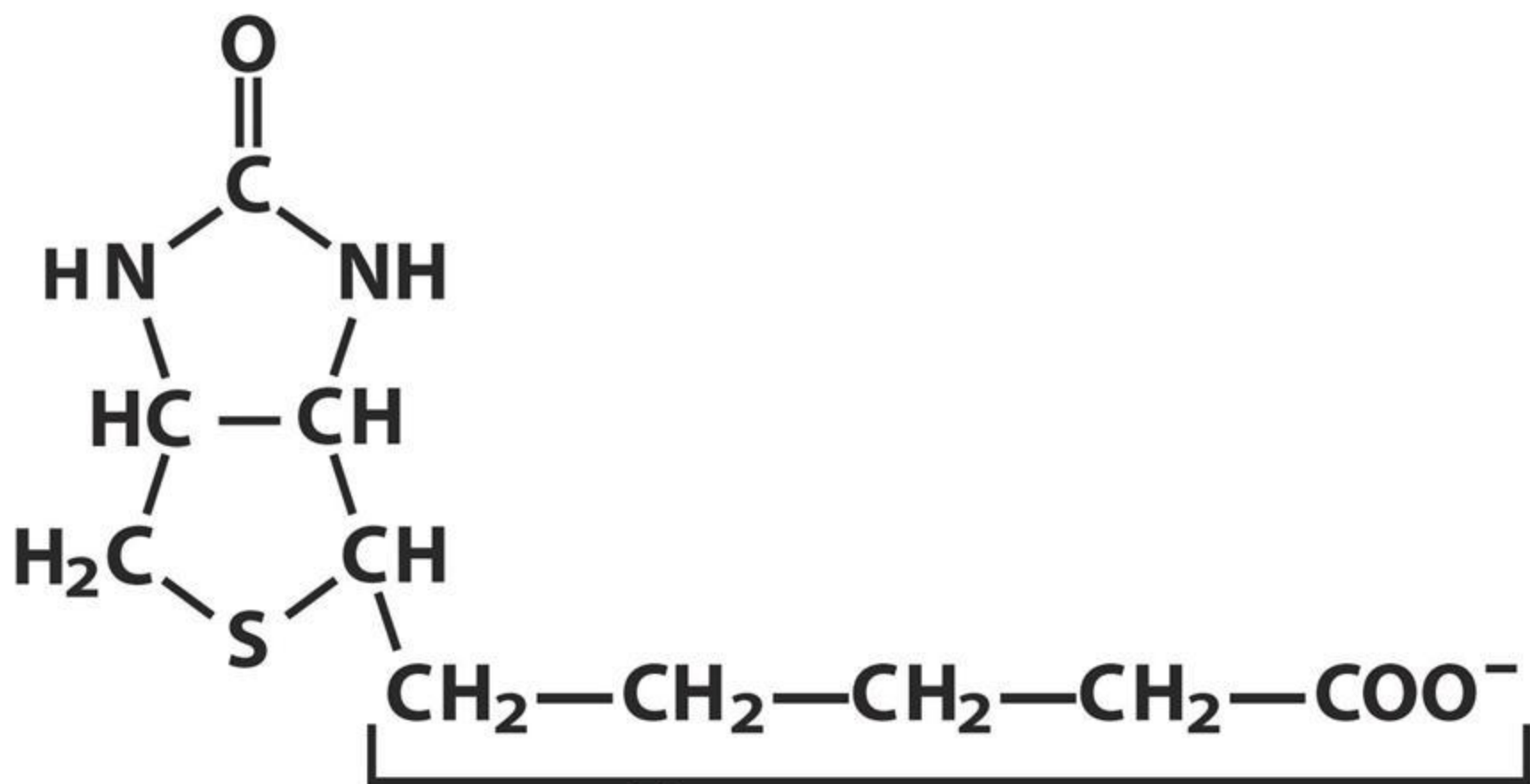
**Флавинадениндинуклеотид (FAD)
и флавинмоноклеотид (FMN)**



Убихинон (Q)
(полностью окисленный)



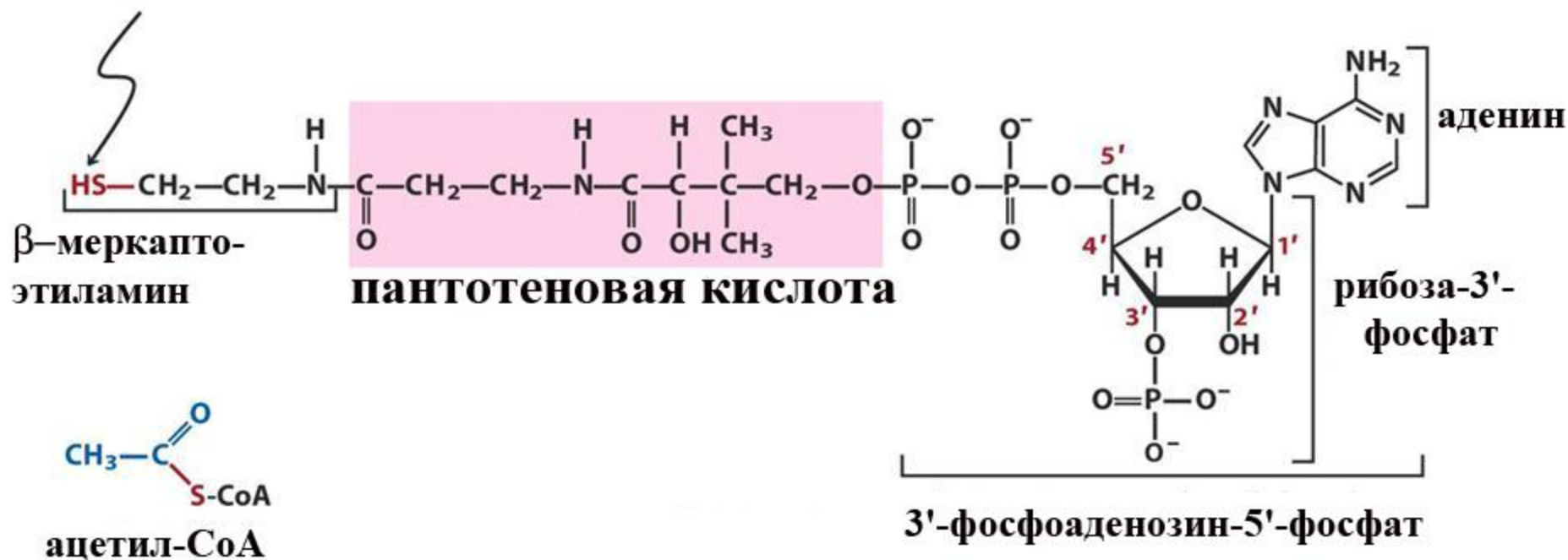
Семихинон-радикал (·QH)



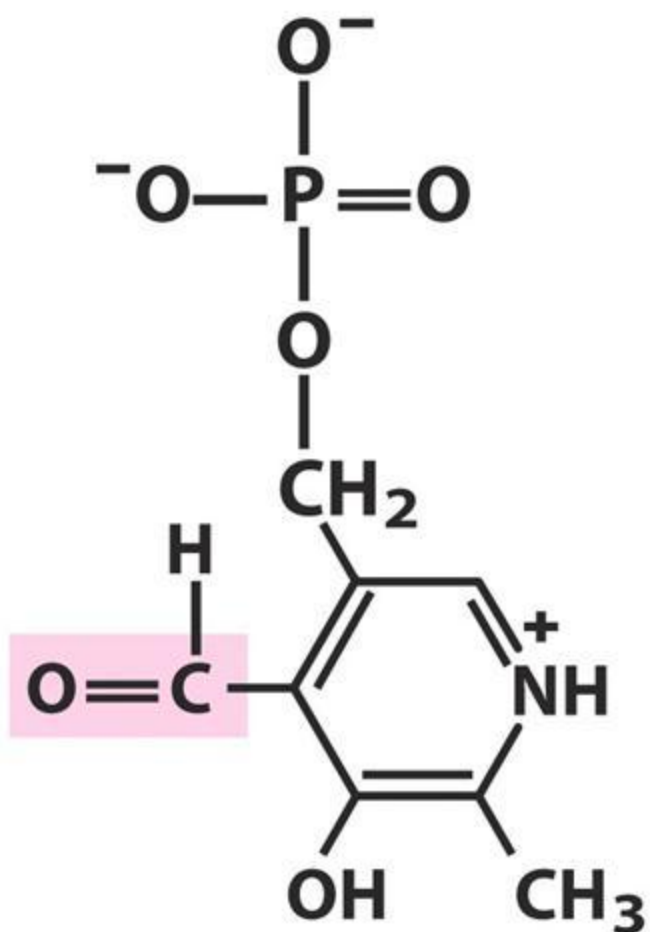
Валериат

Биотин

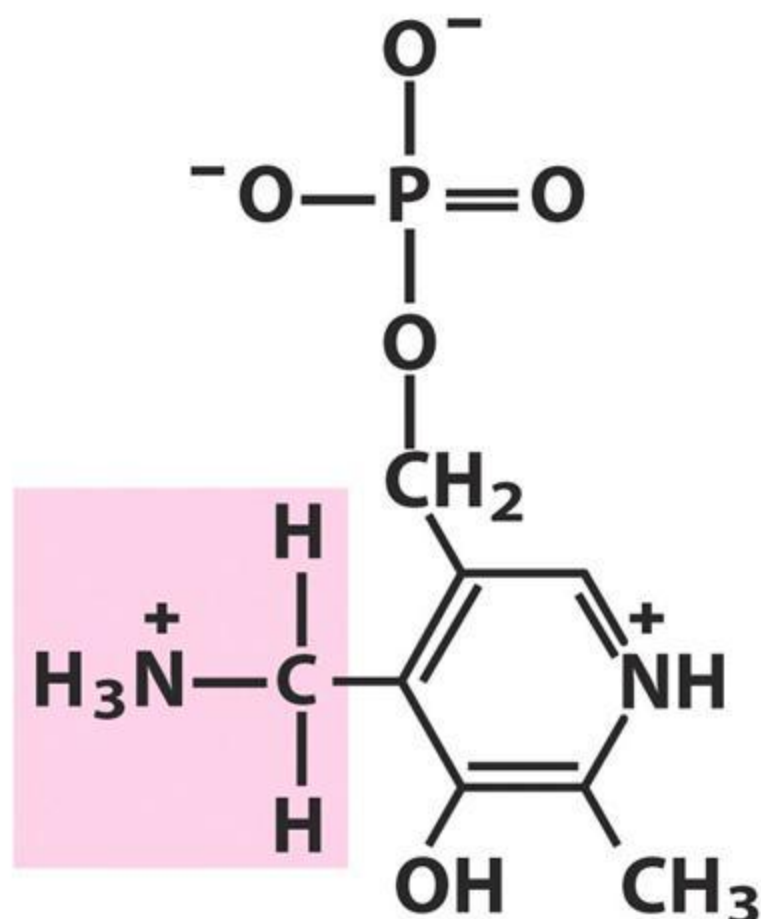
реакционная
SH-группа



Коэнзим А

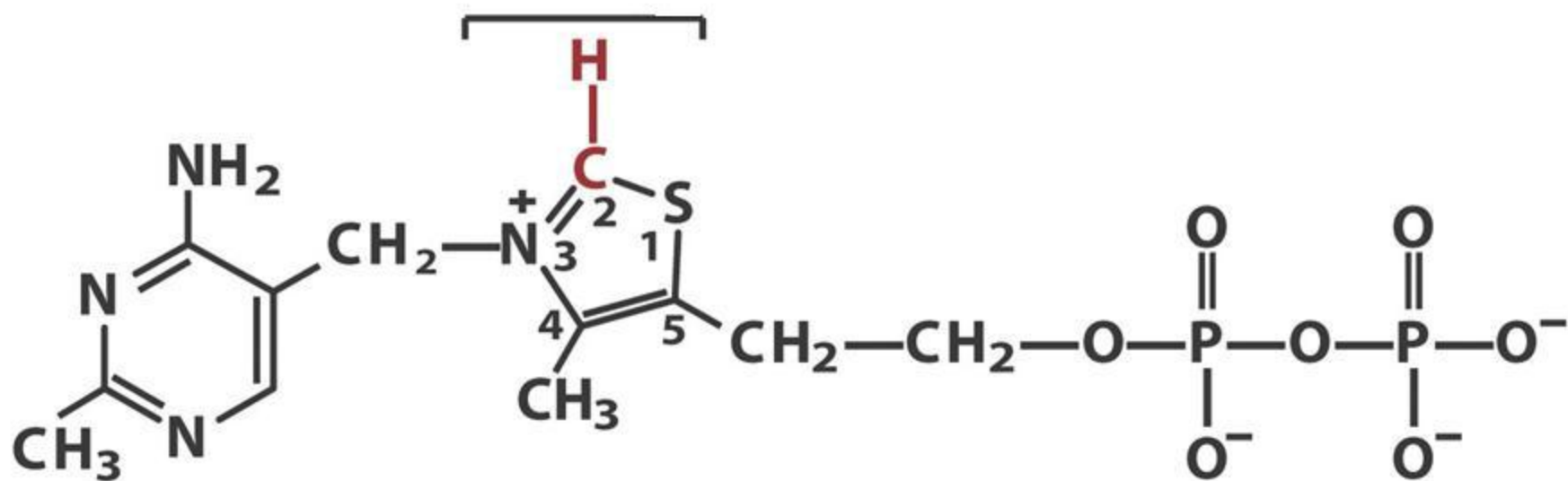


**Пиридоксаль фосфат
(PLP)**

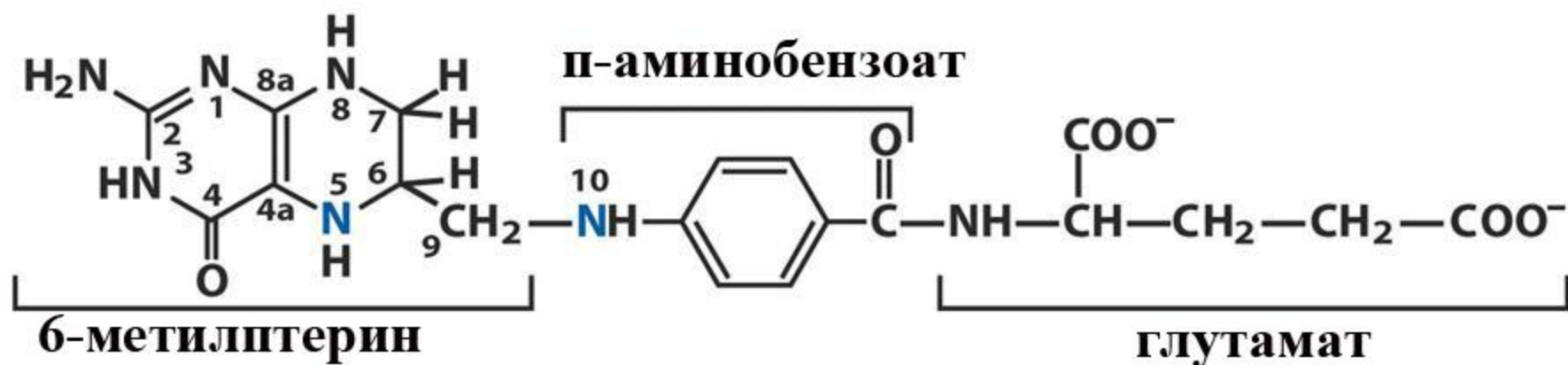


**Пиридоксамин
фосфат**

**ТИАЗОЛОВОЕ
КОЛЬЦО**

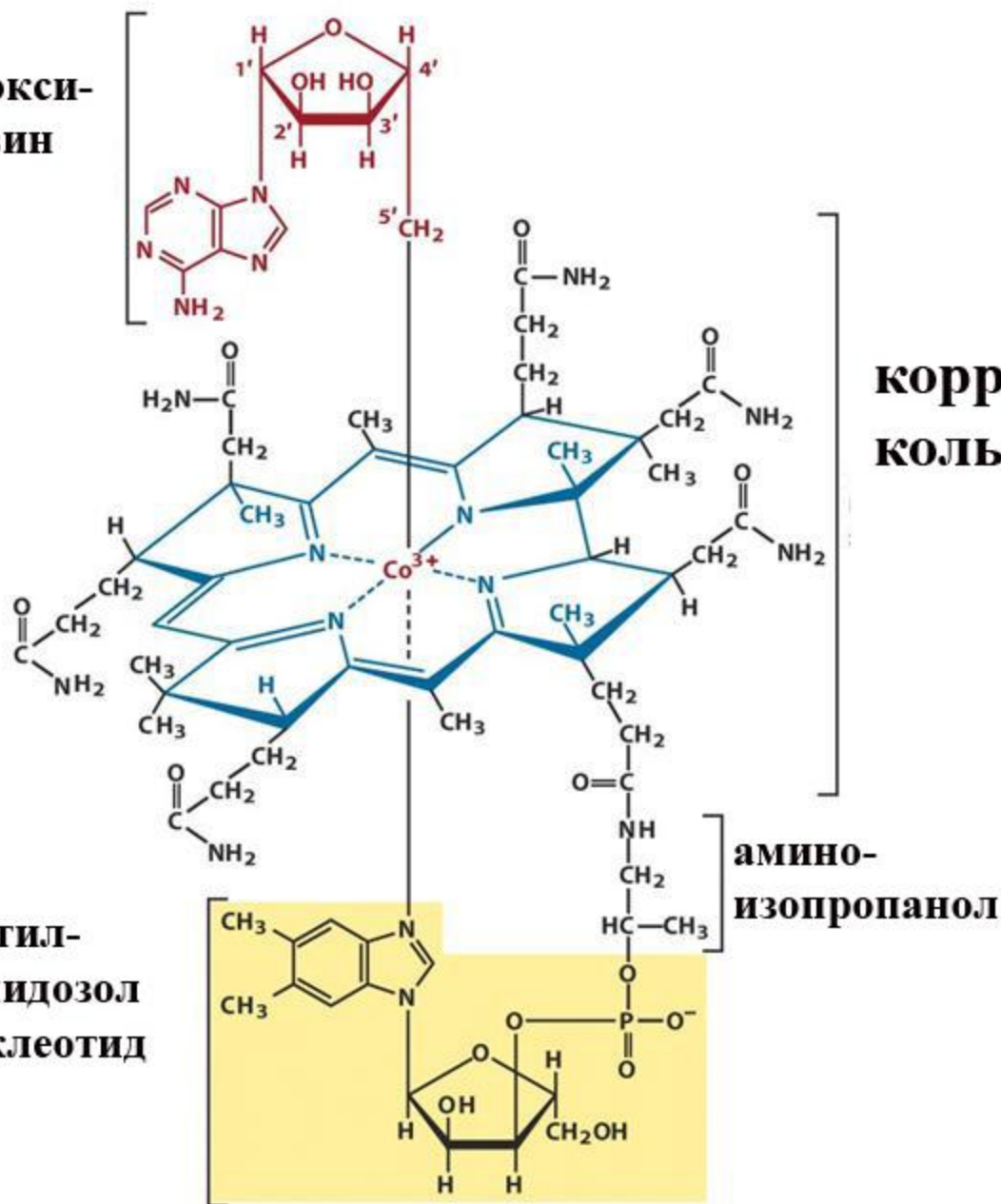


Тиаминпирофосфат (ТРР)



Тетрагидрофолат
(ТГФК, H_4 -фолат)

**5'-дезокси-
аденозин**



Структурно-функциональная организация ферментов

В составе фермента выделяют области, выполняющие различную функцию:

1. **Активный центр** — комбинация аминокислотных остатков (обычно 12-16), обеспечивающая непосредственное связывание с молекулой субстрата и осуществляющая катализ. Аминокислотные радикалы в активном центре могут находиться в любом сочетании, при этом рядом располагаются аминокислоты, значительно удаленные друг от друга в линейной цепи.
- У ферментов, имеющих в своем составе несколько мономеров, может быть несколько активных центров по числу субъединиц. Также две и более субъединицы могут формировать один активный центр.
- У сложных ферментов в активном центре обязательно расположены функциональные группы кофактора.

В свою очередь в активном центре выделяют два участка:

- **якорный** (контактный, связывающий) — отвечает за связывание и ориентацию субстрата в активном центре,
- **каталитический** — непосредственно отвечает за осуществление реакции.

Схема строения ферментов



2. Аллостерический центр (*allos* – чужой) – центр регуляции активности фермента, который пространственно отделен от активного центра и имеется не у всех ферментов. Связывание с аллостерическим центром какой-либо молекулы (называемой активатором или ингибитором, а также эффектором, модулятором, регулятором) вызывает изменение конфигурации белка-фермента и, как следствие, скорости ферментативной реакции. В качестве такого регулятора может выступать продукт данной или одной из последующих реакций, субстрат реакции или иное вещество (см. "Регуляция активности ферментов").

Аллостерические ферменты являются полимерными белками, активный и регуляторный центры находятся в разных субъединицах.

Изоферменты

Изоферменты – это молекулярные формы одного и того же фермента, возникшие в результате небольших генетических различий в первичной структуре фермента. Различные изоферменты определяют скорость и направление реакции благодаря разному сродству к субстрату.

Например, димерный фермент **креатинкиназа (КК)** представлен тремя изоферментными формами, составленными из двух типов субъединиц: **М** (англ. *muscle* – мышца) и **В** (англ. *brain* – мозг).

Креатинкиназа-1 состоит из субъединиц типа **В** и локализуется в головном мозге, креатинкиназа-2 – по одной **М** и **В** субъединице, активна в миокарде, креатинкиназа-3 содержит две **М**-субъединицы, специфична для скелетной мышцы.

ЛДГ

Также существует пять изоферментов **лактатдегидрогеназы** (**ЛДГ**) – фермента, участвующего в обмене глюкозы. Отличия между ними заключаются в разном соотношении субъединиц Н (англ. *heart* – сердце) и М (англ. *muscle* – мышца). Лактатдегидрогеназы типов 1 (H_4) и 2 (H_3M_1) присутствуют в тканях с **аэробным** обменом (миокард, мозг, корковый слой почек), обладают высоким сродством к молочной кислоте (лактату) и превращают его в пируват. ЛДГ-4 (H_1M_3) и ЛДГ-5 (M_4) находятся в тканях, склонных к **анаэробному** обмену (печень, скелетные мышцы, кожа, мозговой слой почек), обладают низким сродством к лактату и катализируют превращение пирувата в лактат. В тканях с **промежуточным** типом обмена (селезенка, поджелудочная железа, надпочечники, лимфатические узлы) преобладает ЛДГ-3 (H_2M_2).

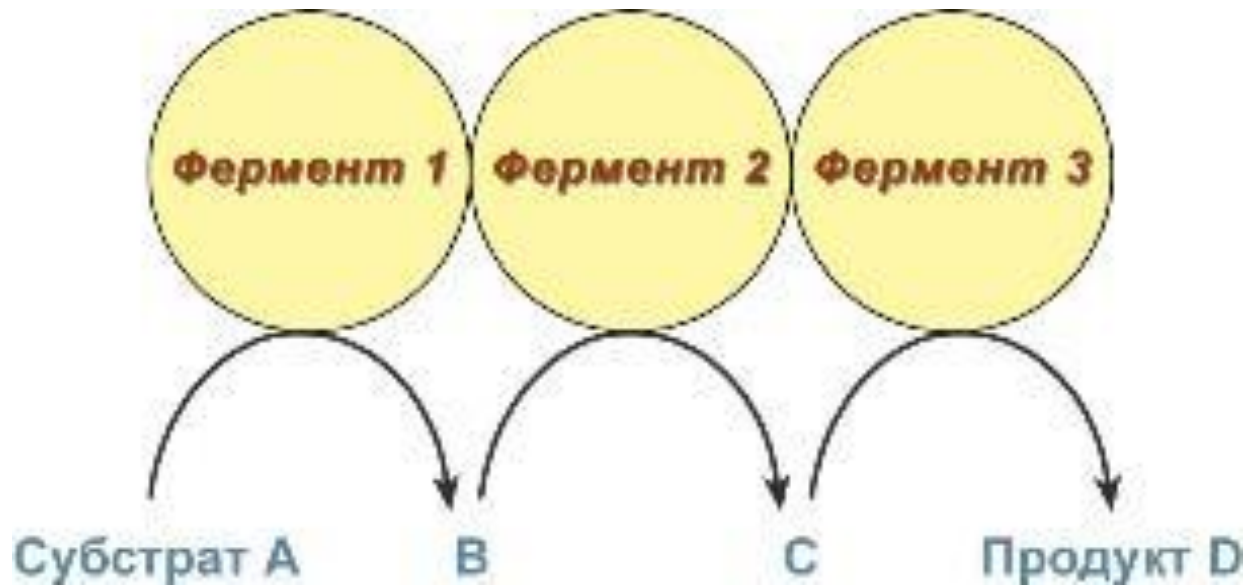
Мультиферментные комплексы

В мультиферментном комплексе несколько ферментов прочно связаны между собой в единый комплекс и осуществляют ряд последовательных реакций, в которых продукт реакции непосредственно передается на следующий фермент и является только его субстратом. Благодаря таким комплексам значительно ускоряется скорость превращения молекул.

Например,

- **пируватдегидрогеназный комплекс** (пируватдегидрогеназа), превращающий пируват в ацетил-SКоА,
- **α -кетоглутаратдегидрогеназный комплекс** (в цикле трикарбоновых кислот) превращающий α -кетоглутарат в сукцинил-SКоА,
- комплекс под названием "**синтаза жирных кислот**" (или пальмитатсинтаза), синтезирующий пальмитиновую кислоту.

Строение мультиферментного комплекса



Активность ферментов

В повседневной биохимической практике практически **не оценивается количество** фермента, а только его **активность**.

Активность — более широкое понятие, чем количество. Она *подразумевает в первую очередь **результат реакции**, а именно **убыль субстрата** или **накопление продукта**.*

Естественно, при этом нельзя игнорировать **время**, которое проработал фермент и **число молекул** фермента. Но так как число молекул фермента подсчитать обычно нереально, то используют **количество биологического материала**, содержащего фермент (объем или массу).

Таким образом, при определении активности ферментов нужно одновременно учитывать три меняющихся фактора:

- масса полученного продукта или исчезнувшего субстрата,
- время, потраченное на реакцию,
- количество биологического материала, содержащего фермент.

Основы количественного определения активности ферментов

1. **Активность фермента** выражается в скорости накопления продукта или скорости убыли субстрата в пересчете на **количество материала**, содержащего фермент.

$$\text{Активность фермента} = \frac{\text{Количество продукта или субстрата}}{\text{Единица времени} \times \text{Единица массы или объема пробы}}$$

Единицы активности ферментов

В практике обычно используют:

- единицы количества вещества — моль (и его производные ммоль, мкмоль), грамм (кг, мг),
- единицы времени — минута, час, секунда,
- единицы массы или объема — грамм (кг, мг), литр (мл).

Активно используются и другие производные — катал (моль/с), международная единица активности (МЕ, Unit) соответствует мкмоль/мин.

Таким образом, активность фермента может выражаться, например, в ммоль/с×л, г/час×л, МЕ/л, кат/мл и т.д.

- **2. Создание стандартных условий**, чтобы можно было сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях — оптимальная **pH** и фиксированная **температура**, например, **25°C** или **37°C**, соблюдение **времени** инкубации субстрата с ферментом.
- **3. Необходимо наличие избытка субстрата**, чтобы работали все имеющиеся в растворе молекулы фермента.

Свойства ферментов

1. Зависимость скорости реакции от температуры

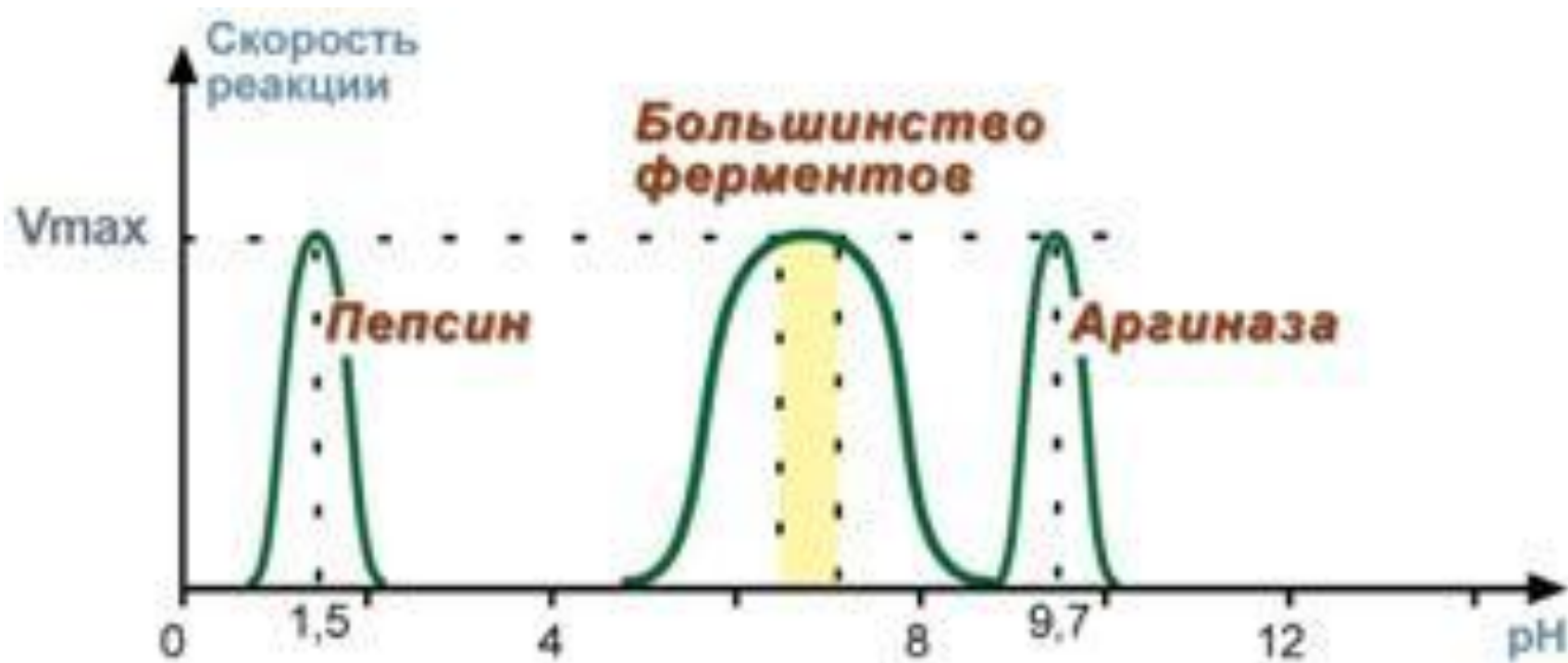
- Зависимость активности ферментов (скорости реакции) от температуры описывается **колоколообразной кривой** с максимумом скорости при значениях **оптимальной температуры** для данного фермента.
- Закон о повышении скорости реакции в 2-4 раза при повышении температуры на 10°C справедлив и для ферментативных реакций, но только в пределах до $55-60^{\circ}\text{C}$, т.е. до температур **денатурации** белков. Наряду с этим, как исключение, имеются ферменты некоторых микроорганизмов, существующих в воде горячих источников и гейзеров.
- При понижении температуры активность ферментов понижается, но не исчезает совсем. Иллюстрацией может служить зимняя спячка некоторых животных (суслики, ежи), температура тела которых понижается до $3-5^{\circ}\text{C}$. Это свойство ферментов также используется в хирургической практике при проведении операций на грудной полости, когда больного подвергают охлаждению до 22°C .

Зависимость скорости реакции от температуры



- **2. Зависимость скорости реакции от pH**
- Зависимость также описывается **колоколообразной кривой** с максимумом скорости при **оптимальном для данного фермента** значении pH.
- Для каждого фермента существует определенный узкий интервал pH среды, который является оптимальным для проявления его высшей активности. Например, оптимальные значения pH для пепсина 1,5-2,5, трипсина 8,0-8,5, амилазы слюны 7,2, аргиназы 9,7, кислой фосфатазы 4,5-5,0, сукцинатдегидрогеназы 9,0.

Зависимость скорости реакции от величины pH



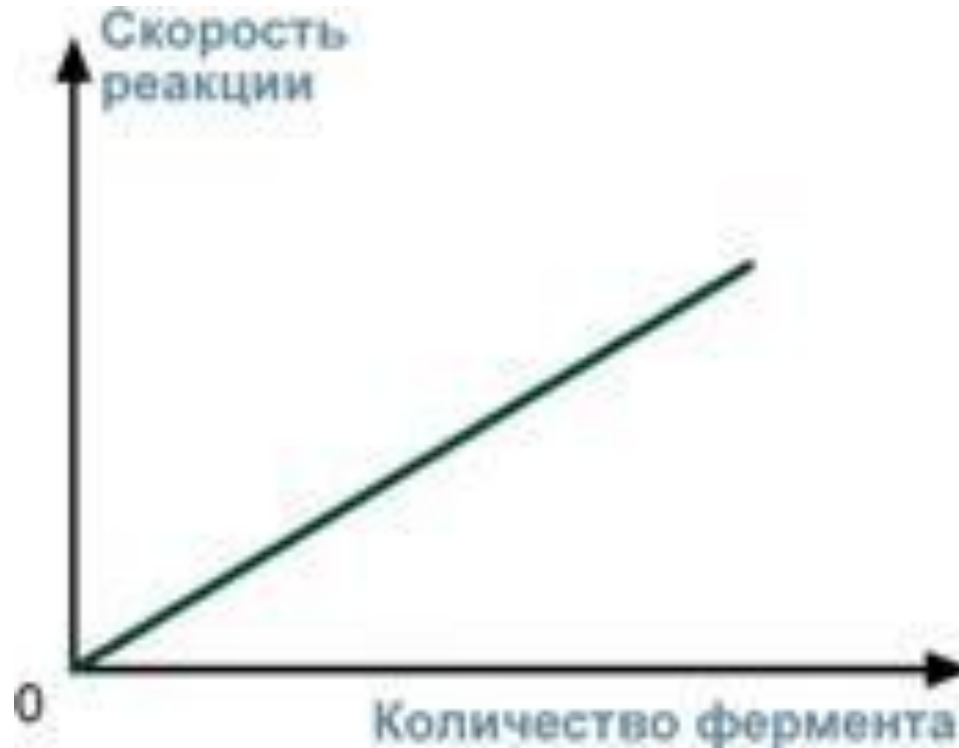
- **3. Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата**
- При увеличении концентрации субстрата скорость реакции сначала возрастает соответственно подключению к реакции новых молекул фермента, затем наблюдается эффект насыщения, когда все молекулы фермента взаимодействуют с молекулами субстрата. При дальнейшем увеличении концентрации субстрата между его молекулами возникает конкуренция за активный центр фермента и скорость реакции снижается.

Зависимость скорости реакции от концентрации субстрата



- **4. Зависимость от концентрации фермента**
- При увеличении количества молекул фермента скорость реакции возрастает непрерывно и прямо пропорционально количеству фермента, т.к. большее количество молекул фермента производит большее число молекул продукта.

Зависимость скорости реакции от концентрации фермента

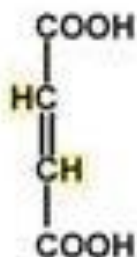


Специфичность ферментов

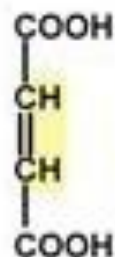
Специфичность, т.е. высокая избирательность действия ферментов, основана на **комплементарности** структуры субстрата и активного центра фермента.

- 1. Стереоспецифичность** — катализ только одного из стереоизомеров, например:
 - специфичность к L- или D-аминокислотам — например, почти все ферменты человека взаимодействуют с L-аминокислотами,
 - специфичность к цис- и транс-изомерам. Например, **аспартаза** реагирует только с транс-изомером — фумаровой кислотой, но не с малеатом (цис-изомер).
- 2. Абсолютная специфичность** — фермент производит катализ только одного вещества. Например, расщепление мочевины **уреазой**.

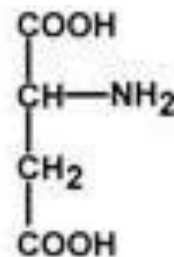
аспартазы к транс-изомеру субстрата



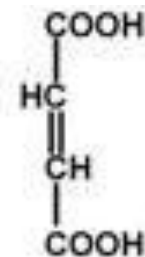
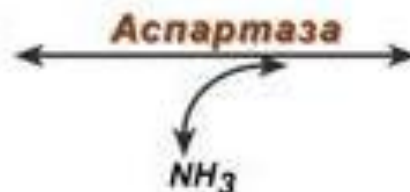
Фумаровая кислота,
транс-изомер



Малеиновая кислота,
цис-изомер

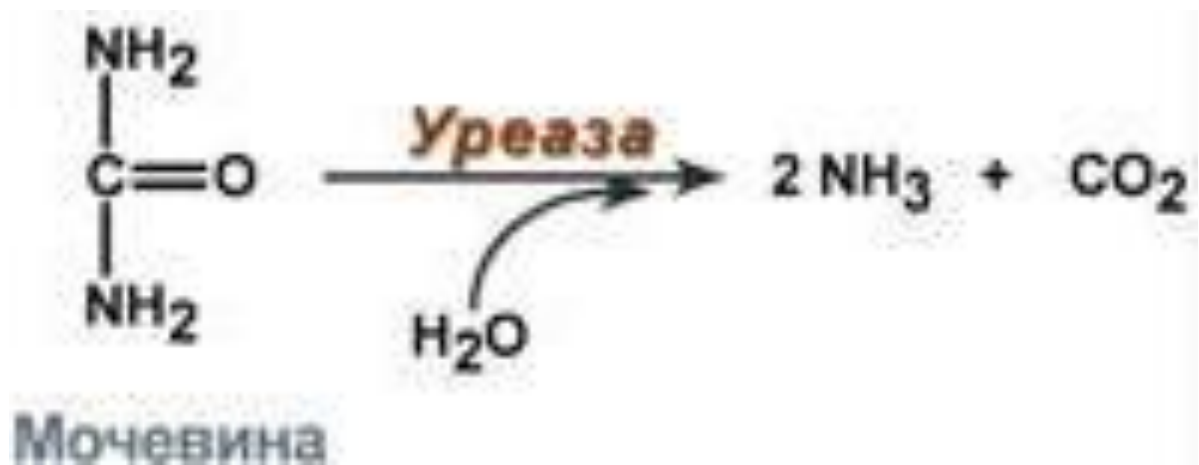


Аспартат



Фумарат

Реакция расщепления мочевины



Групповая специфичность

3. Групповая специфичность — катализ субстратов с общими структурными особенностями, т.е. при наличии определенной связи или химической группы:

например, наличие **пептидной связи**:

- бактериальный фермент **субтилизин** специфичен к пептидной связи независимо от строения образующих ее аминокислот,
- **пепсин** катализирует разрыв пептидной связи, образованной аминоклупами ароматических аминокислот,
- **тромбин** расщепляет пептидную связь только между аргинином и глицином.
- например, наличие **ОН-группы**: **алкогольдегидрогеназа** окисляет до альдегидов одноатомные спирты (этанол, метанол, пропанол).

4. Относительная групповая специфичность — превращение субстратов с некоторыми общими признаками. Например, цитохром Р₄₅₀ окисляет только гидрофобные вещества, которых насчитывается около 7000.

Регуляция активности ферментов

Активность ферментов в клетке **непостоянна** во времени. Ферменты чутко реагируют на ситуацию, в которой оказывается клетка, на факторы, воздействующие на нее как снаружи, так и внутри. В клетке имеется несколько способов регуляции активности ферментов — одни способы подходят для любых ферментов, другие более специфичны.

1. Доступность субстрата или кофермента

- Здесь работает **закон действия масс** — фундаментальный закон химической кинетики: при постоянной температуре скорость химической реакции пропорциональна произведению концентрации реагирующих веществ. Или упрощенно — скорость, с которой вещества реагируют друг с другом, зависит от их концентрации. Таким образом, изменение количества хотя бы одного из субстратов прекращает или начинает реакцию.
- Например, для цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) таким субстратом является **оксалоацетат** (щавелевоуксусная кислота). Наличие оксалоацетата "подталкивает" реакции цикла, что позволяет вовлекать в окисление молекулы ацетил-SКоА.
- Именно из-за недостатка оксалоацетата (относительного или абсолютного) развивается **кетацидоз** (механизм развития) при голодании и инсулинзависимом сахарном диабете.

2. Компарментализация

- Компарментализация — это сосредоточение ферментов и их субстратов в одном компартменте (одной органелле) — в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, лизосомах.
- Например, ферменты цикла трикарбоновых кислот (ЦТК) и β -окисления жирных кислот расположены в митохондриях, **ферменты синтеза белка** — в рибосомах.

3. Изменение количества фермента

- Изменение количества фермента может происходить в результате увеличения или снижения его синтеза. Изменение скорости синтеза фермента обычно зависит от количества определенных гормонов или субстратов реакции, например:
- исчезновение **пищеварительных ферментов** при длительном голодании и их появление в восстановительный период (в результате изменения секреции кишечных гормонов),
- при беременности и после родов в молочной железе активно идет синтез фермента **лактозосинтазы** под воздействием лактотропного гормона,
- гормоны глюкокортикоиды стимулируют синтез ферментов **глюконеогенеза**, что обеспечивает стабильность концентрации глюкозы в крови и устойчивость ЦНС к стрессу,
- токсические субстраты этанол, барбитураты стимулируют в печени синтез "своего" изофермента **цитохрома P₄₅₀**, который окисляет и обезвреживает эти вещества.

4. Ограниченный (частичный) протеолиз проферментов

Ограниченный (частичный) протеолиз проферментов подразумевает, что синтез некоторых ферментов осуществляется в виде **более крупного предшественника** и при поступлении в нужное место этот фермент активируется через отщепление от него одного или нескольких пептидных фрагментов. Подобный механизм защищает внутриклеточные структуры от повреждений. Примером служит активация протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта (**трипсиноген**, **пепсиноген**, **прокарбоксипептидазы**), факторов свертывания крови, лизосомальных ферментов (**катепсины**).

5. Аллостерическая регуляция

- Аллостерические ферменты построены из **двух и более субъединиц**: одни субъединицы содержат каталитический центр, другие имеют аллостерический центр и являются регуляторными. Присоединение эффектора к аллостерической (регуляторной) субъединице изменяет конформацию белка и, соответственно, активность каталитической субъединицы.
- Аллостерические ферменты обычно стоят в начале метаболических путей, и от их активности зависит течение многих последующих реакций. Поэтому они часто называются **ключевыми ферментами**.
- В качестве отрицательного регулятора может выступать конечный метаболит биохимического процесса или продукт данной реакции, т.е включается **механизм обратной отрицательной связи**. Если регуляторами являются начальный метаболит или субстрат реакции, то говорят о **прямой регуляции**, она может быть как положительной, так и отрицательной. Также регулятором могут быть метаболиты биохимических путей, каким то образом связанных с данной реакцией
- Например, фермент энергетического распада глюкозы, **фосфофруктокиназа**, регулируется промежуточными и конечными продуктами этого распада. При этом АТФ, лимонная кислота, фруктозо-1,6-дифосфат являются ингибиторами, а фруктозо-6-фосфат и АМФ – активаторами фермента.

Регуляция фосфофруктокиназы конечным продуктом



О. Белок-белковое взаимодействие

- Термин белок-белковое взаимодействие обозначает ситуацию, когда в качестве регулятора выступают не метаболиты биохимических процессов, а специфичные белки. В целом ситуация схожа с аллостерическим механизмом: после влияния каких-либо факторов на специфичные белки изменяется активность этих белков, и они, в свою очередь, воздействуют на нужный фермент.
- К примеру, мембранный фермент **аденилатциклаза** является чувствительным к воздействию мембранного **G-белка**, который сам активируется при действии на клетку некоторых гормонов (например, адреналина и глюкагона).
- Другим примером белок-белкового взаимодействия может быть регуляция активности **протеинкиназы А**. Протеинкиназа А является тетрамерным ферментом, состоящим из **2** каталитических (С) и **2** регуляторных (R) субъединиц. Активатором для протеинкиназы А является цАМФ. Присоединение цАМФ к регуляторным субъединицам фермента вызывает их отхождение от каталитических субъединиц. Каталитические субъединицы при этом активируются.

7. Ковалентная (химическая) модификация

- Ковалентная модификация заключается в обратимом присоединении или отщеплении определенной группы, благодаря чему изменяется активность фермента. Чаще всего такой группой является фосфорная кислота, реже метильные и ацетильные группы. Фосфорилирование фермента происходит по остаткам серина и тирозина. Присоединение фосфорной кислоты к белку осуществляют ферменты **протеинкиназы**, отщепление — **протеинфосфатазы**.
- Ферменты могут быть активны как в **фосфорилированном**, так и в **дефосфорилированном состоянии**. Например, ферменты гликогенфосфорилаза и гликогенсинтаза при потребности организма в глюкозе фосфорилируются, при этом фосфорилаза гликогена становится **активной** и начинает расщепление гликогена, а гликогенсинтаза **неактивна**. При необходимости синтеза гликогена оба фермента дефосфорилируются, синтаза при этом становится активной, фосфорилаза — неактивной.

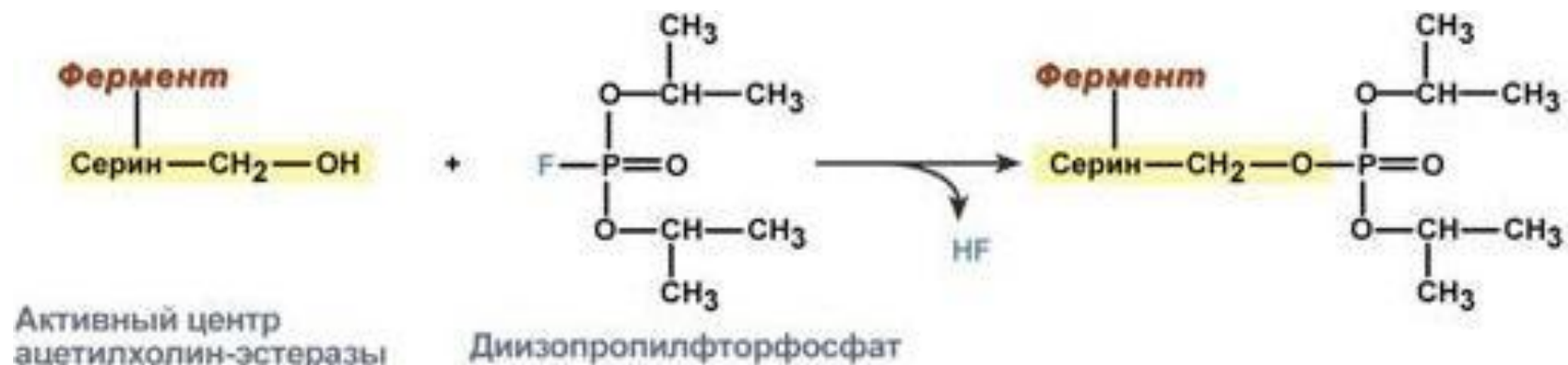
Ингибирование ферментов

- В медицине активно разрабатываются и используются соединения, изменяющие активность ферментов с целью регуляции скорости метаболических реакций и уменьшения синтеза определенных веществ в организме.
- Подавление активности ферментов обычно называют **ингибированием**, однако это не всегда корректно. **Ингибитором** называется вещество, вызывающее специфичное снижение активности фермента. Таким образом, неорганические кислоты и тяжелые металлы ингибиторами не являются, а являются **инактиваторами**, так как снижают активность любых ферментов, т.е. действуют **неспецифично**
- Можно выделить два основных направления ингибирования
- по прочности связывания фермента с ингибитором ингибирование бывает **обратимым** и **необратимым**.
- по отношению ингибитора к активному центру фермента ингибирование делят на **конкурентное** и **неконкурентное**.

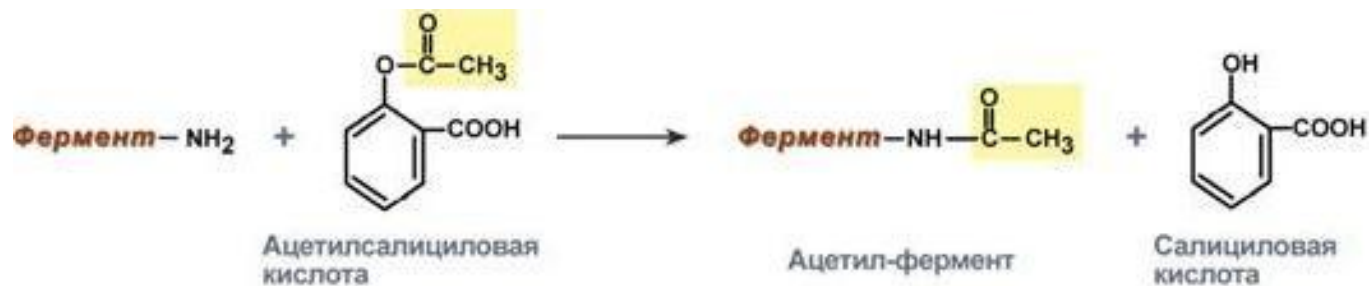
Необратимое ингибирование

- При необратимом ингибировании происходит связывание или разрушение функциональных групп фермента, необходимых для проявления его активности.
- Например, вещество **диизопропилфторфосфат** прочно и необратимо связывается с гидроксигруппой серина в активном центре фермента **ацетилхолинэстеразы**, гидролизующей ацетилхолин в нервных синапсах. Ингибирование этого фермента предотвращает распад ацетилхолина в синаптической щели, в результате чего медиатор продолжает оказывать воздействие на свои рецепторы, что бесконтрольно усиливает холинергическую регуляцию. Аналогичным образом действуют боевые **фосфоорганические вещества** (зарин, зоман) и **инсектициды** (карбофос, дихлофос).
- Еще один пример связан с ингибированием **ацетилсалициловой кислотой** (аспирином) ключевого фермента синтеза простагландинов — **циклооксигеназы**. Эта кислота входит в состав противовоспалительных средств и используется при воспалительных заболеваниях и лихорадочных состояниях. Присоединение ацетильной группы к аминогруппе в активном центре фермента вызывает инактивацию последнего и прекращение синтеза простагландинов.

Механизм необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы.



Механизм необратимого ингибирования циклооксигеназы.



Обратимое ингибирование

- При обратимом ингибировании происходит непрочное связывание ингибитора с функциональными группами фермента, вследствие чего активность фермента постепенно восстанавливается.
- Примером обратимого ингибитора может служить **прозерин**, связывающийся с ферментом **ацетилхолинэстеразой** в ее активном центре. Группа ингибиторов холинэстеразы (прозерин, дистигмин, галантамин) используется при миастении, после энцефалита, менингита, травм ЦНС.

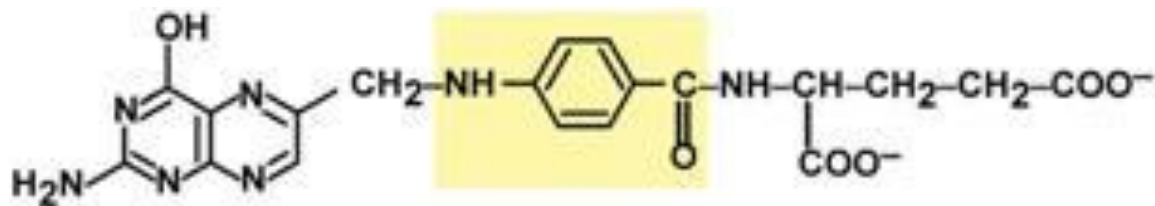
Конкурентное ингибирование

- При таком виде ингибирования ингибитор по своей структуре похож на субстрат фермента. Поэтому он соперничает с субстратом за активный центр, что приводит к уменьшению связывания субстрата с ферментом и нарушению катализа. В этом состоит особенность конкурентного ингибирования — возможность усилить или ослабить ингибирование через изменение концентрации субстрата.
- Например:
- 1. Конкурентное взаимодействие **этанол** и **метанола** за активный центр **алкогольдегидрогеназы**.
- 2. Ингибирование **сукцинатдегидрогеназы** **малоновой кислотой**, структура которой схожа со структурой субстрата этого фермента — **янтарной кислоты (сукцината)**.
- 3. Также к конкурентным ингибиторам относят антиметаболиты или псевдосубстраты, например, антибактериальные средства **сульфаниламиды**, схожие по структуре с *n*-аминобензойной кислотой, компонентом **фолиевой кислоты**. При лечении сульфаниламидами в бактериальной клетке конкурентно нарушается использование *n*-аминобензойной кислоты для синтеза **фолиевой кислоты**, что и вызывает лечебный эффект.

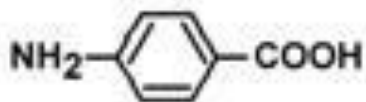
Конкурентное ингибирование сукцинатдегидрогеназы



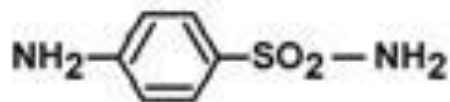
Сходство строения сульфаниламидов и парааминобензойной кислоты, компонента витамина В₉



Фоллиевая кислота



Парааминобензойная кислота



Сульфаниламид

Неконкурентное ингибирование

- Данный вид ингибирования связан с присоединением ингибитора не в активном центре, а в другом месте молекулы. Это может быть аллостерическое ингибирование, когда активность фермента снижается естественными модуляторами, или связывание с ферментом каких-либо токсинов.
- Например, **синильная кислота (цианиды)** связывается с гемовым железом ферментов дыхательной цепи и блокирует клеточное дыхание.