

ФЕРМЕНТЫ – БЕЛКИ С ОСОБОЙ ФУНКЦИЕЙ КАТАЛИЗА

1. Общие принципы катализа
2. Механизмы действия ферментов

Наталья Львовна Клячко

Профессор химического факультета МГУ имени М.В. Ломоносова
Кафедра химической энзимологии

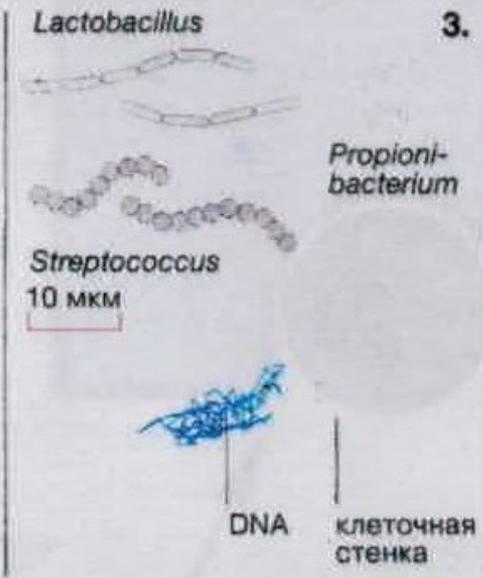
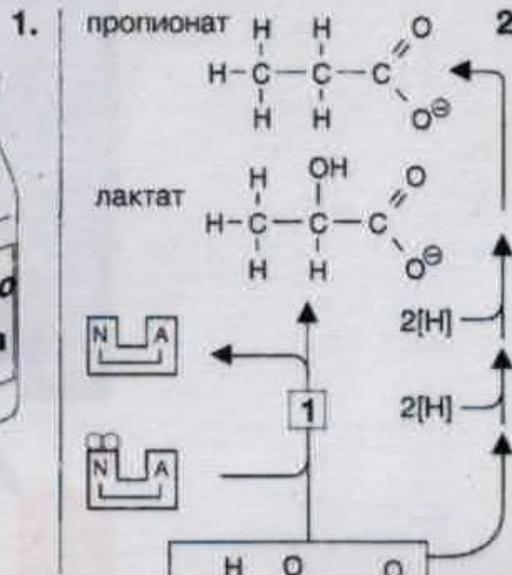
klyachko@enzyme.chem.msu.ru
nklyachko@gmail.com

<https://sdo.chem.msu.ru/>





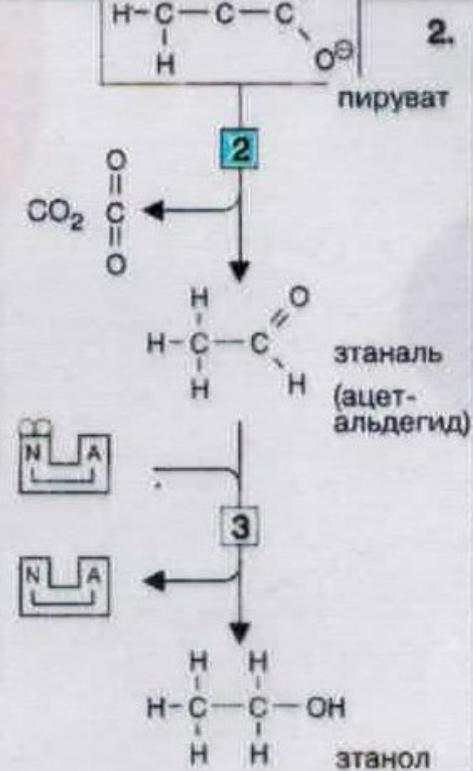
А. Молочнокислое и пропионовокислое брожение



1. лактатдегидрогеназа [1.1.1.27]
2. пируватдекарбоксилаза [TPP] 4.1.1.1
3. алкогольдегидрогеназа [Zn²⁺] 1.1.1.1



Б. Спиртовое брожение



Стиральные порошки с энзимами

Энзимы - это биодобавки к порошку, отвечающие за удаление определенных загрязнений и пятен. Основные энзимы, борющиеся за чистоту при стирке: «**протеаза**» (пятна белкового происхождения), «**амилаза**» (против крахмалосодержащих загрязнений), «**липаза**» (жирные пятна) и «**целлюлаза**» (против серости ткани).

В составе липазы, амилазы, протеазы

Мезим форте

Пищеварительное ферментное средство, восполняет дефицит ферментов поджелудочной железы, оказывает протеолитическое, амилаолитическое и липолитическое действие.

Входящие в состав панкреатические ферменты (**липаза, альфа-амилаза, трипсин, химотрипсин**) способствуют расщеплению белков до аминокислот, жиров - до глицерина и жирных кислот, крахмала - до декстринов и моносахаридов.

Панкреатические ферменты высвобождаются из лекарственной формы в щелочной среде тонкого кишечника, т.к. защищены от действия желудочного сока оболочкой. Максимальная ферментативная активность препарата отмечается через 30-45 мин после перорального приема



Лауреаты нобелевской премии по химии 2018 года.

Слева направо: Фрэнсис Арнольд (Frances H. Arnold), Джордж Смит (George P. Smith) и Грег Уинтер (Sir Gregory P. Winter)

Половина премии досталась американской исследовательнице **Фрэнсис Арнольд «за направленную эволюцию ферментов»**, вторую половину поровну поделили американец **Джордж Смит** и **Грег Уинтер** из Великобритании — **«за фаговый дисплей пептидов и антител»**.

Все авторы связаны с разработкой методов для получения полезных для человека белков и пептидов, основанных на имитации естественного «метода» биологической эволюции, а именно — на сочетании случайной изменчивости и неслучайного отбора.

Фрэнсис Арнольд получила свой первый «неестественный» (non-natural) фермент в 1993 году (K. Chen, F. H. Arnold, 1993. Tuning the activity of an enzyme for unusual environments: sequential random mutagenesis of subtilisin E for catalysis in dimethylformamide). Тогда был получен новый **вариант фермента субтилизина E**, который катализирует расщепление и образование пептидных связей (соединений между аминокислотами в пептидных цепочках), причем, благодаря методу направленной эволюции и внесению в исходно взятый природный белок **10 аминокислотных замен**, удалось заставить фермент **работать в органическом растворителе (60% диметилформамиде)** и **повысить термостабильность на 18 градусов**.



Лауреаты Нобелевской премии по химии 2020 года.

Слева — Дженнифер Дудна (Jennifer Doudna), справа — Эммануэль Шарпантье (Emmanuelle Charpentier).

Нобелевская премия по химии присуждена американке Дженнифер Дудне и француженке Эммануэль Шарпантье **«за исследование метода редактирования генома»**.

Они сыграли важнейшую роль в изучении CRISPR — природной системы приобретенного иммунитета у микроорганизмов. С ее помощью микроорганизмы могут находить и избавляться от попавшей в их клетки вирусной РНК или ДНК. Исследуя эту систему, ученым мало-помалу удалось разобраться, из чего она состоит и как работает. А Дудна и Шарпантье довели это понимание до такой четкости, что смогли создать ее искусственный аналог, работающий точно и эффективно там, где необходимо самому исследователю в зависимости от поставленных задач.

За открытие «одного из лучших инструментов геной инженерии: генетических ножниц CRISPR-Cas9, используя которые, ученые могут редактировать ДНК животных, растений и микроорганизмов с очень высокой точностью»

Основные функции живого

1. Гомеостаз -

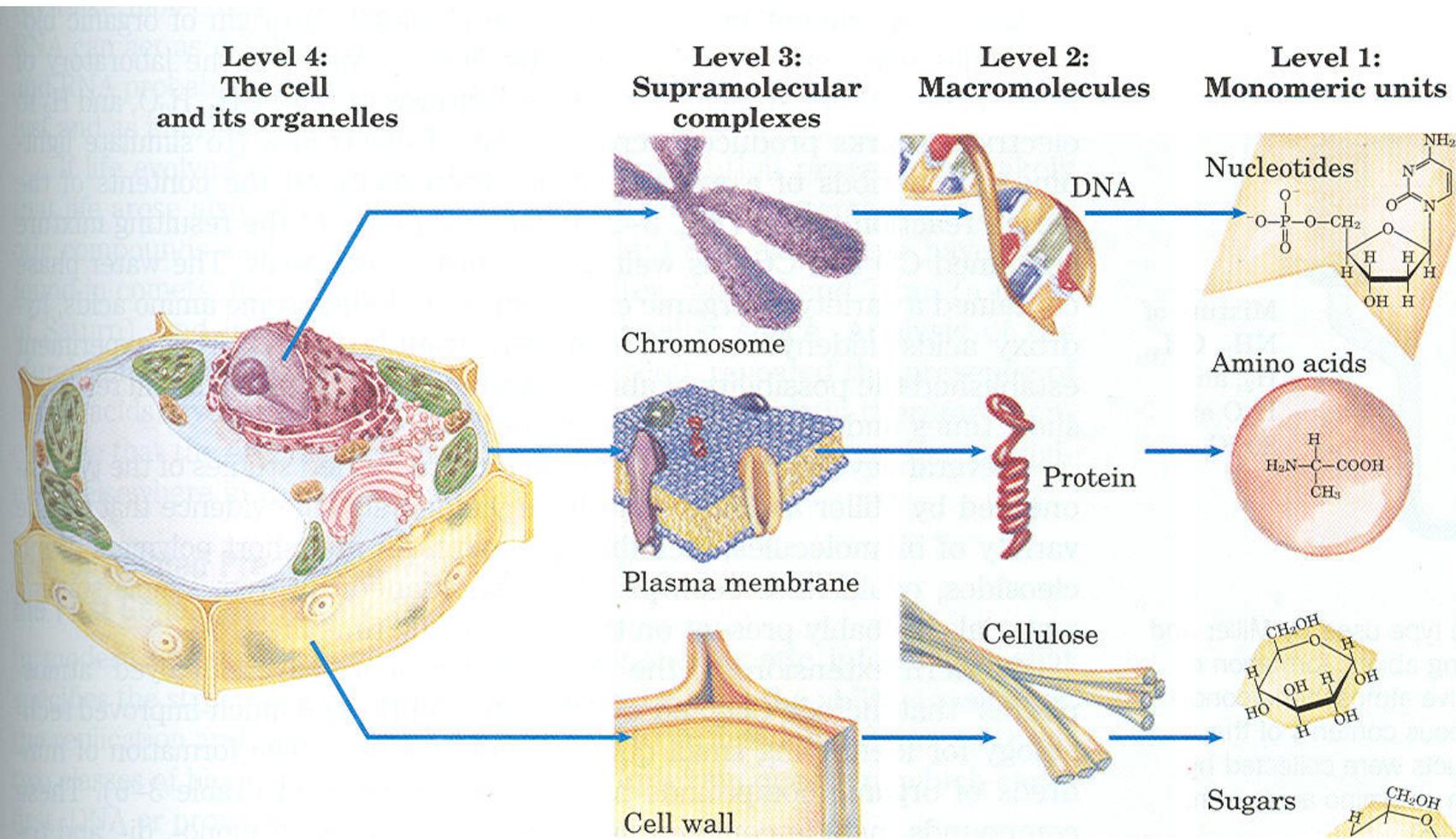
способность **открытой системы** сохранять постоянство своего внутреннего состояния посредством скоординированных реакций, направленных на поддержание динамического равновесия

2. Размножение

Уровни структурной организации

Клетка Супрамолекулярный комплекс Полимер Мономер

комплекс

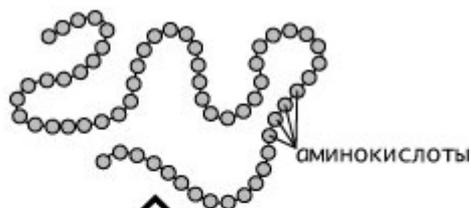


Белки : разнообразие в природе

Тип белка	Функции
Ферменты	Катализ
Альбумины	Транспорт
Антитела, глобулины	Иммунитет, узнавание
Интерфероны	Защита
Актин, миозин	Мышечное сокращение
Рецепторы, гормоны	Узнавание, передача сигнала, регуляция
Структурные	Построение органов и тканей
Гистоны	<u>Компактизация ДНК</u>
Ингибиторы	Регуляция

Уровни структуры белков: 1 — первичная, 2 — вторичная, 3 — третичная, 4 — четвертичная

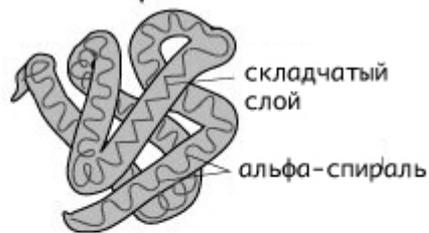
1



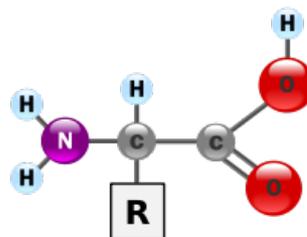
2



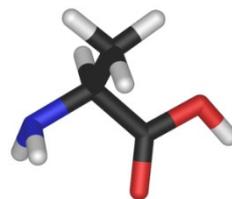
3



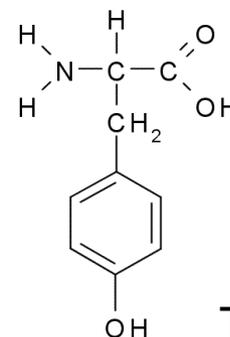
4



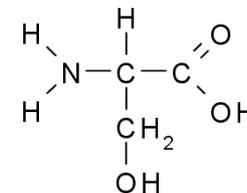
Аминокислота
20 канонических



Аланин

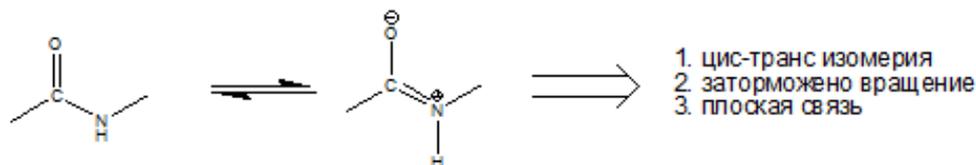


Тирозин



Серин

Белки : первичная структура



1. цис-транс изомерия
2. заторможено вращение
3. плоская связь

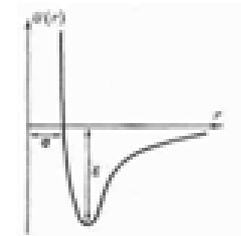
Белки : структуры высших уровней

ЭТИ СТРУКТУРЫ СУЩЕСТВУЮТ РЕАЛЬНО В ПРОСТРАНСТЕ !

Силы, поддерживающие структуры высших уровней – НЕВАЛЕНТНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

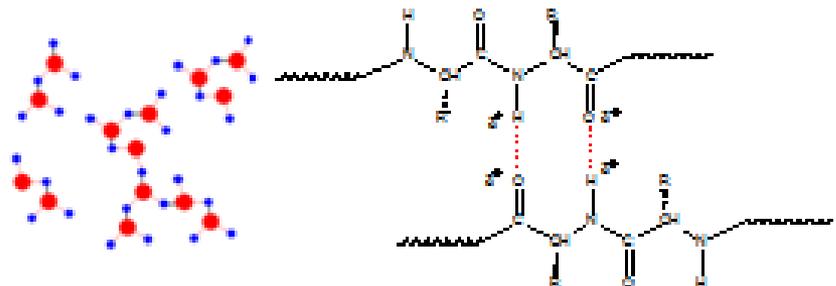
1. Дисперсионные силы притяжения и отталкивание электронных оболочек

$$U(r) = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r}\right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r}\right)^6 \right]$$



2. Электростатические взаимодействия подчиняются закону Кулона зависят от диэлектрической постоянной среды

3. Водородные связи электростатическая природа наиболее выгодны при линейном расположении

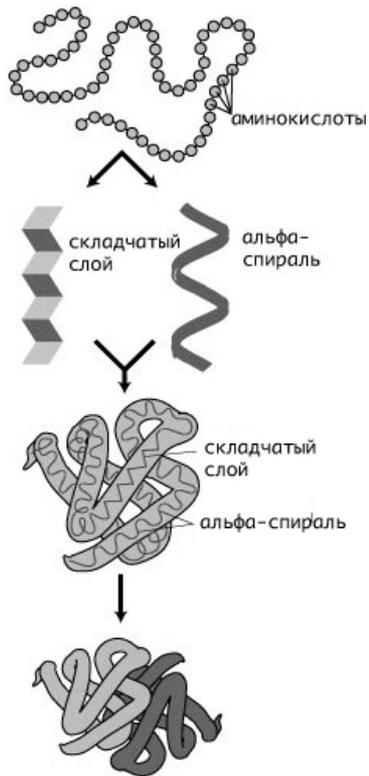


4. Гидрофобные взаимодействия

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

Клатратная («замороженная») вода вокруг неполярных радикалов
Уход от контакта с водой, выигрыш в энтропии растворителя

Самосборка: самоассоциация и образование гетерокомпонентных агрегатов

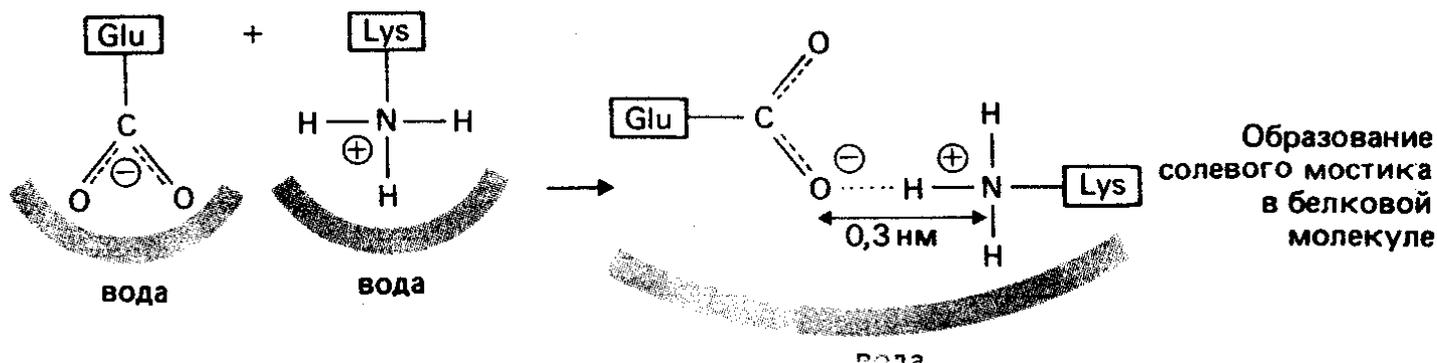


- Образование структур такого рода должно быть основано на комбинации узнающих модулей, что вытекает из геометрической комплементарности и химического узнавания
- Самосборка – центральный процесс во всех биологических системах
- В большинстве случаев сборка сложных биологических систем идёт без использования исходных матриц
- Самосборка – идёт за счёт многоточечных нековалентных (невалентных) взаимодействий «строительных блоков»: водородные связи, электростатические и гидрофобные взаимодействия

Тип связи	Длина связи, нм	Энергия связи в воде, ккал/моль
Ковалентная	0,15	90
Ионная	0,25	1
Водородная	0,30	1
Вандерваальсова	0,20	0,1

Взаимодействия в белковой молекуле

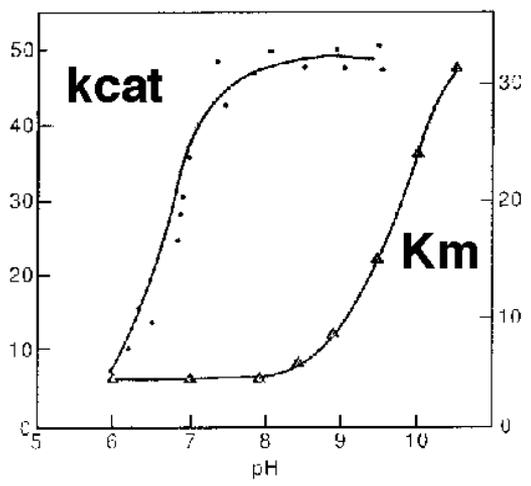
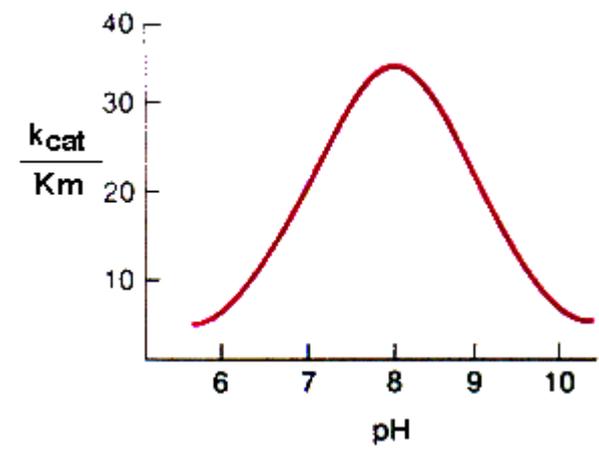
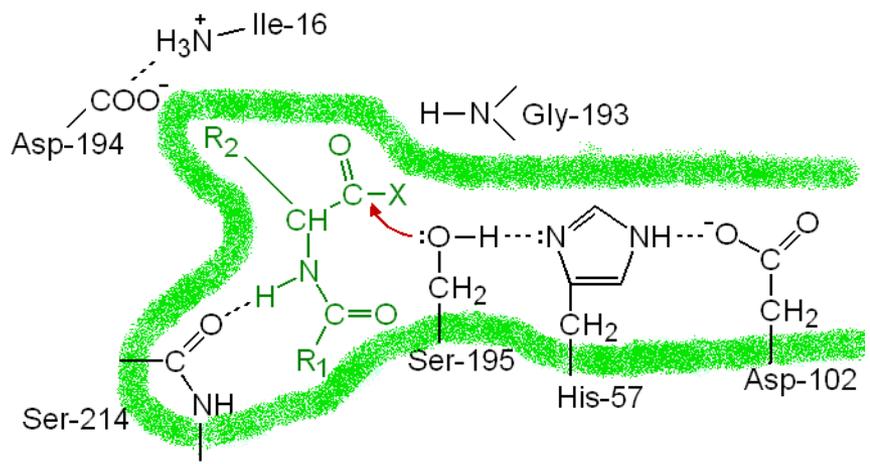
Электростатические взаимодействия



$$\Delta G_0 = -3 - 4 \text{ ккал/моль}$$

Электростатические взаимодействия слабо проявляются в концентрированных растворах электролитов

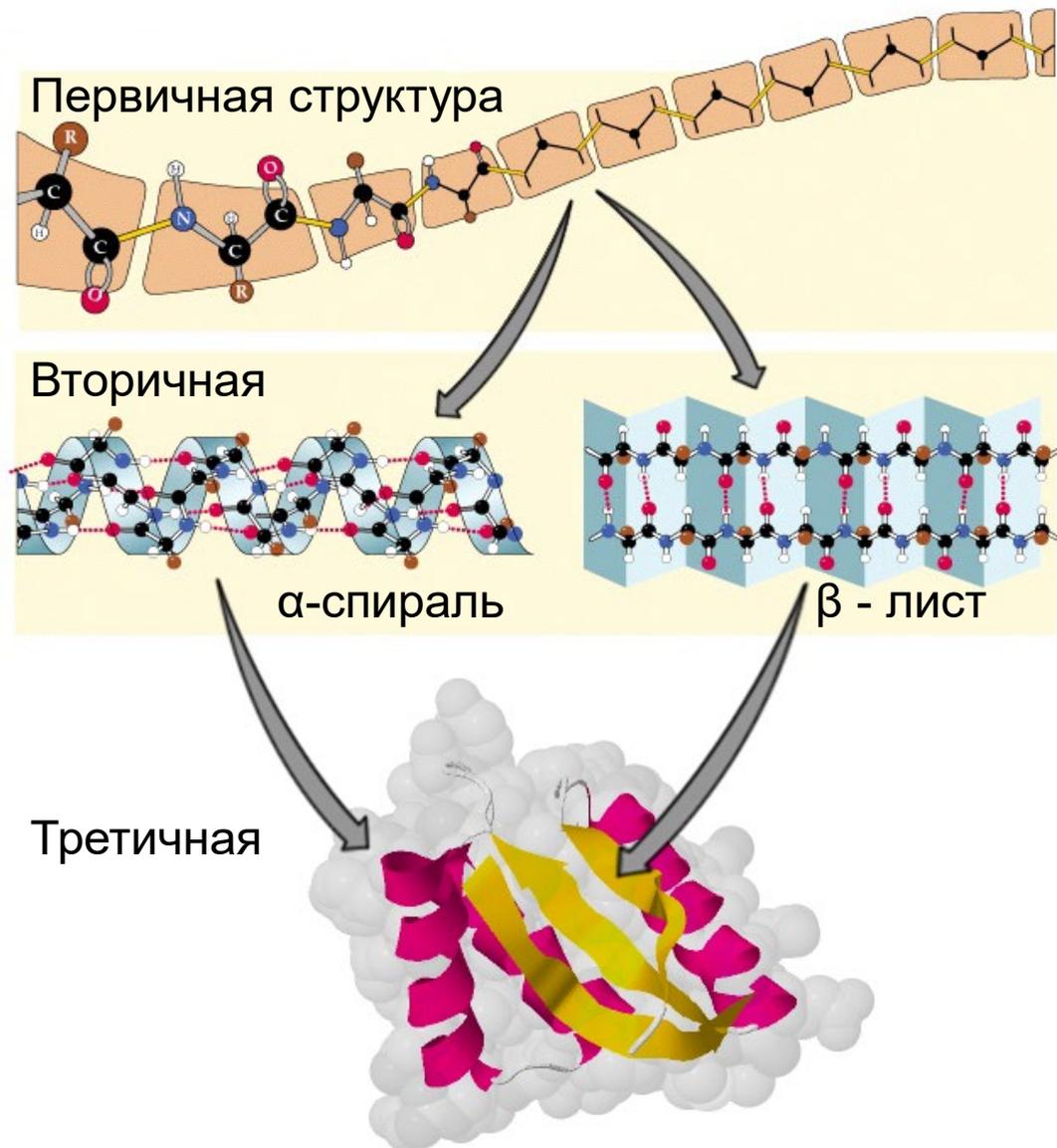
АКТИВНЫЙ ЦЕНТР ХИМОТРИПСИНА



pH-оптимум k_{cat}/K_m - 8.
 Левая ветвь – рК 6.8.
 ЯМР и дифракция нейтронов
 – His-57.

Правая ветвь
 – увеличение
 K_m .
 Разрушение
 солевого
 мостика Ile-16
 – Asp-194.

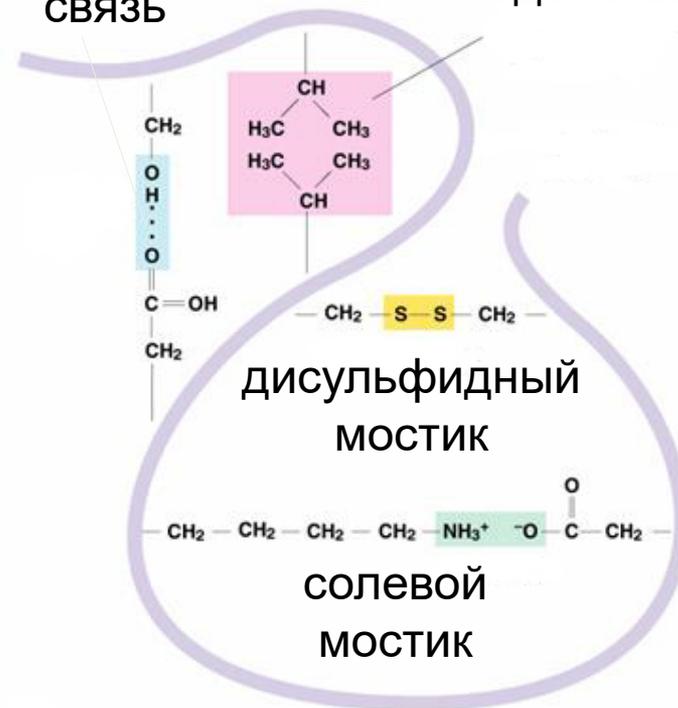
Структура глобулярных белков



Взаимодействия между боковыми радикалами аминокислот:

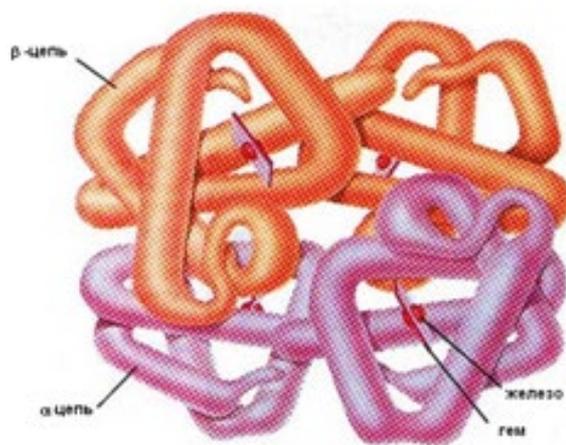
водородная связь

гидрофобные взаимодействия

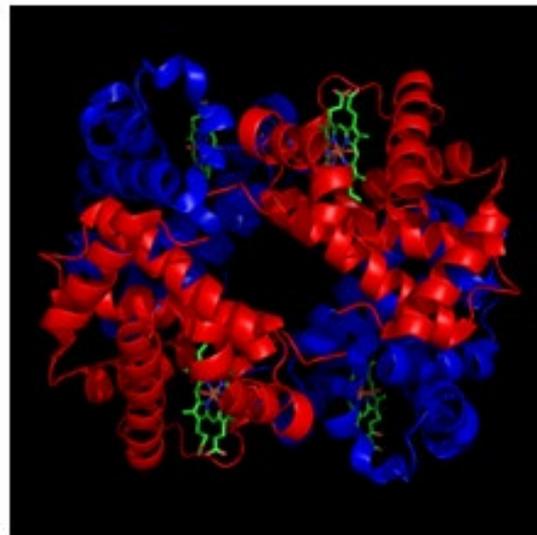


Белки: ассоциаты

Гемоглобин



kvhs.nbed.nb.ca



www.mcat45.com

Термодинамика молекулярного узнавания

Чаще всего движущей силой является увеличение энтропии системы.

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

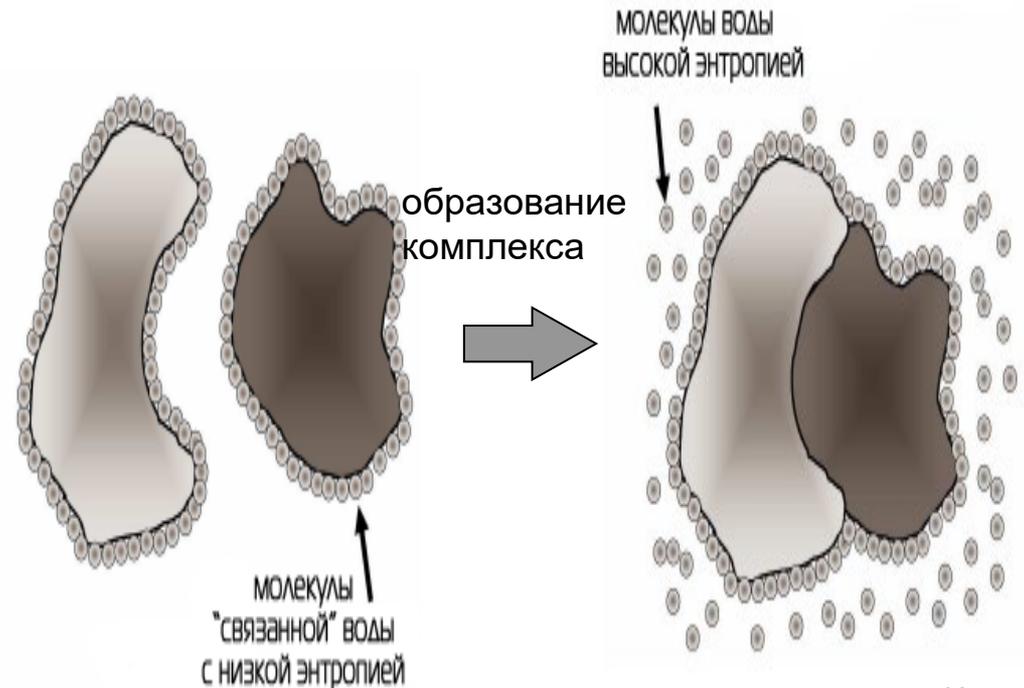


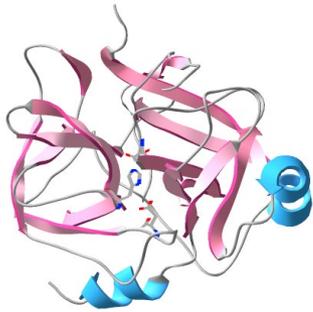
$$K_B = C_{H^+} C_{OH^-} = K_{H_2O} C_{H_2O} = 1,8 \cdot 10^{-16} \cdot 55,6 = 1 \cdot 10^{-14}$$

$$C_{H^+} = C_{OH^-} = 1 \cdot 10^{-7}$$

АФФИННОСТЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО УЗНАВАНИЯ

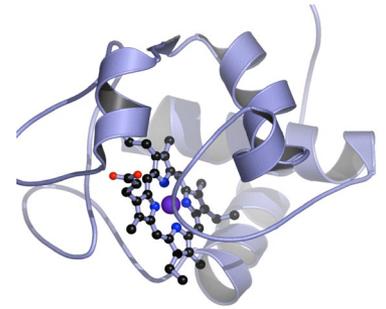
- Специфическим связыванием считают тогда, когда значение K_d — ниже 1 мкМ.
- Антиген-антитело - K_d — $10^{-9} - 10^{-12}$ М
- Лиганд-рецептор - K_d — $10^{-6} - 10^{-10}$ М
- Фермент-ингибитор - K_d — $10^{-6} - 10^{-15}$ М





БЕЛКИ

ПРОСТЫЕ И СЛОЖНЫЕ



- Белки содержат только аминокислоты – **простые белки**
- Белки содержат дополнительные компоненты – **сложные белки**
- Небелковые компоненты, необходимые для катализа – **кофакторы, коферменты и простетические группы**

Простетические группы прочно связаны с белковой частью

Белки содержат углеводы (**гликопротеины**: пероксидазы)

Белки содержат липиды (**липопротеины**: протеинкиназа А)

Белки содержат нуклеотиды (**нуклеопротеины**: флавопротеины)

Металлопротеины, гем-содержащие белки и ферменты, фосфопротеины
(сигнальные белки, фосфорилирование ОН-групп Ser, Thr, Tyr)

Дают химические (перенос гидрид-иона) и структурные (молекулярное узнавание) свойства, которые невозможно покрыть за счет аминокислот



Луи Пастер
(1822—1895)

ФЕРМЕНТ = ENZYME («ЭНЗИМ»)



Марселен Берто
(1827—1907)



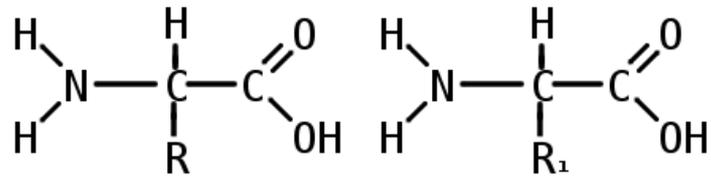
Юстус фон Либих
(1803—1873)

Спор Пастера с Берто и Либихом (19 век)
О природе спиртового брожения

Ферментами от латинского **Fermentum** (закваска) называли сами микроорганизмы (то есть **целые клетки**).

Слово **ЭНЗИМ** от греческого **En** (в) и **zyme** (закваска) было предложено Кюне в 1876 г. для, так называемых, неорганизованных ферментов, секретиремых клетками, например, в желудок.

Бюхнер в 1897 г. экспериментально доказал, что и **бесклеточный дрожжевой сок** осуществляет **спиртовое брожение** так же хорошо, как и неразрушенные клетки микроорганизмов (Нобелевская премия в 1907 году)



Ферменты - это молекулы белков, которые катализируют (ускоряют) протекающие в организме процессы.

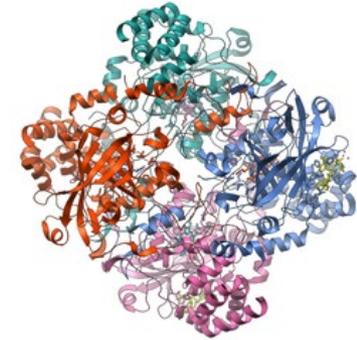
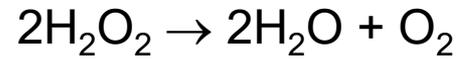
Практически любая реакция в организме осуществляется под действием катализатора.

Простая реакция гидратации углекислого газа в организме идет под действием катализатора (фермента) -

карбоангидразы:

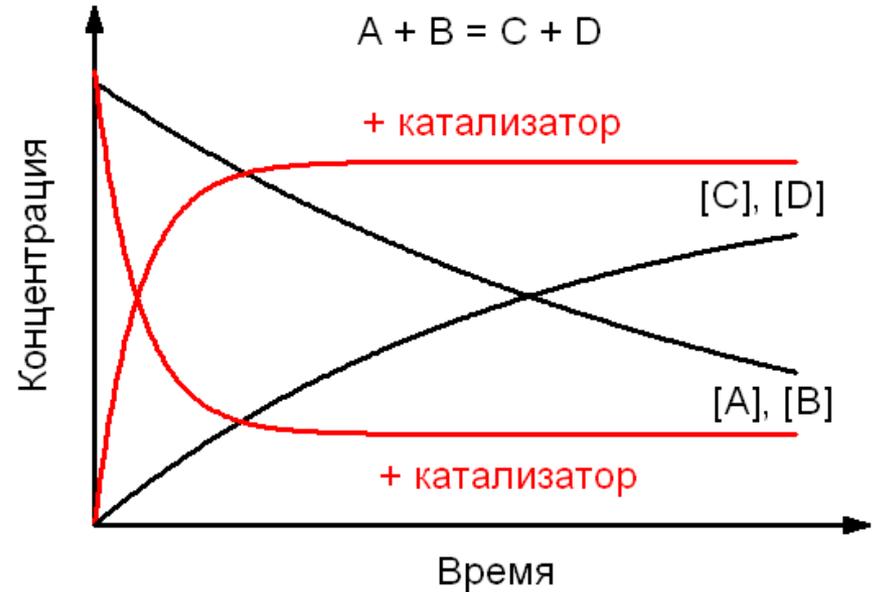
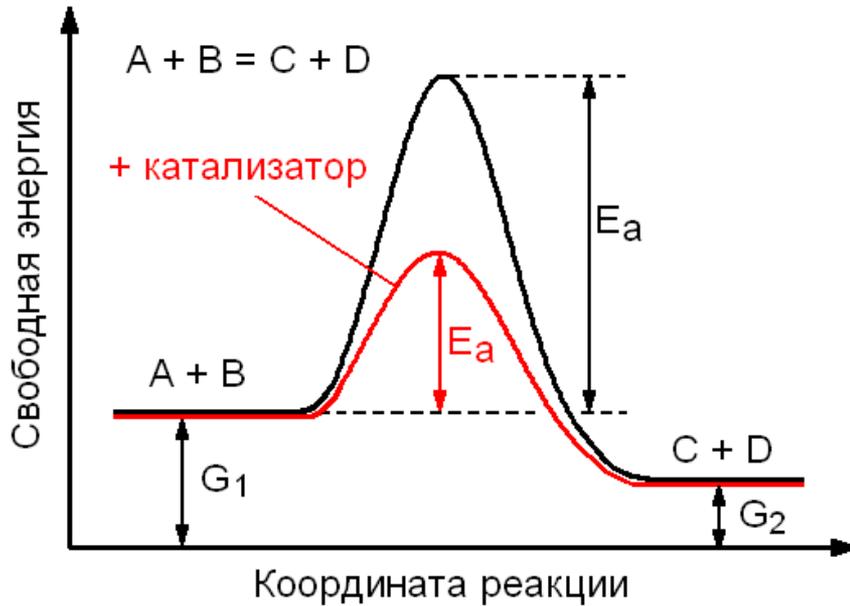


ЭФФЕКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ



Катализатор	E_a , кДж/моль	Относительная скорость при 25°C.
нет	70	1
Pt (гетерогенный катализ)	45	2100
Fe^{2+} (гомогенный катализ)	42	8100
каталаза	7	$9 \cdot 10^{10}$

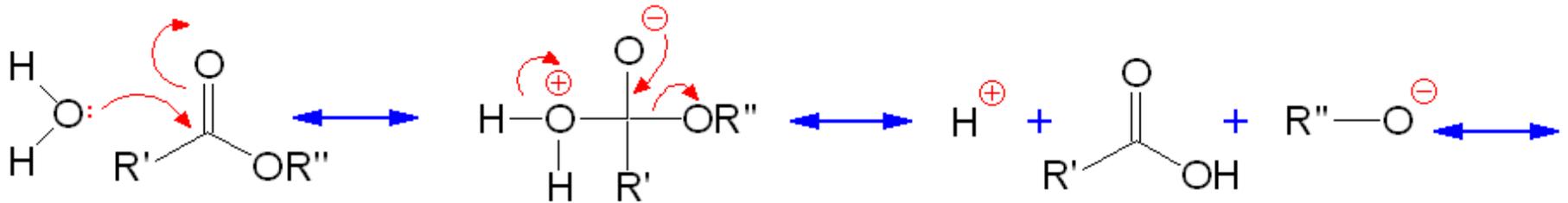
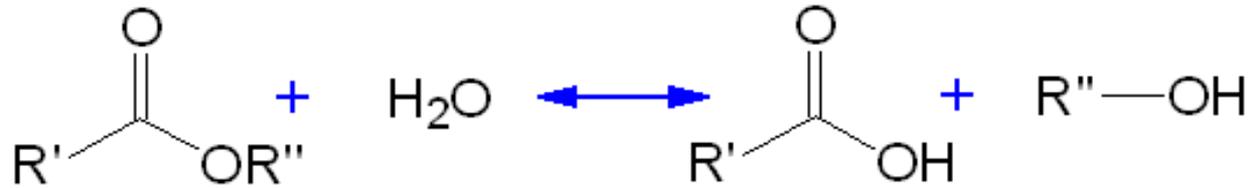
ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КАТАЛИЗА



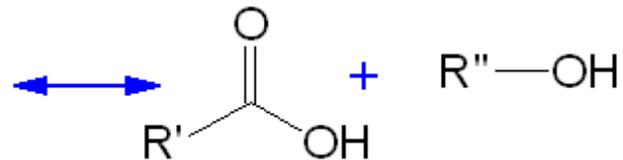
- Не всякая термодинамически выгодная химическая реакция будет идти (энергия активации, переходное состояние)
- Катализатор не влияет на константу равновесия (не изменяет $\Delta G = G_2 - G_1$)
- Катализатор понижает энергию активации

ГИДРОЛИЗ СЛОЖНОГО ЭФИРА

В водной среде при нейтральных pH



Реакция нуклеофильного замещения



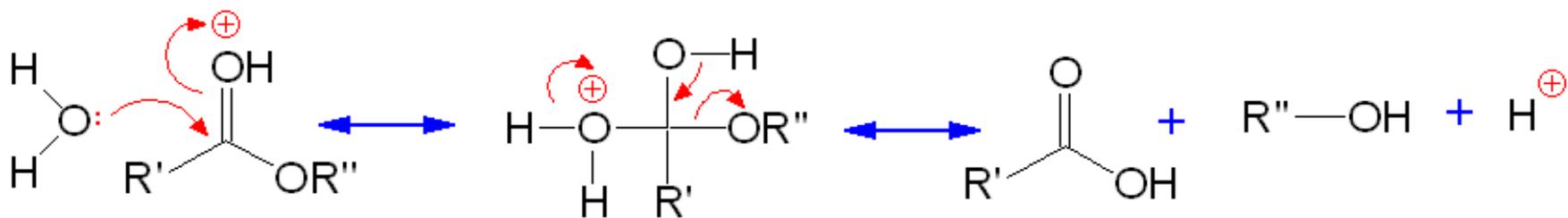
Переходное состояние двухзарядное (положительный и отрицательный заряды вблизи друг друга).

- ⇒ переходное состояние нестабильно;
- ⇒ его образование требует высокой энергии активации;
- ⇒ скорость реакции мала, если она вообще идёт

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ КАТАЛИЗА

1. Кислотно-основный катализ (H^+ или OH^-)
2. Ковалентный катализ (электрофильный или нуклеофильный)
3. Внутримолекулярный катализ

Кислоты могут катализировать реакцию, временно давая H⁺, например, эфиру

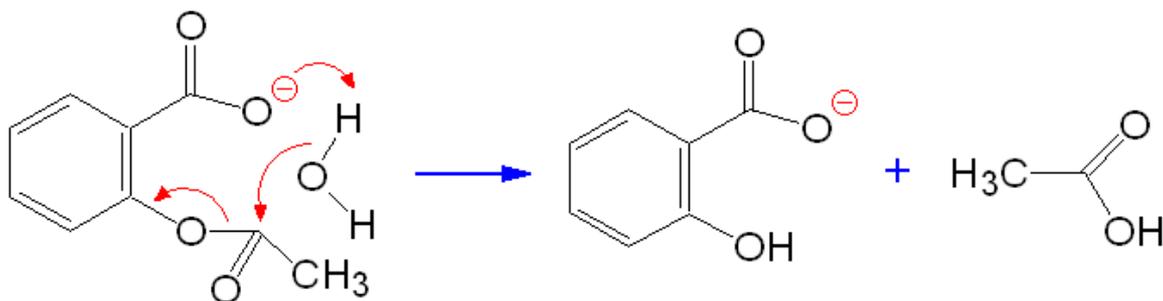


Протонированная
форма эфира
атакуется водой

Более стабильное
переходное состояние
⇒ скорость выше

ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЙ КАТАЛИЗ

Пример – гидролиз аспирина. Гидролиз эфирной связи ускоряется с помощью внутримолекулярного общеосновного катализа. Скорость реакции увеличивается в 200 раз.



Энтропия – важный фактор катализа

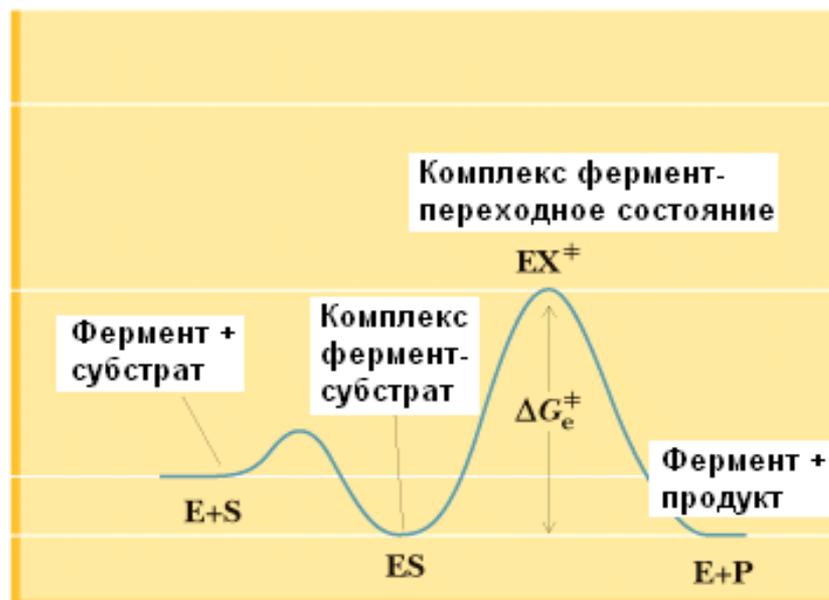
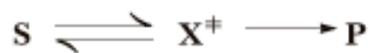
Реакции в растворе ⇒ сближение реагирующих молекул ⇒ уменьшение энтропии

Ферментативные реакции в пределах ES комплекса ⇒ эффективная концентрация каталитических групп высока по сравнению с реакцией в растворе ⇒ выигрыш в энергии оплачен энергией связывания субстрата ферментом

Уменьшение энтропии поступательного и вращательного движения происходит не на химической стадии реакции.



Координата реакции \longrightarrow

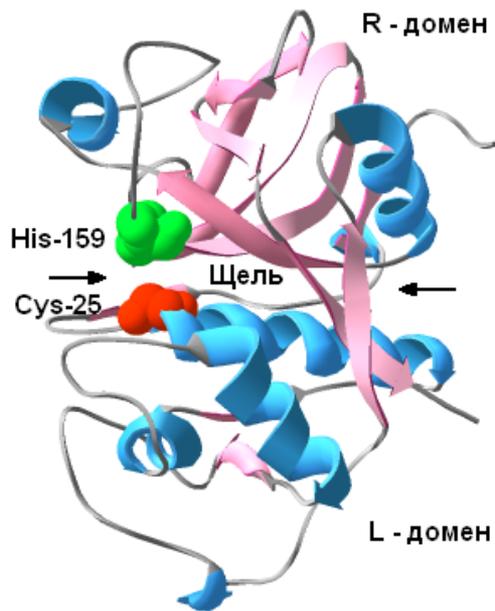


Отличия ферментов от небиологических катализаторов

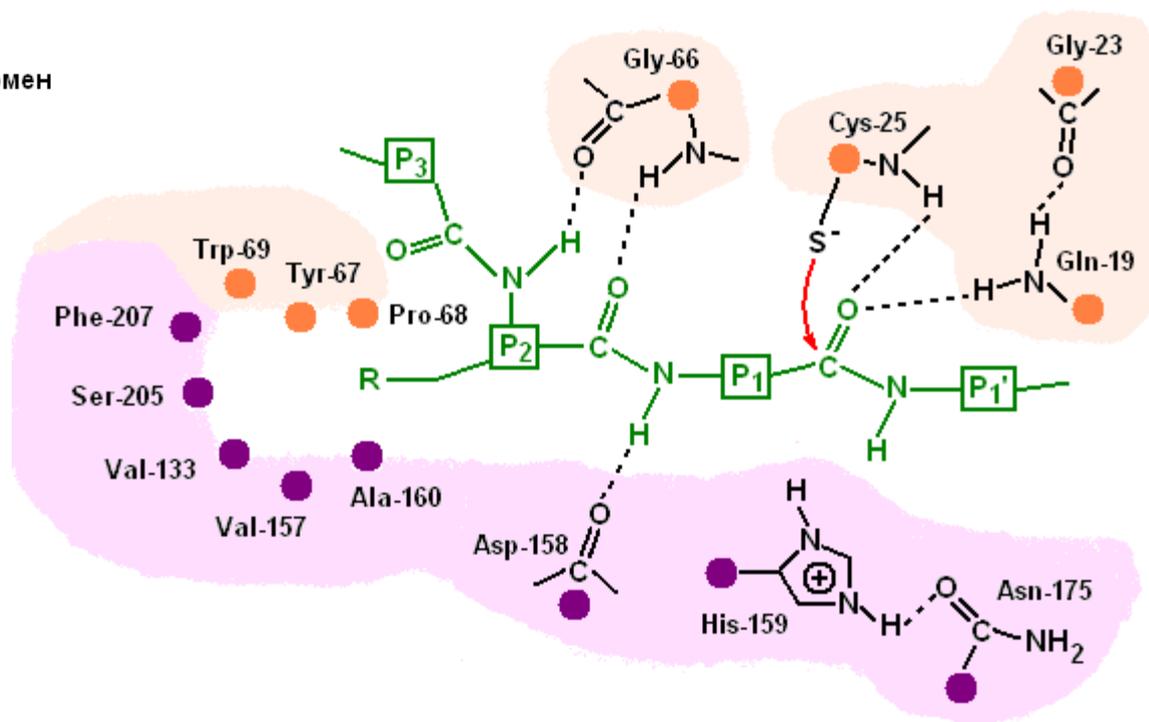
- Удивительная эффективность ферментов

Число оборотов некоторых ферментов

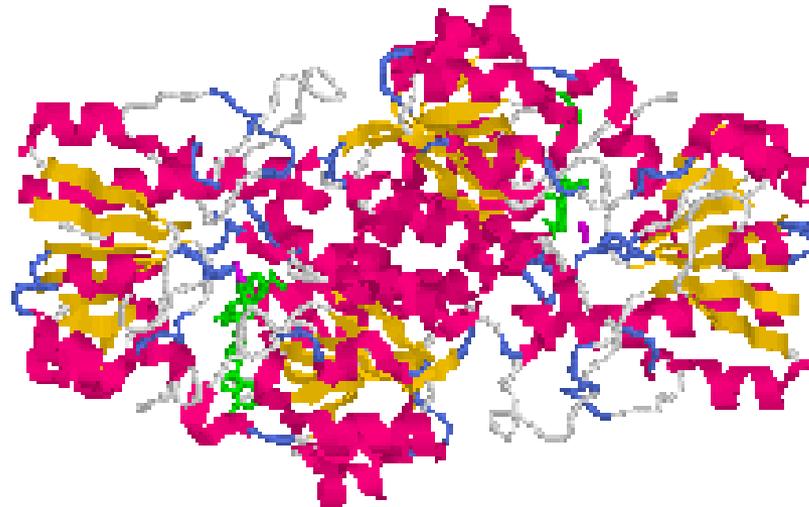
Фермент	Число оборотов в 1 мин при 37° С
Карбоангидраза	36 000 000
β -Амилаза	1 100 000
Фосфоглюкомутаза	1 240



ПАПАИН: взаимодействие субстрата с активным центром фермента

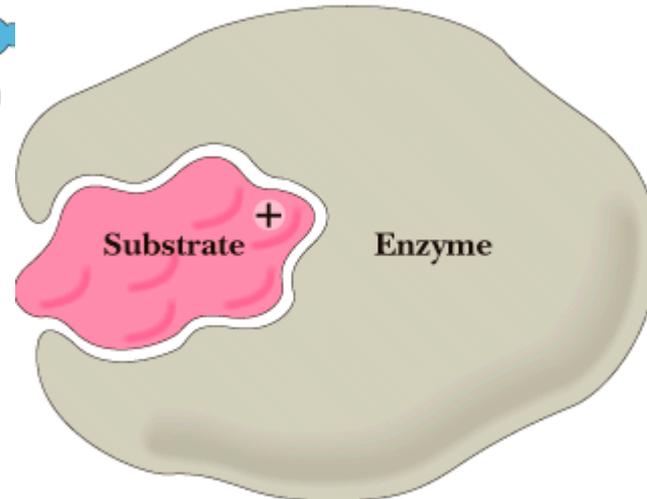
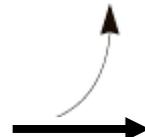
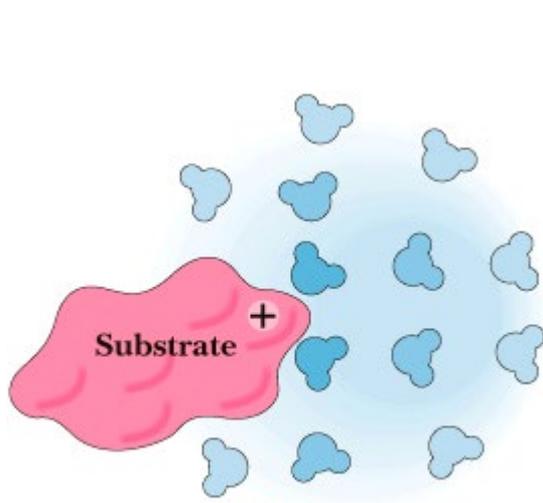
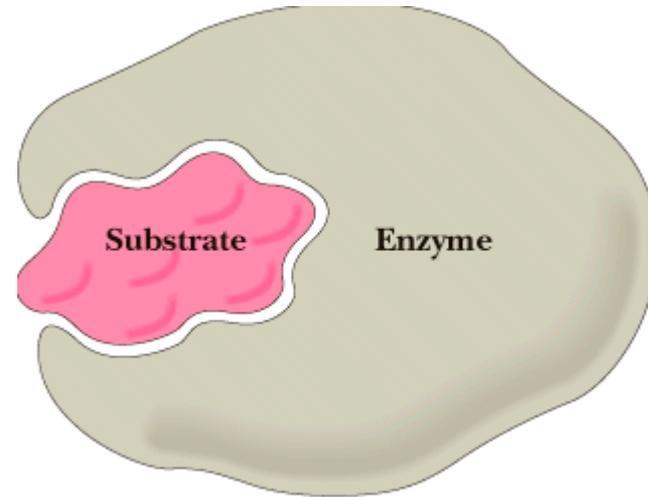
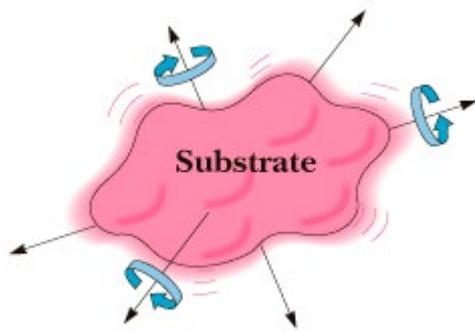


ФОРМИАТДЕГИДРОГЕНАЗА - СВЯЗЫВАНИЕ С КОФЕРМЕНТОМ ВЫЗЫВАЕТ КОНФОРМАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ



Е и S свободны (поступательные, вращательные, колебательные движения) → **высокая энтропия**

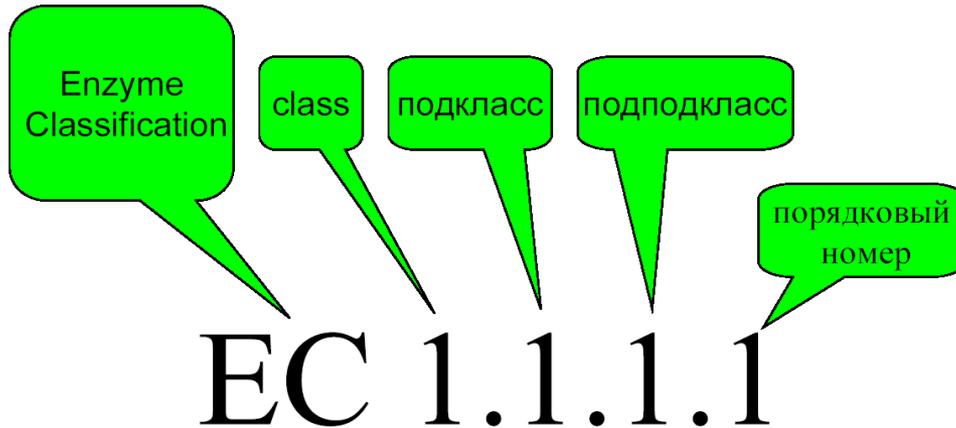
Упорядоченный ES комплекс - **низкая энтропия**



Сольватная оболочка

Десольватированный ES комплекс

Классификация ферментов – E.C. (Enzyme Classification)



1. Оксидоредуктазы
2. Трансферазы
3. Гидролазы
4. Лиазы
5. Изомеразы
6. Лигазы
7. Транслоказы (2018)

Задание. EC 7 Translocases
Дать пример фермента из класса 7 и катализируемой им реакции;
написать, чем определяется подкласс и подподкласс в приведенном примере

КЛАССЫ ФЕРМЕНТОВ

1. Оксидоредуктазы

Доноры электронов $\text{CH} - \text{OH}$, $\text{CH} - \text{CH}$, $\text{C} = \text{O}$, $\text{CH} - \text{NH}_2$ и др.

В подклассе **1.X** X определяется типом донора электронов:



1.X.Y Y определяется типом акцептора электронов:



2. Трансферазы

Перенос группы A с субстрата S1 на субстрат S2 (A, $\text{S1} \neq \text{H}_2\text{O}$ или OH)

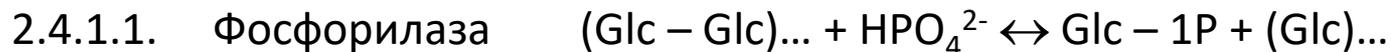
Некоторые подклассы:

2.1. Ферменты, переносящие одноуглеродный остаток,

2.2. Ферменты, переносящие кетонную группу $\text{C} = \text{O}$,

2.4. Ферменты, переносящие гликозил,

2.7. Ферменты, переносящие фосфорсодержащую группу



КЛАССЫ ФЕРМЕНТОВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

3. Гидролазы

Гидролиз эфирных, сложноэфирных, пептидных и гликозильных связей, кислотных ангидридов, связей C – C, C – Hal и P – N

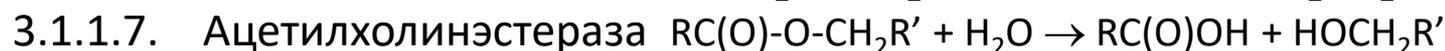
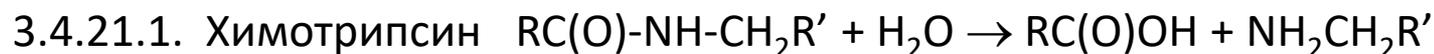
Некоторые подклассы:

3.1. Ферменты, действующие на сложные эфиры,

3.2. Ферменты, действующие на гликозиды,

3.3. Ферменты, действующие на простые эфиры,

3.4. Ферменты, действующие на пептиды



4. Лиазы

Отщепление групп от субстратов (C – C, C – O, C – N) по негидролитическому механизму с образованием двойной связи (C = C, C = O, C = N) или присоединение по двойной связи.

Подклассы:

4.1. Ферменты, действующие на связь C – C,

4.2 Ферменты, действующие на связь C – O.



КЛАССЫ ФЕРМЕНТОВ (ПРОДОЛЖЕНИЕ)

5. Изомеразы

Взаимопревращения оптических, геометрических и химических изомеров

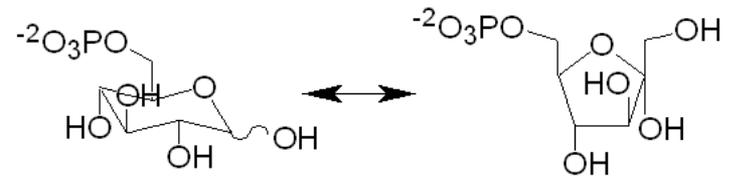
Некоторые подклассы:

5.1. Рацемазы и эпимеразы,

5.2. Цис-транс-изомеразы,

5.3. Внутримолекулярные оксидоредуктазы

5.3.1.9. Глюкозо-6-фосфатизомераза:



6. Лигазы

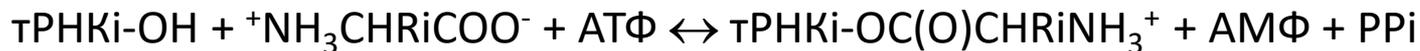
Присоединение двух молекул, сопряженное с разрывом пирофосфатной связи АТФ или подобного соединения. Ферменты, катализирующие реакции, в ходе которых образуются связи C – O, C – S, C – N и C – C

Некоторые подклассы:

6.1. Ферменты, образующие связи C – O,

6.4. Ферменты, образующие связи C – C.

6.1.1. Лигазы, образующие аминоксил-тРНК:



Классификация ферментов: Класс 7 - Транслоказы

КФ (ЕС). Список был впервые утвержден the International Union of Biochemistry in 1961.

Шесть классов основаны на типе катализируемой реакции:

oxidoreductases (EC 1), transferases (EC 2), hydrolases (EC 3), lyases (EC 4), isomerases (EC 5) and ligases (EC 6).

Однако, ни один из классов не описывает четко **группу ферментов**, которая **перемещает ионы или молекулы через мембрану или их отделение от мембраны**. Некоторые ферменты, например ATPases (EC 3.6.3.-), оказались в классе гидролаз, хотя гидролиз не является их первичной функцией. Теперь они в новом классе - class of translocases (EC 7).

Определение

Транслоказа – общий термин для белка, который помогает в перемещении другой молекулы, например, через клеточную мембрану.

Реакция записывается как перенос со стороны 1 (side 1) на сторону 2 (side 2). (Прежние in и out не используют, т.к. не очевидны).

EC 7.1.1.1 Accepted name: proton-translocating NAD(P)⁺ transhydrogenase

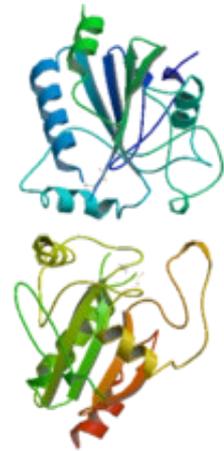
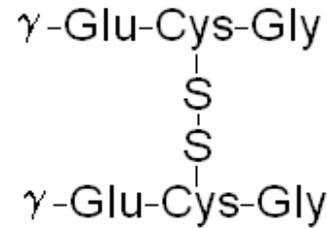
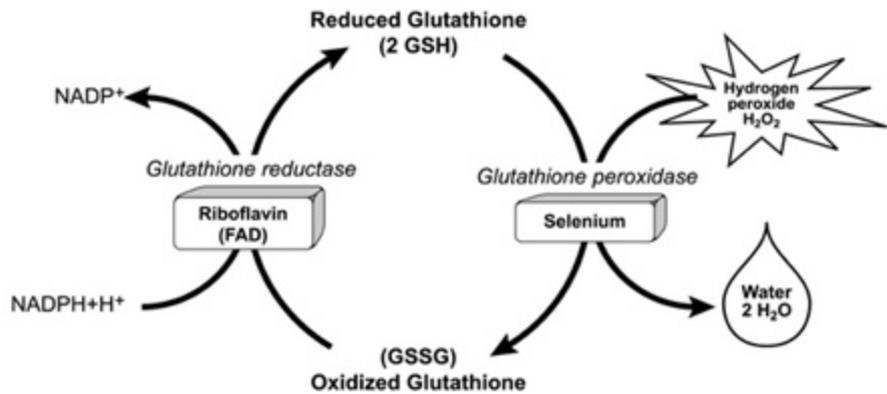
Reaction: $\text{NADPH} + \text{NAD}^{++} \text{H}^{+}_{[\text{side 1}]} = \text{NADP}^{++} + \text{NADH} + \text{H}^{+}_{[\text{side 2}]}$

Мембраносвязанная протон-транслоцирующая пиридиннуклеотидтрансгидрогеназа Сочетает обратимое восстановление НАДФ под действием НАДН с перемещением протонов внутрь через мембрану.

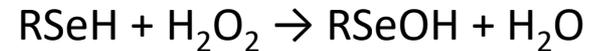
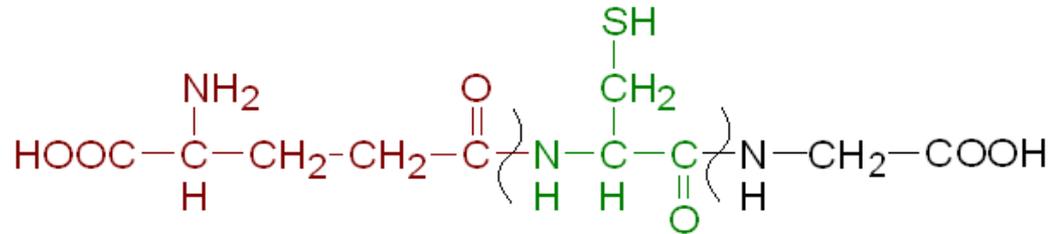
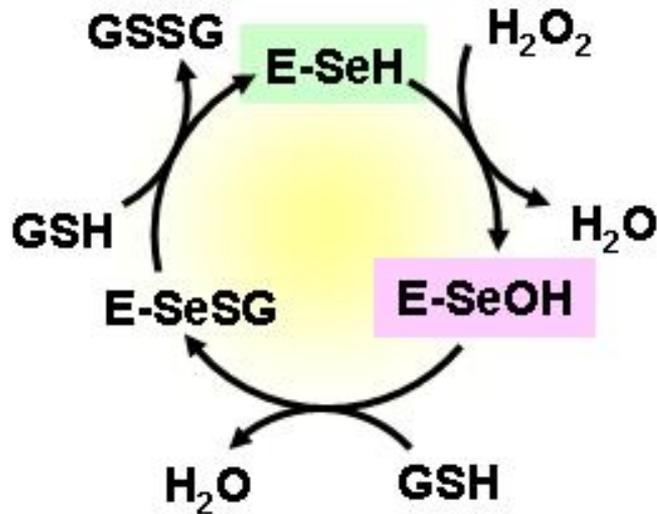
У бактерии *Escherichia coli* фермент является основным источником цитозольного НАДФН. Детоксикация активных форм кислорода в митохондриях глутатионпероксидазой зависит от НАДФН, продуцируемого этим ферментом.

Неорганические ионы в составе ферментов

Ион металла	Фермент
Fe ³⁺	Пероксидаза
Zn ²⁺	Карбоангидраза Алкогольдегидрогеназа
Cu ²⁺ , Cu ¹⁺	Тирозиназа, Лакказа
Mg ²⁺	Гексокиназа Глюкозо-6-фосфатаза
Mn ²⁺	Аргиназа
K ⁺	Пируваткиназа (и Mg ²⁺)
Se ⁻²	Глутатионпероксидаза
Cu ²⁺ , Zn ²⁺	Супероксиддисмутаза



Cf. GPx cycle



Глутатионпероксидаза

ВИТАМИНЫ

- **Витамины** - биологически активные низкомолекулярные органические вещества, принимающие участие в **биологическом катализе**
- **Витамины** являются незаменимыми факторами питания, не синтезируются в организме человека и поступают с растительной пищей и пищей животного происхождения
- Исключение составляют:
 - 1) Водорастворимый **витамин РР** – синтезируется в **печени** из **триптофана** (незаменимая а/к)
 - 2) жирорастворимый **витамин D₃** – синтезируется в **коже** из **7-дегидрохолестерина** под действием **УФ**
 - 3) жирорастворимый **витамин А (ретинол)** – синтезируется в **печени** из **каротинов**
- Ряд **витаминов** синтезируется **микрофлорой кишечника**:
В₁-тиамин, **В₂**-рибофлавин, **В₆**-пиридоксин, **В₁₂**-кобаламин, **РР**-ниацин, **В₉**-фолиевая кислота, **В₅**-пантотеновая кислота, **К**-нафтохинон, **Н**-биотин

Н.И. Лунин (опыты с искусственным питанием, компоненты молока) 1880 г. пришел к следующему заключению: "... если, как вышеупомянутые опыты учат, невозможно обеспечить жизнь белками, жирами, сахаром, солями и водой, то из этого следует, что в молоке, помимо казеина, жира, молочного сахара и солей, содержатся еще другие вещества, незаменимые для питания. Представляет большой интерес исследовать эти вещества и изучить их значение для питания".

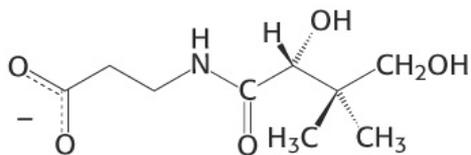
Врач Эйкман, работавший в тюремном госпитале на острове Ява, в 1896 году подметил, что куры, содержащиеся во дворе госпиталя и питавшиеся обычным полированным рисом, страдали заболеванием, напоминающим бери-бери. После перевода кур на питание неочищенным рисом болезнь проходила.

В 1911 году польский ученый Казимир Функ выделил это вещество в кристаллическом виде (органическое соединение, содержало аминокруппу). Функ (1912) предложил назвать весь этот класс веществ витаминами (лат. *vita* — жизнь, *vitamin* — амин жизни).

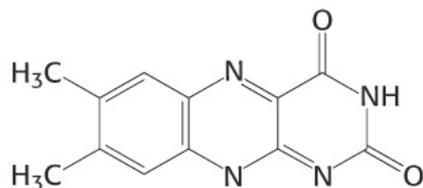
ВИТАМИНЫ И КОФЕРМЕНТЫ

Витамины – предшественники коферментов

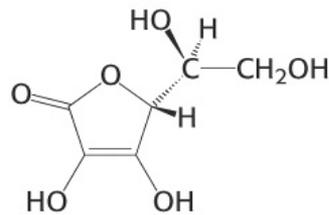
Кoferменты – небольшие органические молекулы (кофакторы), необходимые для активности многих ферментов



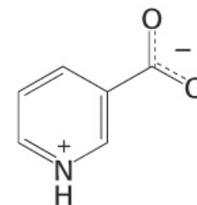
Vitamin B₅
(Pantothenate)



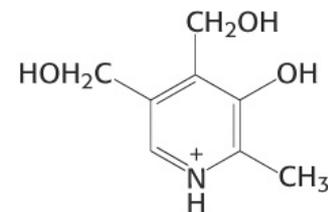
Vitamin B₂
(Riboflavin)



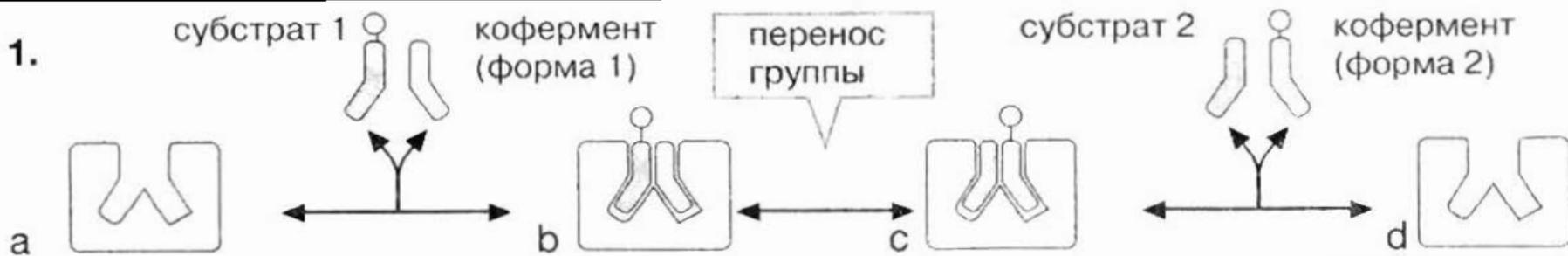
Vitamin C
(Ascorbic acid)



Vitamin B₃
(Niacin)



Vitamin B₆
(Pyridoxine)



Коферменты и витамины

Витамин	Коферментная форма	Тип катализируемой реакции
Водорастворимые витамины		
Тиамин (В ₁)	Тиаминпирофосфат	Декарбоксилирование α -кетокислот
Рибофлавин (В ₂)	Флавиномононуклеотид, флавинадениндинуклеотид	Окислительно-восстановительные реакции
Никотиновая кислота	Никотинамидадениндинуклеотид, никотинамидадениндинуклеотидфосфат	Окислительно-восстановительные реакции
Пантотеновая кислота	Кофермент (коэнзим) А	Перенос ацильных групп
Пиридоксин (В ₆)	Пиридоксальфосфат	Перенос аминогрупп
Биотин (Н)	Биотицин	Перенос CO ₂
Фолиевая кислота	Тетрагидрофолат	Перенос одноуглеродных групп
Витамин В ₁₂	Дезоксиаденозилкобаламин	Перенос связанного с углеродом атома водорода на соседний атом углерода
Аскорбиновая кислота (С)	Не известна	Реакции гидроксирования

Coenzymes Serving as Transient Carriers of Specific Atoms or Functional Groups

«Антивитамины»

• **воздействие антивитаминов**, которые могут быть:

а). структурными аналогами **витамина**, конкурирующими за активный центр фермента (**окситиамин**, **оксибиотин**, **изониазид** (производное **никотиновой кислоты**), применяется как противотуберкулезный препарат)

б). ферментами, разрушающими **витамины** (например, **тиаминаза**, **аскорбатоксидаза**)

в). белками, связывающими **витамины** и нарушающими его всасывание (**авидин** – белок сырых яиц, связывающий биотин)

г). антагонистами **витамина** (**дикумарол**, **варфарин** – антагонисты **витамина К**, тормозящие тромбообразование)

д). веществами, нарушающими превращение **витамина** в кофермент (**аминазин** – антидепрессант – нарушает превращение **витамина В₂** в кофермент, и др.)

«АНТИВИТАМИНЫ»

История антивитаминов началась лет пятьдесят назад с одной, поначалу казалось бы, неудачи. **Синтез витамина Вс (фолиевую кислоту)**.

Вс участвует в биосинтезе белка и активизирует процессы кроветворения.

Химический аналог полностью утратил витаминную активность. Но оказалось, что новое соединение тормозит развитие клеток, прежде всего раковых. **Противоопухолевое средство (антагонист Вс)**, лечебное действие обусловлено тем, что, оно нарушает превращение фолиевой кислоты в кофермент.

Соединения, противоборствующие некоторым витаминам, обнаружались и в ряде пищевых продуктов. Специалисты обратили внимание на то, что включение в рацион лисиц **сырого карпа** вызывало у животных развитие типичного состояния **В1-авитаминоза**. Позже было установлено, что в тканях сырого карпа содержится фермент **тиаминаза**, расщепляющий молекулу витамина В1 (тиамина) до неактивных соединений.

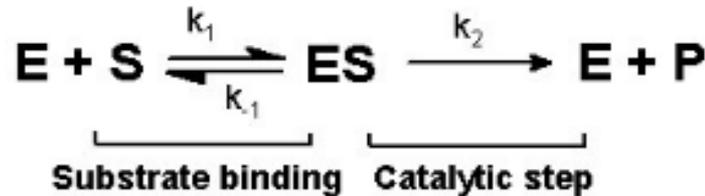
В овощах и фруктах, больше всего в огурцах, кабачках, цветной капусте и тыкве, содержится **аскорбатоксидаза (окисление витамина С** до практически неактивной дикетогулоновой кислоты). Это происходит вне организма (хранение, кулинарная обработка). Например, только за счет действия аскорбатоксидазы смесь сырых размельченных овощей за 6 часов хранения теряет более половины содержащегося в ней витамина С, причем потери его тем выше, чем больше измельчены овощи.

Антивитамин К – дикумарин, лекарственное средство. «Болезнь сладкого клевера» - у сельскохозяйственных животных плохая свертываемость крови. В клеверном сене дикумарин. Витамин К способствует свертыванию крови, а дикумарин нарушает этот процесс.

ФЕРМЕНТАТИВНАЯ КИНЕТИКА

Уравнение Михаэлиса-Ментен — уравнение наиболее известной модели ферментативной кинетики.

Названо в честь **Леонора Михаэлиса** и **Мод Леоноры Ментен**. Статья в 1913 – провели математический анализ ферментативной кинетики



$$v = \frac{V_m S}{S + K_M}$$

Уравнение описывает зависимость скорости реакции, катализируемой ферментом, от концентрации субстрата при определённых общепринятых допущениях

$$v = \frac{k_2 [E]_0 [S]}{\frac{k_{-1} + k_2}{k_1} + [S]}$$

Вывод уравнения был впервые предложен **Бриггсом и Холдейном** (1925) с применением метода квазистационарности

Факторы, определяющие каталитическую эффективность ферментов

- Сближение и ориентация (внутримолекулярный режим реакции)**
- Напряжение и деформация; индуцированное соответствие**
- Общий кислотно-основной катализ;
Ковалентный катализ**
- Эффекты микросреды**

