ФЕРМЕНТЫ

Ферменты - это биологические катализаторы белковой природы. Между ферментами и неорганическими катализаторами есть сходства и различия, связанные с белковой природой ферментов.

Сравнительная характеристика свойств ферментов и неорганических катализаторов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Сравнение свойств ферментов и неорганических катализаторов.

Показатель	Неорганические катализаторы	Ферменты
Количество вещества	Макроколичества	Микроколичества
Химическая природа	Низкомолекулярные вещества, состоящие из одного или нескольких химических элементов	Белки – высокомолекулярные соединения, состоящие из тысяч различных атомов
Специфичность	Низкая	Высокая
Оптимум температуры	Высокий (100^0C и выше)	Низкий (35-45^0C)
Оптимум pH	Сильно кислая или сильно щелочная среда	Физиологический диапазон pH среды
Оптимальное рабочее давление	Высокое (несколько атмосфер)	Атмосферное (нормальное)
Изменение структуры катализатора в ходе реакции	Не изменяется	Изменяется и восстанавливается в исходную структуру по окончании реакции
Увеличение скорости	В 10^2—10^6 раз	В 10^8—10^{11} раз (высоко эффективные вещества)

Общие свойства ферментов и неорганических катализаторов.

1) Не ускоряют термодинамически невозможных реакций.

2) Не влияют на положение равновесия обратимой реакции, а только ускоряют его достижение, т.е. ускоряют как прямую, так и обратную реакцию.

3) Не влияют на энергетический эффект реакции.

4) Выходят из реакции в неизменном виде.

Отличие ферментов от неорганических катализаторов.

1) Высокая эффективность действия ферментов

2) Высокая специфичность действия ферментов. **Специфичность** – способность фермента связываться с определенным субстратом или группой субстратов. Различают 3 вида субстратной специфичности:

а) Абсолютная – фермент катализирует превращение строго определенного субстрата. Например, уреаза расщепляет только мочевину, аргиназа – аргинин.

б) Относительная – фермент катализирует превращение нескольких субстратов, имеющих один тип связи. Например, липаза расщепляет сложноэфирную связь между глицерином и любой высшей жирной кислотой в молекуле жира.

в) Стереохимическая – фермент катализирует превращение только одного стереоизомера при наличии их смеси. Например, L-оксидаза превращает L-аминокислоту, но не действует на Д-изомер.

3) Ферменты действуют в «мягких» условиях внутренней среды организма.

4) Высокая чувствительность ферментов к различным физико-химическим факторам среды – температуре, pH, ионной силе раствора и др., что связано с белковой природой ферментов. Кроме того, активность ферментов зависит от возраста, пола и физиологических состояний организма.

5) Активность ферментов регулируется специальными веществами – активаторами или ингибиторами.

I.1. СТРОЕНИЕ ФЕРМЕНТОВ

Высокая эффективность и специфичность действия ферментов объясняется их строением.

По строению различают *простые* (состоят только из аминокислот) и *сложные* (кроме аминокислот содержат добавочные группы небелковой природы) ферменты.

Белковая часть фермента называется *апофермент*, небелковая – *кофактор*. Природный комплекс, состоящий из апофермента и кофактора называется *холофермент*. В зависимости от природы связи между белковой и небелковой частью различают 2 типа кофактора: а) простетическая группа – прочно (ковалентно) связанная с апоферментом небелковая часть, примеры – ионы металлов, гем-группа цитохромов; б) кофермент – относительно слабо связанная (водородными или электростатическими взаимодействиями) с апоферментом и легко отделяемая от него при диссоциации небелковая часть, примеры – витамины группы В или их содержащие вещества.

По своим размерам молекула фермента, как правило, превышает размеры молекул субстрата (S) – вещества, на которое действует фермент; активаторов (А) - веществ, ускоряющих активность фермента; ингибиторов (I) - веществ, тормозящих активность фермента. Поэтому в молекуле фермента выделяют несколько участков - центров.

Активный центр фермента (АЦ) – участок молекулы фермента, где происходит связывание субстрата и превращение его в продукт. Он имеет форму узкого углубления или щели, что создает микроокружение, благоприятное для катализа. В простом ферменте АЦ образован: несколькими функциональными группами сближенных в пространстве радикалов аминокислот (например, -NH_2 лизина, -COOH аспарагиновой или глутаминовой, -OH серина, -SH цистеина). В сложном ферменте в АЦ входит ещё кофактор.

В АЦ условно выделяю два участка:

субстратный центр (якорная площадка или центр связывания) - ответственнен за присоединение субстрата и образован радикалами аминокислот;

каталитический центр – обеспечивает катализ, образован радикалами аминокислот в простом ферменте и кофактором в сложном.

Аллостерический центр – участок молекулы фермента, изменяющий активность фермента. Это центр, пространственно удаленный от активного. В этот центр присоединяются низкомолекулярные вещества (активаторы или ингибиторы), что ведет к изменению третичной структуры всего фермента и АЦ в том числе, в результате активность фермента увеличивается или уменьшается.

I.2. МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ФЕРМЕНТОВ

I стадия – образование фермент-субстратного комплекса ES, протекает очень быстро. На этой стадии происходит узнавание ферментом «своего субстрата» и обеспечение высокой специфичности фермента. Существует несколько гипотез их взаимодействия.

В 1894 г. Фишер предложил модель «ключ-замок», т.е. субстрат подходит к ферменту как ключ к замку. Согласно этой модели у фермента имеется окончательно сформированный активный центр еще задолго до взаимодействия с субстратом. Специфичность действия фермента предопределяется строгим соответствием пространственной структуры субстрата и АЦ фермента. Эта модель объясняла абсолютную специфичность фермента и не могла объяснить относительную.

В 1965 г. Кошланд предложил модель «индуцированного соответствия». Согласно этой модели пространственное соответствие структуры субстрата и АЦ фермента создается в момент их взаимодействия, поэтому эту модель еще называют «рука-перчатка». При этом в субстрате деформируются некоторые валентные связи и он подготавливается к дальнейшему каталитическому взаимодействию, а в молекуле фермента происходят конформационные перестройки, которые Кошланд сравнивал с колебаниями паутины, в которую попала добыча (субстрат), подчеркивая этим лабильность структуры фермента в процессе катализа.

В настоящее время гипотеза Кошланда постепенно вытесняется моделью топохимического соответствия. Согласно этой модели конформационные изменения претерпевает каталитический участок АЦ фермента, а субстратный центр не изменяется в ходе катализа, это объясняет высокую специфичность действия фермента. Между субстратом и субстратным центром фермента возникают многочисленные точечные гидрофобные взаимодействия и водородные связи.

II стадия – преобразование фермент-субстратного комплекса в более активный промежуточный комплекс. При этом субстрат под действием присоединенного к нему фермента претерпевает изменение, делающее его более доступным для соответствующей химической реакции, в результате образуется промежуточный комплекс с меньшей энергией активации и происходит резкое увеличение скорости реакции.

III стадия – протекание самой химической реакции.

IV стадия – освобождение продуктов реакции из АЦ фермента, восстановление исходной структуры фермента.

Таким образом, в механизме ферментативного катализа ведущую роль играют промежуточные фермент-субстратные комплексы, образование которых приводит к снижению энергии активации и обеспечивает высокую специфичность и скорость процесса в целом.

I.3. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА СКОРОСТЬ ФЕРМЕНТАТИВНОЙ РЕАКЦИИ

Факторы, влияющие на скорость ферментативной реакции, влияют также и на активность ферментов. К ним относят:

1) концентрация субстрата и фермента,
2) условия протекания реакции (температура, pH среды, давление),
3) наличие активаторов и ингибиторов.