

Ферменттер: құрылымы, әсер ету
механизмдері. Ферменттік
реакциялардың кинетикасы.
Ферменттердің классификациясы.
Ферменттердің ғылыми және
практикалық маңызы.

2 дәріс

Ферменттер

- Негізгі сұрақтар:
- 1. Ферменттердің құрылымы;
- 2. Ферменттердің кофакторлары;
- 3. Ферменттердің активті орталығы;
- 4. Ферменттердің қасиеттері;
- 5. Ферменттердің әсер ету механизмдері


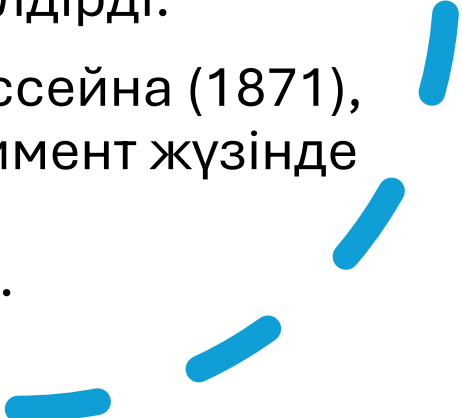
Ферменттер – тірі клетканың барлығында болатын, аса маңызды биологиялық қызмет – катализатор ролін атқаратын, арнайы спецификалық белоктар.

Ферменттер көмегімен генетикалық ақпарат жүзеге асады және тірі организмде жүретін барлық зат және энергияның алмасу процесстеріне қатысады.

Белоктық биологиялық катализаторларды белгілеу үшін қолданатын терминдер

- • Энзим (en zyme — ашытқыда),
- • Фермент (fermentum — ұйытқы)
- • Субстрат (S) –фермент (E) өнімге (P) айналуын катализдейтін зат
- • Рибозим — каталитикалық белсенділігіне ие РНҚ (биологиялық катализатор).
- • Ферменттерді және олар катализдейтін реакцияларды зерттейтін биохимия бөлімі энзимология деп аталады.



- 
- XVII ғасыр - ас қорыту механизмін зертегенде ван Гельмонт «фермент» деген терминді ұсынды XVII ғасырдың аяғы - XIX ғасырдың басы – ас қазан сөлінін әсерінен ет қорытылады, крахмал сілекейдің әсерінен қантқа айналады. Бірақ процестердің механизмдері белгілі болмаған.
 - Ферменттердің қызметі туралы алғашқы ғылыми еңбекті Кирхгофф (1814) жариялады. Кейін ашу үдерісі ашытқы клеткаларында ғана өтеді деген ұйғарым жасаған Л. Пастерге (1871), Либих ферменттер клеткалардың өмір сүруіндегі пайда болған өнім, ол клеткада да, олардан бөлек те қызмет атқарады деген қарсы пікір білдірді.
 - Либихтің ғылыми көзқарасы М. Манассейна (1871), Бухнер (1897) зерттеулерінде эксперимент жүзінде дәлелденді. XX ғасырдың ортасында ферменттердің құрылымы анықталды.
- 

Ферменттердің ашылу тарихы

- Фермент қатысатын процестермен фермент адамдар өте ерте кездерден бері – ақ таныс. Тіпті, ерте заманның өзінде қантты заттарды ашыту жолымен спирттік ішімдіктер алғаны белгілі. Ферменттер қатысатын процестерді ғылыми тұрғыдан зерттеу XVII ғасырдың орта кезінен басталады. Осы кезде Гельмонт қанты бар сұйық заттардың ашуы ерекше қоздырушылар көмегімен жүретінін анықтаған.
- Ян Баптист Ван Гельмонт (1579 - 1644) Антуан Лоран Лавуазье (1743 - 1794) Осыдан кейін Лавуазье ашу кезінде қант түгелдей көмір қышқыл газға және спиртке айналатынын анықтады. XIX ғасырдың ортасында кейбір фермент препараттары (уыттан – амилаза, қарын сөлінен – пепсин, т.б.) бөліп алынды. Сөйтіп, катализ және катализатор жөніндегі ілімдер жарыққа шықты (Берцелиус және басқалары). Бұл кезде атқарылған зерттеу жұмыстары ферменттердің химиялық зат екенін,

Ферменттердің ашылу тарихы



Луи Пастер

Луи Пастер спирттің ашу процесін зерттеп, ашу процесін жүргізетін химиялық заттар емес, ашытқының, яғни тірі клеткалардың тіршілік әрекеті деп есептеді. Ол ферменттер тірі ашытқыдан ажырамайды, олармен біртұтас деп санады.

1897 ж. Э. Бухнер ашытқының тірі клеткаларынан ашытқы сөлін сумен бөліп алды. Осы сөлдің қантты тез ашытып, спиртке және көмір қышқыл газға айналдырғанын көрді. Осылайша қантты ыдыратып ашытатын ашытқының тірі клеткалары емес, керісінше олар жасап шығарған фермент (химиялық зат) екенін дәлелдеді. Ферменттің қантты ашытқы өнімдеріне айналдыратын катализатор екенін анықтады.

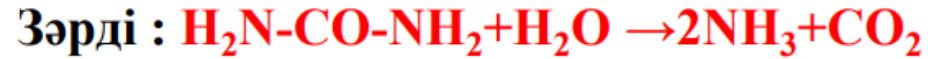


Эдуард Бухнер

XX ғасырдың бас кезінде И.П. Павлов және оның әріптестері ас қорытушы ферменттердің белоктік табиғаты жөнінде өте маңызды мәліметтер алды. Олар иттің қарынындағы сөлдің активтілігі оның құрамындағы белоктарға байланысты екенін анықтады. Қарын сөлінде белок аз болса, онда пепсин де шағын мөлшерде бөлінді. Өз мәліметтерін және басқа да ғалымдардың зерттеулерін талдай келіп, Павлов ферменттер дегеніміз — белоктік заттар деген қорытындыға келді.



- 1833 - А.Пайен мен Персо амилазаны,
- 1913ж Михаэлис и Ментен ферменттік реакцияның механизмін ұсынды.
- Ең алғаш таза ферментті 1926 ж. жас биохимик **Дж. Самнер** кристалл түрінде алды. Ол **канавалия** өсімдігінің дәнінен **уреаза** ферментін бөліп алып, оның кристалдарының белоктан тұратынын анықтады.



- Бұдан кейін 1930 ж. **Дж. Нортроп пепсин** кристалдарын, ал келесі жылы **Нортроп** пен **М. Кунитц** кристалды **трипсинді** бөліп алды. Осы екі ферменттің екеуі де белок болып шықты.
- Қазіргі кезде кристалл түрінде жүздеген фермент алынды. Зерттеліп табылған ферменттердің саны 2000 шамасынан асады. Олардың бәрі де белоктық заттар.
- Қазіргі күнде бірнеше жүз ферменттердің үшөлшемді кеністіктік құрылымы анықталынған, кинетикалық сипаттамасы және әсерінің механизмі зерттелген. Бірақ ферменттердің клеткадағы қызметі, реттелуі, субстраттық ерекшелігі толық анықталмаған.

Ферменттердің молекулалық массалары

- Ферменттер – биохимиялық реакциялар кезінде катализдік активтілік көрсететін белоктар. Ферменттердің бәрі де үлкен молекулалы қосылыстар, олардың молекулалық массасы (м. м.) 10 мыңнан 1 миллионға дейін, тіпті одан да көп шамаға жетеді.
- Мысалы, кейбір ферменттердің молекулалық массасын карастырып көрейік:
 - Рибонуклеаза, ұйқы безінікі 12 640 Дальтон
 - Химотрипсин, ұйқы безінікі 23 000
 - Пепсин, шошқа қарыныныкі 34 000
 - Гексокиназа, бауырдыкі 100 000
 - Фосфорилаза, бауырдыкі 185 000
 - Каталаза, бауырдыкі 232 000
 - Уреаза 480 000
 - Глутаматдегидрогеназа, бауырдыкі 1 000 000
 - Синтетаза, май қышкылдарыныкі 2 300 000

1. **Термолабильность (термотәуелділік)** - температура катализ жылдамдығын арттырады, бірақ, белоктарды (Е) денатурацияға ұшыратады, яғни, олардың каталитикалық қызметтерін төмендетеді (шамамен 50°C-қа дейін).
2. ***Ферменттердің белсенділігінің рН-қа тәуелділігі;***
3. ***Спецификалық қабілеті*** – ферменттердің ең негізгі қабілеті – құрамында, құрылысында өте аз айырмашылығы бар химиялық қосылыстарды ажырату қабілеті.

Жалпы қасиеттері (катализаторлармен):


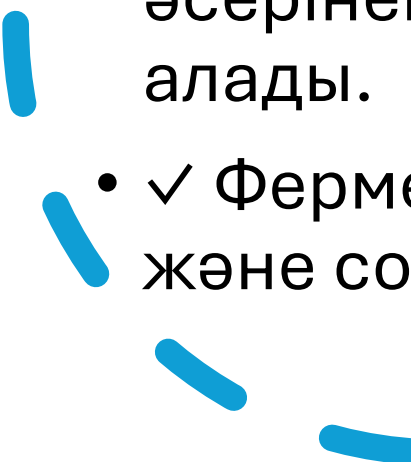
Ферменттер реакция барысында шығындалмайды, соңғы өнімнің құрамына кірмейді. Қандай күйде, қандай мөлшерде реакцияға «түссе», сол күйде, сол мөлшерде «шығады».

➤ Ферменттер термодинамика заңдылығына бағынады, мүлдем жүрмейтін реакцияларды жүргізе алмайды. Олар тек өздігінен жүретін реакцияларды жылдамдатады.

➤ Ферменттер реакция тепе-теңдігін жылжытпайды, тек реакцияны жылдамдатады.

Ферменттердің спецификалық қасиеттері:

- ➤ Ферменттер – белоктар;
- ➤ Ферменттердің тиімділігі биологиялық емес катализаторлармен салыстырғанда жоғары.
- ➤ Ферменттердің қатысуымен жүретін реакциялардың жылдамдығы жоғары, кейде жылдамдығы 10^8 есе жоғарылайды.

- 
- Ферменттер – жоғары стереоталғамдылыққа ие, яғни, ферменттер диастереомерлерді, тіпті энантиомерлерді ажыратады.
 - ✓ Ферменттердің маңызды қасиеттерінің бірі – олардың реттегіш қасиеттері; ферменттер – әртүрлі факторлардың әсерінен белсенділігін және өнімдердің шығымын өзгерте алады.
 - ✓ Ферментативті процесстерде аралық өнімдер түзілмейді және соңғы өнім 100% түзіледі.
- 

Ферменттердің ақуыздық қасиеті:

- ақуыз тәрізді кристалдануы;
- нейтралды тұздардың қанық ерітіндісімен әсер еткенде тұнбаға түсуі;
- түрлі факторлармен әсер еткенде денатурациялануы;
- диализдену;
- ақуыздарға тән сапалық реакциялар (биурет реакциясы) тән.

Ақуыздан ерекшелігі:

- биохимиялық реакцияларды жылдамдатуы.

Ферменттердің белсенділігі – айналым санымен өлшенеді. Ол – 1 минут уақытта 1 фермент молекуласымен (немесе катализдік орталықпен) өзгеріске ұшыраған субстрат молекулаларының саны. Түрлі ферменттерде айналым саны әртүрлі. Ферментативті катализдың жылдамдығы биологиялық емес катализаторлардың жылдамдығынан едәуір жоғары.

Мысалы: $\text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{H}_2\text{O} + 1/2\text{O}_2$ (ыдырау реакциясының $E_{\text{акт.}} = 75,3$ кДж/моль, сондықтан, бөлінген O_2 визуальді көрінбейді).

Бейорганикалық катализатормен – темір немесе платина - активтену E -сы = 54,1 кДж/моль, реакция 1000 есе жылдамдайды, газ бөлінгені көзге көрінеді. Фермент каталаза – активтену энергиясын 4 есе төмендетеді, реакция миллиард есе жылдамдайды, бөлініп шыққан оттектен ерітінді «қайнайды».

ФЕРМЕНТТЕРДІҢ НОМЕНКЛАТУРАСЫ МЕН ЖІКТЕЛУІ

СУБСТРАТ АТЫ + “АЗА” = ФЕРМЕНТ АТАЛУЫ

ЛАКТОЗА + АЗА = ЛАКТАЗА

КАТАЛИЗДЕЙТІН РЕАКЦИЯ АТЫ + “АЗА” = ФЕРМЕНТ АТАЛУЫ

ГИДРОЛИЗ + “АЗА” = ГИДРОЛАЗА

ДЕКАРБОКСИЛДЕНУ + “АЗА” = ДЕКАРБОКСИЛАЗА

ТРИВИАЛЬДЫ АТАЛУЫ - ПЕПСИН ТРИПСИН

ӘР ФЕРМЕНТ 4 САНДЫ
НӨМІРМЕН ШИФРЛАНЫП,
ОНЫҢ АЛДЫНА “ЕС” ТАҢБАСЫ
ҚОЙЫЛАДЫ.

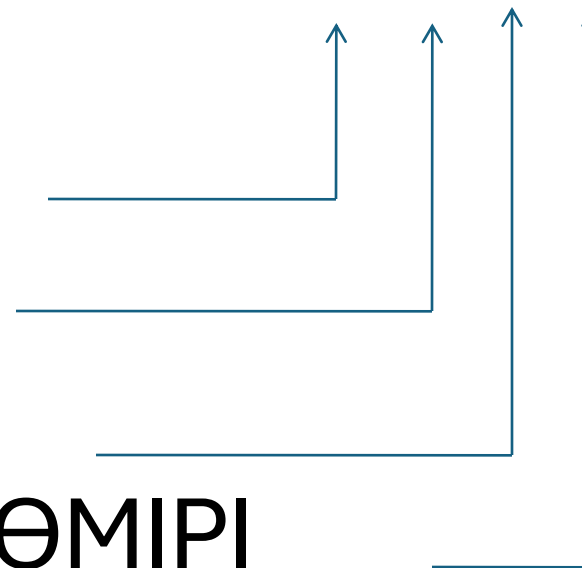
МЫСАЛЫ, ЛИПАЗА ЕС 3.1.1.3

КЛАСС

ТОП

ТОПША

ТОПШАДАҒЫ НӨМІРІ



ФЕРМЕНТТЕРДІҢ
ЖІКТЕЛУІ

ОКСИДОРЕДУКТАЗАЛАР

ТРАНСФЕРАЗАЛАР

ГИДРОЛАЗАЛАР

ЛИАЗАЛАР

ИЗОМЕРАЗАЛАР

ЛИГАЗАЛАР

Оксидоредуктазалар - тотығу-тотықсыздану реакцияларын катализдейді.

Трансферазалар - атом немесе атом топтарының бір заттан екінші затқа тасымалдануын катализдейді.

Гидролазалар - судың қатысуымен күрделі заттардың жай заттарға ыдырауын катализдейді.

Лиазалар-заттардың сусыз ыдырауын немесе синтезін катализдейді.

Изомеразалар-изомеризация реакцияларын катализдейді.

Лигазалар немесе синтетазалар –АТФ энергиясын пайдаланып синтезделу процесін катализдейді

Ферменттердің құрылымы

Ферменттер – бұл биологиялық катализаторлар, организмдегі химиялық реакциялардың жылдамдығын тездететін белоктық заттар.

Барлық белоктар сияқты ферменттер де химиялық құрамы жағынан екі топқа бөлінеді:

- **қарапайым ферменттер** (*рибонуклеаза, пепсин, трипсин, химотрипсин*).
- **күрделі ферменттер** (*каталаза, пероксидаза*)

Ферменттердің көбі – күрделі белоктар. Олар екі бөліктен құрылады: **белоктық** және **белоктық емес**.

Күрделі ферменттің белоктық бөлігі **апофермент**, белоктық емес бөлігі **простетикалық топ** немесе **кофактор** немесе **кофермент** деп аталады.

Апофермент кофакторсыз белсенді болмайды. Екі бөліктен құралған фермент: **простетикалық топ + белок = холофермент** деп аталады.

Мысалы, **каталаза** сутек асқын тотығының ыдырауын катализдейді, бұл фермент екі бөліктен құралған: **апофермент** (белоктық бөлігі) және **феррипротопорфирин** кофактор.

Ферменттердің құрылымы

Ферменттер – биологиялық катализаторлар, организмдегі химиялық реакциялардың жылдамдығын тездететін белоктық заттар.

Барлық белоктар сияқты ферменттер химиялық құрамы жағынан екі топқа бөлінеді:



Ферменттердің кофакторлары

Ферменттердің кофакторлары ретінде металл иондары немесе органикалық заттар болуы мүмкін. Кейбір ферменттер белсенді болу үшін құрамында екі түрлі кофактор – металл ионы мен органикалық қосылыстар (кофермент) болуы керек.

Кофактор температураның әсеріне төзімді келеді, ал ферменттің белоктық бөлігінің молекуласы температураның әсерінен өзгереді. Кофактор мен белоктық бөлік әртүрлі байланыс арқылы байланысады.

Бір ферменттер кофактормен әлсіз байланысады, онда диализ арқылы кофакторды белоктық бөлігінен бөлуге болады. Кейбір ферменттерде кофактор белоктық бөлігімен өте мықты байланысады.

Фермент денатурацияланғанда ғана ыдырауға ұшырайды. Мысалы, супероксиддисмутаза ферментінің активті молекуласына екі түрлі металл ионы кіреді: Cu^{2+} және Zn^{2+} .

Ферменттің кеңістік құрылымы бұзылғанда ғана металл иондары белоктық бөлігінен ажырап кетеді.

Коферменттердің бірнеше классификациясы бар:

- 1. **Химиялық табиғаты бойынша:**
 - 1) Нуклеотид типті; 2) Витаминдер және туындылары; 3) Металл иондары
- **2 классификация:**
 - 1. Витаминді емес 2. Витаминді; 3. Витаминтәрізді.
 - Барлық кофакторлар (коферменттер мен простетикалық топтар) – төменгі молекулалық қосылыстар, әдетте, п-байланыс жүйесі мен гетероатомдары бар.
 - Кофакторлар – термотұрақты, төмен молекулалық қосылыстар;

Кофакторлардың әсер ету механизмі бойынша:

1) Тотығу-тотықсыздану кофакторлары: никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) (NAD, NADP), флавінмононуклеотид (FMN), флавінадениндинуклеотид (FAD), железопорфириндер, убихинон, аскорбин қышқылы. Бұл кофакторлар оксидоредуктазалар классымен байланысты. Қызметі - сутек атомын, электрондар және протондарды тасымалдау.

2) Жеке химиялық топтарды тасымалдау кофакторлары: нуклеозидфосфаттар, көмірсулар фосфаты, коэнзим А (CoA, фолий қышқылы, пиридоксальфосфат). Бұл кофакторлар трансферазалар классымен байланысты.

3) Синтез, изомеризация, C-C байланыстың ыдырау процесстерінің кофакторлары: тиаминдифосфат, биотин, глутатион, кобамидті коферменттер. Бұл кофакторлар кофакторлардың аз тобын құрайды, олар ферменттердің лиазалар, изомеразалар, лигазалар класстарына жатады.

Активті орталық

- Активті орталық – ол – субстратты танып, байланыстыратын амин қышқылдардың уникальді ретті тізбегі және простетикалқ топ.
- Активті орталық 2 бөлімнен тұрады:
- 1) Сорбционды (байланыстырушы) участок (субстратты байластыру, фиксациялау, ориентациялау), ферменттің талғамдылығына жауапты;
- 2) Каталитикалық участок (субтраттың химиялық реакциясы).

Ферменттің құрылысы



Ферменттер әсерінің теориясы

Фермент өзінің субстратын айырып таниды. Э.Фишердің айтуы бойынша “құлыпқа дәл келетін кілт сияқты”, субстрат та активті орталыққа дәл келуі керек

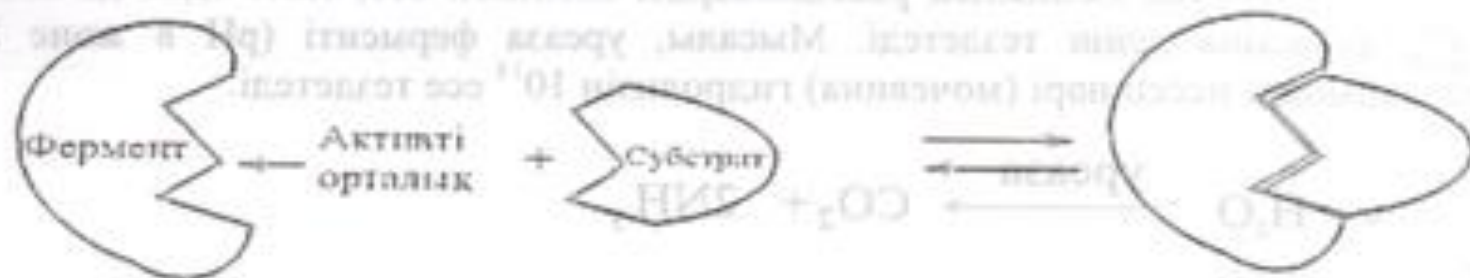
Қатал іріктеп өзіне ғана тән реакцияны катализдейді.

Теория бойынша фермент әсері екі сатыдан тұрады:

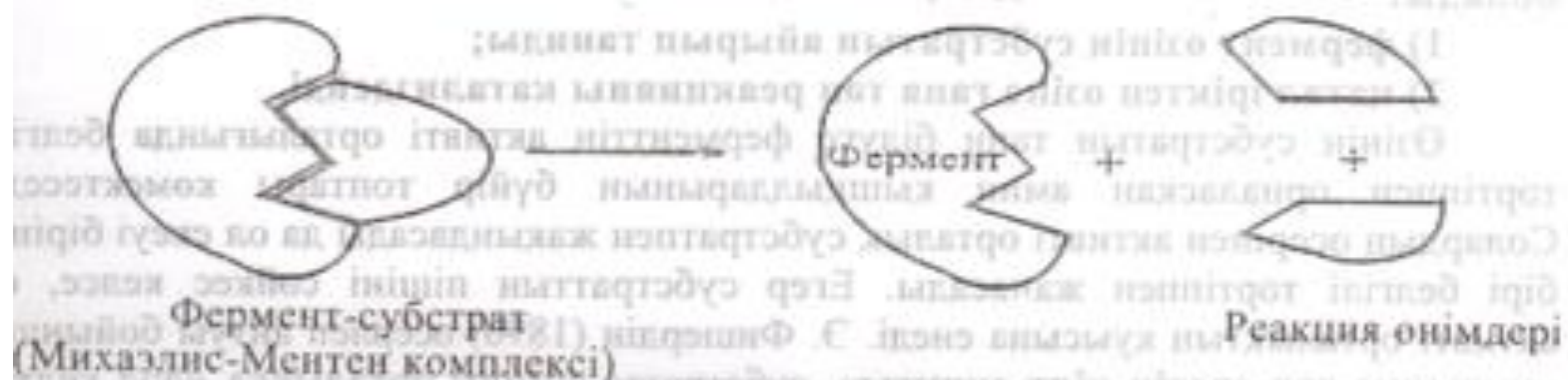
1) фермент пен субстрат арасында комплекс – фермент-субстрат түзіледі.

2) фермент-субстрат комплексі ыдырайды да, реакцияның соңғы өнімдері түзіледі, ал фермент босап шығады.

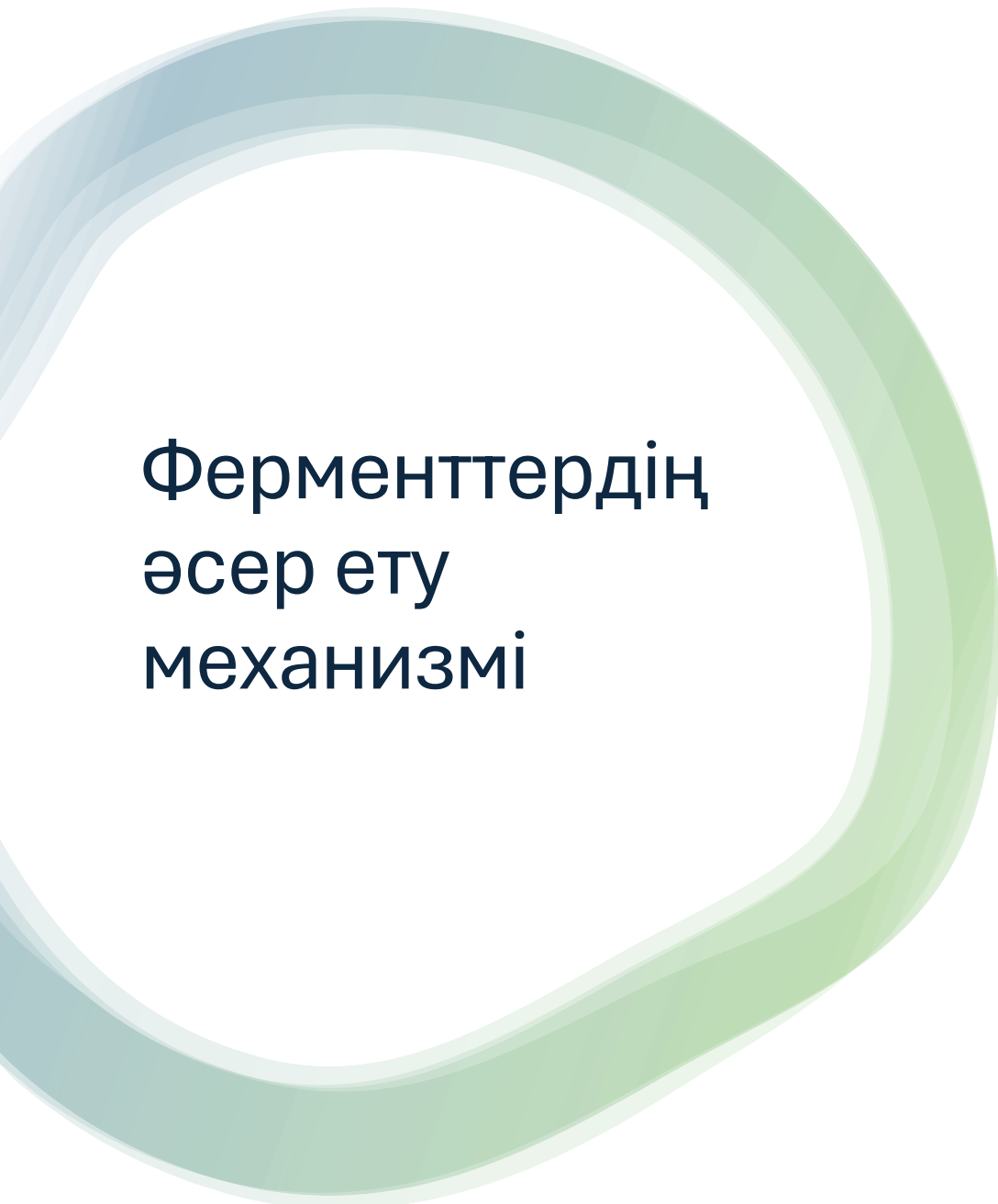
Бірінші стадия-фермент-субстрат
(Михаэлис-Ментен) комплексінің түзілуі:



Екінші стадияда фермент-субстрат
комплексі қайтымсыз ыдырайды:



4.6.сурет. Ферменттің субстратқа әсерінің схемалық көрінісі.



Ферменттердің әсер ету механизмі

- 3 сатыдан тұрады:
- **I. Фермент-субстрат комплексінің түзілуі.**
- Субстрат ферменттің активті орталығымен байланысады. Бұл әрекеттесу субстраттың химиялық табиғатына тәуелді: егер субстратта зарядталған топтар болса, онда бұл комплекстің түзілуі иондық байланыс есебінен түзіледі. Ал ондай топтар болмаса, сутектік байланыс немесе гидрофобтық әрекеттесу есебінен іске асады.

II. Фермент- реакция өнімі комплексінің түзілуі

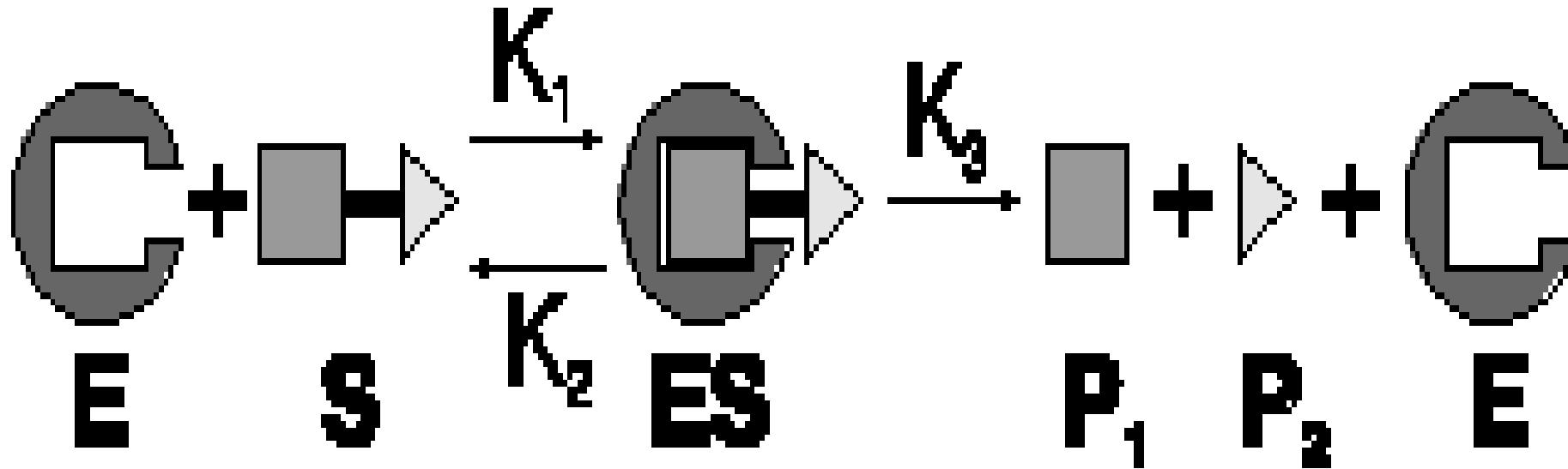
- Ферменттің активті орталығындағы активті топтар субстраттағы байланыстарды әлсірете отырып, оған әсер етеді. Бұл кезде субстраттың конфигурациясы өзгеріп, субстрат молекуласының деформациясы, полярлануы жүреді, активтену энергиясы төмендеп, субстрат ыдырайды. Бұл саты өте қысқа уақытта өтеді.



III. Фермент-реакция өнімі
комплексінің ыдырауы, бос
ферменттің бөлінуі.

III сатысы баяу жүреді, бүкіл реакция
жылдамдығы осы сатыға байланысты.

Ферменттердің әсер ету механизмі



E – фермент;

S – субстрат;

ES – “фермент–субстрат” комплексі;

P₁, **P₂** – реакция өнімдері;

K₁, **K₂**, **K₃** – тепе-теңдік константалары



Алlostериялық орталық - (грек. allos – басқа және stereos – құрылымдық, кеңістік) – ферменттің басқа участкісі, онымен төмен молекулалық қосылыстар (эффeкторлар, модификаторлар) байланысып, фермент құрылысын өзгeртеді.

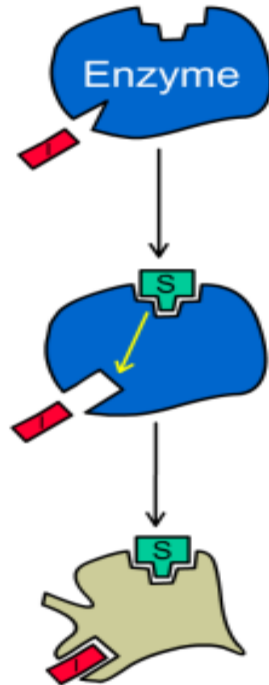
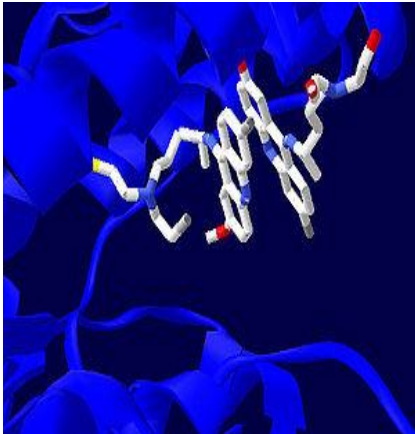
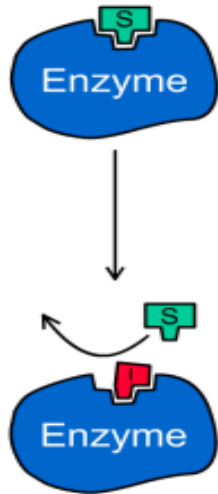
Фермент реакцияларының кинетикасы

рН фермент реакциялары жылдамдығына
тәуелділігі

кейбір ферменттер үшін рН тиімді мәндер

Фермент	Оптимум рН
Пепсин	1,5
Трипсин	7,7
Катал аза	7,6
Аргиназа	9,7
Фумараза	7,8
Рибонуклеаза	7,8

Ингибиторлар мен активаторлар



- Фермент активтілігін арттыратын қосылыстар активаторлар деп аталады.

- Фермент әрекетін баяулататын, тежейтін заттар ингибиторлар (тежегіштер) деп аталады.

- Ферменттер әсерінің бәсекелес және бәсекелес емес тежеуіші ажыратылып бөлінеді.

Ферменттер негізгі 5 топқа бөлінеді:
карбогидразалар, эстеразалар,
протеазалар, трансферазалар және
аралас топтар. Жалпы 50 ферменттер.

Шығу тегіне байланысты

```
graph TD; A[Шығу тегіне байланысты] --> B[СІЛЕКЕЙ БЕЗДЕРІНІҢ СЕКРЕТТЕРІ]; A --> C[АУЫЗ ҚУЫСЫНДА ЛЕЦКОЦИТТЕРДІҢ ҮДЫРАУЫНАН]; A --> D[БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ ФЕРМЕНТТІК БЕЛСЕНДІЛІГІНЕН ТҮЗІЛЕТІНДЕР];
```

**СІЛЕКЕЙ БЕЗДЕРІНІҢ
СЕКРЕТТЕРІ**

**АУЫЗ ҚУЫСЫНДА
ЛЕЦКОЦИТТЕРДІҢ
ҮДЫРАУЫНАН**

**БАКТЕРИЯЛАРДЫҢ
ФЕРМЕНТТІК
БЕЛСЕНДІЛІГІНЕН
ТҮЗІЛЕТІНДЕР**

**Амилаза – көмірсуларды ыдыратып,
декстран мен мальтозаға айналдырады.**

**Фосфатаза – сүйек пен тістерге фосфорды
тасымалдайды.**

**Гиалуронидаза – тіндердің өткізгіштігін
өзгертетін фермент.**

Протеаза – қабыну процесіне қатысады.

ФЕРМЕНТТЕРДІҢ МЕДИЦИНАДАҒЫ МАҢЫЗЫ:

ПАЙДАЛАНУЫ	ФЕРМЕНТТЕР	МЫСАЛЫ
ЭНЗИМОДИАГНОСТИКА	ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗА (ЛДГ-1)	МИОКАРД ИНФАРКТАСЫ
	АЛАНИНАМИНОТРАНСФЕРАЗА (АЛТ)	БАУЫР АУРУЫ
	АЛЬФА- АМИЛАЗА	ҰЙҚЫ БЕЗІ АУРУЫ
ЭНЗИМОТЕРАПИЯ	ПЕПСИН	АСҚАЗАН-ШЕК АУРУЛАРЫ
	ТРИПСИН, ХИМОТРИПСИН	ІРІҢДІ ЖАРАЛАРДЫ КҮЙІКТІ ЕМДЕУГЕ
	АСПАРАГИНАЗА	ОНКОЛОГИЯ