

**РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ:  
РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ****ВГУЗУ «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)**

Ферменты относятся к катализаторам с регулируемой активностью. Поэтому через ферменты можно контролировать скорость протекающих химических реакций в организме. Регуляция активности ферментов может осуществляться путем взаимодействия с ними различных биологических компонентов или чужеродных соединений, например, лекарств, ядов, которые называют *модификаторами (эффекторами) или регуляторами ферментов*. Под действием модификаторов на фермент реакция может ускоряться, в этом случае их называют *активаторами* или замедляться, в этом случае их называют *ингибиторами*.

*Аллостерическая регуляция активности ферментов* возможна для ферментов из четвертичной структурой, которые имеют аллостерический центр. Аллостерическими эффекторами ферментов наиболее часто выступают различные метаболиты, а также гормоны, ионы металлов, коферменты. *Отрицательные эффекторы*, которые тормозят превращение субстрата в активном центре фермента, выступают в роли *аллостерических ингибиторов*. *Положительные аллостерические эффекторы*, напротив ускоряют ферментативную реакцию, и поэтому их относят к *аллостерическим активаторам*. Некоторые ферменты имеют по несколько аллостерических центров; одни из них специфичны к аллостерическим ингибиторам, другие – к активаторам. Причем специфичность связывания активаторов и ингибиторов со своими аллостерическими центрами может быть разной, как и у активных центров: либо абсолютной, т.е. только к одному эффектору, либо групповой, т.е. к группе сходных по строению эффекторов. Это лишнее раз доказывает, что аллостерический центр – это своеобразный активный центр, лишенный каталитического участка. Чем больше аллостерических центров и эффекторов, тем чувствительнее фермент реагирует на изменения в обмене веществ. Присоединение к аллостерическому центру активатора или ингибитора приводит к изменению конформации фермента в целом, и его активного центра, вследствие чего изменяется активность фермента. Например, активация протеинкиназы А происходит аллостерическим активатором цАМФ; АМФ является *активатором* фосфофруктокиназы и *ингибитором* фруктозо-1,6-дифосфата [3-6].

Регуляция активности ферментов по *типу обратной связи* – это отдельный случай аллостерической регуляции. Например, аллостерическая регуляция

проявляется в виде ингибирования конечным продуктом первого фермента цепи. Строение конечного продукта после серии превращений исходного вещества (субстрата) не похоже на субстрат, поэтому конечный продукт может действовать на начальный фермент цепи только как аллостерический ингибитор (эффектор). Внешне такая регуляция сходна с регуляцией по механизму обратной связи и позволяет контролировать выход конечного продукта, в случае накопления которого прекращается работа первого фермента цепи. Например, аспарат-карбамоилтрансфераза катализирует первую из шести реакций синтеза цитидинтрифосфата (ЦТФ). ЦТФ-аллостерический ингибитор аспарат-карбамоилтрансферазы. Поэтому когда накапливается ЦТФ, происходит торможение аспарат-карбамоилтрансферазы и прекращается дальнейший синтез ЦТФ. Обнаружена аллостерическая регуляция ферментов с помощью гормонов. Например, эстрогены (женские половые гормоны) являются аллостерическими ингибиторами фермента глутаматдегидрогеназы, катализирующего дезаминирование глутаминовой кислоты [1-4].

Существуют относительно быстрые регуляторные механизмы, которые направлены непосредственно на ферменты. Так, практически неактивный фермент может превратиться в активную форму путем *ковалентной модификации*. Иногда ковалентная модификация, напротив, приводит к инактивации фермента. Так, активности двух ферментов, участвующих в метаболизме гликогена – *гликогенфосфорилазы и гликогенсинтетазы* – регулируется с помощью фосфорилирования (переноса концевой фосфатной группы от АТФ на определенный остаток серина). При этом фермент, катализирующий распад гликогена (*фосфорилаза в*), превращается в более активную форму (*фосфорилаза а*), а фермент, катализирующий синтез гликогена, - в неактивную форму. В результате направление клеточного метаболизма изменяется от запасаания полисахарида (гликогена) к его деградации, что обеспечивает клетку энергией. Дефосфорилирование обоих ферментов катализируется *фосфатазой*, переводящей ферменты в исходное состояние. Как фермент, катализирующий модификацию (*киназа*), так и фосфатаза регулируются по аллостерическому механизму. Фосфорилирование-дефосфорилирование – это наиболее распространенный механизм регуляции, но существуют и другие: *метилование, аденилирование, АДФ-рибозилирование*

*белков-ферментов.* Эти довольно сложные механизмы способны за очень короткий промежуток времени *обеспечить клетку модифицированным ферментом* [4-6].

Некоторые ферменты синтезируются в виде каталитически неактивных *проферментов*, которые далее переходят в активное состояние в результате *ограниченного протеолиза*, в особенности это касается ферментов пищеварительной системы. Механизм *ограниченного протеолиза* заключается в расщеплении небольших количеств определенных пептидных связей в молекуле фермента и в отделении от него пептидов разного размера. В результате отщепления пептидов могут освобождаться активные центры, посредством которых фермент контактирует с соответствующим субстратом. При этом может изменяться также и пространственная структура (конфигурация) пептидных цепей фермента. Например, активация пепсиногена сопровождается уменьшением его молекулярной массы (молекулярная масса пепсиногена около 42000, а пепсина -33000) вследствие отщепления пептидов, в том числе ингибитора с молекулярной массой 3100. Обычно ингибитор (парализатор) связан с пепсином при слабокислой реакции желудочного сока. При повышении кислотности он отщепляется и гидролизуется пепсином. В результате такого ограниченного протеолиза высвобождается активный центр и *образуется активный пепсин*. И.П. Павловым впервые был выделен фермент, синтезирующийся в слизистой оболочке тонкой кишки – энтерокиназа (энтеропептидаза), под влиянием которой трипсиноген превращается в трипсин, а трипсин активирует химотрипсиноген, превращая его в химотрипсин [3-5].

Активность некоторых ферментов регулируется специальными регуляторными белками, которые могут оказывать активирующие или ингибиторные эффекты. Примеры таких белков –эффекторов:

*Кальмодулин* – был обнаружен в головном мозге в 1971 году. Он является термостабильным  $Ca^{2+}$ -зависимым активатором фермента фосфодиэстеразы циклических нуклеотидов. Это одноцепочечный белок, который состоит из 148 аминокислотных остатков, молекулярный вес которого 16700 Да. Белок содержит 4 участка, каждый из которых связывает 1 ион кальция. При низкой концентрации  $Ca^{2+}$  белок, в основном, находится в цитозоле. При активации белка в результате связывания его с ионами кальция он вступает в контакт с плазматической и внутренней мембранами клетки, а также с другими органеллами. Было установлено, что как и цАМФ, кальмодулин принимает участие в регуляции разнообразных биологических процессов: секреции инсулина, тиреоидных гормонов, гормонов гипофиза и надпочечников, освобождении нейромедиаторов, кишечной секреции, клеточной пролиферации, освобождении лизосомальных ферментов, синтезе простагландинов, катаболизме микротрубочек, освобождении гистамина, лейкоцитарном фагоцитозе. Одним из возможных механизмов регуляции

активности ферментов кальций-кальмодулиновым комплексом такой: если фермент в неактивном состоянии обозначить – E, а у высокоактивном –E', то  $2 Ca^{2+} + E = (Ca^{2+})_2 E$ .

Таким образом, на первом этапе кальмодулин связывает 2 иона кальция, при этом активность фермента не изменяется. Но в этих условиях 2 свободных участка кальмодулина для связывания ионов кальция значительно легче присоединяют 2 других иона кальция и образуется активный кальций-кальмодулиновый комплекс:



Комплекс ионов кальция с кальмодулином может изменять активность ферментов (увеличивая или уменьшая) одним из двух путей: 1) прямым взаимодействием с ферментом-мишенью или 2) через активацию этим комплексом специфической протеинкиназы [4-6].

*Протеиназные ингибиторы*- блокируют активность тканевых протеиназ- ферментов, осуществляющих гидролиз пептидных связей в молекулах белков и пептидов. Наиболее важными ингибиторами протеиназ являются:  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\alpha_1$ -антихимотрипсин, интер- $\alpha$ -ингибитор трипсина, термо-кислото-стабильного ингибитор трипсина. В основе ингибирующего действия антипротеаз лежит образование устойчивых комплексов с ферментами, в составе которых фермент утрачивает активность [4-6].

Система циклических нуклеотидов является важной в регуляции ферментативных реакций. К ним относятся прежде всего цАМФ и цГМФ -дифосфорные эфиры адениловой и гуаниловой кислот. Наиболее распространенным является цАМФ – это первое соединение открытое в 1957 году Сазерлендом. ЦАМФ образуется в цитоплазме клеток из АТФ под действием фермента аденилатциклазы. Реакция происходит в присутствии ионов магния. Распад цАМФ происходит под действием фосфодиэстеразы. Фермент аденилатциклазы размещается в плазматических мембранах клеток и его активация происходит в результате взаимодействия из рецепторами мембран физиологически активных веществ, в частности, гормонов адреналина, глюкагона и других. Одной из важных функций цАМФ является активация цАМФ-зависимых протеинкиназ – ферментов, которые катализируют фосфорилирование разнообразных белков.

*Ингибиторы (inhibio лат. - задерживать, останавливать)* - это химические соединения, тормозящие активность тех или иных ферментов. По признаку прочности связывания с ферментом ингибиторы делятся на 2 группы: *обратимые* и *необратимые*. Необратимые ингибиторы прочно связываются с ферментом, и наоборот – необратимый ингибитор непрочно связан с ферментом и быстро диссоциирует. *Обратимое ингибирование ферментов*, в зависимости от механизма взаимодействия фермента с ингибитором, подразделяется на *конкурентное* и *неконкурентное*. При *конкурентном* торможении ингибитор соединяется с теми же активными

центрами ферментов, с которыми связывается субстрат. В результате этого ингибитор конкурирует с субстратом за соединение с ферментом и тем самым тормозит соединение фермента с соответствующим субстратом. Конкурентное торможение происходит тогда, когда ингибитор по своему строению и химическим свойствам похож на субстрат и поэтому фермент не может отличить субстрат от ингибитора. Например, малоновая кислота похожа по структуре на янтарную, поэтому она конкурирует с ней в реакции с ферментом сукцинатдегидрогеназой (СДГ), который является специфическим катализатором окисления янтарной кислоты. СДГ, соединяясь с малоновой кислотой, теряет способность окислять (дегидрировать) янтарную кислоту, и тем самым нарушается нормальный процесс превращения янтарной кислоты в фумаровую. При соединении фермента с ингибитором фермент не способен превращать ингибитор. Поэтому он остается заблокированным ингибитором и не может проявлять каталитическое действие в обмене веществ. Таким образом, ингибитор, угнетая действие фермента, нарушает нормальное течение биохимических процессов, т.е. метаболизм. Именно поэтому ингибиторы можно рассматривать как один из типов *антиметаболитов*, т.е. соединений, которые нарушают обмен веществ в организме (антивитамины, антибиотики, сульфаниламиды). Степень угнетения ферментативного процесса при конкурентных

реакциях зависит от свойств ингибитора, количества ингибитора и субстрата, а также от реакции среды. Иногда при больших концентрациях субстрата, значительно превышающих концентрацию ингибитора, его действие может быть значительно ослаблено или совсем прекращено. Весьма важную роль играют, особенно в регуляции функций нервной системы, ингибиторы моноаминоксидаз – они окисляют и инактивируют такие амины, как адреналин, норадреналин, серотонин, что может отрицательно сказаться на нейрогуморальной регуляции. В связи с этим синтезированы препараты-ингибиторы, угнетающие моноаминоксидазы. К *неконкурентным ингибиторам* относятся соединения, не имеющие структурного подобия с субстратами. Такие ингибиторы соединяются не с теми активными группами фермента, с которыми реагирует субстрат, а с другими, разрушение и блокировка которых также оказывает тормозящее действие на функцию фермента. К данным ингибиторам относятся соли тяжелых металлов, соединения мышьяка, препараты висмута. *Необратимое ингибирование ферментов* – процесс, который является следствием разрушения одной или нескольких функциональных групп ферментов. Необратимые ингибиторы имеют свойства клеточных ядов. Примером может быть влияние ФОС на активность фермента ацетилхолинэстеразы [1-3].

### Список литературы

1. Бородин Е.А. Биохимический диагноз (физиологические и диагностическое значение биохимических компонентов мочи и крови) / Е.А. Бородин. – Барнаул, 1989. – 218 с.
2. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача / А.Ш. Бышевский, О.А. Терсенов. – Екатеринбург: Уральский рабочий, 1994. – 384 с.
3. Мак-Мюррей У. Обмен веществ у человека / У.Мак-Мюррей. – М.: Мир, 1980. – 366 с.
4. Мецишин І.Ф. Ферменти / І.Ф. Мецишин, В.П. Пішак., Г.П. Копильчук – Чернівці: Медінститут, 1994. – 117 с.
5. Мусил Я. Основы биохимии патологических процессов. / Я. Мусил – М.: Медицина, 1985. – 430 с.
6. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен. – М.: Мир, 1989. – 653 с.

**УДК 577.15**

#### **РЕГУЛЯЦІЯ МЕТАБОЛІЧНИХ ПРОЦЕСІВ: РЕГУЛЯТОРНІ ФЕРМЕНТИ**

**Нетюхайло Л.Г.**

**Резюме.** На підставі даних літератури в статті наведені сучасні погляди на регуляцію активності ферментів.

**Ключові слова:** ферменти, регуляція.

**УДК 577.15**

#### **РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ: РЕГУЛЯТОРНЫЕ ФЕРМЕНТЫ**

**Нетюхайло Л.Г.**

**Резюме.** На основании данных литературы в статье представлены современные взгляды на регуляцию активности ферментов.

**Ключевые слова:** ферменты, регуляция.

**UDC 577.15**

#### **Regulation Of Metabolic Processes: Regulatory Enzymes**

**Netyukhaylo L.G.**

**Summary.** On the basis of data of literature in the article the are contemporary view on regulation of activity of enzymes.

**Key word:** . enzymes, regulation.

Стаття надійшла 7.05.2012 р.