

Биохимия



Лекция № 5.
**Ферменттердің
простетикалық
топтардың, кофак-
торларының
табиғаты,
катализдегі рөлі,
классификациясы.**

Лектор: д.х.н., профессор

Шоинбекова

Сабина Алимжановна

- Ферменттердің барлығы – белоктар.
- Жалғыз табиғаты белок емес, ферменттік активтілікке ие қосылыстар – ол – *рибозимдер* – *РНҚ-ның алғы заты*.

Олар **самосплайсингты** катализдейді, яғни РНҚ-ның трансляцияланбайтын тізбегін (интрондарды) кесіп бөледі.

- Ферменттерге – белоктардың, яғни жоғары молекулалық қосылыстардың *қасиеттері* тән: амфотерлілік, электрофорездік жылжу және диализге қабілетсіздігі (жартылай өткізгіш мембраналардан өтпейді), үлкен молекулалық салмақ (10000-бірнеше млн. Да).
- Олар да белок молекуласына тән құрылымдық денгейлерде ұйымдасады (біріншілік, екіншілік, үшіншілік, төртіншілік).

Ферменттер

Бір компонентті Қарапайым

Белоктық
компонент
апофермент

Екі компонентті Күрделі

Белоктық компонент
Апофермент
+
Белоктық емес
компонент
(кофактор)
(простетикалық
топ, кофермент)

- ✓ Егер, күрделі ферменттің диссоциация константасы аз болса, ерітіндіде барлық полипептидтік тізбек өзінің кофакторларымен байланыста болып, бөлу, тазалау барысында бөлінбесе оны – **холофермент (холоэнзим)**, ал кофакторды – **простетикалық топ** деп атайды.
- ✓ Ол – ферменттің интегралды бөлігі, мысалы: FAD, FMN, биотин, липой қышқылы.
- ✓ Полипептидтік бөлігі – **апофермент** деп аталады.
- ✓ Егер, белоктық емес топ оңай апоферменттен диализ барысында бөлінсе, оны – **кофермент** деп атайды, мысалы: NAD^+ , NADP^+ .
- ✓ **Кофактор рөлін** металл иондары орындайды: Mg^{2+} , Mn^{2+} , Ca^{2+} , т.б.

КОФЕРМЕНТТЕР

Коферменттер – күрделі ферменттердің активті орталықтардың құрамындағы, жоғары белсенділікке ие белоктық емес компоненттер.

Коферменттердің бірнеше классификациясы бар:

1. Химиялық табиғаты бойынша:

- 1) Нуклеотид типті;
- 2) Витаминдер және туындылары;
- 3) Металл иондары;
- 4) Басқасы.

2 классификация:

1. *Витаминді емес*
2. *Витаминді;*
3. *Витаминтәрізді.*

Барлық кофакторлар (коферменттер мен простетикалық топтар) – төменгі молекулалық қосылыстар, әдетте, π -байланыс жүйесі мен гетероатомдары бар.

Кофакторлар – термотұрақты, төмен молекулалық қосылыстар.

Кофакторлардың әсер ету механизмі бойынша:

1) Тотығу-тотықсыздану кофакторлары:

никотинамидадениндинуклеотид(фосфат) (NAD, NADP), флавинмононуклеотид (FMN), флавинадениндинуклеотид (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.

Кофакторлардың қызметтері:

1. Катализ – субстратты өнімге айналдыру;
Кофактор - катализатор, ол әр катализ актынан кейін регенерацияланады (пиридоксаль-5-фосфат, тиаминдифосфат, FMN, FAD, биотин, т.б.), немесе косубстрат (NAD, NADP) - бастапқы күйіне регенерацияны басқа фермент жүргізеді.
2. Активация және субстрат молекуласын (немесе оның бөлігін) бәр ферменттен басқаға тасымалдау.
Бұл жағдайда:



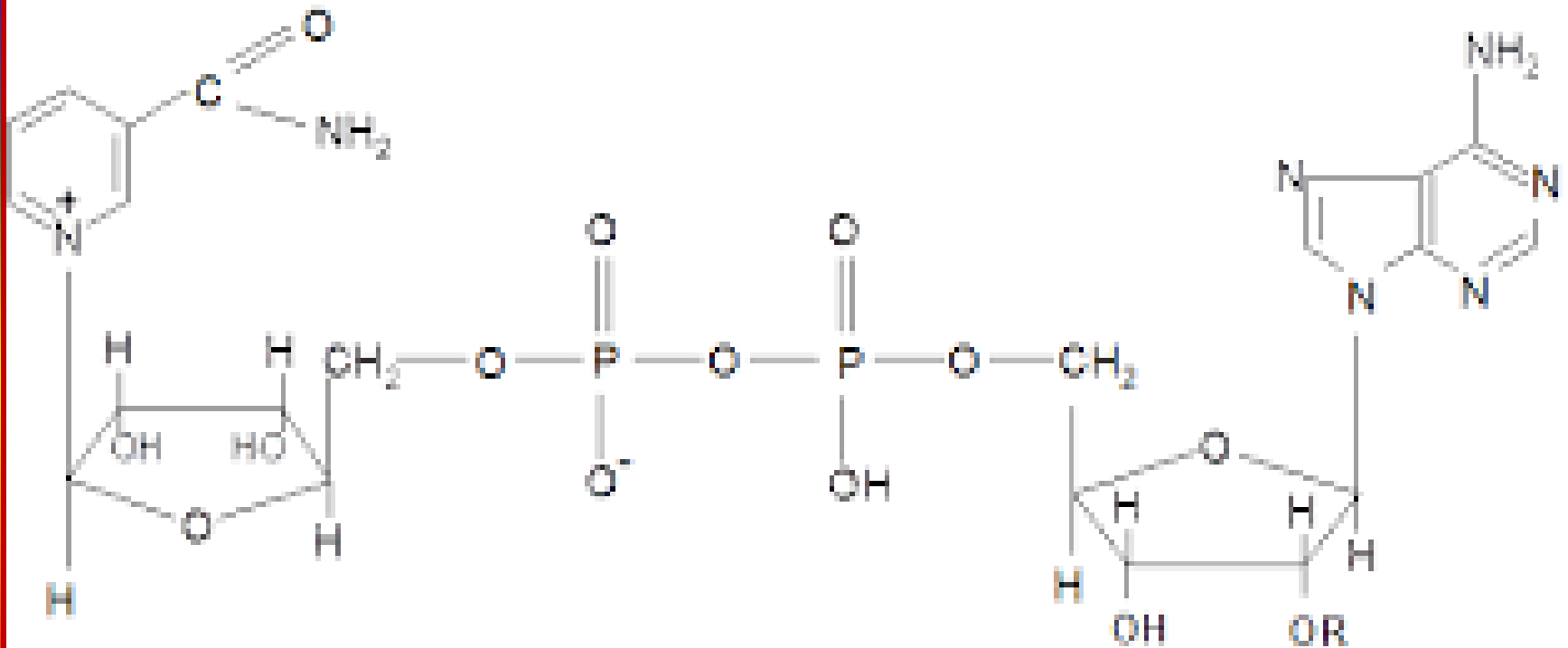
ES – сулы ортада тұрақты.

Кофактордың регенерациясы бірге немесе кейін жүреді.

**Тотығу-тотықсыздану процесстерінің
кофакторлары**
Никотинамидті кофакторлар

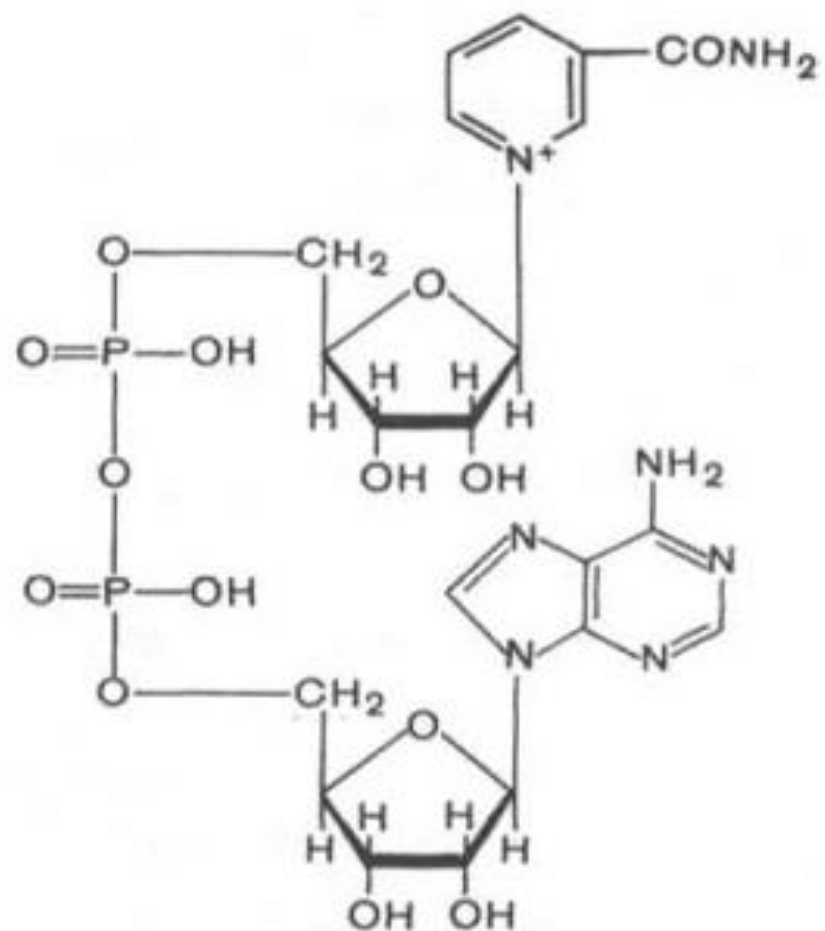
Никотинамидті кофакторлар алғаш рет
1935 жылы О. Варбургпен идентификациялан-
ған.

НАД, НАДФ

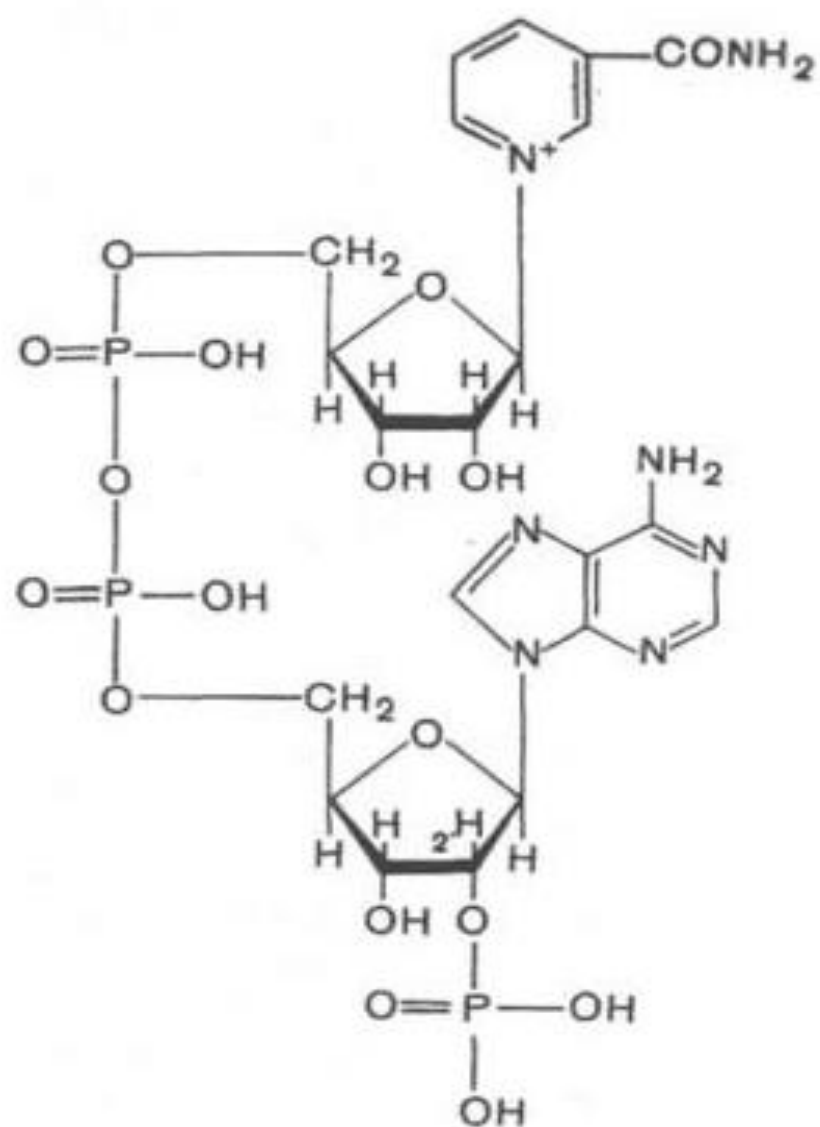


НАД⁺ (R = H)

НАДФ⁺ (R = FO(OH)₂)



Никотинамидадениндинуклеотид
(NAD⁺)

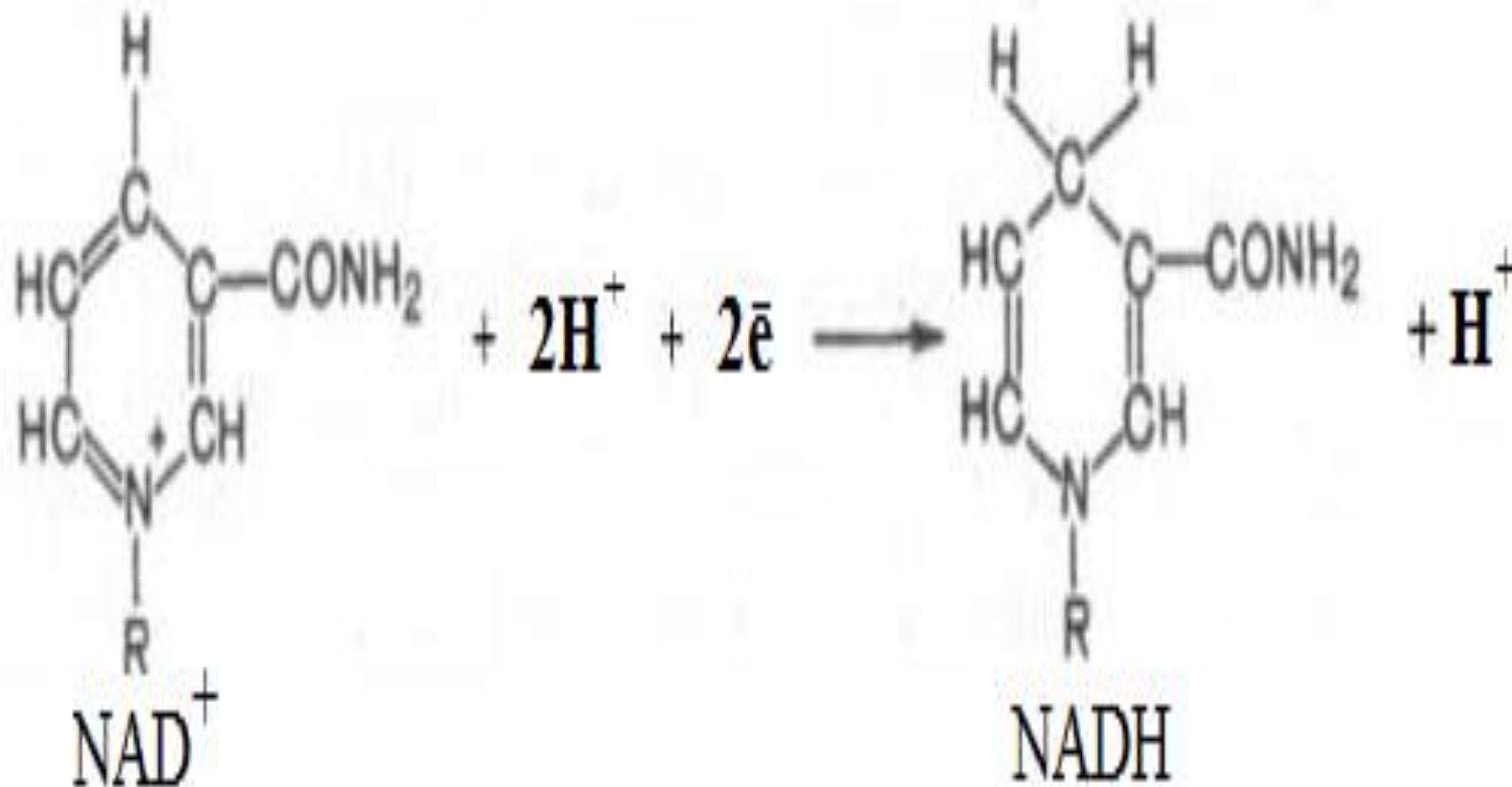


Никотинамидадениндинуклеотидфосфат
(NADP⁺)

НАД, НАДФ

- НАД, НАДФ – пурин және пиридин сақиналарынан, 2 рибозадан және форфор қышқылының қалдығынан тұрады.
- Құрамында РР витамині бар, сондықтан оны 2 топқа да жатқызуға болады.
- НАД, НАДФ – коферменттер, реакция барысында апоферменттен ыдырап, бір ферменттен екіншісіне көшеді.
- Никотинамидты коферменттер оксидоредуктаза, дегидрогеназалардың құрамына кіреді; 200-ден астам фермент түрі бар.
- Апоферментпен *электростатикалық байланыс* және *гидрофобты әрекеттесу* арқылы байланысады.

Никотинамидті кофактордың молекуласының жұмыс істейтін бөлшегі.



Никотинамидты кофакторлар

Көбінесе клеткада (өсімдіктерден басқа) тотыққан формасы көп болады:

$$\mathbf{NAD^+/NADH = 2-4.}$$

Керісінше, фосфорланған никотинамидті кофакторлардың тотықсызданған формасы, тотыққан формадан басым болады:

$$\mathbf{NADP^+/NADPH < 1.}$$

Өсімдік жапырақтарында NAD, NADH, NADP, NADPH концентрациялары бірдей болады.

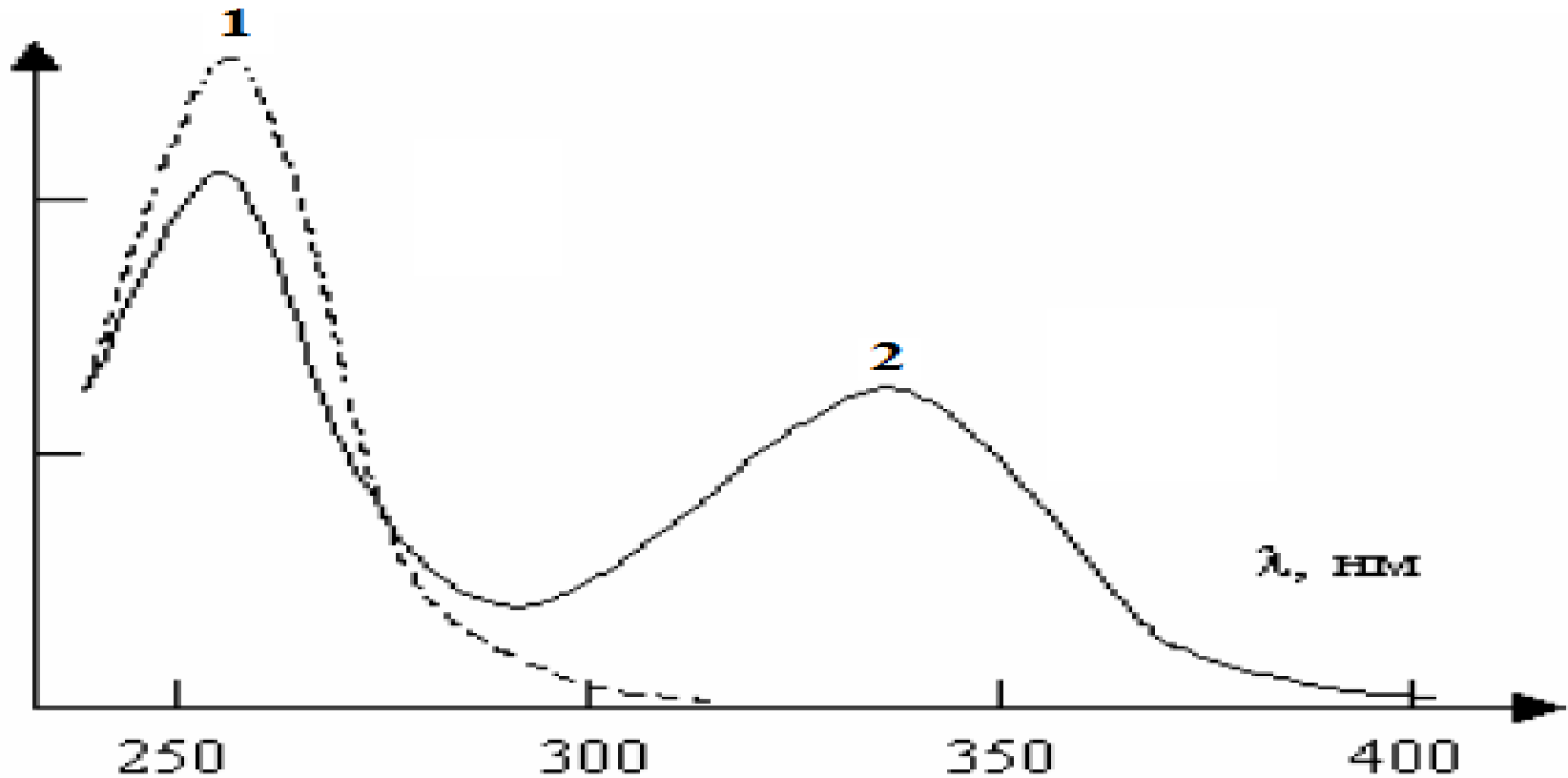
NAD- және NADP-тәуелді дегидрогеназалар спирттердің, оксикышқылдардың және кейбір аминқышқылдардың қайтымды дегидрленуін катализдейді. Нәтижесінде альдегидтер, кетондар, және кетокышқылдар түзіледі.

Тотыққан және тотықсызданған формалардың тұрақтылығы рН-қа тәуелді:

тотықсызданған форма – қышқыл ортада тұрақсыз, сілтілік ортада – тұрақты; ал тотыққан форма – сілтілік ортада – тұрақсыз, керісінше, қышқыл ортада – тұрақты.

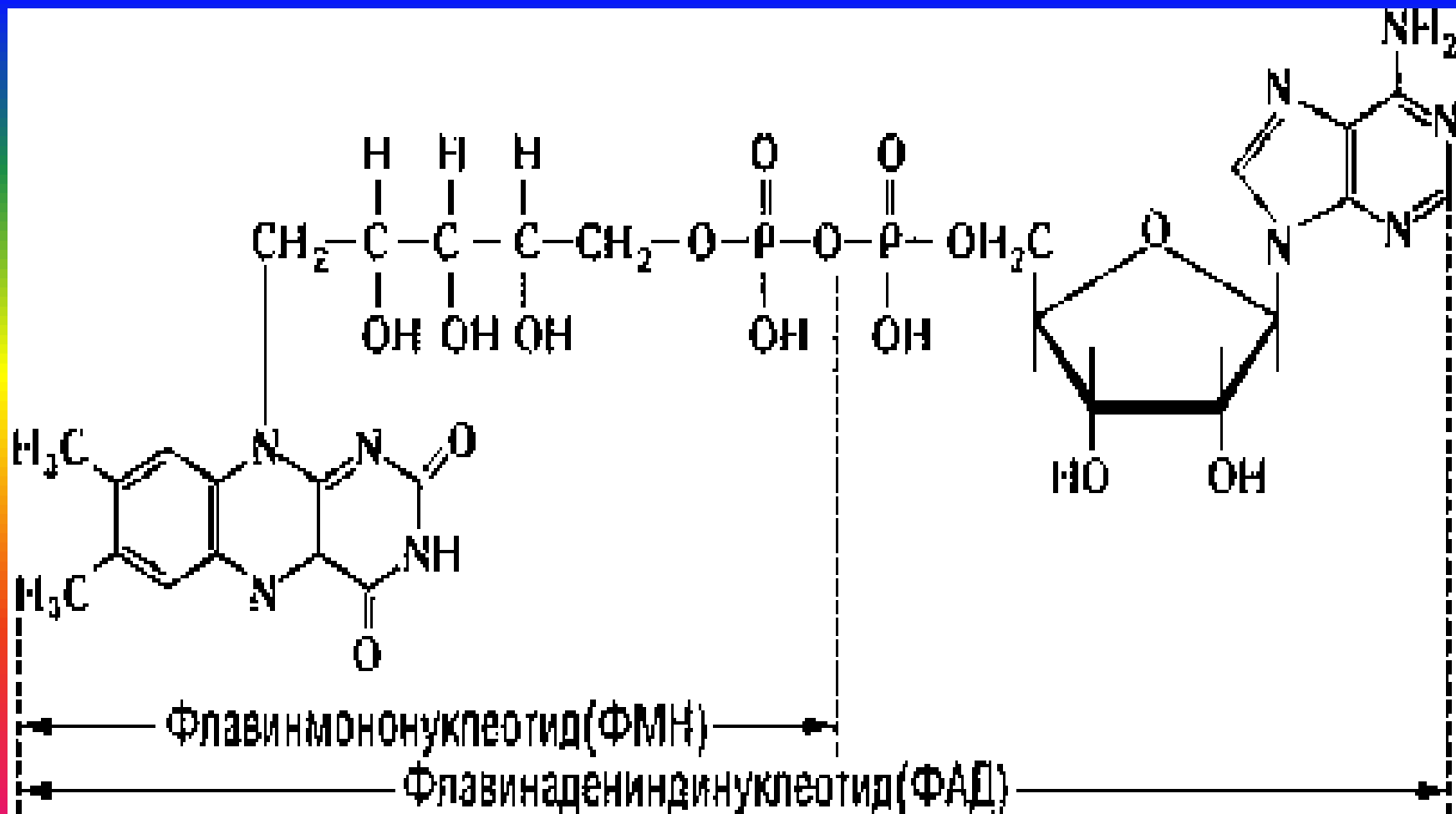
Бейтарап ерітінділерде – тотықсызданған форма тұрақсыз.

NAD пен NADH оптикалық қасиеттері әртүрлі:
260 нм пик – аденин, екеуінде де ол бар; ал 340 нм – тек
NADH-та (*тотықсызданған формада*) көрінеді, себебі
циклда қос байланыс жойылып, хиноидты форма пайда
болады.



- NAD пен NADP –дегидрогеназалар құрамында болады (лактатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, алкогольдегидрогеназа, глицеральдегидфосфатдегидрогеназа).
- NAD пен NADP – спирттердің, гидроксикышқылдардың, амин қышқылдарының дегидрленуін катализдейді, глюкозаның фотосинтез барысында синтезделуін катализдейді.

Флавиндік коферменттер



ФМН, ФАД

- ФМН – әдеттегі нуклеотид емес, себебі рибоза орнында рибит спирті болады.
- Азоттық негізі – *диметилаллоксазин*.
- ФМН мен ФАД – простетикалық топтар, 80 флавиндік фермент белгілі.
- Тотыққан флавопротеиндер 280, 350-380, 450 нм – толқын ұзындықтарында сіңіреді.
- Тотықсызданған флавопротеиндерде 280, 350-380 нм-де пик азаяды, ал 450 нм – мүлдем жоғалады.

- Флавопротеиндер – жартылай ацетальдарды –лактондарға, спирттерді альдегидтерге, аминдерді – иминдерге, қаныққан карбонильді қосылыстарды – қанықпағанға катализдейді.
- ФМН мен ФАД никотинамидтік коферменттермен салыстырғанда – күшті тотықтырғыштар.
- Флавопротенидердің құрамында металл иондары да болуы мүмкін (гем, металлфлавопротеиндер: альдегидоксидаза, ксантинооксидаза).

Витаминді емес коферменттер:

1. Нуклеозид фосфаттары.

Оларға АТФ, ГТФ, УТФ, ЦТФ, ТТФ жатады.

Механизмі: фосфорлық топты тасымалдайды;

Биологиялық рөлі: қосылыстың активті формасының түзілуінде; заттарды ары қарай метаболизмге қосу үшін.

Мысалы;

глюкоза + АТФ $\xrightarrow{\text{глюкокиназа}}$ глюкозо-6-фосфат + АДФ;

Глюкоза-1-фосфат + УТФ $\xrightarrow{\text{трансфераза}}$ УДФ-глюкозо-6-фосфат + Φ_{H} ;

2. Көмірсулардың фосфаттары:

Әсер ету механизмі: **фосфорлық қалдықтарды** тасымалдайды, *глюкозо-фосфат-изомеразала, фосфоглицератмутаза* ферменттерінің құрамына кіреді.

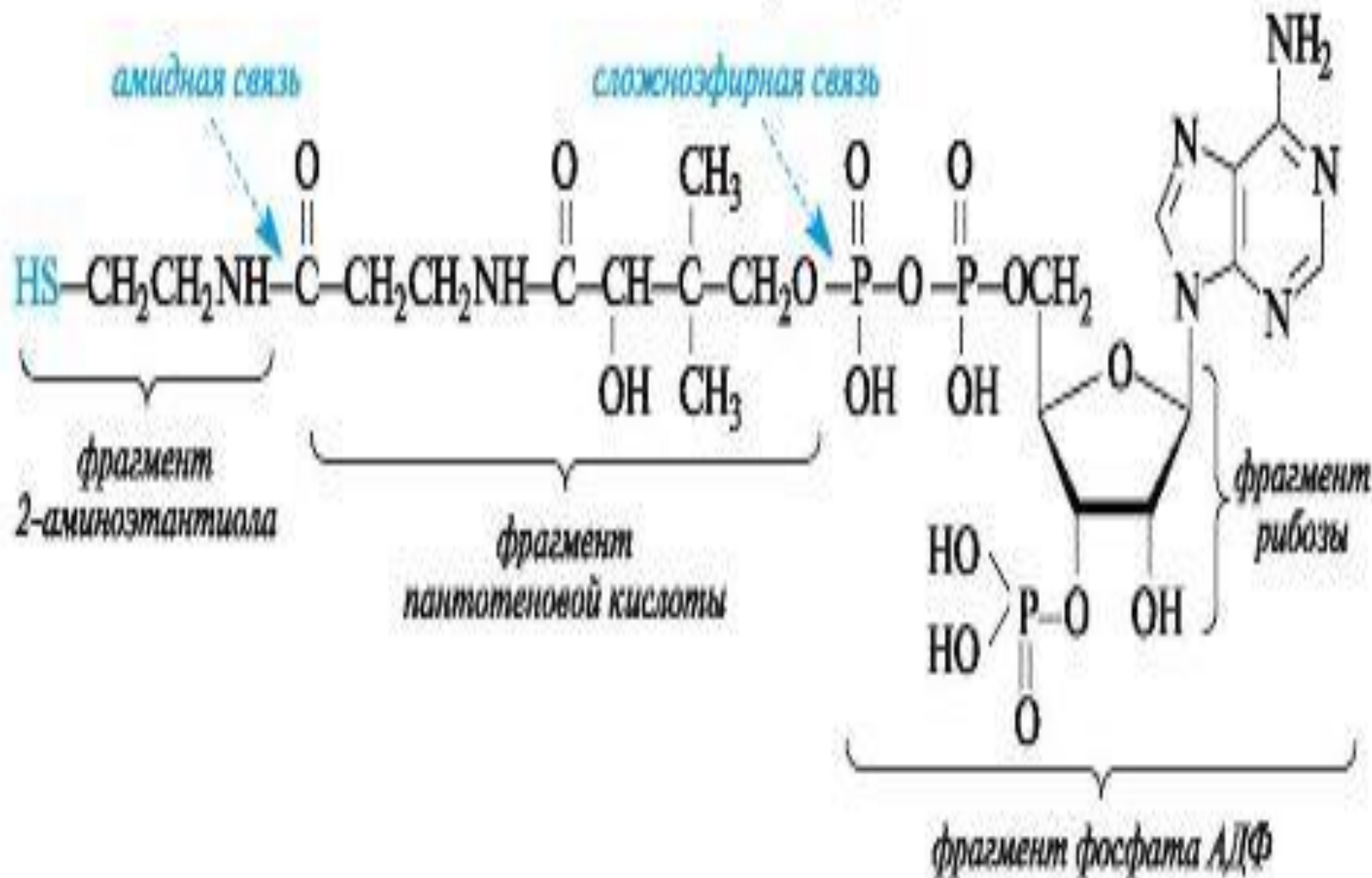
Коэнзим-А (ацилдеу коферменті)

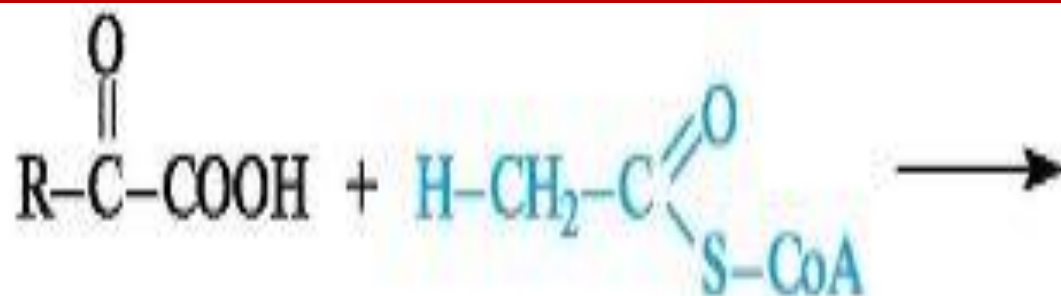
Көмірсулардың метаболизмінде (пируваттың, альфакетоглутараттың декарбоксилденуінде), май қышқылдардың, холестерин, гем, ацетилхолиннің синтезі мен тотығу реакцияларына қатысады. Бөгде заттарды залалсыздандырады, т.б.

CoA-SH- пантотен қышқылымен (B_3) және бетамеркаптоэтиламинмен байланысқан аденилдық нуклеотид.

- Коэнзим А – 1,9 нм, ацилдеу ($\text{CH}_3\text{COO-}$) коферменті;
- Ацетилдеу (ацетил + СоА) – бауыр мен нерв тканьдерінде ацетаткиназа ферментінің көмегімен, АТФ энергиясы есебінен жүреді;
- Коэнзим А пируватдегидрогеназды, α -кетоглутаратдегидрогеназды жүйелердің ұұрамына кіреді; майлардың β -тотығуына қатысады.

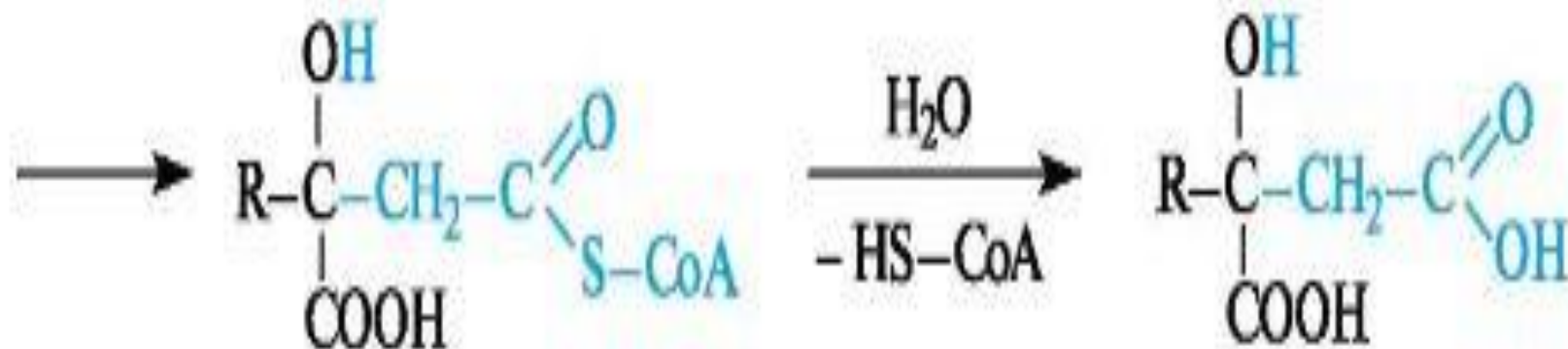
КОФЕРМЕНТ А (CoASH)





α-оксокислота

ацетилкофермент А



продукт
альдольного присоединения

продукт удлинения углеродной
цепи на два атома углерода

Қызметі: карбон қышқылдарының қалдықтарының активтенуі және тасымалдануы.



Сірке қышқылы

активті сірке қышқылы
(ацетил-КоА)

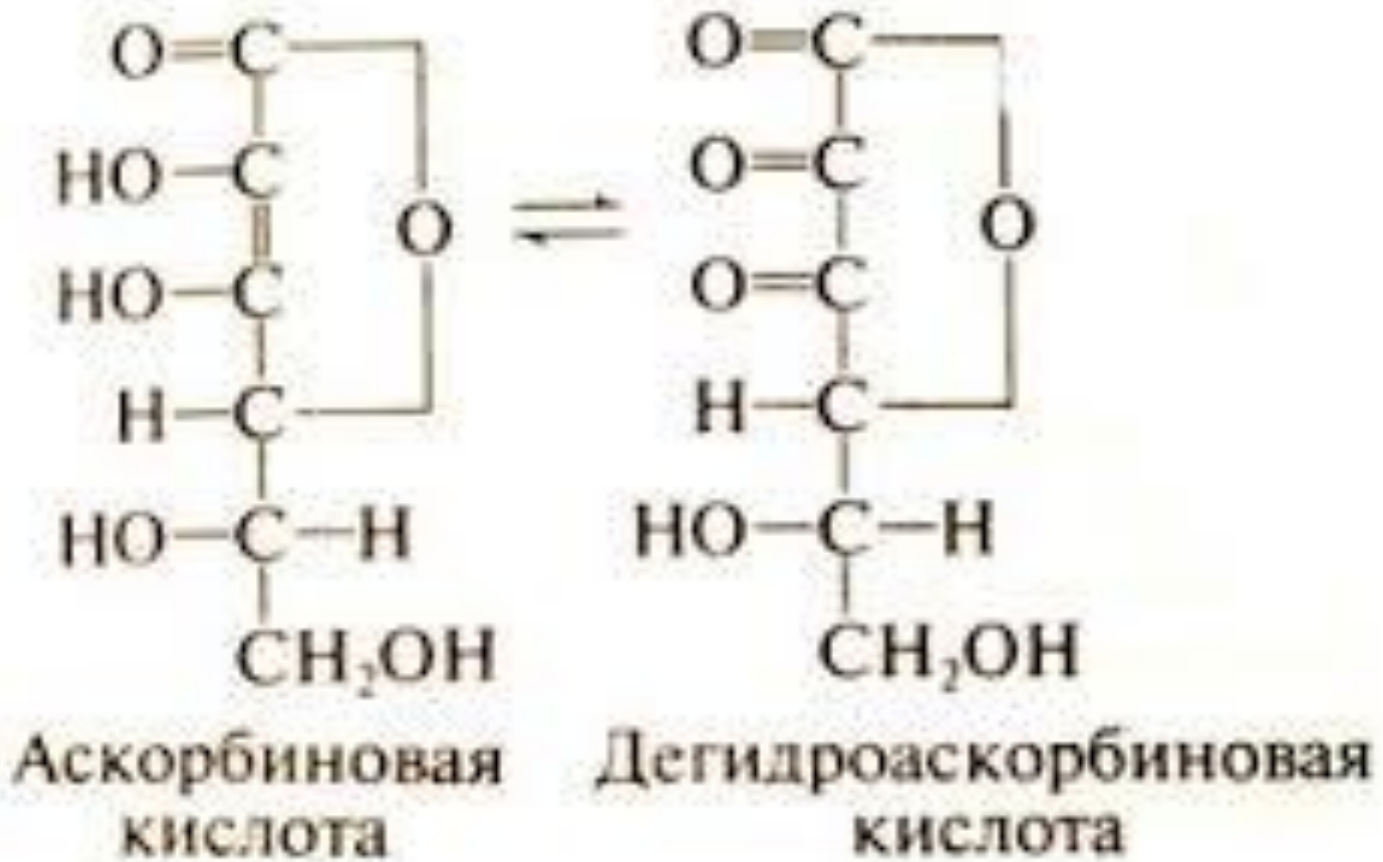
Ферменттердің маңызды коферменттері мен простетикалық топтары

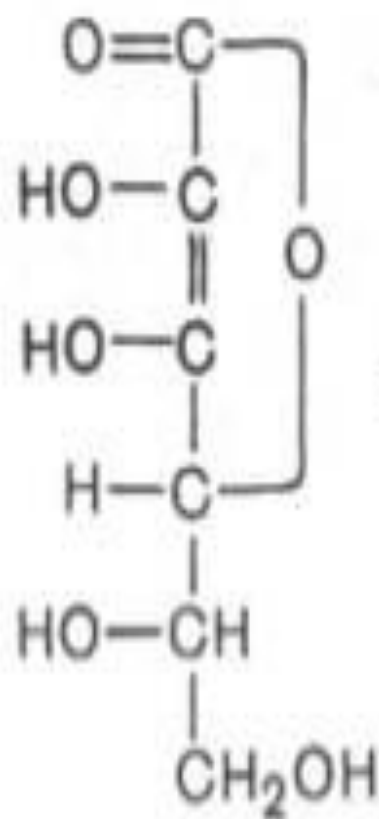
Аты	Витамин	Тасымалданатын топ
Никотинамидадениндинуклеотид (NAD, NADP)	Никотинамид, витамин PP	Сутек атомы, (электрондар)
Флавинмононуклеотид, рибофлавинфосфат (FMN, FAD)	Рибофлавин, витамин B ₂	Сутек атомы, (электрондар)
Коэнзим А (CoA)	Пантотен қышқылы	Ацилды, ацетилды, т.б. топтар

Тетрагидрофоллий қышқылы (ТГФ)	Фолий қышқылы	Метилды, метиленді, формилды немесе форминотоп (бір көміртекті қалдықтар)
Биоцитин	Биотин, витамин Н	Көмір қышқыл газ, (активті CO₂)
Тиаминдифосфат (TDP)	Тиамин, витамин В₁	Альдегидтер мен кетондар
Пиридоксаль-5-фосфат (P5P)	Пиридоксин, витамин В₆	Амино, карбоксилды топтар
Дезоксиаденозил- и (метил)-кобалолин (В₁₂ - коферменты)	Цианкоалолин, витамин В₁₂	Сутек атомы, протондар, электрондар

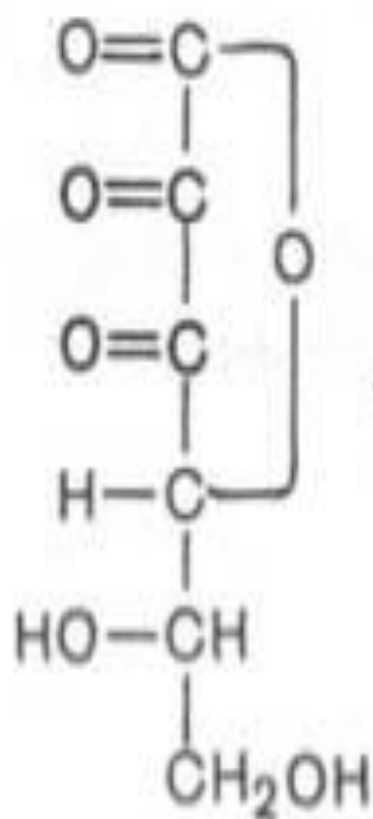
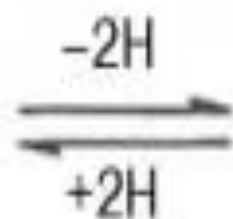
Витамины және туындылары

Аскорбин қышқылы

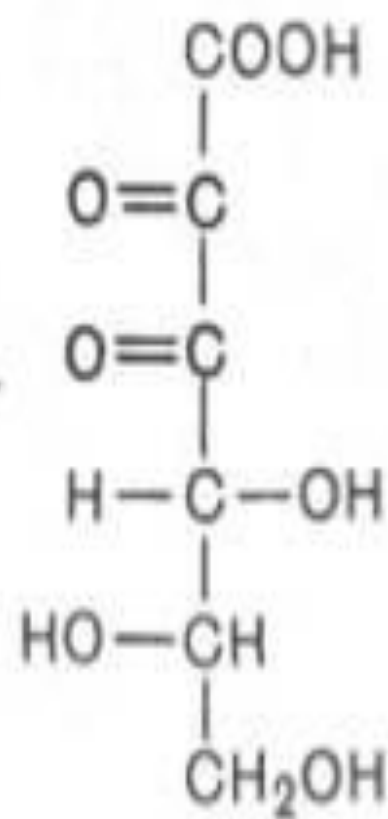
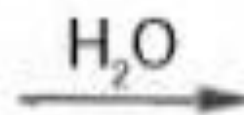




L-аскорбиновая
кислота



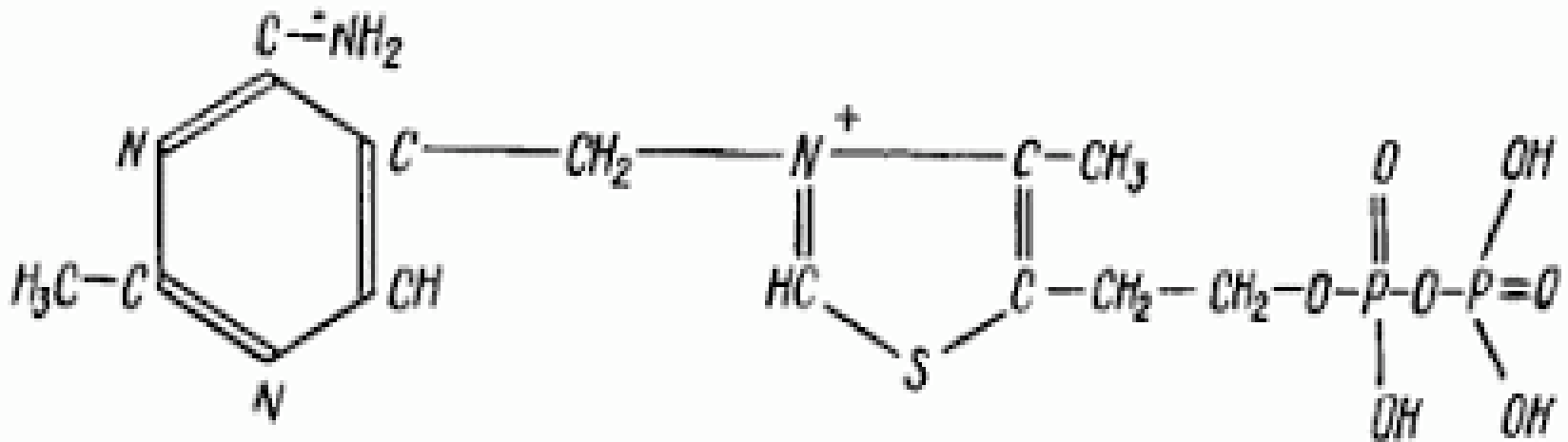
L-дегидроаскорби-
новая кислота



L-дикетогулоновая
кислота

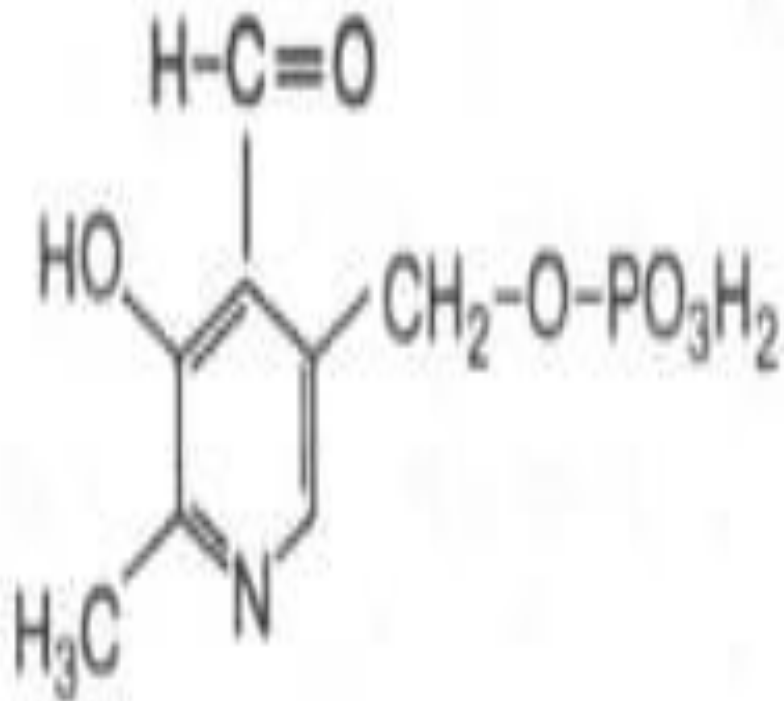
Витаминді коферменттер:

1. **Тиаминдифосфат немесе таминпирофосфат.**
- 2 ядродан тұрады: тиазол + пиримидин циклы.
Транскетолаза ферментінің құрамында пирожүзім, альфакетоглутар қышқылдарының тотыға декарбоксилденуін катализдейді; кетоқанттардан альдоқанттарға **гликоальдегидті топтарды** тасымалдайды.

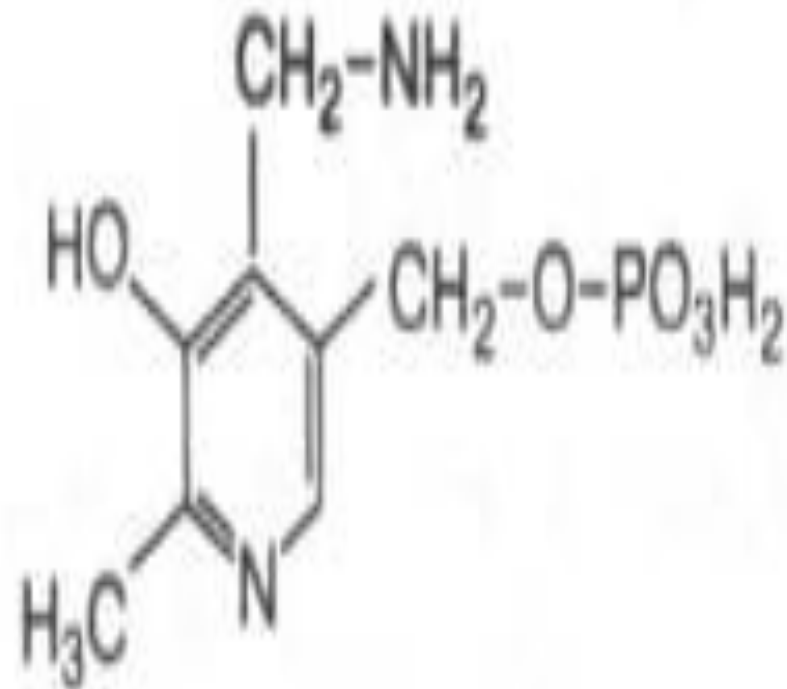


Тиаминпирофосфат (коларбоксилаза)

Пиридоксальфосфат (ПАЛФ),
пиридоксаминфосфат (ПАМФ)



Пиридоксальфосфат



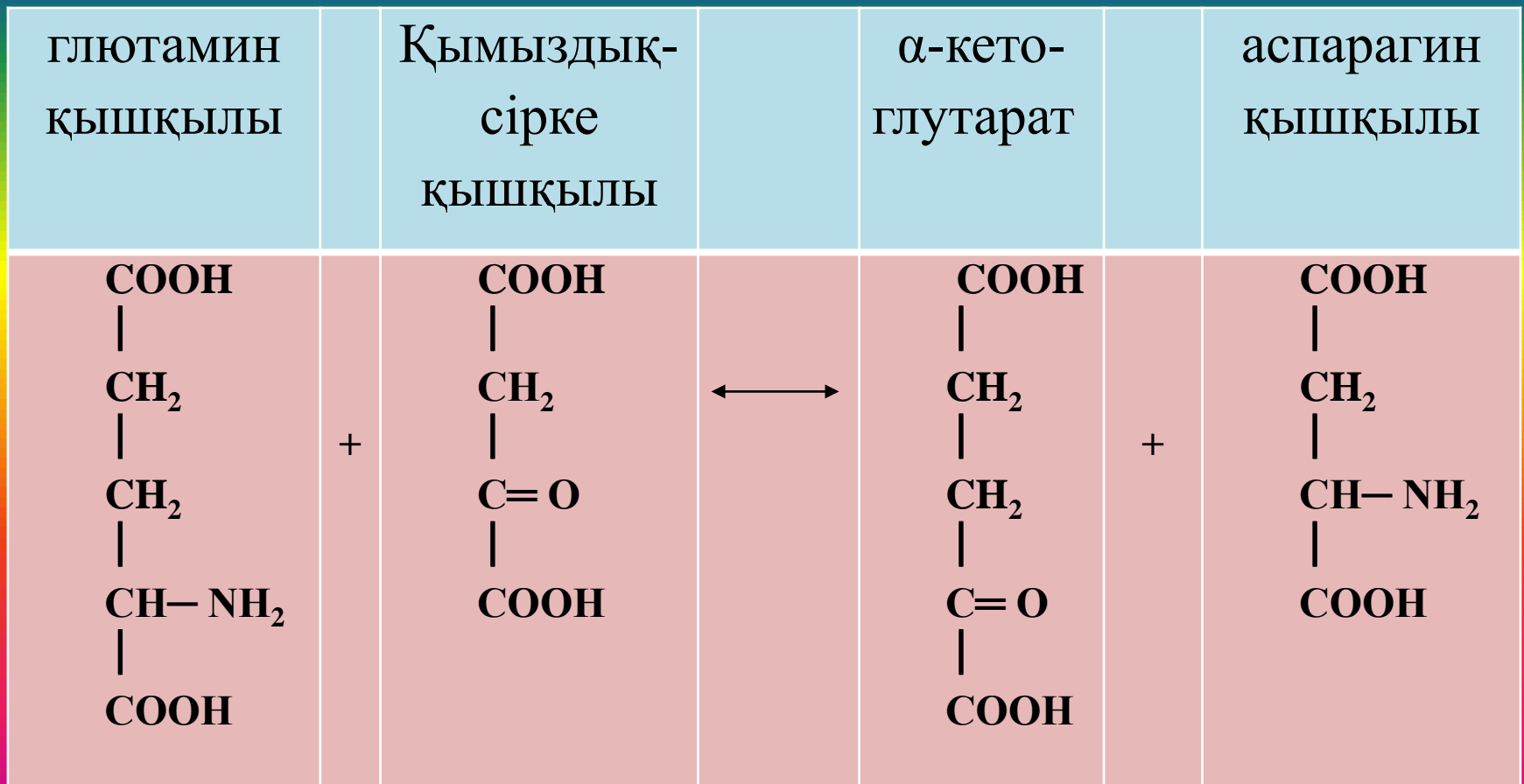
Пиридоксаминфосфат

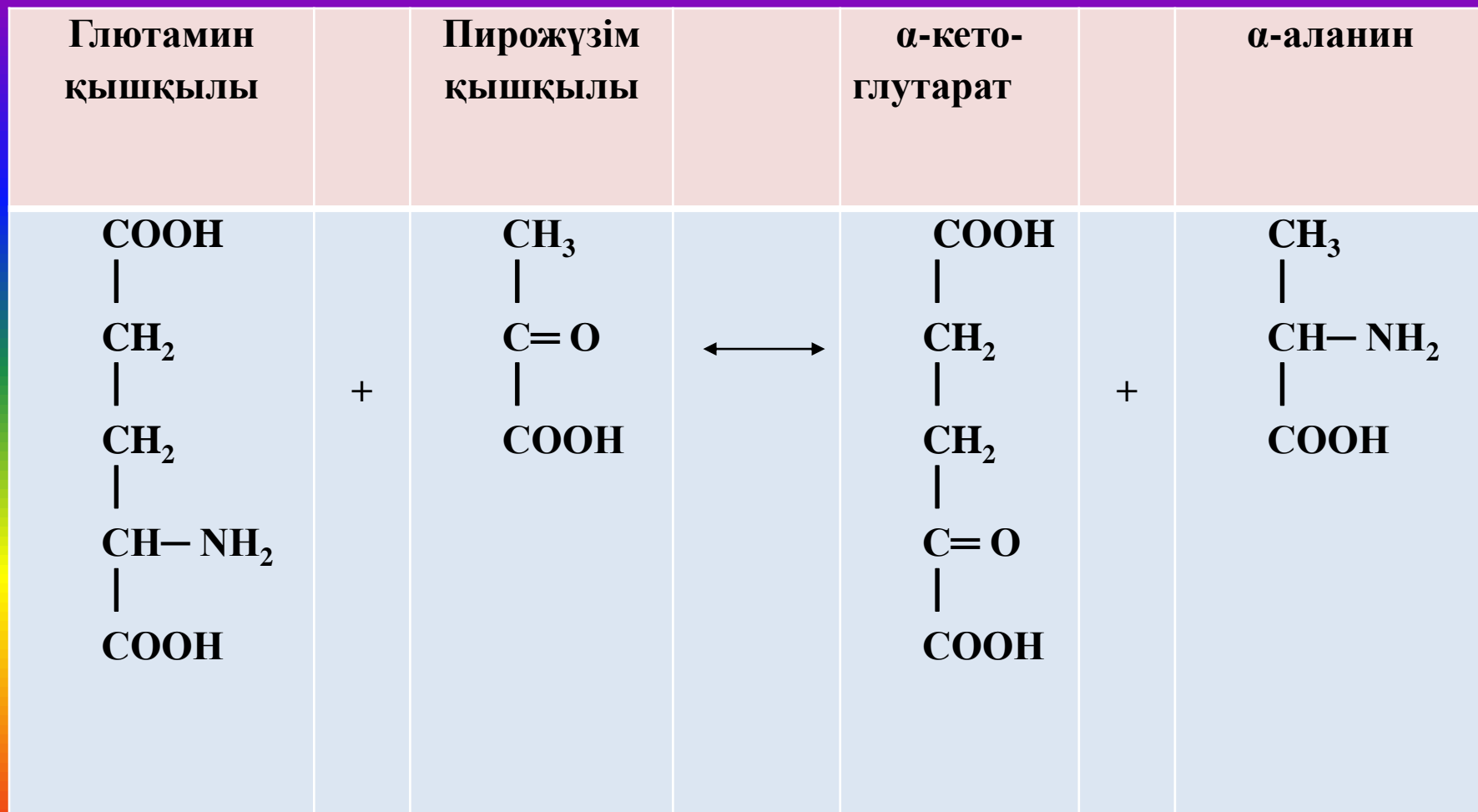
Пиридоксальфосфат пен пиридоксаминфосфат В6 витаминнің туындылары.

ПАЛФ – аминқышқылдарының алмасуына, амин- және CO₂ топтарын тасымалдайды;

- a) *аминотрансферазалар* құрамында қайтааминдеу реакцияларын катализдейді, аминқышқылынан кетоқышқылдарға амин тобын тасымалдайды.
- b) *декарбоксилазалар* құрамында амин қышқылдарының декарбоксильденуіне қатысады, нәтижесінде биогенді аминдер түзіледі;
- c) *δ-амино-левуленсинтетаза* құрамында гемнің синтезіне қатысады;
- d) *Глицин мен сериннің* өзара алмасуына қатысады.

Ферменттік қайта аминдеу реакциясын А. Е. Браунштейн ашты; зат алмасуда бұл реакция аса маңызды рөл атқарады. Аса маңызды 3 реакция бар, олардың біріншісі:



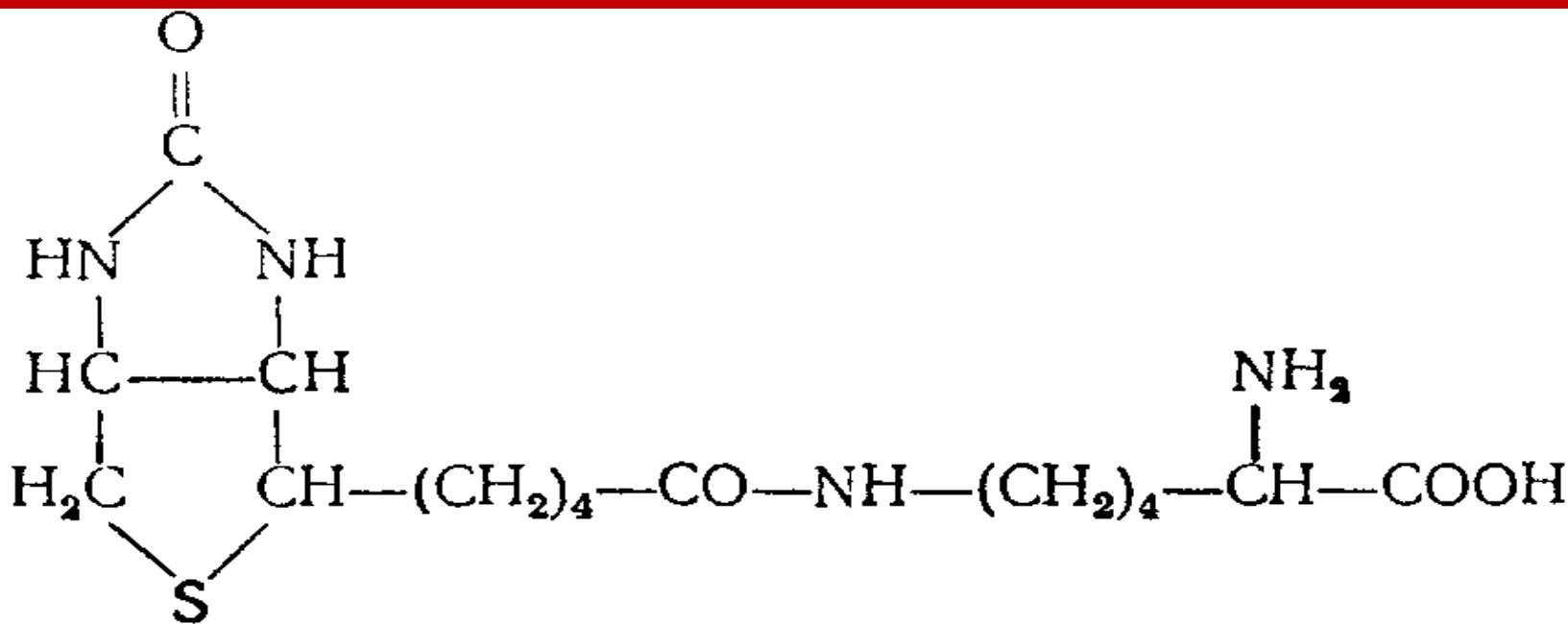


аспарагин қышқылы		пирожүзім қышқылы		Қымыздық-сірке қышқылы		α-аланин
$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array} $	+	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $	↔	$ \begin{array}{c} \text{COOH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{C}=\text{O} \\ \\ \text{COOH} \end{array} $	+	$ \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{COOH} \end{array} $

Синтез, С-С байланыстардың ыдырауы,
изомерлену кофакторлары

Биоцитин (биоцин В₈ + лизин).

Неміс биохимигі Ф. Линен зерттеген.



ε-N-биотинил-лизин

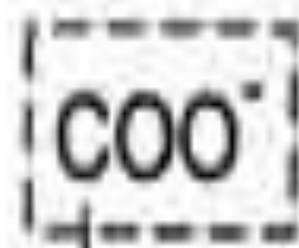
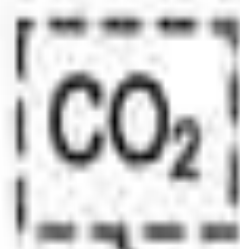
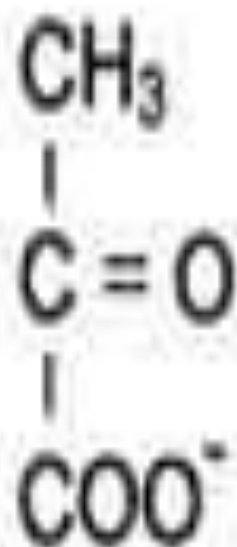
Биоцитин имидазол және тиофен сақиналарынан тұрады.

Карбоксилазалардың құрамына кіреді; CO_2 -ні карбон қышқылдарына қосады.

Қызметтері:

1. АТФ қатысымен жүретін карбоксилдену және декарбоксилдену реакцияларын катализдейді;

Мысалы, пируваттын оксалоацетатқа айналуын; немесе май қышқылдарының синтезінде малонил-КоА-интермедиаттың түзілуі.

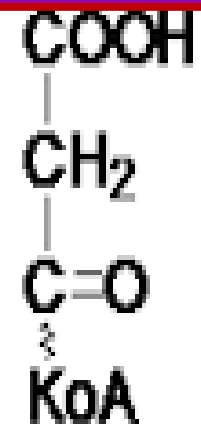


Биотин

Пируваткарбоксилаза

Пируват

Оксалоацетат

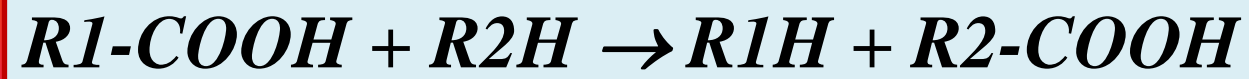


ацетил-КоА

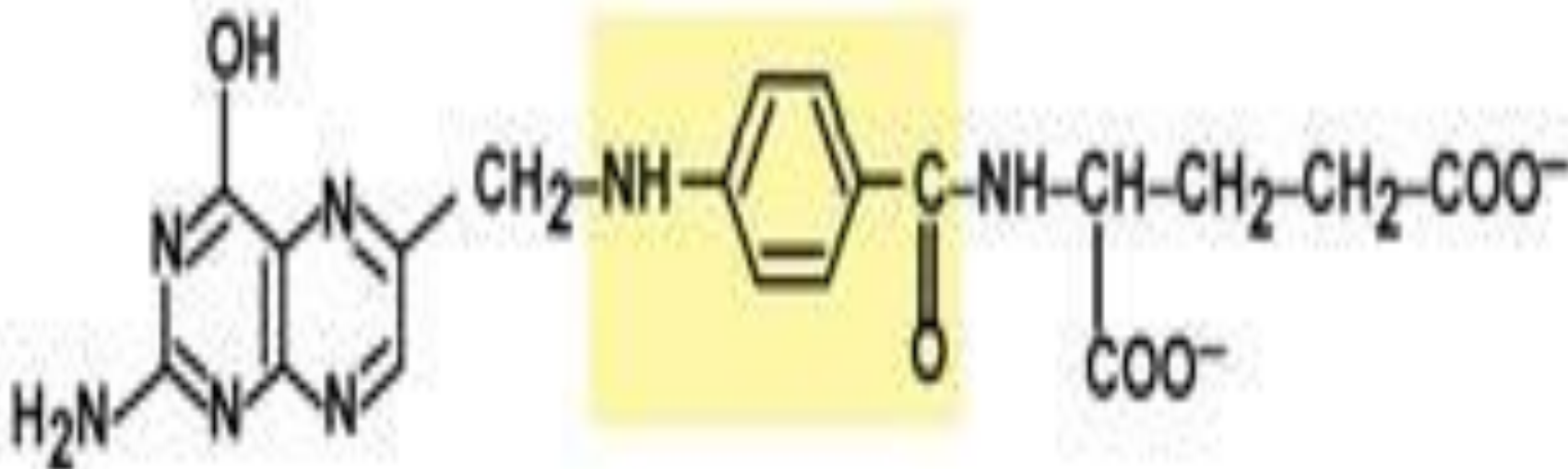
малонил-КоА

2. Биоцитин АТФ-сыз транскарбоксилдену реакцияларына қатысады.

Реакция барысында субстраттар карбоксил топтарын айырбастайды:



Тетрагидрофоллий қышқылы



Птеридин

Парааминобензойная
кислота

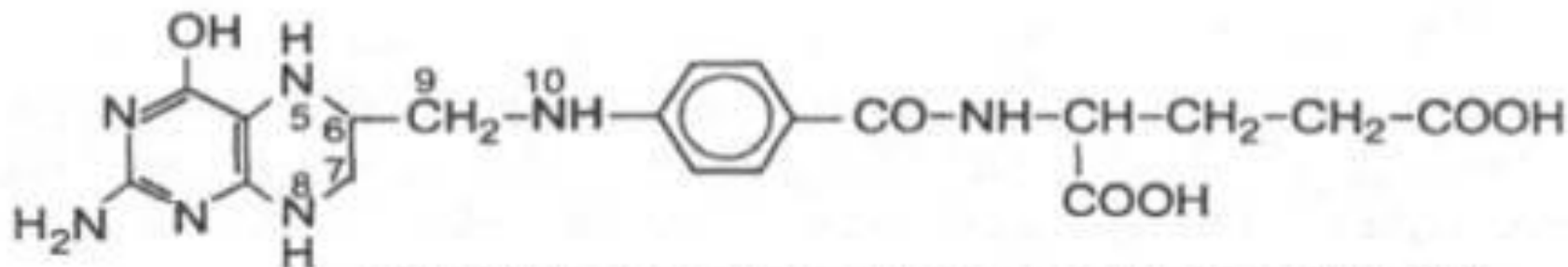
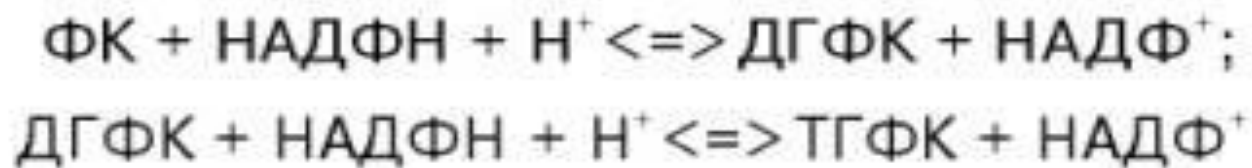
Глутаминовая
кислота

ТГФҚ бар ферменттің қызметі:

1. Метил радикалын ($-\text{CH}_3$) тасымалдайды;
2. Метилкобаламин коферментінің синергисты болып табылады.

Метилкобаламин: метилен ($-\text{CH}_2-$); метинил ($-\text{CH}=\text{N}-$); оксиметил ($-\text{CH}-\text{OH}$); формил ($-\text{COH}$);

Форминоимин ($-\text{CH}=\text{NH}$) радикалдарын тасымалдайды.

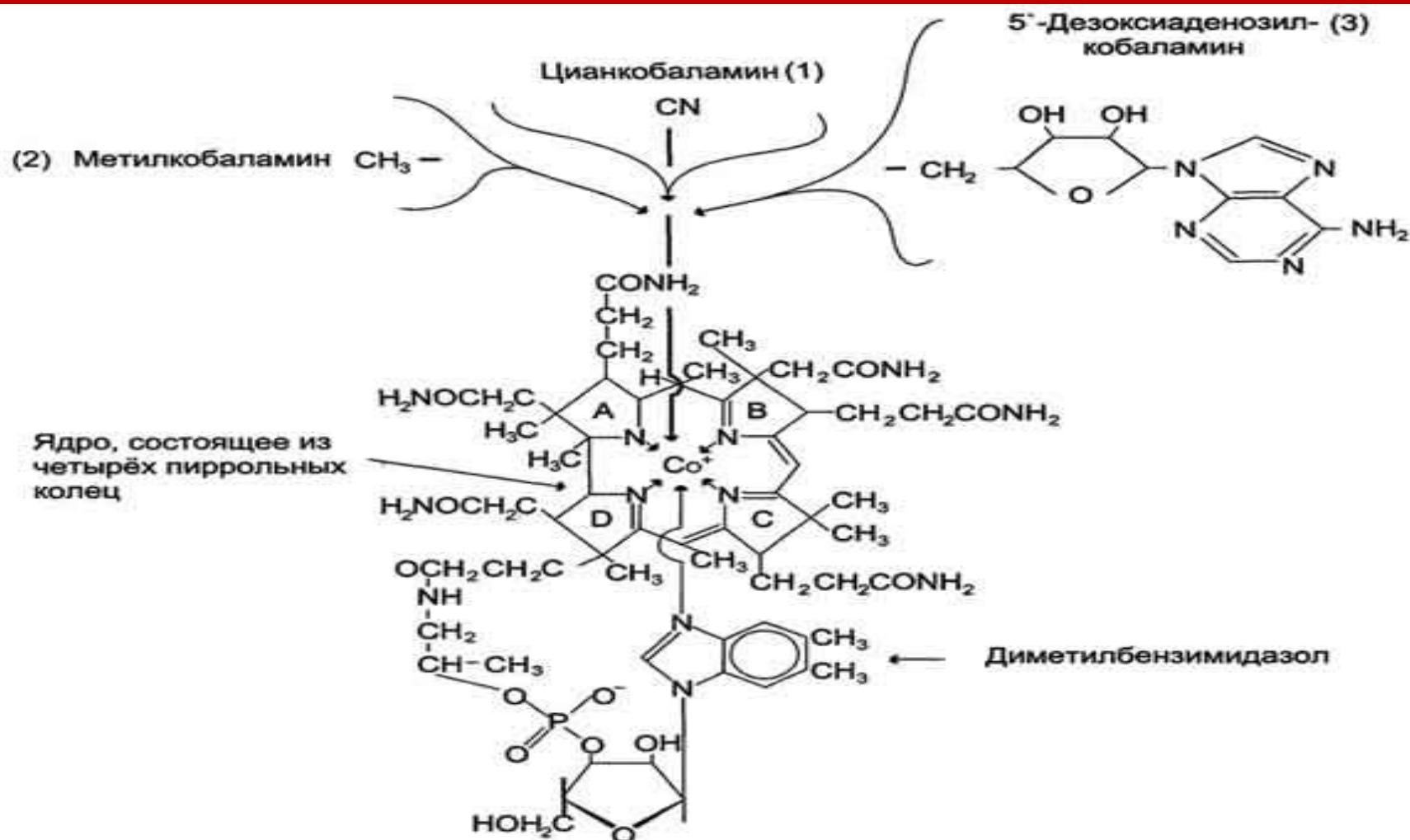


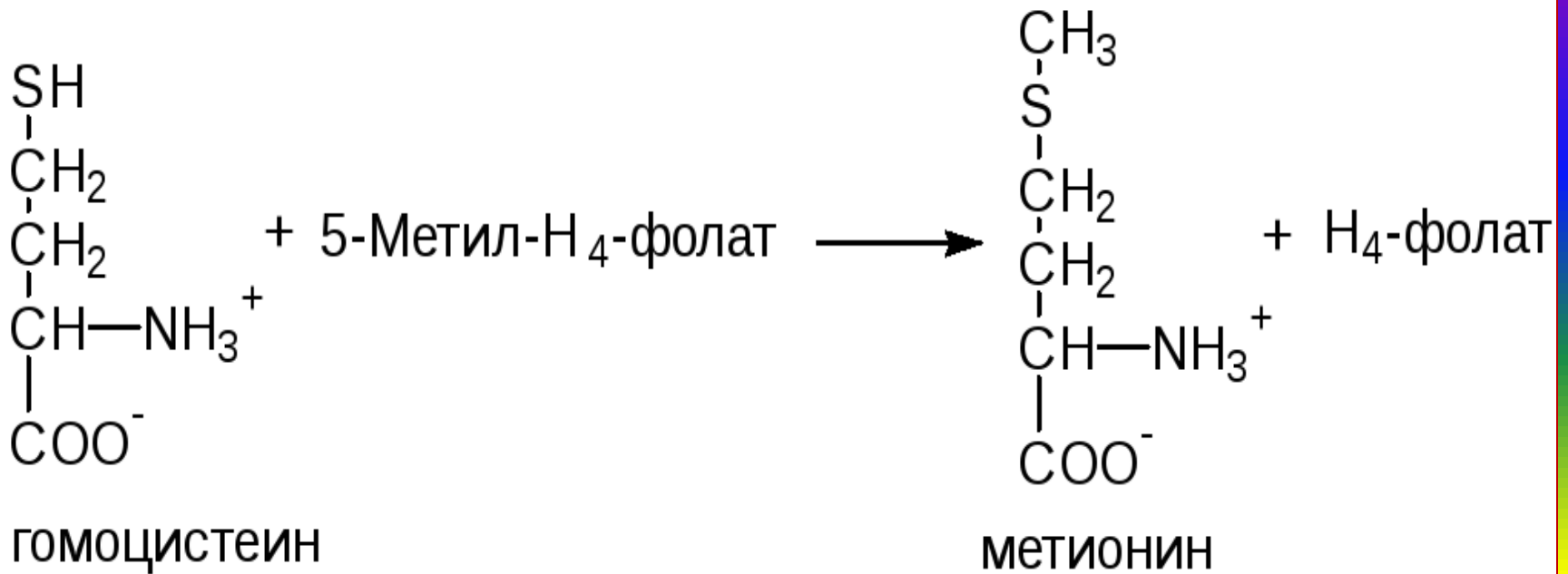
5,6,7,8-Тетрагидрофолиевая кислота (ТГФК)

ТГФК:

1. аминқышқылдарының алмасуына (цистеиннен метиониннің синтезі);
2. Дезоксирибонуклеотидтердің синтезіне;
3. Пурин ядроларының синтезіне ***қатысады.***

Метилкобаламин (В12)

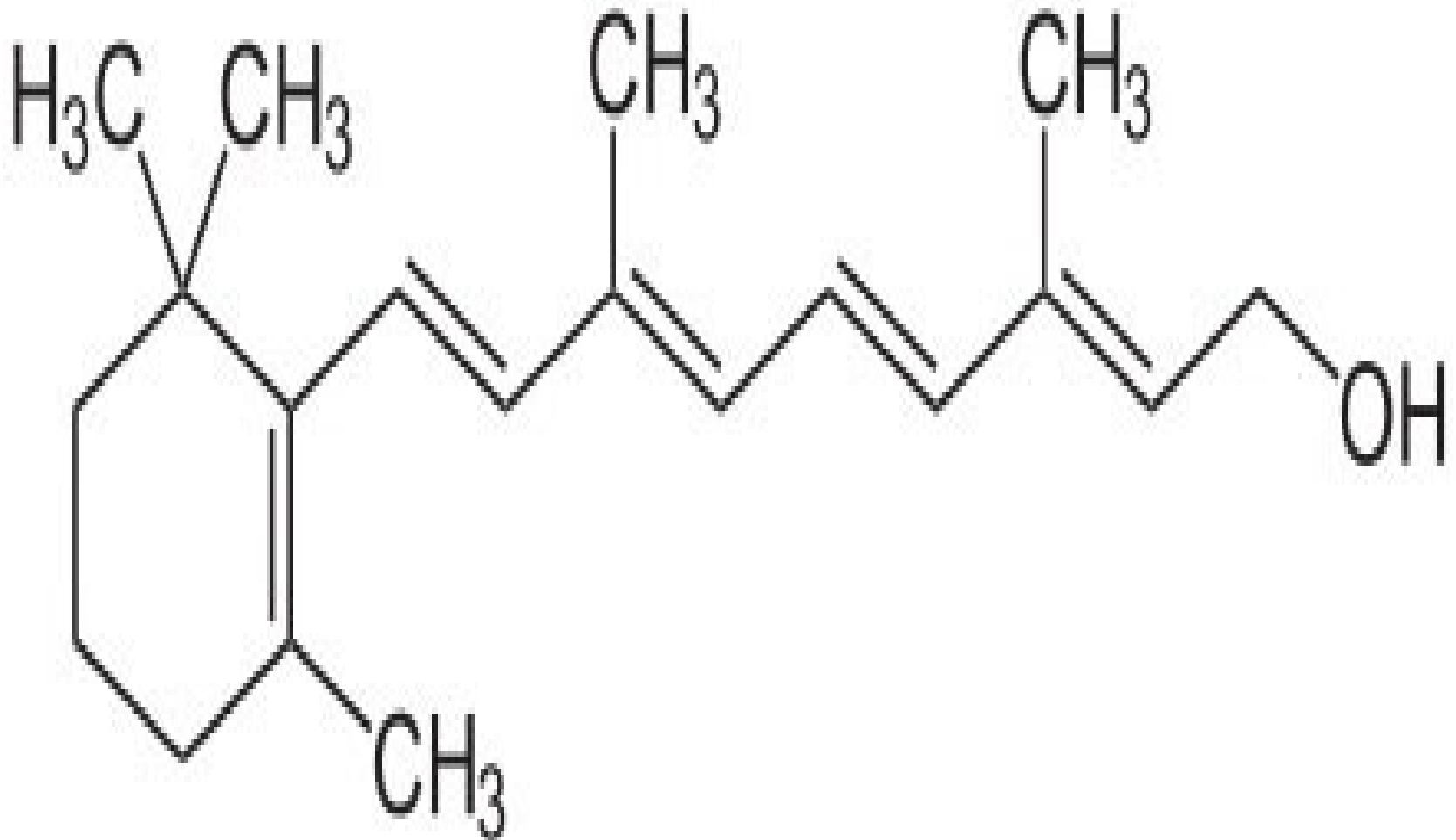




Метилкобаламин гомоцистеинді метионинге айналдырады.

Фермент *гомоцистеин-метилтрансфераза* метил радикалын метилтетрагидрофолаттан гомоцистеинге тасымалдайды.

Ретинол - витамин А

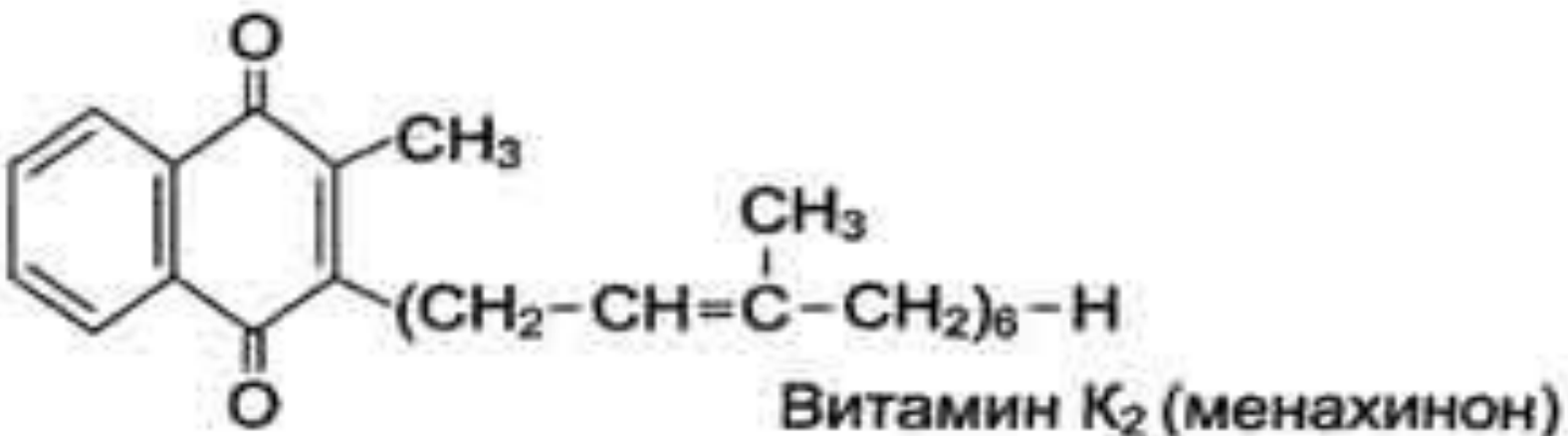
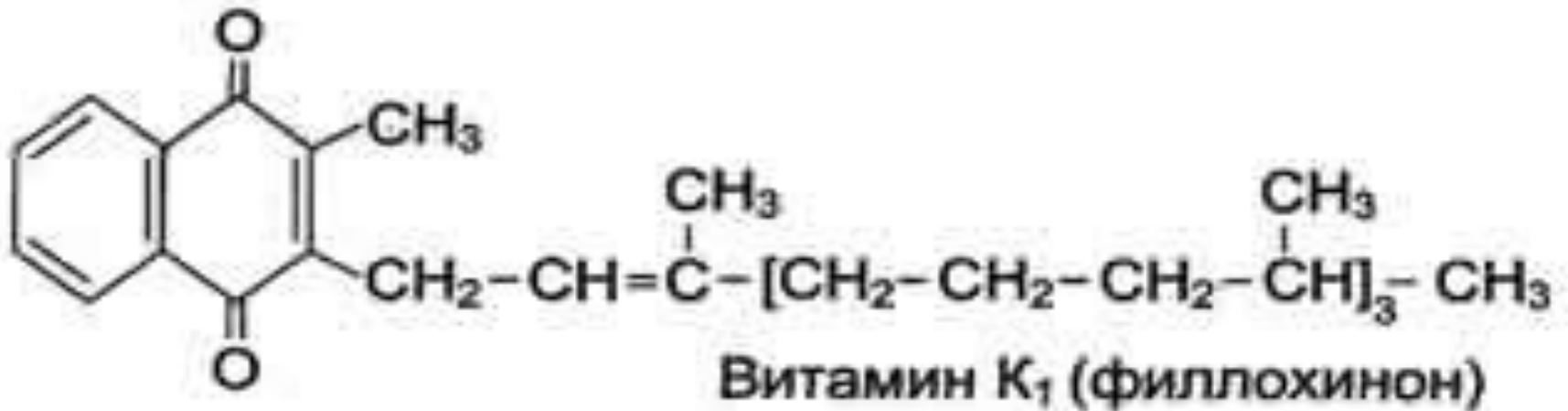


Гликозилтрансфераза ферментінің құрамына кіреді, гликопротеиндердің синтезін катализдейді.

Олигосахаридтерді мембрана арқылы тасымалдайды.

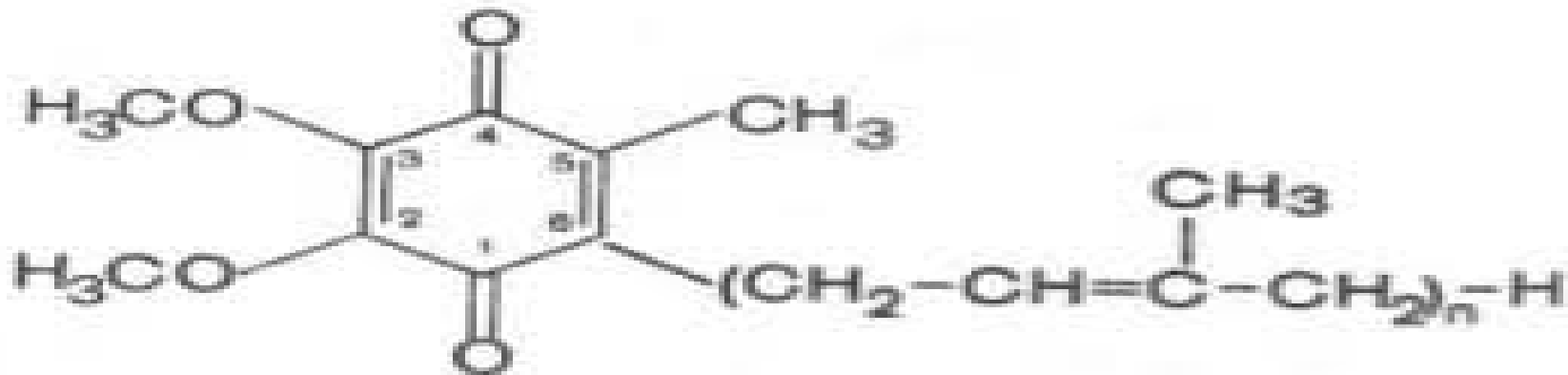
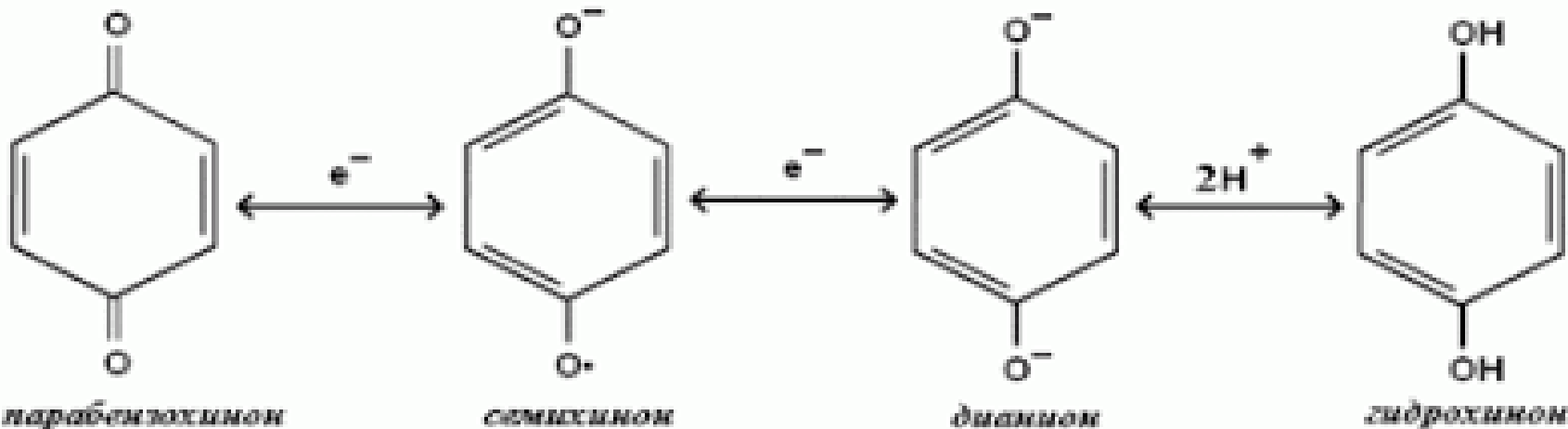
Гликопротеиндер - муциндердің негізі болып табылады, олар сілекейлі қабаттарды қаптайды, антиоксиданттық қасиеті бар, активті радикалдардан мембрананы сақтайды.

Витамин К



- Нафтохинонның туындылары;
- Гамма-глутамилпероксидазалардың кофакторы, протромбинді тромбинге айналдырады.
- Қан ұйыу.
- *Коферменттік қызметі: белоктағы глутамин қышқылдарын карбоксилдеу, глутамин қышқылында қосымша карбоксил тобы пайда болады, белок Ca^{2+} иондарын байластырады, қанның ұйуын қамтамасыз етеді, немесе кальцийдің сүйекте жиналуын қамтамасыз етеді.*

Хиноидты коферменттер

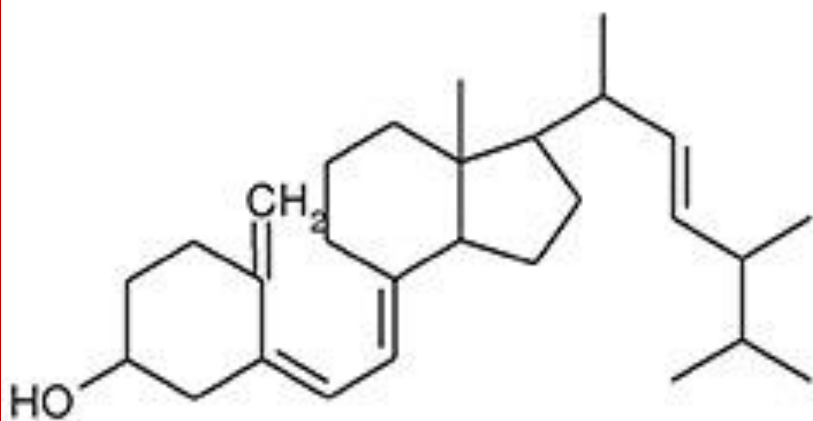


УБИХИНОН

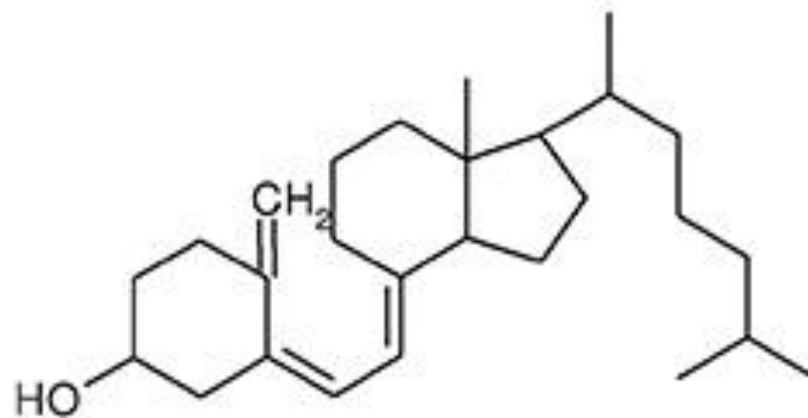
Витамин Е (токоферол)

Май қышқылдарының *десатураза* ферментінің коферменті;

Күшті антиоксиданттық қасиеттері бар.



эргокальциферол
(витамин D₂)



холекальциферол
(витамин D₃)

Токоферол молекуласы бензохинон туындысы мен изопреноидты бүйірлік топтан тұрады.

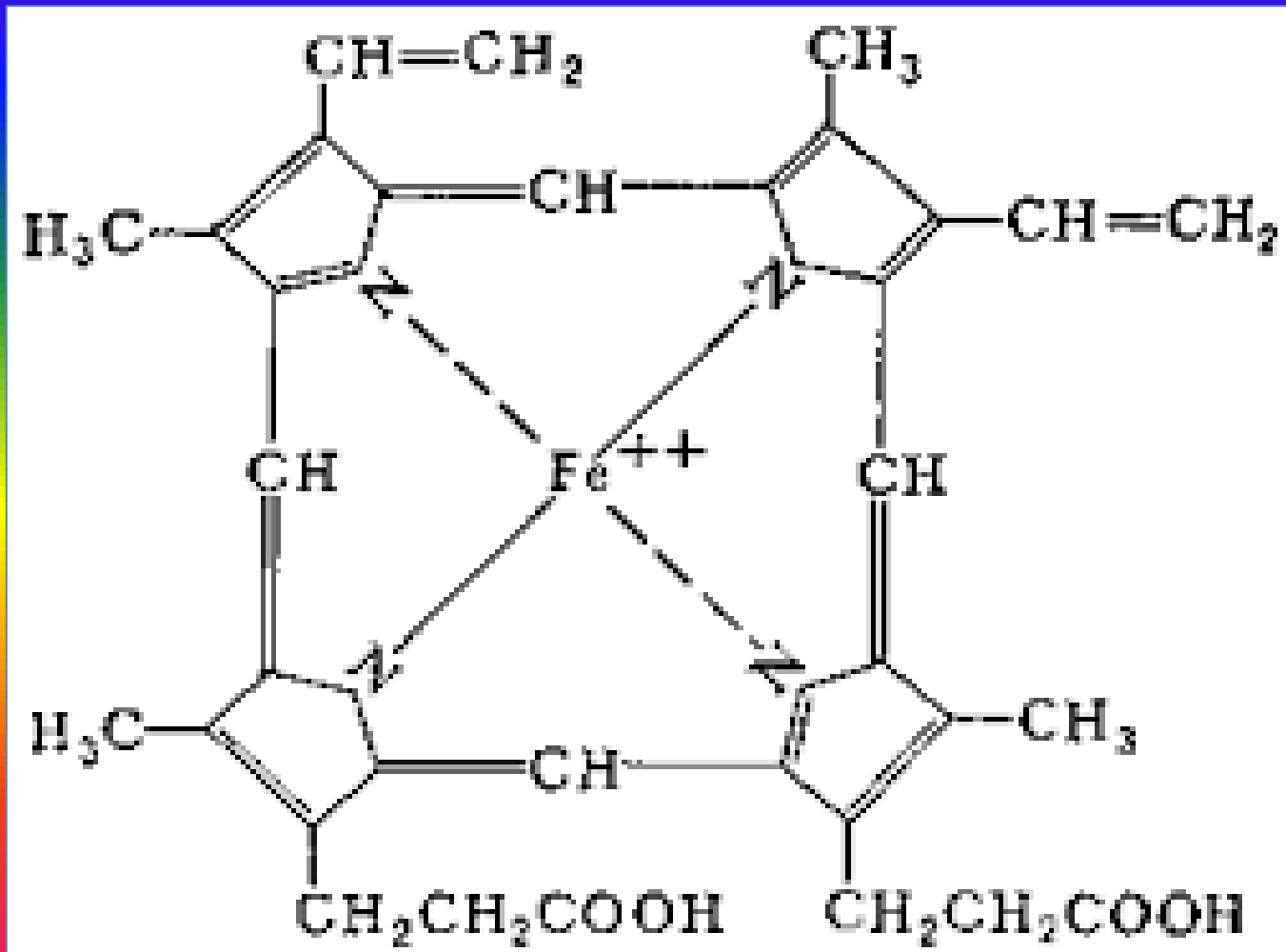
Биохимиялық қызметтері:

- 1. Мембрана құрамында – антиоксиданттық қызмет, бос-радикалды реакциялардан сақтайды;**
- 2. Эмбрион клеткасында бос радикалды реакцияларды шектейді (адамның репродуктивті қызметтерін реттейді) (греч. *tokos* – ұрпақ, *phero* – әкелемін, антистерильді).**
- 3. А витаминін тотығудан қорғайды;**
- 4. Мембрандық фосфолипидтердің қанықпаған май қышқылдарын тотығудан қорғайды, яғни клеткаларды бұзылудан қорғайды.**

Металл иондары бар ферменттер

- Нақты ферменттер (100) – *металлоферменттер* – металл иондары белокпен мықты байланысқан;
- *Металлдармен активтенетін ферменттер* – металл иондары белокпен әлсіз байланысқан;
- Mo, Zn, Cu, Fe, т.б.
- Темір иондары бар – темірпорфириндер, гем, оған каталаза, пероксидаза, цитохромоксидаза, т.б. Жатады.

Гем



Металл иондары бар ферменттер

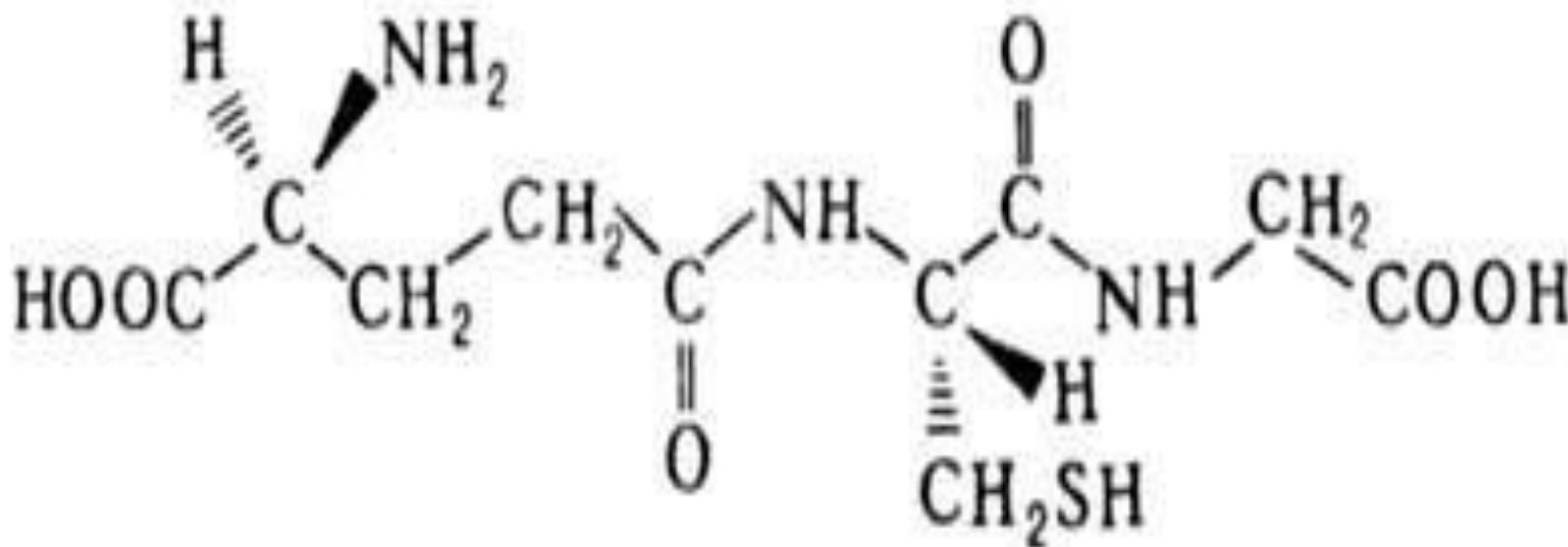
- Мырыш иондары бар ферменттер – карбонгидраза, алкогольдегидрогеназа, карбоксипептидаза А,
- Карбоангидраза көмір қышқылын ыдыратады:



Фермент өсімдіктерде, жануарларда болады, тканьдерде – реакция көмір қышқылының түзулуіне бағытталған, қан арқылы тасымалданады, ал өкпе капиллярларында - CO_2 -ге қарай – өкпе арқылы газ шығады.

Басқа кофакторлар

Глутатион



Изомеразалар құрамына кіреді;

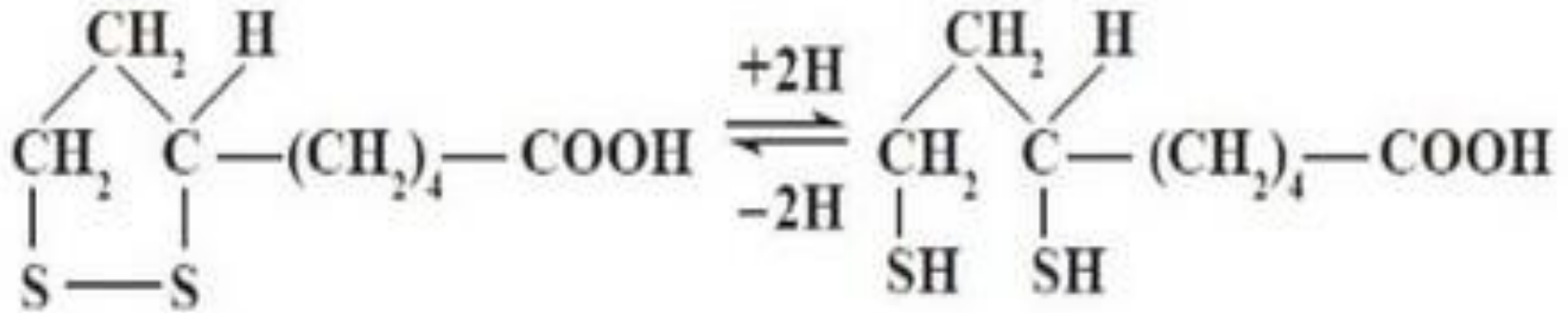
Цис- транс – изомеризация реакцияларын катализдейді;

Формальдегидтің формиатқа тотығуын жүргізеді;

ДДТ-дехлоргидразаның HCl-ды кеседі, детоксикацияны жүргізеді;

Антиоксидант.

Липой қышқылы



Липоевая кислота
(окисленная форма)

Дигигролипоевая кислота
(восстановленная форма)

Липой қышқылы – тотыға α-кетокышқыл-дардын декарбоксильдену реакцияларын катализдейді;
Апоферменттің лизин аминқышқылымен байланысады;