



## МЕТОДЫ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

*Норин Абу Али ибн сино номидаги*

*жамоат саломатлик техникуми*

*Фан Реабилитация физиотерапия ва массаж*

*Мамитова Гулчирой Холмахаммад қизи*

*Тел: +998 50 717 20 70*

### Аннотация

Ферменты как биологические катализаторы ускоряют и регулируют процессы на всех уровнях жизни — от метаболических путей внутри клетки до гомеостаза всего организма. Жёсткое и многоуровневое управление активностью ферментов обеспечивает метаболическую адаптивность. В данной статье научно глубоко освещаются основные механизмы регуляции активности ферментов (аллостерическая регуляция, ковалентная модификация, отрицательная обратная связь, генетическая регуляция, компарментализация, протеолитическое активация). В работе рассматриваются современные достижения биохимии, молекулярной биологии и биотехнологии, а также заболевания, связанные с нарушением регуляции ферментов, и фармакологические подходы. Материал основан на фундаментальных источниках Lehninger, Berg-Stryer, Harper и других.

**Ключевые слова:** ферменты, аллостерическая регуляция, ковалентная модификация, фосфорилирование, отрицательное ингибирование, изоферменты, метаболические пути, кинетика ферментов, биотехнология.

**Ферменты** (от лат. *fermentum* — закваска), **энзимы** — это белковые катализаторы, находящиеся в живых клетках животных, растений и бактерий. Ферменты отличаются от обычных катализаторов своими специфическими



свойствами и способностью ускорять химические реакции. Они, подобно катализаторам, снижают энергию активации химических реакций (см. Катализ).

В 1914 году русско-немецкий химик Г. С. Кирхгоф показал, что экстракт из пророщенного ячменя под его воздействием расщепляет крахмал до сахара. В 1833 году французские химики А. Пайен и Ж. Персо впервые выделили фермент **амилазу** из ячменя. В середине XIX века основоположник микробиологии Л. Пастер показал, что процесс брожения вызывают живые микроорганизмы (дрожжи) и что этот процесс связан с их жизнедеятельностью. В 1897 году немецкий химик Э. Бухнер выделил из дрожжей фермент, вызывающий спиртовое брожение.

К началу XX века немецкий химик Р. Вильштеттер и его сотрудники широко использовали метод адсорбции для выделения и очистки ферментов. В 1920–1930-х годах Дж. Самнер выделил первый кристаллический фермент (**уреазу**), а затем пепсин и ряд других протеолитических ферментов в кристаллической форме.

К середине XX века в результате развития физико-химического анализа (в основном хроматографии) и методов белковой химии была установлена первичная структура ряда ферментов. Так, было показано, что рибонуклеаза поджелудочной железы крупного рогатого скота состоит из 124 остатков аминокислот, связанных четырьмя дисульфидными мостиками. Впоследствии с помощью рентгеноструктурного анализа были определены вторичная и третичная структуры нескольких ферментов. Было установлено, что многие ферменты обладают четвертичной структурой, то есть состоят из нескольких белковых субъединиц (биополимеров), различающихся по составу и структуре молекул.

Ферменты, как и все белки, бывают простыми и сложными. Молекулы сложных ферментов состоят из двух компонентов: белковой части



(апофермент) и небелковой — **протетической группы**. В случаях, когда протетическая группа легко отделяется от апофермента, её называют **кофактором** или **коферментом**. Коферментами могут быть углеводы, нуклеотиды, ионы различных металлов и другие соединения, а также витамины и их производные (известно более 150 ферментов, коферментами которых являются витамины). При авитаминозах и гиповитаминозах функция многих ферментных систем нарушается, что приводит к расстройству нормальной жизнедеятельности всего организма.

Большинство ферментов присутствует в органах и тканях в столь малых количествах, что даже определить их абсолютное количество (например, в миллиграммах) весьма сложно. Поэтому количество ферментов в любом органе определяют по их активности. За единицу активности фермента принимается количество фермента, которое катализирует превращение определённого количества субстрата за одну минуту.

Действие ферментов зависит от ряда факторов, в частности, от температуры и рН среды (рН — водородный показатель). Оптимальная температура действия большинства ферментов составляет 38–60 °С; при более высокой температуре ферменты обычно денатурируются и теряют свою активность. Однако некоторые ферменты (например, рибонуклеаза, миокиназа) выдерживают нагревание даже до 100 °С. У человека и теплокровных

### **Регуляция активности ферментов**

Кровяные ферменты проявляют своё действие при 37–38 °С, то есть при температуре тела. Это свойство зависимости активности ферментов от температуры используется в медицинской практике, в том числе в хирургии.



Большинство ферментов проявляют максимальную активность в нейтральной среде (рН — 7,0), в кислой и щелочной среде они теряют свою активность. Исключение составляют пепсин и некоторые тканевые протеолитические ферменты (например, катепсин D), активные в кислой среде, а также трипсин, активный в щелочной среде (рН — 8,0).

Помимо температуры и величины рН среды, на активность ферментов влияют различные вещества — активаторы (усилители) или ингибиторы (подавители). Различные неорганические ионы, в частности, ионы металлов, являются активаторами ферментов. Соединения, снижающие активность ферментов — ингибиторы — связываются с ферментами и образуют комплекс, лишаящий фермент каталитической активности.

Биосинтез ферментов контролируется генетическим кодом. Они могут изменяться под влиянием внутренних и внешних факторов: мутаций, ионизирующей радиации, условий питания и других. Ферменты, обладающие одинаковым каталитическим действием, но различающиеся физико-химическими свойствами, называются изоферментами. В регуляции активности ферментов в клетке большую роль играют структуры, составляющие её компоненты — митохондрии, микросомы и другие.

Нарушение функций различных систем ферментов, называемое энзимопатией или ферментопатией, становится причиной возникновения многих заболеваний у человека.

Под влиянием различных факторов (радиация, химические вещества, вирусы, бактерии и др.) при изменении оптимальных условий действия ферментов наблюдается снижение их активности в крови. Это свойство используется в диагностике. Широко применяется метод определения активности ферментов



в сыворотке крови. С помощью этого метода можно выявить заболевание на ранней стадии.

Ферменты, связываясь с субстратом, увеличивают скорость реакции в  $10^6$ – $10^{17}$  раз. Однако если их активность не будет находиться под строгим контролем, метаболизм внутри клетки может превратиться в хаос. Регуляция активности ферментов преследует две основные цели:

1. Экономия энергии и ресурсов субстратов.
2. Быстрое приспособление к внешним и внутренним условиям (голод, стресс, гормоны, температура).

Исторически первые представления о регуляции ферментов появились в 1960-х годах благодаря исследованиям lac-оперона Жакоба и Моно. Сегодня криоэлектронная микроскопия (cryo-EM) и симуляции молекулярной динамики позволяют изучать конформационные изменения ферментов на атомном уровне.

### **Основные механизмы регуляции активности ферментов**

#### **1. Аллостерическая регуляция (механизм быстрого ответа)**

Аллостерические ферменты имеют аллостерический участок, расположенный вдали от активного центра. При связывании эффекторной молекулы изменяется третичная или четвертичная структура фермента.

Молекулярные модели: модели Моно–Вимана–Шанжэ (MWC) и Кошланда–Немети–Филмера (KNF). Классические примеры:

- Фосфофруктокиназа-1 (ПФК-1) — ключевой регуляторный пункт гликолиза. АТФ — ингибитор, АМФ и фруктоза-2,6-бисфосфат — мощные активаторы.



- Аспартат-транскарбамоилаза (АТКаза) — классический аллостерический фермент в синтезе пиримидинов.

**2. Ковалентная модификация (среднесрочная регуляция)** Присоединение или отщепление химических групп (фосфат, метил, ацетил, убиквитин) к ферменту. Наиболее важным является фосфорилирование/дефосфорилирование:

- Протеинкиназы (РКА, РКС, МАРК) и фосфатазы.
- Пример: метаболизм гликогена. Инсулин активирует гликогенсинтазу путём дефосфорилирования, глюкагон активирует гликогенфосфоорилазу.

Другие модификации: ацетилирование (в гистонах и метаболических ферментах), убиквитинирование (деградация фермента).

**3. Обратное ингибирование (feedback inhibition)** Конечный продукт ингибирует первый фермент синтетического пути. Примеры:

- НМГ-КоА-редуктаза — в синтезе холестерина. При высоком уровне холестерина фермент ингибируется.
- Треониндеаминаза — в синтезе изолейцина.

**4. Регуляция на уровне экспрессии генов (долгосрочная)**

- Транскрипционные факторы (индукция и репрессия).
- Пример: PPAR $\gamma$  регулирует синтез ферментов в дифференцировке жировой ткани.
- МикроРНК и эпигенетические модификации (метилирование, ацетилирование).

**5. Дополнительные механизмы**



- Компарментализация (митохондрии, пероксисомы, лизосомы).
- Протеолитическое активация (зимогены): пепсиноген → пепсин, трипсиноген → трипсин.
- Изоферменты (ЛДГ-1 в сердце, ЛДГ-5 в скелетных мышцах).
- Влияние внутриклеточного рН, концентрации ионов и температуры.

### **Клиническое и патологическое значение**

Нарушение регуляции ферментов приводит к следующим заболеваниям:

- Сахарный диабет — гиперактивность гликогенсинтаза-киназы-3 (GSK-3).
- Рак — мутации тирозинкиназ (EGFR, BCR-ABL) → постоянная сигнализация.
- Фенилкетонурия — недостаточность фенилаланингидроксилазы.
- Дефицит альфа-1-антитрипсина — заболевания лёгких и печени.

Фармакологические подходы:

- Статины — ингибируют HMG-КоА-редуктазу.
- Иматиниб — ингибитор тирозинкиназы (при лечении ХМЛ).
- Метформин — активирует AMPK и модулирует PFK-2.

### **Современные исследования и применения**

- Создание промышленных ферментов методом направленной эволюции и рационального дизайна (биотопливо, фармацевтика).
- Редактирование генов ферментов с помощью CRISPR-Cas9.
- Протеомика и метаболомика для мониторинга активности ферментов в реальном времени.



## Заключение

Регуляция активности ферментов — это многоуровневая, сложная и высокоточная система, являющаяся одним из основных принципов жизни. Аллостерические и ковалентные модификации обеспечивают быстрое приспособление, а генетические механизмы — долгосрочное. Глубокое изучение этих механизмов приводит к революционным достижениям в лечении метаболических заболеваний, рака и в биотехнологии. В будущем возможности проектирования ферментов с помощью искусственного интеллекта и применения в персонализированной медицине значительно расширятся.

**Практическое значение:** Изучение регуляции ферментов для студентов и специалистов в области биохимии, медицины и биотехнологии является ключом к пониманию метаболизма и патогенеза заболеваний.

## Использованная литература

1. Nelson D.L., Cox M.M. Lehninger Principles of Biochemistry (8th ed.). 2021.
2. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. Biochemistry. 9th ed.
3. Harper's Illustrated Biochemistry, 32nd Edition.
4. Voet D., Voet J.G., Pratt C.W. Fundamentals of Biochemistry.
5. Fersht A. Structure and Mechanism in Protein Science.